



HAL
open science

La prévalence des maladies cardiovasculaires sévères nécessitant une hospitalisation chez les patients hospitalisés pour schizophrénie ou trouble psychotique en France

Jean-Christophe Marche

► **To cite this version:**

Jean-Christophe Marche. La prévalence des maladies cardiovasculaires sévères nécessitant une hospitalisation chez les patients hospitalisés pour schizophrénie ou trouble psychotique en France. Médecine humaine et pathologie. 2020. hal-03298071

HAL Id: hal-03298071

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298071>

Submitted on 23 Jul 2021

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Jean-Christophe MARCHE

le 15 Juin 2020

LA PREVALENCE DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES SEVERES
NECESSITANT UNE HOSPITALISATION CHEZ LES PATIENTS HOSPITALISES
POUR SCHIZOPHRENIE OU TROUBLE PSYCHOTIQUE EN FRANCE

Membres du jury :

M. Raymund SCHWAN	Professeur	Président
M. Vincent LAPREVOTE	Professeur	Juge
M. Nicolas JAY	Professeur	Juge
Mme Daniela DOBRE	Docteur en Médecine	Juge et Directrice de thèse



Président de l'Université de Lorraine
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Nicolas GAMBIER
Deuxième cycle : Dr Antoine KIMMOUN
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI
Etudiant : Mme Audrey MOUGEL

Chargés de mission

Docimologie : Dr Jacques JONAS
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Pr Mathias POUSSEL
Relations internationales : Pr Jacques HUBERT

Présidente du Conseil de la Pédagogie : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - François GUILLEMIN - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

2^e sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

3^e sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Guillaume VOGIN

3^e sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER
Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^e sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (*Urologie*)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie*)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3^e sous-section : (*Médecine générale*)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2° sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3° sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2° sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3° sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2° sous-section : (Histologie, embryologie, et cytogénétique)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2° sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Héléne JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2° sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE
Docteur Arnaud FLORENTIN (stagiaire)

2° sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3° sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

2° sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE

3° sous-section : (*Immunologie*)

Docteure Alice AARNINK (stagiaire)

4° sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1° sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Docteur Philippe GUERCI

2° sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3° sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2° sous-section : (*Neurochirurgie*)

Docteur Fabien RECH (stagiaire)

3° sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Docteur Thomas SCHWITZER (stagiaire)

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4° sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)

Docteure Nicla SETTEMBRE

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Anthony LOPEZ

2° sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Docteur Cyril PERRENOT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

3° sous-section : (*Médecine générale*)

Docteure Kénora CHAU (stagiaire)

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4° sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*)

Docteure Éva FEIGERLOVA

5° sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Mikaël AGOPIANTZ (stagiaire)

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996) *Université de Pennsylvanie (U.S.A)*
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

Remerciements

A Monsieur le Professeur Raymund SCHWAN

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier en Psychiatrie Adultes,

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse. Merci pour vos enseignements et conseils dispensés tout au long de ce cursus.

A Monsieur le Professeur Vincent LAPREVOTE

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier en Psychiatrie Adultes,

Merci d'avoir accepté d'examiner ce travail, merci de votre dynamisme et de votre enthousiasme distillé tout au long de ce cursus. Merci également pour les sessions de simulation médicale au CUESim qui resteront riches en souvenirs.

A Monsieur le Professeur Nicolas JAY

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier en Santé Publique,

Merci d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse d'une manière aussi spontanée et bienveillante.

A Madame le Docteur Daniela DOBRE

Docteur en Santé Publique,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de diriger ce travail de thèse. Merci pour votre soutien et votre encadrement à la fois professionnel et bienveillant. Merci pour votre disponibilité sans faille et nos échanges réguliers.

A ma famille,

A mes parents sans lesquels rien de tout cela n'aurait été possible. Merci pour ces valeurs que vous m'avez transmises. Merci de votre soutien sans faille durant toutes ces années.

A mon frère qui a su rester présent et attentif malgré la distance qui nous sépare.

A ma grand-mère en mémoire de sa foi et son amour éternel.

A Gribouille en mémoire de nos moments complices qui m'ont accompagné vers la vie adulte.

A Tricky qui reste indéfectible.

A mes amis,

A Remy et Guillaume qui me supportent depuis trop longtemps.

A Vincent, complice depuis maintenant 15 ans.

A Louis et Rémy qui m'ont permis de m'évader à de maintes reprises.

A Victor, Edgar et Christophe, compagnons de baignade en P1.

A Baptiste et Ophélie qui m'ont fait découvrir les noms hispaniques des neuroleptiques.

A Mélanie, Valérienne et Vincent qui m'ont appris qu'on triomphait toujours de l'adversité.

A mes co-internes pour les bons moments passés ensemble.

A tout ceux que j'oublie, parce qu'en vrai je ne vous oublie pas.

A mes collègues,

A l'ensemble de l'équipe de l'unité Séraphine qui m'a permis de découvrir les grandes capacités d'adaptation des patients.

A l'ensemble de l'équipe du CMP Enfants et Adolescents de Sarrebourg qui m'a permis de m'ouvrir à un pan de la psychiatrie que j'avais choisi d'ignorer jusqu'alors.

A l'ensemble de l'équipe de l'UHSA qui m'a fait découvrir avec passion la particularité des soins en milieu pénitencier.

A l'ensemble de l'équipe de la Maison des Addictions de Nancy qui a accepté de me former à l'addictologie.

Serment d'Hippocrate

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Table des matières

Remerciements	8
Serment d’Hippocrate	14
Table des matières	15
1. Introduction.....	16
1.1. Définitions des maladies psychiatriques étudiées	16
1.1.1. Schizophrénie	17
1.1.2. Trouble schizotypique	18
1.1.3. Troubles délirants persistants	18
1.1.4. Troubles psychotiques aigus et transitoires.....	19
1.1.5. Troubles schizo-affectifs	19
1.1.6. Troubles psychotiques non organiques	20
1.1.7. Psychose non organique	20
1.2. Les maladies cardiovasculaires évaluées.....	21
1.2.1. Infarctus du myocarde	22
1.2.2. Accident vasculaire cérébral	22
1.2.3. Insuffisance cardiaque	23
1.2.4. Maladie coronarienne	24
1.2.5. Maladie artérielle périphérique	24
1.3. Les facteurs de risques étudiés	25
1.3.1. Hypertension artérielle	25
1.3.2. Obésité.....	25
1.3.3. Diabète sucré	26
1.4. Contexte de l’étude	27
1.5. Résumé de l’étude	29
2. Article	31
Abstract.....	32
Introduction	33
Methods	34
Results	35
Discussion.....	38
References	42
Tables	46
3. Discussion et perspectives	51
3.1. Analyse des résultats	51
3.2. Analyse de la littérature	55
3.3. Perspectives	58
3.4. Conclusion	60
Bibliographie.....	62
RÉSUMÉ DE LA THÈSE.....	69

1. Introduction

Nous étudions dans cette thèse la prévalence des maladies cardiovasculaires sévères ainsi que des facteurs de risques cardiovasculaires associés chez les patients présentant un trouble psychotique tel que la schizophrénie.

La première partie de ce travail s'intéresse à rappeler quelques définitions sur les différentes maladies étudiées ainsi qu'à donner des éléments de contexte historique et l'état actuel des connaissances scientifiques sur ce sujet.

La seconde partie de cette thèse présente une étude épidémiologique en cours de publication sur ce sujet.

Dans une dernière partie, les résultats de l'étude sont discutés et mis en perspective tant avec la littérature actuelle qu'avec des pistes visant à l'amélioration de la prise en charge des patients psychotiques en psychiatrie et dans le milieu du soin en général.

1.1. Définitions des maladies psychiatriques étudiées

Nous étudions dans cette thèse différentes maladies mentales rattachées aux psychoses (schizophrénies, troubles psychotiques et troubles délirants) conformément à la classification internationale des maladies dans sa dixième édition (CIM-10) (1). La psychose est, au sens large, un terme générique utilisé en psychiatrie pour désigner une condition de fonctionnement anormale de l'esprit humain ayant pour conséquence une perte de contact partielle ou totale avec la réalité et ce de manière brève ou prolongée, aiguë ou chronique. Dans tous les cas, la psychose telle que définie dans cette thèse s'entend non organique et non induite par une substance psychoactive.

Les troubles et maladies mentales psychiatriques étudiés ainsi que leur code de classification CIM-10 sont :

- F20 – Schizophrénie
- F21 – Trouble schizotypique
- F22 – Troubles délirants persistants
- F23 – Troubles psychotiques aigus et transitoires
- F25 – Troubles schizo-affectifs
- F28 – Autres troubles psychotiques non organiques
- F29 – Psychose non organique, sans précision

1.1.1. Schizophrénie

La schizophrénie est une maladie psychiatrique sévère, chronique et invalidante qui apparaît généralement chez l'adolescent ou le jeune adulte entre 15 et 30 ans. Elle évolue souvent avec des rechutes psychotiques aigües dans les premières années avant de se stabiliser relativement avec cependant une persistance de symptômes résiduels dont l'intensité est variable. Le pronostic dépend de la qualité du soutien psychosocial, de l'accès aux soins et de l'adhérence du patient aux prises en charge. Les antipsychotiques de première puis de seconde génération ont révolutionné l'évolution de la schizophrénie en améliorant de manière notable l'état clinique des patients et en réduisant la fréquence des rechutes. Cette maladie concernerait entre 0.7% et 1% de la population mondiale et 600 000 personnes en France (2–4).

Sur le plan clinique, la schizophrénie se caractérise par une association de symptômes dits « positifs » et « négatifs » auxquels se surajoute un état de désorganisation ou dissociation du fonctionnement intrapsychique.

Les symptômes « positifs », aussi appelés productifs, concernent des expériences sensorielles ou non qui sont excédentaires chez le patient en comparaison d'un individu non malade. Ils rassemblent les délires le plus souvent paranoïdes, les hallucinations, la déréalisation (impression d'étrangeté du monde), la dépersonnalisation (impression d'étrangeté face à soi-même) et l'agitation psychomotrice. Les symptômes « négatifs », aussi appelés déficitaires, se caractérisent par une altération des fonctions cognitives supérieures (mnésies, concentration, langage), du comportement moteur (aboulie, apragmatisme, amimie), un appauvrissement des affects, des émotions et de la motivation ainsi que par une altération du fonctionnement social (difficultés d'interactions avec autrui, propension au retrait et à l'isolement social). Enfin, les symptômes de désorganisation ou de dissociation correspondent à une désorganisation de la pensée et du discours le rendant incohérent, décousu, sans lien logique, ainsi qu'une désorganisation des émotions et des comportements moteurs (parfois identifiées comme « bizarreries »).

On retrouve un intérêt particulier de la communauté scientifique psychiatrique pour cette maladie du fait de sa prévalence élevée en population générale, de son impact considérable tant à l'échelon individuel du fait de la réduction de la qualité et de l'espérance de vie, des attentes sociales et émotionnelles du patient, mais également en termes de santé publique. Son coût socio-économique en terme de soins, de perte de productivité et de compensation de l'incapacité en fait un enjeu majeur de santé public (3).

1.1.2. Trouble schizotypique

A l'inverse de la cinquième édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'Association Américaine de Psychiatrie (DSM-5) (5), la CIM-10 ne classe pas le trouble ou personnalité schizotypique parmi les troubles de la personnalité mais l'associe directement aux psychoses. Ce trouble a la particularité d'être sur-représenté chez les apparentés de sujets schizophrènes. Il se caractérise par des comportements excentriques, un rapport social appauvri avec un inconfort dans les relations interpersonnelles, des distorsions cognitives et des phénomènes de pensée, des affects et des perceptions qui recourent celles observées dans la schizophrénie sans en prendre ni l'ampleur ni la sévérité.

La prévalence en population générale du trouble schizotypique varie, avec des taux rapportés de 0.6 % chez les Norvégiens et jusqu'à 4% voire 6% aux Etats-Unis selon les études (5,6).

1.1.3. Troubles délirants persistants

La catégorie Troubles délirants persistants de la CIM-10 rassemble un ensemble de pathologies psychiatriques ayant comme symptôme majeur un délire chronique systématisé non bizarre (c'est-à-dire relativement plausible) en l'absence d'autres phénomènes psychopathologiques significatifs et en particulier des hallucinations qui, si elles peuvent être présentes, sont non prééminentes et en rapport avec le thème du délire. On ne note généralement pas d'altération marquée du fonctionnement global du patient en dehors de l'impact direct des idées délirantes. Ce trouble est caractérisé par un âge de survenue plus tardif que la schizophrénie, généralement entre 35 et 50 ans, avec une évolution chronique non déficitaire (absence ou rareté des symptômes dits négatifs) et en l'absence de syndrome dissociatif majeur. Il toucherait environ 0.02% de la population mondiale (4).

En France, on parle fréquemment de « délire paranoïaque » qui se définit par un recours principal au mécanisme délirant sur un mode interprétatif, avec une thématique préférentiellement unique sur fond de délire hautement systématisé (c'est-à-dire présentant une cohérence et une logique interne forte). On retrouve par exemple dans cette catégorie les délires de jalousie, de persécution, mégalomaniaque ou érotomaniaque.

1.1.4. Troubles psychotiques aigus et transitoires

Aussi appelé Trouble Psychotique Bref dans le DSM-V ou Bouffée Délirante Aigüe dans les anciennes classifications, ce trouble est caractérisé par une survenue aigüe, généralement inférieure à deux semaines (CIM-10) ou un mois (DSM-V), de symptômes psychotiques envahissants et perturbants la vie quotidienne chez un patient souvent naïf d'antécédent psychotique. Il touche généralement un adulte jeune, âgé de moins de 30 ans et pourrait concerner jusqu'à 9% de l'ensemble des troubles psychotiques (7). La symptomatologie se caractérise par une apparition brutale d'au moins un symptôme aigu de la lignée psychotique, à savoir, idées délirantes, hallucinations, désorganisation psychique ou comportementale. Cette phase symptomatologique psychotique est parfois précédée d'une phase prodromique dans laquelle on retrouve des symptômes à type d'anxiété, de dépression, un retrait social ou des perturbations comportementales modérées.

L'évolutivité de ce trouble sous un traitement médical adapté ainsi qu'à l'arrêt de ce traitement déterminera la confirmation de ce diagnostic avec récupération par le patient d'un fonctionnement normal ou sa transition vers un trouble délirant persistant ou la schizophrénie.

1.1.5. Troubles schizo-affectifs

Parfois encore appelé schizophrénie dysthymique, ce trouble frontière entre schizophrénie et trouble bipolaire continu de faire débat quant à sa place dans les classifications modernes.

Il se caractérise par une phase aigüe durant laquelle sont conjointement présent au premier plan et de manière ininterrompue des éléments de symptomatologie schizophrénique et affectif sur un versant maniaque ou dépressif. On retrouve dans ce trouble une grande variabilité diagnostique inter-clinicien mais aussi en fonction des critères diagnostiques utilisés. Les difficultés diagnostiques sont exacerbées par le fait qu'une grande part des patients présentant une schizophrénie présentent également des variations thymiques, tandis que 50% des patients bipolaires présentent des décompensations avec des caractéristiques psychotiques. La prévalence de ce trouble est estimée à environ 0.3% de la population mondiale (4).

1.1.6. Troubles psychotiques non organiques

Cette catégorie de la CIM-10 inclut les diagnostics de trouble psychotique ne relevant ni de la schizophrénie, d'un trouble délirant persistant ou d'un trouble psychotique aigu et transitoire. Elle exclut également les troubles psychotiques en lien avec un trouble de l'humeur.

On retrouve notamment dans cette catégorie le diagnostic de Psychose Hallucinatoire Chronique qui est une affection psychiatrique se caractérisant par un délire chronique, principalement hallucinatoire, survenant préférentiellement chez des sujets âgés de sexe féminin.

1.1.7. Psychose non organique

Cette catégorie de la CIM-10 inclus les diagnostics de trouble psychotique ne relevant formellement d'aucune autre catégorie de la CIM-10 au moment où ce diagnostic est posé.

1.2. Les maladies cardiovasculaires évaluées

Dans cette thèse, nous évaluons les principales maladies cardiovasculaires que sont l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'insuffisance cardiaque, les maladies coronariennes et les maladies artérielles périphériques.

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde et sont impliquées dans 30% de l'ensemble des décès (8).

Un ensemble de facteurs de risques cardiovasculaires sont identifiés et leur présence ou leur augmentation majorent statistiquement la morbi-mortalité cardiovasculaire et le risque de développer une pathologie cardiovasculaire. On dénote plusieurs facteurs de risque non modifiables : l'âge supérieur à 50 ans pour un homme et 60 ans pour une femme, le sexe masculin et l'hérédité, c'est-à-dire les antécédents familiaux cardiovasculaires, coronaires et d'accident vasculaire cérébral. D'autres facteurs de risque sont dits modifiables comme le tabagisme, l'hypertension artérielle, les dyslipidémies et le diabète. Enfin, certains facteurs de risque ont une responsabilité causale directe moindre mais peuvent agir par aggravation d'un facteur de risque principal : la sédentarité, l'obésité et le syndrome métabolique (9).

Les principes de prévention des maladies cardiovasculaires reposent sur l'évaluation et la gestion du risque cardiovasculaire global, paradigme introduit par les différentes études reposant sur la cohorte de Framingham débutée en 1948 aux Etats-Unis et qui inclut à l'heure actuelle sa troisième génération de patients (10). Le risque cardiovasculaire global est la probabilité de développer une maladie cardiovasculaire symptomatique dans une période de temps (généralement 10 ans). On distingue la prévention primaire s'appliquant aux personnes n'ayant pas présenté de maladie cardiovasculaire et la prévention secondaire s'adressant aux personnes pour lesquels un diagnostic de maladie cardiovasculaire a été posé (9).

1.2.1. Infarctus du myocarde

L'infarctus du myocarde est une pathologie aiguë caractérisée par une nécrose des cellules myocardiques consécutive à une ischémie relative ou totale d'un territoire myocardique, le plus souvent dans le cadre d'une maladie coronarienne elle-même généralement en lien avec l'athérosclérose. Cette maladie sévère est à l'origine d'une mortalité élevée, évaluée à 15 % à 1 an, et est pourvoyeuse de maladies chroniques comme l'insuffisance cardiaque. Chaque année en France, cette pathologie concerne environ 80 000 personnes et conduit à 12 000 décès (11).

Les signes cliniques typiques sont constitués par une douleur rétro-sternale violente, prolongée, angoissante et oppressante et pouvant irradier vers le bras gauche, le dos, la mâchoire ou encore la région épigastrique. Néanmoins, il faut noter la grande variabilité symptomatique de cette pathologie, pouvant aller jusqu'à l'infarctus asymptomatique découvert lors d'un examen de routine. La confirmation diagnostique se fait à l'aide d'un électrocardiogramme à la recherche d'une ischémie myocardique auquel est fréquemment associé un dosage des enzymes cardiaques (troponine I et T, CPK-MB) qui sont les témoins de la nécrose cellulaire myocardique (12).

1.2.2. Accident vasculaire cérébral

Un accident vasculaire cérébral est caractérisé par un déficit neurologique brutal ayant comme origine une ischémie ou une hémorragie cérébrale. Tout symptôme neurologique peut révéler un accident vasculaire cérébral, et la symptomatologie est grandement dépendante du territoire cérébral concerné. Les accidents ischémiques transitoires, définis par une régression rapide des symptômes (généralement inférieur à une heure), n'entrent pas dans cette définition. Chaque année en France, on dénombre 140 000 événements de ce type qui conduisent à 30 000 décès (13). Le taux de mortalité est estimé à 20 % à 1 an et jusqu'à 50 % à 5 ans. Les accidents vasculaires cérébraux sont également la première cause de handicap acquis et la seconde cause de démence (13).

Les accidents vasculaires cérébraux d'origine ischémique résultent de l'obstruction d'une artère cérébrale ou à destination cérébrale (carotides internes et artères vertébrales) et représentent environ 80% de l'ensemble des accidents vasculaires cérébraux. L'occlusion artérielle entraîne initialement une ischémie des tissus cérébraux, rapidement suivie d'une mort cellulaire et d'une nécrose des tissus. L'origine de l'occlusion est multiple, le plus souvent en lien avec l'athérosclérose, un embole (d'origine cardiaque dans la majorité des cas), mais également par

dissection de la paroi d'une artère ou encore par compression externe d'une artère par une tumeur.

Les accidents vasculaires cérébraux d'origine hémorragique, résultant d'un saignement cérébral actif, représentent 20% des cas. Ils sont causés par la rupture d'un vaisseau sanguin cérébral, souvent en lien avec une malformation artérioveineuse ou un anévrisme, et l'hypertension artérielle est un facteur favorisant de la rupture du vaisseau.

1.2.3. Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque correspond à une anomalie du fonctionnement cardiaque responsable d'une incapacité du cœur à assurer un débit cardiaque suffisant pour couvrir les besoins habituels de l'organisme. Cette défaillance peut être en lien avec une anomalie de la contraction du myocarde, on parle alors de dysfonction systolique, ou de remplissage des cavités cardiaques, on parle alors de dysfonction diastolique, ou encore les deux mécanismes associés. Selon qu'elle atteigne le ventricule gauche, droit, ou les deux, on parle d'insuffisance cardiaque gauche, droite ou globale. Dans tous les cas, les mécanismes physiopathologiques entraînent une diminution du débit cardiaque qui ne permet plus au corps de couvrir ses besoins en oxygène d'abord à l'effort puis au repos. Cette maladie est le résultat de lésions cardiaques qui trouvent leur origine dans de nombreuses pathologies, parmi lesquelles on recense l'ensemble des cardiomyopathies, les maladies pulmonaires (provoquant un frein à la circulation sanguine et se répercutant sur le cœur droit) et les valvulopathies.

Cliniquement, elle se caractérise par une dyspnée, une toux, une asthénie physique, une hépatomégalie avec reflux hépato-jugulaire et turgescence jugulaire et des œdèmes périphériques.

Cette maladie chronique d'aggravation progressive concerne principalement les sujets âgés, avec un âge moyen de survenue de plus de 70 ans en France. Cette pathologie est à l'origine d'un handicap, et peut également être sévère et entraîner un risque vital lors des décompensations aiguës. Elle concerne environ 1 million de personnes en France (14).

1.2.4. Maladie coronarienne

La maladie coronarienne, aussi dénommée coronaropathie ou insuffisance coronarienne, est une maladie chronique des artères coronaires assurant la vascularisation cardiaque. La réduction du diamètre efficace des vaisseaux a pour conséquence une ischémie du myocarde. Parfois asymptomatique, elle se manifeste le plus souvent par une douleur thoracique dénommée « angor » qui peut survenir à l'effort ou au repos. Elle est à l'origine de différentes pathologies parmi lesquelles les plus fréquentes sont l'insuffisance cardiaque, l'infarctus du myocarde, les syndromes coronariens aigus et l'angor stable. Elle peut également engendrer un risque vital dans le cadre d'un trouble du rythme cardiaque. La principale cause de cette maladie est l'athérosclérose qui provoque une réduction directe du calibre des artères coronaires. Etant une maladie polymorphe, sa prévalence exacte est difficile à évaluer, mais elle représenterait la troisième cause d'affection de longue durée et concernerait ainsi plus d'un million de personnes en France avec une prévalence majorée après 65 ans (15).

1.2.5. Maladie artérielle périphérique

La maladie artérielle périphérique se définit comme une réduction du débit partiel ou total d'une artère en dehors des artères assurant la vascularisation du cœur et du cerveau. La cause principale de cette maladie est la réduction du diamètre efficace des artères dans le cadre de l'athérosclérose. Les artères les plus fréquemment touchées sont celles assurant la vascularisation des membres inférieurs. Cette maladie touche préférentiellement les sujets âgés de plus de 70 ans (16).

1.3. Les facteurs de risques étudiés

Cette thèse s'intéresse également à l'évaluation de trois facteurs de risques modifiables des maladies cardiovasculaires, à savoir, l'hypertension artérielle, l'obésité et le diabète sucré.

1.3.1. Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est définie par une pression artérielle supérieure à 140mmHg en systolique et 90mmHg en diastolique. D'origine multifactorielle, l'hypertension artérielle représente un facteur de risque pour l'ensemble des maladies cardiovasculaires. Nous ne nous intéresserons dans cette thèse qu'à l'hypertension artérielle dite « primitive » ou « essentielle », dans laquelle aucune pathologie sous-jacente n'est identifiée comme étant à l'origine de cette hypertension. C'est la maladie chronique la plus fréquente en France. Elle toucherait jusqu'à un tiers des adultes avec beaucoup de personnes ignorant l'existence de cette condition pathologique (17,18).

1.3.2. Obésité

L'obésité est définie comme un excès pondéral pour une stature donnée. Elle s'évalue au moyen de l'Indice de Masse Corporelle à partir duquel des seuils sont définis : surcharge pondérale entre 25 et 30 kg/m², obésité entre 30 et 40 kg/m² et obésité morbide au-delà de 40 kg/m². L'obésité est en lien avec l'augmentation du risque cardiovasculaire global et un excès de risque de développer une maladie cardiovasculaire et un diabète de type 2. Cette pathologie concerne 13% de la population mondiale et sa prévalence est en augmentation progressive depuis 1975. En France, elle concerne entre 15 et 17% des adultes (18,19).

1.3.3. Diabète sucré

Le diabète sucré est une maladie en lien avec la défaillance des mécanismes biologiques assurant la régulation fine de la glycémie sanguine. Elle mène ainsi à une hyperglycémie chronique ayant une influence néfaste sur les gros vaisseaux (on parle de macroangiopathie) augmentant le risque de maladie cardiovasculaire mais également sur les petits vaisseaux (on parle alors de microangiopathie) menant à des rétinopathies, neuropathies et néphropathies. Le diabète sucré peut également être responsable de complications métaboliques aiguës du fait d'une hyperglycémie aiguë sévère qui peut mener au coma et au décès.

En France, la prévalence du diabète est estimée à environ 5% de la population avec une majorité de diabète de type 2 qui concerne préférentiellement des sujets âgés avec un âge moyen de diagnostic de 60 ans (20,21).

1.4. Contexte de l'étude

Les médecins relevaient une interaction forte entre folie et maladie somatique déjà chez Hippocrate, Galien puis chez les premiers aliénistes (22). On retrouvait cependant l'hypothèse ancienne d'une sensibilité moindre des patients psychotiques aux affections somatiques. Une étude anglaise réalisée en 1909 évoquait par exemple une certaine immunité aux cancers chez les malades mentaux (23). Dans le même temps, des ouvrages et études évoquaient à l'inverse une mortalité plus élevée chez les patients psychiatriques dont ceux atteints de trouble psychotique (24–26).

Dans les années 1980, Baldwin opéra une analyse des différentes études évaluant le lien entre pathologie psychiatrique et somatique et conclut que l'apparente sous-représentation de certaines pathologies somatiques chez les patients psychotiques était basée plus sur des impressions subjectives que sur l'expérience et l'épidémiologie (27).

En France, ce n'est qu'en 1993 qu'une première cohorte a pu être incluse dans une étude prospective afin d'évaluer les liens entre maladies psychiatriques et somatiques. Cette étude concluait en une surmortalité des patients psychotiques tant par suicide que par maladie somatique, et deux facteurs de risques furent identifiés : la prévalence importante du tabagisme et de l'obésité dans cette population (28). Les patients psychotiques n'étaient dès lors plus vus comme seulement vulnérables sur le plan psychique, mais également sur le plan somatique. Une étude menée par l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) dans les années 2000 confirmait, chez les patients présentant un trouble psychotique, une mortalité en lien avec les pathologies somatiques multipliées par quatre en comparaison de la population générale (29).

Depuis, au travers d'études plus récentes, les preuves ont continué de s'accumuler, venant confirmer que les patients atteints d'un trouble psychotique avaient une espérance de vie réduite en comparaison de la population générale (30–35).

En dépit d'une mortalité par suicide plus élevée que dans la population générale (36–38), les maladies somatiques représentent en réalité la première cause de décès prématuré des patients présentant un trouble psychotique (39,40). Parmi les causes somatiques de décès, les maladies cardiovasculaires sont les principales causes de décès évitables dans cette population (39).

Une récente méta-analyse comparant le risque cardiovasculaire des patients suivis pour une maladie mentale sévère avec celui de la population générale a conclu en un risque cardiovasculaire majoré chez les patients souffrant de schizophrénie (41).

L'étiologie du risque cardiovasculaire, tant dans la population générale que psychiatrique, est multifactorielle et inclut des facteurs individuels non modifiables tels que le sexe, l'âge, la génétique, mais également des facteurs environnementaux tels que l'exposition au tabac ou à l'alcool, des pathologies et comorbidités associées et enfin les effets secondaires des traitements utilisés par le patient (12).

Plus spécifiquement, les patients souffrant d'un trouble psychotique présentent une accumulation de facteurs de risques modifiables ou non.

En effet, ces patients sont fréquemment concernés par des comorbidités telles que l'hypertension, le diabète ou encore l'hypercholestérolémie (42).

Ils sont également traités au long cours par des médicaments antipsychotiques qui ont pour la plupart des interactions cardiaques et métaboliques (43), augmentant ainsi le risque de développer un trouble métabolique (44) ou une maladie cardiovasculaire (45). De même, l'usage d'une polythérapie par antipsychotiques, qui fait parfois partie de l'arsenal thérapeutique utilisé afin de stabiliser l'état psychiatrique du patient, est associée à une majoration significative de l'indice de masse corporelle et du risque de développer un syndrome métabolique (46).

Inversement, le développement d'une maladie cardiovasculaire sévère peut amoindrir la balance bénéfice-risque envers le traitement antipsychotique actuel du patient voir le contre-indiquer définitivement, imposant alors le choix d'une alternative thérapeutique chez un patient jusqu'alors stabilisé sur le plan psychiatrique et au risque de provoquer une décompensation de la maladie psychiatrique.

Les patients présentant un trouble psychotique sont aussi à risque du fait d'une hygiène de vie défaillante (47), associant plus fréquemment que dans la population générale et dans une proportion plus importante le tabac (48), l'usage d'alcool (49), la sédentarité (50,51) et un régime favorisant l'excès pondéral (52). Ces différents facteurs d'hygiène de vie ont une influence sur le risque de développer une maladie cardiovasculaire.

Paradoxalement, du fait du vieillissement de la population mondiale et de l'amélioration des traitements et des prises en charge psychiatriques qui a permis une réduction de la mortalité directement en lien avec l'affection psychiatrique, on estime que la proportion de patients âgés de plus de 60 ans présentant un trouble psychotique va doubler d'ici l'année 2050 (53,54). Le vieillissement de la population présentant un trouble psychotique majore le risque pour ces patients de développer une maladie cardiovasculaire du fait du facteur de risque important que représente l'âge.

Enfin, la population psychiatrique a de manière globale un accès moindre à la médecine somatique en comparaison de la population générale ce qui limite leur accès aux gestes et discours de prévention, au dépistage et à la mise en place d'un traitement adapté (30,55).

La prévalence élevée des troubles psychotiques associés à ces différentes conséquences individuelles et collectives font de l'interaction entre trouble psychotique et maladie cardiovasculaire un enjeu majeur de santé public et une perte de chance pour les patients présentant un trouble psychotique.

1.5. Résumé de l'étude

Plusieurs études ont montré que les maladies cardiovasculaires sont fréquentes chez les patients atteints d'un trouble psychotique et représentent la première cause de mortalité précoce dans cette population. Cependant, peu d'études se sont intéressées à l'évaluation de la prévalence des maladies cardiovasculaires et des facteurs de risques cardiovasculaires chez les patients souffrant d'un trouble psychotique en France.

Nous proposons une étude rétrospective observationnelle ayant comme objectif une évaluation de la prévalence de cinq maladies cardiovasculaires sévères chez les patients présentant un trouble psychotique. Les maladies cardiovasculaires évaluées sont l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'insuffisance cardiaque, la maladie coronarienne et la maladie artérielle périphérique. Le critère de sévérité des maladies cardiovasculaires est défini par l'évaluation de patients qui ont nécessité une hospitalisation pour être pris en charge dans le cadre de leur maladie cardiovasculaire. Nous évaluons également trois facteurs de risques associés aux maladies cardiovasculaires qui sont l'hypertension, le diabète et l'obésité.

Le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) est un dispositif intégré dans la réforme du système de soin français et permet la mesure standardisée de l'activité et des ressources des établissements de santé français avec comme objectif une réduction des inégalités de ressources entre les établissements. Il contient entre autres une base de données dans laquelle sont consignés de manière anonymisée, pour chaque séjour hospitalier d'un patient, les diagnostics principaux et associés correspondants. Cette base de données a un intérêt tout particulier d'un point de vue épidémiologique car il est possible d'y suivre la trajectoire d'un patient au travers de multiples structures hospitalières et d'en extraire les différents diagnostics.

Au moyen des ressources du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information, nous avons inclus dans cette étude l'ensemble des patients présentant un trouble psychotique hospitalisés durant l'année 2015 dans cinq hôpitaux psychiatriques Français. Les cinq hôpitaux psychiatriques ayant servi comme source de données sont le Centre Psychothérapique de Nancy à Laxou, le Centre Hospitalier de Jury à Jury, le Centre Hospitalier Ravenel à Mirecourt, le Centre Hospitalier Saint-Anne à Paris et l'Etablissement public de Santé Alsace-Nord à Brumath. Ces hôpitaux ont par la suite été anonymisés dans la présentation et l'analyse des résultats de l'étude. L'utilisation du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information nous a ensuite permis d'identifier, parmi ces patients, ceux qui ont été hospitalisés pour un motif en lien avec une maladie cardiovasculaire ou l'un des facteurs de risque sus-cités dans un hôpital général en France 5 ans avant et 3 ans après l'hospitalisation de référence en psychiatrie.

Afin de valider et d'étendre nos conclusions, la même méthodologie a été appliquée à un effectif de patients recrutés sur l'ensemble des hôpitaux psychiatriques français en 2015. Cette dernière étape a permis d'inclure un groupe de patients bien supérieur avec quasiment 100 000 patients et d'assurer la fiabilité des résultats sur notre groupe de patients.

2. Article

Cet article est en cours de soumission à la revue *General Hospital Psychiatry*.

The prevalence of severe cardiovascular disease requiring hospitalization in patients hospitalized for schizophrenia or psychotic disorder in France

Jean-Christophe Marche¹, Aurelie Bannay, M.D.², Sylvain Baillot², Valérie Dauriac-Le Masson, M.D.³, Philippe Leveque, M.D.⁴, Christophe Schmitt M.D.⁵, Vincent Laprévotte M.D., Ph.D.⁶, Raymund Schwan, M.D., Ph.D.⁶, Daniela Dobre, M.D., Ph.D.⁷

¹ Addictology Department, Psychotherapeutic Center of Nancy, Laxou, France

² Department of Evaluation and Medical Informatics, CHRU-Nancy, Nancy, France

³ Department of Medical Informatics, GHU Paris “Psychiatrie & Neurosciences”, Paris, France

⁴ Department of Medical Informatics, Ravenel Hospital Center, Mirecourt, France

⁵ Department of Medical Informatics, Jury Hospital Center, Metz, France

⁶ “Grand Nancy” Hospital-university Center for Adult Psychiatry and Addictology, Psychotherapeutic Center of Nancy, Laxou, France; Inserm U1114, France; University of Lorraine, France

⁷ Department of Medical Informatics and Clinical Research and Investigation Unit, Psychotherapeutic Center of Nancy, Laxou, France

Corresponding author:

Jean-Christophe Marche

Addictology Department

Psychotherapeutic Center of Nancy

1 rue du Docteur Archambault

54520 Laxou, France

E-mail : jeanchristophe.marche@cpn-laxou.com, jean.christophe.marche@gmail.com

Body text: 3099 words

Abstract: 200 words

Tables: 4

Abstract

Objectives:

We assessed the prevalence of severe cardiovascular (CV) disease requiring hospitalization among patients with schizophrenia in France.

Method:

We included patients hospitalized with schizophrenia or psychotic disorder during 2015, in five French psychiatric hospitals. Patients with CV disease were defined as those with a correspondent ICD-10 code during a hospital stay in any general hospital, five years before or three years after the psychiatric hospitalization. CV disease included myocardial infarction (MI), stroke, heart failure (HF), coronary artery disease (CAD) or peripheral artery disease. Risk factors such as hypertension, obesity and diabetes were recorded.

Results:

In total, 4424 patients with schizophrenia were included. Overall, 203 (4,6%) patients were diagnosed with CV disease, 93 (2.1%) with CAD, 86 (1.9%) with HF and 49 (1.1%) with stroke. The prevalence of hypertension, obesity and diabetes was 11.3%, 9.7% and 7.8%. The median (interquartile range) age of patients with MI and diabetes was 57 (49-70) and 56 (48-66) years.

Conclusion:

Patients with schizophrenia develop severe CV disease requiring hospitalization at an early age. These severe events are associated with a high prevalence of risk factors. Early screening and treatment of CV disease and risk factors is important to improve life expectancy and quality of life of these patients.

Key words: schizophrenia, psychotic disorder, cardiovascular disease, cardiovascular risk factors, France

Introduction

Schizophrenia is a severe chronic disease requiring costly medical care and psychosocial measures [1,2]. The societal impact of the disease is also important as it occurs in young adults and concerns around 600 000 patients in France [3–5].

Despite considerable treatment improvement during the last decades [6], the disease remains associated with reduced life expectancy compared to the general population [7–11]. Overall, patients with schizophrenia have 2 to 3-fold increased mortality rate [12–15], and this is to a small extent related to suicide [16]. Despite the increased risk, many patients have limited access to general health care compared to non-psychiatric population [7,17]. The quality of life of these patients is also severely affected, due to debilitating disease symptoms, social withdrawal and cognitive impairment, but also because of other severe co-morbidities, such as cardiovascular (CV) disease, pulmonary disease or cancer [18,19]. On the other hand, with the progress of psychiatric treatment and social measures, it is estimated that more patients with schizophrenia will reach older ages, which in turn will be associated to a higher burden of co-morbidities. It is estimated that the number of elderly patients with schizophrenia will double by the year 2050 [20].

To date, several studies showed that CV disease is frequent in patients with schizophrenia or psychotic disorder [21,22], and represents the most important natural cause of death in this population [23]. Some studies reported the onset of CV disease in patients with schizophrenia at a mean age of 46 years [24]. However, little is known in France about the prevalence of severe CV disease and the socio-demographic characteristics of patients with schizophrenia requiring hospitalization for a CV event.

In this study, we aimed to assess the prevalence of severe CV disease requiring hospitalization and CV risk factors among patients hospitalized for schizophrenia or psychotic disorder in France.

Methods

We performed a retrospective observational study in the national PMSI database. The PMSI database is the French Hospital Discharge database [Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI)] based on the Diagnosis-Related Group used for hospital's billing. It contains discharge diagnoses (with ICD-10 codes) and medical procedures performed during each hospital stay [25]. First, we identified patients hospitalized during 2015 with a diagnosis of schizophrenia or psychotic disorder, in five French psychiatric hospitals : Hospital Center of Ravenel at Mirecourt, Psychotherapeutic Center of Nancy at Laxou, Northern Alsace Public Establishment of Health at Brumath, Hospital Center of Jury at Jury and Hospital Center of Saint-Anne in Paris. Inclusion criteria were ICD-10 diagnosis codes of schizophrenia, psychotic or delusional disorders (F 20-21-22-23-25-28-29). Second, from this cohort, we identified patients hospitalized with a principal or an associated diagnosis of CV disease, in any general hospital in France, five years before or three years after the index hospitalization in the psychiatric hospital. Cardiovascular disease was defined by the occurrence of at least one of the following diseases: myocardial infarction (MI), stroke, heart failure (HF), coronary artery disease (CAD) or peripheral artery disease (PAD). Inclusion criteria for CV disease were ICD-10 diagnostic codes of MI (I 21-23), stroke (I 60-64), HF (I 50 and I 110), CAD (I 25) or PAD (I77). Cardiovascular risk factors such as hypertension, obesity and diabetes mellitus, were also recorded, using ICD-10 diagnostic codes I 10 (hypertension), E 66 (obesity) and E 10-14 (diabetes). In the results section, hospitals were anonymized.

To validate our findings in a larger sample size, we assessed by using the same methodology the prevalence of CV disease in patients hospitalized for schizophrenia in the entire metropolitan France during 2015.

Statistical analysis

Data extraction from the national PMSI database was realized in an aggregated format by using the SAS program version 9.4. Continuous variables in the study were described as median (25th-75th percentiles), and categorical variables as frequencies (percentages).

Results

Study population

We included a total of 4 424 patients hospitalized in five psychiatric hospitals. Table 1 summarizes the socio-demographic characteristics of patients and their repartition in the five hospitals. Overall, the median (25th, 75th percentiles) age of patients was of 43 (32-55) years. Patients from one hospital (H4) were in average five years older than those from two other hospitals, H1 and H5 (median age 46 versus 41 years). The majority of patients included in the study were men (61%). The entire metropolitan France group included 96 100 patients. Our study population had a similar age and sex ratio distribution as the metropolitan France population.

CV diseases

The percentage of patients with CV disease and the socio-demographic characteristics of patients with CV disorders are summarized in Table 2a.

In the whole study population, during 8 years of follow-up (five years before or three years after the index hospitalization in psychiatry), 203 (4,6%) patients had at least one hospitalization documenting the occurrence of CV disease. The median (25th, 75th percentiles) age of patients with CV disease was of 60 (51-72) years and 53% were male. The most frequent CV diseases were CAD with 93 (2,1%) patients, HF with 86 (1,9%) patients and stroke with 49 (1,1%) patients. The median (25th, 75th percentiles) age of patients with CAD, stroke and HF was 59 (50-73), 62 (54-73) and 62 (54-73) years, respectively. Importantly, 27 (0,6%) patients had a MI, and the median (25th, 75th percentiles) age of these patients was 57 (49-70) years.

There were no major differences in the percentage of CV disease among the five hospitals. However, few differences are to be mentioned concerning the occurrence of MI and stroke.

The percentage of patients with MI was slightly lower at H1 (0,3%) compared to H2 and H3 (0,8% and 0,7%), but importantly, patients at H1 were younger at the age of MI occurrence (median age of 47 years versus 54 and 60 years).

The percentage of patients with stroke was much lower at H2 (0,2%) and at H1 (0,7%) compared to H3 (1,6%) and H5 (1,5%). Very important also, patients from the later hospitals were younger at the age of stroke occurrence compared to patients from the former hospitals (median age 56 and 60 years versus 80 and 69 years).

The metropolitan France group, which included a higher sample of patients, only exhibited a slightly higher percentage of patients with MI (0.7%) and stroke (1.3%) with no major differences for the other CV diseases. In contrast, the median (25th, 75th percentiles) age of patients with stroke was 59 (50-69) years compared to 62 (54-73) years in our study group.

CV Risk factors

The percentage of patients with CV risk factors and their characteristics are summarized in Table 2b. In our study population, 500 (11.3%) patients had hypertension, 344 (7.8%) patients had diabetes mellitus and 431 (9.7%) patients had obesity. The median (25th, 75th percentiles) age of patients with hypertension, diabetes mellitus and obesity was of 60 (49-68), 56 (48-66) and 49 (39-59) years, respectively.

There were no major differences in the percentage of patients with obesity among the five hospitals, but few differences on the occurrence of hypertension and diabetes mellitus are to be mentioned. The percentage of patients with hypertension was higher at H2 and H4 (around 14%) compared to H3 and H5 (8.3% and 9.0%), probably in relation with the older age of patients in the former hospitals (62 and 61 years versus 56 and 58 years). The percentage of patients with diabetes mellitus was almost double at H4 (10.5%) compared to H1 and H5 (5.7% and 5.4%), but similarly patients with diabetes mellitus were slightly older at H4.

The metropolitan France group exhibited a slightly lower percentage of patients with hypertension (9.5%) and diabetes mellitus (6.7%) with no major difference for obesity. Patients in the metropolitan France group had a similar median age as our overall population, for both hypertension and diabetes mellitus. Sex ratio distribution was also nearly equivalent.

The rate of CV disease in relation to the psychiatric hospitalization

Table 3 summarizes the rate of CV disease and CV risk factors in our study population, five years before and three years after the index psychiatric hospitalization in 2015. In the overall study population, the rate of CV disease was 2.4% (106 patients) five years before, and 2.2% (97 patients) three years after the index hospitalization (new cases of CV events). A similar trend was found in the entire metropolitan France group.

Coronary artery disease and CV risk factors were more frequent before the psychiatric hospitalization. In contrast, stroke and HF were more frequent after the psychiatric hospitalization, probably in relation with the advanced age of patients.

Principal diagnosis and associated diagnosis

Table 4 shows the repartition between principal and associated diagnosis of CV disease in the overall study population and the metropolitan France. Certain CV diseases, such as MI and stroke, were around 80% coded as a principal diagnosis. For HF, 40% of cases were coded as principal diagnosis. For CAD, PAD and diabetes mellitus most patients were coded as an associated CV diagnosis. The other CV risk factors, such as hypertension and obesity, were almost entirely coded as associated diagnosis. Similar results were observed in the metropolitan France group.

Discussion

In this study, we assessed the prevalence of CV diseases and CV risk factors, as documented during a hospitalization in a general hospital, among patients hospitalized for schizophrenia or a psychotic disorder, in five French psychiatric hospitals. We found that during the eight years follow-up (five years before and three years after the index hospitalization in the psychiatric hospital), 203 (4.6%) patients had at least one hospitalization documenting the occurrence of a CV disease. Among these patients, 93 (2.1%) had CAD, 86 (1.9%) had HF, 49 (1.1%) had stroke and 27 (0.6%) had MI. Importantly, the median age of patients hospitalized for CV disease was of 60 (51-72) years and 57 (49-70) years for MI. The percentage of patients with hypertension, obesity and diabetes mellitus was of 11.3%, 9.7% and 7.8%, respectively. The median age of patients diagnosed with diabetes was of 56 (48-66) years. No major differences in the prevalence of CV disease were observed among the five hospitals. A similar percentage of patients with CV disease was identified in the entire metropolitan France, but patients with stroke were in average 3 years younger in this sample compared to our study group.

To our knowledge, this is the first French study assessing the prevalence and the age onset of severe CV disease requiring hospitalization in patients with schizophrenia or psychotic disorder. When compared to the literature, the rate of CV disease in the general French population, in both hospital and ambulatory setting, is of 6.51 % [26] as compared to 4.6% in our study, which included only hospitalized cases. Importantly also, the mean age of patients with CV disease in the French population is of 70.6 years [26] as opposed to a median of 60 (51-72) years in our study. In this regard, our findings are in line with previous studies showing that patients with schizophrenia and psychotic disorder are at least 10 years younger at CV disease onset, even for severe CV events requiring hospitalization [24,27].

Importantly however, certain severe CV diseases not only occur at a younger age but are also more frequent in patients with psychotic disorder than in the general population [26]. For instance, the rate of MI was 0.6% in our study as opposed to 0.1% in the general population, while the median age of patients with MI was of 57 years compared to a mean age of 67.7 years in the general population. Also, probably in relation with the high prevalence and the early occurrence of MI and diabetes, the rate of HF is almost twice as high as in the general population (1.9% versus 1.07%), while patients are in average 15 years younger (median age of 62 years versus a mean age of 77.6 years in the general population). The prevalence of stroke is slightly lower in our study (1.1%) than that reported in general population (1.15%), but importantly

stroke occurs in average 8 years earlier in our study population (median age 62 versus mean age of 70.2 years in the general population). The early life occurrence of MI and stroke as well as HF in this population is particularly worrying, as these severe CV events are associated with disability, impaired quality of life and reduced life expectancy.

Regarding the prevalence of CV risk factors, it is of note the high rate of diabetes mellitus in our study population (7.8%), which is almost double than the rate reported in the general French population (4.7%) [28], despite the younger age of patients (median 56 years versus mean 65 years in the general population) [28].

Regarding hypertension and obesity, the rate of these CV risk factors, although high, was lower in our study than in the general population (11.3% and 9.7% versus 32.3% and around 15%), but occurred at a much younger age compared to the general population [29–31]. The lower rates of hypertension and obesity in our study might be explained by the fact that these risk factors are not always registered, as they are generally coded as associated diagnosis. In contrast, in studies designed to assess these risk factors, most of them performed in ambulatory setting, data are rigorously recorded according to strict criteria. The rate of CAD (excepting MI), and the rate of PAD, are also probably better registered in ambulatory setting than in the hospitalized setting, where these diseases are often coded as an associated diagnosis. A recent comprehensive meta-analysis, including 3 211 768 patients from 27 studies, found a pooled CV disease prevalence of 9.9% in severe mental disease patients with 11.8% in patients with schizophrenia and 8.4% in those with bipolar disorder [27]. Nevertheless, in some of these studies, the definition of CV disease was broadened to the occurrence of atrial fibrillation and pulmonary embolism. Also, this meta-analysis included all patients diagnosed with a CV disease, and not only those diagnosed in hospital setting.

Our study revealed few differences among the five hospitals concerning the occurrence of severe CV events. Some of these differences, such as a lower percentage of patients with MI at H1, could be explained by the younger age of the baseline population. However, the higher percentage of stroke at H3, occurring at a considerable younger age of patients, is difficult to explain. Certainly, differences exist among hospitals and primary/ambulatory care services regarding the methods of prevention, early detection and hospitalization of patients with severe CV events. Finally, the majority of our patients with severe CV disease (excepting HF) were men, which seems consistent with the higher reported CV risk in younger men, but also with the known underdiagnosis of some CV diseases in women [32]. It must also be noted that our baseline population was composed of around 60% of men which might also explain these sex differences.

The etiology of CV disease in patients with schizophrenia or psychotic disorder is multifactorial and includes genetical predisposition, lifestyle factors [33–35], and risk factors [36], but it is also favored by treatment with certain atypical neuroleptics which may induce weight gain, worsen metabolic conditions [37,38], and be associated with a higher CV risk [39]. As schizophrenia and psychotic disorders are chronic diseases requiring many years of neuroleptic treatment [40,41], a balance between the CV risk and the psychiatric disease stabilization has to be found to assure the well-being and to increase the life expectancy of these patients.

Important clinical findings of our study

Patients with schizophrenia or psychotic disorder develop severe CV diseases requiring hospitalization at an early age (around ten years earlier than in the general population) and some diseases more frequently than the general population. The high rate and the early occurrence of diabetes mellitus also underlines the risk for CV disease and other complications in a population that is frequently engaged in unhealthy lifestyle [33–35]. To reduce the risk of CV disease, several measures must be undertaken. First, the risk factors for CV disease, such as hypertension, obesity, diabetes mellitus, smoking but also other factors, such as social isolation must be identified and rigorously addressed. It is very important as CV diseases can be prevented by treating frequent risk factors, such as hypertension and diabetes mellitus [36]. Also, patients with an established CV disease must be early identified and rigorously treated. Psychiatrists and generalists need to work together to identify the best preventive measures according to patient profile. This includes also a strict surveillance of treatment, with preference for neuroleptics that do not increase the risk of overweight, diabetes mellitus and CV risk overall [37–39].

Study strength and limitations

The main strength of our study relies on the accuracy of data regarding the occurrence of severe CV disease requiring hospitalization. The French PMSI is a national database in which the trajectory of hospitalized patients can be accurately followed, from psychiatric to general hospital setting. The coding of diagnosis in general hospitals in France is also comprehensive and reliable. Second, data regarding the occurrence of severe CV disease were provided for five major French hospitals and for the entire metropolitan France, which included a sample of almost 100 000 patients.

Our study has also limitations. We included only hospitalized patients and not those diagnosed in ambulatory setting as the actual PMSI system does not allow the extraction of general hospital ambulatory data for patients hospitalized in psychiatry. In this regard, we probably underestimated the rate of some severe CV diseases and especially of some CV risk factors, such as hypertension, which are mainly diagnosed and treated in ambulatory setting. Also, we included patients diagnosed with a CV disease five years before or three years after the index hospitalization in psychiatry (for a total of 8 years follow-up), which may also have underestimated the prevalence of CV disease in the general hospital setting. On the other hand, the coding of the diagnosis is probably more precise in this timeframe window as we know that the accuracy of data and the coding practices change over time.

Conclusion

Our study shows that patients with schizophrenia or psychotic disorder develop severe CV disease, such as MI and stroke, at an early age, around ten years earlier than the general population. This early life event rate has a major impact on quality of life and life expectancy of these patients, as well as on health care costs. Importantly, these severe CV events are associated with a high percentage of preventable and treatable risk factors, such as hypertension and diabetes. Psychiatrists and generalists, as well as other health care providers need to work together to assure an appropriate prevention and treatment of CV disease in this vulnerable population.

References

- [1] Chien WT, Yip AL. Current approaches to treatments for schizophrenia spectrum disorders, part I: an overview and medical treatments. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013;9:1311–32. <https://doi.org/10.2147/NDT.S37485>.
- [2] Chien WT, Leung SF, Yeung FK, Wong WK. Current approaches to treatments for schizophrenia spectrum disorders, part II: psychosocial interventions and patient-focused perspectives in psychiatric care. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013;9:1463–81. <https://doi.org/10.2147/NDT.S49263>.
- [3] Gourier-Frery C, Chan Chee C, Beltzer N. Prévalence de la schizophrénie et autres troubles psychotiques en France métropolitaine. *European Psychiatry* 2014;29:625. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2014.09.118>.
- [4] INSERM. Schizophrénie. Inserm - La science pour la santé n.d. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/schizophrénie> (accessed February 11, 2020).
- [5] Hautecouverture S, Limosin F, Rouillon F. [Epidemiology of schizophrenic disorders]. *Presse Med* 2006;35:461–8. [https://doi.org/10.1016/s0755-4982\(06\)74620-6](https://doi.org/10.1016/s0755-4982(06)74620-6).
- [6] Ringen PA, Engh JA, Birkenaes AB, Dieset I, Andreassen OA. Increased mortality in schizophrenia due to cardiovascular disease - a non-systematic review of epidemiology, possible causes, and interventions. *Front Psychiatry* 2014;5:137. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00137>.
- [7] Fleischhacker WW, Cetkovich-Bakmas M, De Hert M, Hennekens CH, Lambert M, Leucht S, et al. Comorbid somatic illnesses in patients with severe mental disorders: clinical, policy, and research challenges. *J Clin Psychiatry* 2008;69:514–9. <https://doi.org/10.4088/jcp.v69n0401>.
- [8] Laursen TM, Munk-Olsen T, Agerbo E, Gasse C, Mortensen PB. Somatic hospital contacts, invasive cardiac procedures, and mortality from heart disease in patients with severe mental disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:713–20. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.61>.
- [9] Leucht S, Burkard T, Henderson J, Maj M, Sartorius N. Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:317–33. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.01095.x>.
- [10] Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000;177:212–7.
- [11] Lawrence D, Hancock KJ, Kisely S. The gap in life expectancy from preventable physical illness in psychiatric patients in Western Australia: retrospective analysis of population based registers. *BMJ* 2013;346:f2539. <https://doi.org/10.1136/bmj.f2539>.
- [12] Charrel C-L, Plancke L, Genin M, Defromont L, Ducrocq F, Vaiva G, et al. Mortality of people suffering from mental illness: a study of a cohort of patients hospitalised in psychiatry in the north of France. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2015;50:269–77. <https://doi.org/10.1007/s00127-014-0913-1>.

- [13] Almeida OP, Hankey GJ, Yeap BB, Golledge J, Norman PE, Flicker L. Mortality among people with severe mental disorders who reach old age: a longitudinal study of a community-representative sample of 37,892 men. *PLoS ONE* 2014;9:e111882. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111882>.
- [14] Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB. Excess early mortality in schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol* 2014;10:425–48. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032813-153657>.
- [15] Nielsen RE, Uggerby AS, Jensen SOW, McGrath JJ. Increasing mortality gap for patients diagnosed with schizophrenia over the last three decades--a Danish nationwide study from 1980 to 2010. *Schizophr Res* 2013;146:22–7. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.02.025>.
- [16] Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1123–31. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.10.1123>.
- [17] Druss BG. Improving medical care for persons with serious mental illness: challenges and solutions. *J Clin Psychiatry* 2007;68 Suppl 4:40–4.
- [18] Hoang U, Goldacre MJ, Stewart R. Avoidable mortality in people with schizophrenia or bipolar disorder in England. *Acta Psychiatr Scand* 2013;127:195–201. <https://doi.org/10.1111/acps.12045>.
- [19] Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015;72:334–41. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2502>.
- [20] Brink M, Green A, Bojesen AB, Lamberti JS, Conwell Y, Andersen K. Physical Health, Medication, and Healthcare Utilization among 70-Year-Old People with Schizophrenia: A Nationwide Danish Register Study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2017;25:500–9. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2016.12.015>.
- [21] Mackin P, Bishop DR, Watkinson HMO. A prospective study of monitoring practices for metabolic disease in antipsychotic-treated community psychiatric patients. *BMC Psychiatry* 2007;7:28. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-7-28>.
- [22] De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RIG, Möller H-J. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *European Psychiatry* 2009;24:412–24. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2009.01.005>.
- [23] Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005;150:1115–21. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.02.007>.
- [24] Bai Y-M, Su T-P, Chen M-H, Chen T-J, Chang W-H. Risk of developing diabetes mellitus and hyperlipidemia among patients with bipolar disorder, major depressive disorder, and schizophrenia: a 10-year nationwide population-based prospective cohort study. *J Affect Disord* 2013;150:57–62. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.02.019>.

- [25] Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26:954–62. <https://doi.org/10.1002/pds.4233>.
- [26] Tuppin P, Rivière S, Rigault A, Tala S, Drouin J, Pestel L, et al. Prevalence and economic burden of cardiovascular diseases in France in 2013 according to the national health insurance scheme database. *Arch Cardiovasc Dis* 2016;109:399–411. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2016.01.011>.
- [27] 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* 2017;16:163–80. <https://doi.org/10.1002/wps.20420>.
- [28] Denis P, Rigault A, Riviere S, Pestel L, Samson S, Drouin J, et al. O37 Diabète et polyopathie, les données du Sniiram, France. *Diabetes & Metabolism* 2014;40:A9. [https://doi.org/10.1016/S1262-3636\(14\)72211-6](https://doi.org/10.1016/S1262-3636(14)72211-6).
- [29] Perrine A-L, Lecoffre C, Olié V. Prévalence de l’hypertension artérielle chez les adultes en France en 2015, étude ESTEBAN. *Revue d’Épidémiologie et de Santé Publique* 2018;66:S50. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2018.01.115>.
- [30] Feral-Pierssens A-L, Carette C, Rives-Lange C, Matta J, Goldberg M, Juvin P, et al. Obesity and emergency care in the French CONSTANCES cohort. *PLoS ONE* 2018;13:e0194831. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194831>.
- [31] Matta J, Carette C, Rives Lange C, Czernichow S. [French and worldwide epidemiology of obesity]. *Presse Med* 2018;47:434–8. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.03.023>.
- [32] Garcia M, Mulvagh SL, Merz CNB, Buring JE, Manson JE. Cardiovascular Disease in Women: Clinical Perspectives. *Circ Res* 2016;118:1273–93. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.307547>.
- [33] Dickerson F, Stallings CR, Origoni AE, Vaughan C, Khushalani S, Schroeder J, et al. Cigarette smoking among persons with schizophrenia or bipolar disorder in routine clinical settings, 1999–2011. *Psychiatr Serv* 2013;64:44–50. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201200143>.
- [34] Bly MJ, Taylor SF, Dalack G, Pop-Busui R, Burghardt KJ, Evans SJ, et al. Metabolic Syndrome In Bipolar Disorder and Schizophrenia: Dietary and Lifestyle Factors Compared to the General Population. *Bipolar Disord* 2014;16:277–88. <https://doi.org/10.1111/bdi.12160>.
- [35] Stubbs B, Firth J, Berry A, Schuch FB, Rosenbaum S, Gaughran F, et al. How much physical activity do people with schizophrenia engage in? A systematic review, comparative meta-analysis and meta-regression. *Schizophr Res* 2016;176:431–40. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.05.017>.

- [36] de Hert M, Falissard B, Mauri M, Shaw K, Wetterling T. P03-135 Epidemiological study for the evaluation of metabolic disorders in patients with schizophrenia: The meteor study. *European Psychiatry* 2009;24:S1134. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(09\)71367-7](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(09)71367-7).
- [37] Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics : differential risk and clinical implications. *CNS Drugs* 2007;21:911–36. <https://doi.org/10.2165/00023210-200721110-00004>.
- [38] De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2011;8:114–26. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.156>.
- [39] Correll CU, Joffe BI, Rosen LM, Sullivan TB, Joffe RT. Cardiovascular and cerebrovascular risk factors and events associated with second-generation antipsychotic compared to antidepressant use in a non-elderly adult sample: results from a claims-based inception cohort study. *World Psychiatry* 2015;14:56–63. <https://doi.org/10.1002/wps.20187>.
- [40] Harrow M, Jobe TH. Does Long-Term Treatment of Schizophrenia With Antipsychotic Medications Facilitate Recovery? *Schizophr Bull* 2013;39:962–5. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt034>.
- [41] Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M. Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults. *Can J Psychiatry* 2017;62:604–16. <https://doi.org/10.1177/0706743717720448>.

Table 1. Socio-demographic characteristics of patients with schizophrenia or psychotic disorder included in the study

Hospital / characteristics	H1	H2	H3	H4	H5	Overall hospitals	Metropolitan France
Number of patients	597	508	617	1405	1306	4424	96100
Age, median (IQR)	41 (29-52)	43 (33-55)	42 (33-53)	46 (36-57)	41 (30-53)	43 (32-55)	43 (32-54)
Sex, men, n (%)	375 (63)	301 (59)	399 (65)	863 (61)	749 (57)	2680 (61)	58709 (61)

*IQR – interquartile range, H1 – Hospital 1, H2 – Hospital 2, H3 – Hospital 3, H4 – Hospital 4, H5 – Hospital 5

Table 2a. Percentage of patients with CV disease and socio-demographic characteristics of patients with CV disorders

	H1 (N=597)	H2 (N=508)	H3 (N=617)	H4 (N=1405)	H5 (N=1306)	Overall hospitals (N=4424)	Metropolitan France (N=96100)
CV diseases, n (%)	22 (3,7)	19 (3,7)	29 (4,7)	79 (5,6)	54 (4,1)	203 (4,6)	4518 (4,7)
Age, median (IQR)	58 (50-71)	60 (49-68)	56 (49-60)	64 (53-77)	61 (51-71)	60 (51-72)	60 (50-70)
Sex, men, n (%)	14 (64)	13 (68)	15 (52)	37 (47)	28 (52)	107 (53)	2623 (58)
MI	2 (0,3)	4 (0,8)	4 (0,7)	9 (0,6)	8 (0,6)	27 (0,6)	686 (0,7)
Age, median (IQR)	47 (44-49)	54 (47-64)	60 (41-76)	60 (56-71)	56 (49-71)	57 (49-70)	57 (48-66)
Sex, men, n (%)	2 (100)	3 (75)	2 (50)	7 (78)	4 (50)	18 (67)	482 (70)
Stroke	4 (0,7)	1 (0,2)	10 (1,6)	14 (1,0)	19 (1,5)	49 (1,1)	1279 (1,3)
Age, median (IQR)	69 (62-72)	80 (80-80)	56 (51-60)	67 (53-75)	60 (53-73)	62 (54-73)	59 (50-69)
Sex, men, n (%)	1 (25)	0 (0)	5 (50)	7 (50)	9 (47)	22 (45)	718 (56)
HF	9 (1,5)	8 (1,6)	11 (1,8)	38 (2,7)	20 (1,5)	86 (1,9)	1915 (2,0)
Age, median (IQR)	70 (61-79)	59 (53-69)	58 (47-73)	63 (53-77)	65 (55-74)	62 (54-73)	62 (52-73)
Sex, men, n (%)	6 (67)	5 (63)	4 (36)	13 (34)	6 (30)	34 (40)	975 (51)
CAD	11 (1,8)	10 (2,0)	8 (1,3)	35 (2,5)	29 (2,2)	93 (2,1)	1849 (1,9)
Age, median (IQR)	50 (47-58)	59 (49-65)	58 (47-65)	65 (54-81)	58 (50-70)	59 (50-73)	60 (51-69)
Sex, men, n (%)	9 (82)	8 (80)	5 (63)	21 (60)	18 (62)	61 (66)	1244 (67)
PAD	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)	3 (0,2)	4 (0,1)	114 (0,1)
Age, median (IQR)	--	--	26 (26-26)	--	62 (58-73)	60 (42-68)	53 (41-62)
Sex, men, n (%)	--	--	1 (100)	--	2 (67)	3 (75)	58 (51)

*CV – Cardiovascular, MI – myocardial infarction, HF – Heart Failure, CAD – Coronary Artery Disease, PAD – Peripheral Artery Disease, IQR – interquartile range, H1 – Hospital 1, H2 – Hospital 2, H3 – Hospital 3, H4 – Hospital 4, H5 – Hospital 5

Table 2b. Percentage of patients with CV risk factors and socio-demographic characteristics of patients

	H1 (N=597)	H2 (N=508)	H3 (N=617)	H4 (N=1405)	H5 (N=1306)	Overall hospitals (N=4424)	Metropolitan France (N=96100)
Hypertension	55 (9,2)	75 (14,8)	51 (8,3)	193 (13,7)	118 (9,0)	500 (11,3)	9165 (9,5)
Age, median (IQR)	58 (47-67)	62 (49-68)	56 (49-67)	61 (51-69)	58 (49-70)	60 (49-68)	60 (51-69)
Sex, men, n (%)	25 (45)	31 (41)	26 (51)	99 (51)	57 (48)	241 (48)	4336 (47)
Diabetes	34 (5,7)	44 (8,7)	45 (7,3)	147 (10,5)	71 (5,4)	344 (7,8)	6441 (6,7)
Age, median (IQR)	57 (47-67)	58 (49-69)	55 (45-62)	57 (49-69)	55 (47-61)	56 (48-66)	56 (47-64)
Sex, men, n (%)	14 (41)	25 (57)	23 (51)	75 (51)	38 (54)	176 (51)	3249 (50)
Obesity	65 (10,9)	48 (9,5)	68 (11,0)	126 (9,0)	111 (8,5)	431 (9,7)	9098 (9,5)
Age, median (IQR)	47 (36-56)	48 (40-59)	50 (42-59)	53 (45-62)	45 (35-58)	49 (39-59)	48 (38-58)
Sex, men, n (%)	26 (40)	22 (46)	34 (50)	54 (43)	50 (45)	190 (44)	3 861 (42)

*IQR – interquartile range, H1 – Hospital 1, H2 – Hospital 2, H3 – Hospital 3, H4 – Hospital 4, H5 – Hospital 5

Table 3. The rate of CV disease and risk factors before and after the index psychiatric hospitalization

	Five hospitals (N=4424)		Metropolitan France (N=96100)	
	5 years before	3 years after	5 years before	3 years after
CV diseases, n (%)	106 (2,4)	97 (2,2)	2666 (2,8)	1852 (1,9)
MI	13 (0,3)	14 (0,3)	392 (0,4)	294 (0,3)
Stroke	23 (0,5)	26 (0,6)	692 (0,7)	587 (0,6)
HF	39 (0,9)	47 (1,1)	1005 (1,1)	910 (1,0)
CAD	54 (1,2)	39 (0,9)	1163 (1,2)	686 (0,7)
PAD	2 (0,1)	2 (0,1)	85 (0,1)	29 (0,0)
Risk factors, n (%)				
Hypertension	350 (7,9)	150 (3,4)	6161 (6,4)	3004 (3,1)
Diabetes	255 (5,8)	89 (2,0)	4613 (4,8)	1828 (1,9)
Obesity	275 (6,2)	156 (3,5)	5775 (6,0)	3323 (3,5)

*CV – Cardiovascular, MI – myocardial infarction, HF – Heart Failure, CAD – Coronary Artery Disease, PAD – Peripheral Artery Disease

Table 4. Principal and associated diagnosis repartition for the overall study population

	Principal diagnosis	Associated diagnosis
CV diseases, n (%)	109 (54)	94 (46)
MI	21 (78)	6 (22)
Stroke	39 (80)	10 (20)
Heart failure	32 (37)	54 (63)
CAD	25 (27)	68 (73)
PAD	1 (25)	3 (75)
Risk factors, n (%)		
Hypertension	10 (2)	490 (98)
Diabetes	83 (24)	261 (76)
Obesity	33 (8)	398 (92)

*CV – Cardiovascular, MI – myocardial infarction, HF – Heart Failure, CAD – Coronary Artery Disease, PAD – Peripheral Artery Disease

3. Discussion et perspectives

3.1. Analyse des résultats

Nous avons inclus un total de 4 424 patients hospitalisés pour un trouble psychotique en 2015 sur l'ensemble des cinq hôpitaux psychiatriques évalués. Notre population de base était composée de 61% d'hommes pour une médiane d'âge de 43 ans.

Durant les 8 années de suivi, 203 patients ont été hospitalisés au moins une fois dans un hôpital général avec un diagnostic de maladie cardiovasculaire. Cela représente 4.6% de notre effectif global. La médiane d'âge de ces patients hospitalisés était de 60 ans et 25% des patients avaient moins de 51 ans.

En individualisant les diagnostics de maladies cardiovasculaires par ordre de fréquence, nous retrouvons les résultats suivants :

- Les maladies coronariennes concernaient 93 patients soit 2.1% de l'effectif global pour une médiane d'âge de 59 ans et 25% des patients avaient moins de 50 ans.
- L'insuffisance cardiaque concernait 86 patients soit 1.9% de l'effectif global pour une médiane d'âge de 62 ans et 25% des patients avaient moins de 54 ans.
- Les accidents vasculaires cérébraux concernaient 49 patients soit 1.1% de l'effectif global pour une médiane d'âge de 62 ans et 25% des patients avaient moins de 54 ans.
- Les infarctus du myocarde concernaient 27 patients soit 0.6% de l'effectif global pour une médiane d'âge de 57 ans et 25% des patients avaient moins de 49 ans.
- Enfin, les maladies artérielles périphériques concernaient 4 patients soit 0.1% de l'effectif global pour une médiane d'âge de 60 ans.

Le nombre très faible de patients identifiés présentant cette dernière maladie s'explique probablement à la fois par un recours préférentiel au suivi ambulatoire pour la traiter ainsi que par une possible sous déclaration de cette maladie qui est majoritairement codée en tant que diagnostic associé dans les registres hospitaliers.

Concernant l'évaluation des maladies cardiovasculaires réalisée sur l'ensemble de la France Métropolitaine, leur fréquence et médianes d'âge étaient globalement comparables à celles de notre groupe. On retrouvait néanmoins une fréquence légèrement plus élevée sur l'ensemble de la France Métropolitaine pour les accidents vasculaires cérébraux avec un taux de 1.3% contre 1.1% dans notre groupe, chez des patients légèrement plus jeune (médiane d'âge de 59 ans contre 62 ans dans notre groupe). La fréquence des maladies coronariennes était également légèrement plus faible sur l'ensemble de la France métropolitaine avec 1.9% contre 2.1% dans notre groupe. On retrouvait enfin une médiane d'âge plus faible pour les maladies artérielles périphériques sur l'ensemble de la France Métropolitaine. A noter que pour ce dernier cas, le très faible nombre d'évènements dans notre groupe, avec seulement 4 patients ayant présentés un diagnostic de maladie artérielle périphérique, ne permet pas d'éliminer le risque d'un biais statistique par insuffisance de recrutement.

Nous ne retrouvons pas de différence significative entre les hôpitaux psychiatriques évalués en dehors :

- D'une fréquence légèrement plus faible d'infarctus du myocarde dans une population légèrement plus jeune dans l'hôpital 1.
- D'une fréquence légèrement plus élevée d'accidents vasculaires cérébraux dans une population légèrement plus jeune dans les hôpitaux 3 et 5.
- D'une fréquence légèrement plus faible d'accidents vasculaires cérébraux dans une population plus âgé dans les hôpitaux 1 et 2.
- D'une fréquence plus élevée d'insuffisance cardiaque dans l'hôpital 4.

Néanmoins, l'effectif restreint pour les maladies cardiovasculaires individualisées dans chaque hôpital ne permet pas de tirer une analyse de qualité du fait du fort risque de biais statistique. De plus, il est évident que l'organisation des soins, les modalités de prévention, de détection précoce et de prise en charge hospitalière diffèrent d'un hôpital à un autre. Ces éléments, bien qu'importants, sont néanmoins en dehors du champ d'application de cette étude.

La figure 1 ci-dessous propose une représentation visuelle de la répartition des différentes maladies cardiovasculaires dans chaque hôpital psychiatrique, dans les cinq hôpitaux cumulés ainsi que pour l'ensemble de la France métropolitaine. Pour des raisons de contraintes éditoriales, cette figure n'a pu être incluse dans l'article soumis à la revue *General Hospital Psychiatry*.

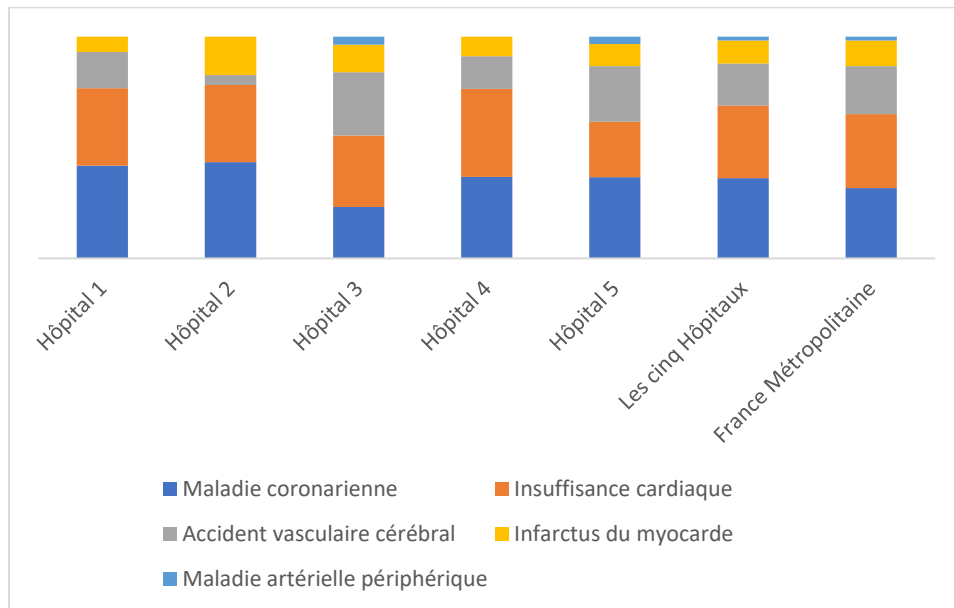


Figure 1 - Répartition des patients présentant une maladie cardiovasculaire dans chaque hôpital, les cinq hôpitaux cumulés et la France métropolitaine.

Concernant les facteurs de risque évalués :

- L'hypertension concernait 500 patients soit 11.3% de l'effectif global pour une médiane d'âge de 60 ans. 25% des patients avaient moins de 49 ans.
- L'obésité concernait 431 patients soit 9.7% de l'effectif global pour une médiane d'âge de 49 ans. 25% des patients avaient moins de 39 ans.
- Le diabète concernait 344 patients soit 7.8% de l'effectif global pour une médiane d'âge de 56 ans. 25% des patients avaient moins de 48 ans.

L'évaluation des facteurs de risque sur l'ensemble de la France Métropolitaine retrouvait une fréquence plus faible pour l'hypertension et le diabète avec respectivement 9.5% et 6.7% et sans différence significative pour l'obésité. Les médianes d'âges et le sexe-ratio pour les trois facteurs de risques évalués étaient comparables à notre groupe.

Concernant la répartition des facteurs de risques dans les cinq hôpitaux, certaines différences notables méritent d'être citées. Le pourcentage de patients présentant une hypertension était plus élevé dans les hôpitaux 2 et 4 et plus faible dans les hôpitaux 3 et 5. Cette différence est probablement en lien avec l'âge plus élevé des patients des hôpitaux 2 et 4 en comparaison des hôpitaux 3 et 5. Le pourcentage de patient présentant un diabète était deux fois plus élevé dans l'hôpital 4 en comparaison des hôpitaux 1 et 5, chez des patients légèrement plus âgés dans les hôpitaux 1 et 4 et plus jeunes dans l'hôpital 5.

Il est une fois de plus complexe de tirer une quelconque conclusion quant à l'origine de ces différences, d'autant plus sans lever l'anonymat accordé aux hôpitaux psychiatriques.

Concernant les motifs d'hospitalisation, nous avons individualisé les diagnostics principaux et associés pour chaque maladie évaluée. La proportion de diagnostics principaux permet d'apprécier, dans une certaine mesure, le nombre de patients hospitalisés pour traiter un événement aigu ou une décompensation de leur maladie cardiovasculaire. A l'inverse, les diagnostics associés peuvent signifier que le patient a été hospitalisé pour une autre cause que la maladie cardiovasculaire. La proportion de diagnostic principal était de :

- 80% pour l'accident vasculaire cérébral
- 78% pour l'infarctus du myocarde
- 37% pour l'insuffisance cardiaque
- 27% pour la maladie coronarienne
- 25% pour les maladies artérielles périphériques
- 24% pour le diabète
- 8% pour l'obésité, 2% pour l'hypertension

Les événements cardiovasculaires aigus tel que l'accident vasculaire cérébral ou l'infarctus du myocarde qui nécessitent généralement une prise en charge hospitalière immédiate sont majoritairement codés en diagnostic principal. Les maladies cardiovasculaires d'évolution chronique comme l'insuffisance cardiaque, la maladie coronarienne, la maladie artérielle périphérique et les facteurs de risque sont plus fréquemment codés en tant que diagnostic associé. On peut noter que ces maladies et facteurs de risques sont également ceux qui sont le plus souvent traités en ambulatoire plutôt qu'en hospitalisation complète. Ce sont également ces affections qui sont fréquemment impliquées dans les décompensations aiguës telle que l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral.

3.2. Analyse de la littérature

La littérature actuelle retrouve une fréquence de maladie cardiovasculaire plus élevée dans la population générale en France avec 6.51% en comparaison de 4.6% dans notre étude (56). Néanmoins, les chiffres en population générale intéressent l'ensemble des modes de prise en charge tandis que notre étude se concentre exclusivement sur les cas qui ont nécessité une prise en charge hospitalière et concerne donc des présentations cliniques plus sévères. De plus, ces données concernent l'ensemble de la France, incluant l'outre-mer. Notre étude donne des résultats principaux ciblant cinq hôpitaux psychiatriques français, résultats qui sont concordants avec l'évaluation réalisée sur l'ensemble de la France Métropolitaine. Les départements d'outre-mer sont cependant négligés dans notre étude.

Il est important de noter que l'âge moyen des patients présentant une maladie cardiovasculaire en France est de 70.6 ans dans la littérature (56) en comparaison d'un âge médian de 60 ans et moyen de 61 ans dans notre étude. Notre étude indique que, en France, les patients présentant un trouble psychotique développent une maladie cardiovasculaire sévère nécessitant une prise en charge hospitalière en moyenne au moins 10 ans plus tôt que dans la population générale. Des résultats similaires avaient déjà été publiés dans d'autres pays (57,58). Certaines études retrouvent un âge d'apparition des maladies cardiovasculaires encore plus précoce chez les patients présentant un trouble psychotique, mais ces études intéressent alors les patients pris en charge en secteur hospitalier et ambulatoire confondus à l'inverse de notre étude (57). De plus, il semble bon de préciser que notre étude ne permet pas d'affirmer que l'évènement cardiovasculaire enregistré sur la période de suivi de 8 années est le premier évènement cardiovasculaire rencontré par le patient. Il n'est donc pas possible d'exclure un évènement cardiovasculaire antérieur à celui détecté dans cette étude, ce qui laisserait alors supposer un âge d'apparition encore plus précoce des maladies cardiovasculaires dans cette population de patients.

Notre étude montre également que certaines maladies cardiovasculaires n'apparaissent pas seulement de manière plus précoce mais sont également plus fréquentes que dans la population générale. En effet, la fréquence des infarctus du myocarde et de l'insuffisance cardiaque est plus élevée dans notre étude avec des fréquences respectives de 0.6% et 1.9% en comparaison de la population générale en France dans laquelle on retrouve des taux respectifs de 0.1% et

1.07%. Les patients présentant ces diagnostics sont également en moyenne 11 ans plus jeune pour l'infarctus du myocarde et 16 ans plus jeune pour l'insuffisance cardiaque dans notre étude en comparaison de la population générale (56). Ces deux pathologies sévères ont des conséquences importantes tant en termes de morbidité que de mortalité, et ces fréquences plus élevées associées à un âge moyen plus jeune d'apparition de la maladie sont particulièrement inquiétantes d'autant plus que notre étude néglige les cas traités intégralement en ambulatoire. On peut questionner ici l'imputabilité des traitements neuroleptiques utilisés dans les troubles psychotiques et qui ont pour la plupart un tropisme cardiaque (43–45). La fréquence quasiment double de l'insuffisance cardiaque dans notre population en comparaison de la population générale peut s'expliquer en partie par la fréquence élevée et la précocité d'apparition des infarctus du myocarde et du diabète dans notre population d'étude.

A l'inverse, la fréquence des accidents vasculaires cérébraux est légèrement plus faible dans notre étude avec 1.1% en comparaison de la population générale en France avec 1.15%. Néanmoins, les patients de notre étude qui ont présenté un accident vasculaire cérébral étaient en moyenne 8 ans plus jeune que dans la population générale (56).

Une méta-analyse récente retrouvait une fréquence globale de maladies cardiovasculaires plus élevée que dans notre étude avec 11.8% dans la schizophrénie (58). Néanmoins, cette méta-analyse intéressait tous les cas de maladie cardiovasculaire à l'inverse de notre étude qui sélectionne uniquement les cas ayant nécessité une prise en charge en hôpital général. L'utilisation dans notre étude d'un groupe de maladies composites incluant la schizophrénie et d'autres troubles psychotiques peut également avoir influé sur les résultats. De même que dans notre étude, cette méta-analyse retrouvait un âge d'apparition plus précoce des maladies cardiovasculaires chez les patients schizophrènes en comparaison de la population générale.

Concernant les facteurs de risques évalués, la fréquence du diabète est quasiment le double dans notre population avec 7.8% en comparaison de la population générale dans laquelle la littérature retrouve un taux de 4.7% (21). Les patients présentant un diabète dans notre étude sont également plus jeunes d'en moyenne 9 ans en comparaison de la population générale (21). On peut une fois de plus questionner l'impact des neuroleptiques qui sont connus pour déclencher et aggraver les troubles métaboliques dont le diabète fait partie (43,44).

La fréquence de l'hypertension et de l'obésité est plus faible dans notre étude que dans la population générale, mais chez des patients en moyenne plus jeune dans notre étude (18,59,60). Ces fréquences plus faibles dans notre étude peuvent s'expliquer par une sous-déclaration de ces pathologies qui sont quasiment exclusivement classifiées en diagnostic associé dans les registres du PMSI, alors que les études réalisées en population générale sont dimensionnées et construites pour évaluer de manière fiable et systématique la fréquence de ces facteurs de risque.

Enfin, à l'exception de l'insuffisance cardiaque et des maladies artérielles périphériques, on peut noter que la majorité des patients présentant une maladie cardiovasculaire sévère dans notre étude sont des hommes. Ce constat est cohérent avec le fait que le risque cardiovasculaire est généralement plus élevé chez les hommes jeunes (61,62), mais également avec le fait que les maladies cardiovasculaires sont parfois sous-évaluées et sous-diagnostiquées chez les femmes (63). A noter également que notre population de base était composée de plus d'hommes que de femmes ce qui pourrait participer à l'explication de cette différence.

3.3. Perspectives

L'étiologie des troubles cardiovasculaires chez les patients présentant un trouble psychotique est multifactorielle. Elle inclut des prédispositions génétiques, des facteurs en lien avec le mode de vie (48,50,52) et des comorbidités (64). Le contexte de maladie psychiatrique souvent chronique implique également l'usage au long cours de médicaments neuroleptiques (65,66) qui ont une influence sur les troubles métaboliques et le risque cardiovasculaire global des patients (43–45). Un équilibre doit donc être trouvé entre la stabilisation de l'état psychiatrique et le risque cardiovasculaire de ces patients.

Les modèles et scores d'évaluation et de stratification du risque cardiovasculaire actuellement utilisés sont basés sur l'étude de Framingham elle-même réalisée en population générale (10). Selon certaines études, ces modèles et scores seraient susceptibles de sous-estimer le risque cardiovasculaire chez les patients présentant des maladies mentales sévères comme les troubles psychotiques (67–69). Plusieurs études ont évalué l'intérêt d'un modèle d'évaluation du risque cardiovasculaire adapté aux spécificités des patients présentant un trouble psychotique en prenant par exemple en compte l'usage de neuroleptique au long cours mais également l'isolement social (41,68,70). Un tel score nommé PRIMROSE pour « Prediction and Management of Cardiovascular Risk in People With Severe Mental Illnesses » a été évalué et a obtenu des résultats intéressants (68).

Des études retrouvent également une insuffisance de prise en compte des facteurs de risque cardiovasculaires et métaboliques par les psychiatres au décours des suivis des patients (71–73) et qui conduit à une insuffisance de traitement de ces pathologies (74). Une étude française sur des patients schizophrènes suivis en ambulatoire retrouvait que seul 58% des psychiatres surveillaient le poids, 38% la tension artérielle, 25% les facteurs de risques familiaux, 14% la glycémie et entre 10 et 12% dépistaient les anomalies lipidiques. De plus, seul 30% des psychiatres adressaient leurs patients à un spécialiste pour la gestion d'un trouble cardiovasculaire (75).

L'analyse des résultats bruts de notre étude retrouvait également qu'entre 94% et 100% des maladies cardiovasculaires chroniques et entre 66% et 81% des facteurs de risques cardiovasculaires n'étaient pas codés en diagnostic associé dans les hôpitaux psychiatriques et n'avaient pu être retrouvés que par l'analyse des registres PMSI des hôpitaux généraux. Cette

sous-déclaration peut aisément conduire à un défaut de transmission des informations somatiques entre les différentes équipes assurant la prise en charge des patients au fil des années.

Certains psychiatres restent encore trop réticents à prendre en charge les soins somatiques de leurs patients, de même que certains somaticiens sont réticents à prendre en charge des patients présentant un trouble psychotique. Les services de soins en psychiatrie, qu'ils soient hospitaliers ou ambulatoires, représentent néanmoins un mode d'accès principal à la médecine chez cette population de patients du fait de symptômes spécifiques comme l'apragmatisme, la négligence de soi, la capacité réduite à identifier et interpréter un symptôme physique ou encore le retrait social (76). Les soignants en psychiatrie ont ainsi un rôle majeur dans l'accès aux soins des patients présentant un trouble psychotique, et la constitution d'équipes pluridisciplinaires rassemblant psychiatres, médecins généralistes et cardiologues au sein des hôpitaux psychiatriques semble capitale. La systématisation de la surveillance des facteurs de risques cardiovasculaires au sein des protocoles des services de psychiatrie est également primordiale afin d'assurer un dépistage précoce de ces maladies et facteurs.

La mention des maladies psychiatriques sévères comme la schizophrénie ou les troubles psychotiques dans des recommandations européennes sur la prévention des maladies cardiovasculaires (77) ou encore la publication de recommandations de bonne pratique sur l'amélioration de la prise en charge des maladies somatiques en psychiatrie sous l'égide de la Fédération Française de Psychiatrie et de la Haute Autorité de Santé (78) devraient avoir un impact positif sur l'amélioration des pratiques de la population médicale et paramédicale prenant en charge des patients psychiatriques.

Enfin, à l'heure du développement de l'intervention précoce dans les maladies psychiatriques (79), il peut sembler intéressant d'intégrer le dépistage précoce des maladies somatiques comme les maladies cardiovasculaires et métaboliques à ces dispositifs, d'autant plus que des études ont montré la préexistence de comorbidités somatiques avant la première décompensation psychiatrique et donc avant le premier contact avec un service de psychiatrie (80–83).

3.4. Conclusion

Cette thèse montre que les patients présentant un trouble psychotique développent en moyenne des pathologies cardiovasculaires sévères au moins 10 ans plus jeune que dans la population générale. Certaines maladies aux conséquences majeures en termes de morbidité et de mortalité comme l'infarctus du myocarde ou l'insuffisance cardiaque sont également plus fréquentes dans cette population.

La fréquence élevée et l'âge précoce d'apparition du diabète souligne également un risque cardiovasculaire et métabolique plus élevé chez des patients qui cumulent d'autres facteurs de risque du fait d'une hygiène de vie fréquemment défavorable marquée par un usage régulier d'alcool, de tabac, une propension à la sédentarité et un régime alimentaire peu équilibré.

Afin de réduire le risque cardiovasculaire des patients présentant un trouble psychotique, différentes mesures doivent être envisagées afin de limiter la perte de chance associée aux maladies cardiovasculaires.

Tout d'abord, les psychiatres et personnels de soins en psychiatrie doivent être sensibilisés au risque important pour les patients présentant un trouble psychotique de développer précocement une maladie cardiovasculaire ou un facteur de risque cardiovasculaire.

L'évaluation des facteurs de risque cardiovasculaire comme l'hypertension, le diabète, l'obésité, mais également le tabagisme, la sédentarité et les habitudes alimentaires défavorables doivent être spécifiquement recherchés, identifiés et pris en charge le plus précocement possible.

Les patients présentant une maladie cardiovasculaire avérée ou suspectée doivent être identifiés le plus tôt possible afin de les adresser à un spécialiste et initier un suivi pluridisciplinaire permettant d'assurer un équilibre optimal entre l'état psychiatrique et somatique du patient.

Une préférence doit également être donnée aux antipsychotiques limitant les interactions cardiaques et moins pourvoyeur de troubles métaboliques, tandis que les co-prescriptions d'antipsychotiques doivent être limitées au strict nécessaire. Les prescriptions de traitements antipsychotiques doivent également être réévaluées régulièrement en fonction de la balance bénéfice risque de ces traitements suivant les évolutions tant de la maladie psychiatrique que des comorbidités somatiques.

Enfin, étant donné que les patients présentant un trouble psychotique sont fréquemment engagés de longue date dans une hygiène de vie défavorable et sont souvent traités par des antipsychotiques au long cours (65,66), il semble important d'engager des études de suivi à long terme afin d'évaluer la prévalence des maladies cardiovasculaires et des facteurs de risque sur cette population et d'adapter les stratégies de prévention primaire, secondaire et tertiaire aux spécificités de cette population psychiatrique.

Devant la prévalence élevée et l'âge d'apparition précoce des maladies cardiovasculaires dans cette population de patients présentant une maladie psychiatrique sévère, une meilleure gestion des maladies et facteurs de risque cardiovasculaires semble nécessaire et cela dès le diagnostic de la maladie psychiatrique.

Bibliographie

1. Organisation Mondiale de la Santé. Classification internationale des maladies, 10ème édition. 1990.
2. INSERM. Schizophrénie [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 11 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/schizophrenie>
3. Haute couverture S, Limosin F, Rouillon F. [Epidemiology of schizophrenic disorders]. Presse Med. mars 2006;35(3 Pt 2):461-8.
4. Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuoppasalmi K, Isometsä E, Pirkola S, et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. Arch Gen Psychiatry. janv 2007;64(1):19-28.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th Edition. 2013.
6. Lenzenweger MF, Lane MC, Loranger AW, Kessler RC. DSM-IV personality disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Biol Psychiatry. 15 sept 2007;62(6):553-64.
7. Susser E, Fennig S, Jandorf L, Amador X, Bromet E. Epidemiology, diagnosis, and course of brief psychoses. Am J Psychiatry. déc 1995;152(12):1743-8.
8. Organisation mondiale de la santé. OMS | À propos des maladies cardiovasculaires [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 30 mars 2020]. Disponible sur: http://www.who.int/entity/cardiovascular_diseases/about_cvd/fr/index.html
9. Société française de cardiologie. Cardiologie et risque cardiovasculaire. Masson; 2007.
10. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. Lancet. 15 mars 2014;383(9921):999-1008.
11. INSERM. Infarctus du myocarde [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 30 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/infarctus-myocarde>
12. Société Française de Cardiologie, Collège National des Enseignants de Cardiologie. Cardiologie. 2010.
13. INSERM. Accident vasculaire cérébral (AVC) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 30 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/accident-vasculaire-cerebral-avc>
14. Saudubray T, Saudubray C, Viboud C, Jondeau G, Valleron A-J, Flahault A, et al. Prévalence et prise en charge de l'insuffisance cardiaque en France : enquête nationale auprès des médecins généralistes du réseau Sentinelles. La Revue de Médecine Interne. 1 nov 2005;26(11):845-50.
15. Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins. Maladie coronarienne stable. 2014.

16. Shamma NW. Epidemiology, classification, and modifiable risk factors of peripheral arterial disease. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(2):229-34.
17. INSERM. Hypertension artérielle (HTA) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 30 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/hypertension-arterielle-hta>
18. Perrine A-L, Lecoffre C, Olié V. Prévalence de l'hypertension artérielle chez les adultes en France en 2015, étude ESTEBAN. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique.* 1 mars 2018;66:S50.
19. INSERM. Obésité [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 30 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/obesite>
20. INSERM. Diabète de type 2 [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 30 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/diabete-type-2>
21. Denis P, Rigault A, Riviere S, Pestel L, Samson S, Drouin J, et al. O37 Diabète et polyopathie, les données du Sniiram, France. *Diabetes & Metabolism.* 1 mars 2014;40:A9.
22. Blanquer A, Veyrat J.G. Le corps malade du psychotique. *Annales médicopsychologiques.* janv 1995;153.
23. Commissioners in Lunacy for England and Wales. Annual Report. 1909;
24. Kraepelin E. *Dementia Praecox and Paraphrenia.* 1919;
25. Malzberg B. *Mortality Among Patients With Mental Disease.* Utica, NY : State Hospitals Press. 1934;
26. Alstrom C. Mortality in mental hospitals with special regard to tuberculosis. *Acta Psychiatr Neurol Scand Suppl.* 1942;
27. Baldwin J. A. Schizophrenia and physical disease. *Psychological Medicine.* 1979;9:611-8.
28. Casadebaig F, Philippe A. Mortalité chez des patients schizophrènes. Trois ans de suivi d'une cohorte. *L'Encéphale.* juill 1999;XXV.
29. Chapireau F. Morbidité et mortalité des malades mentaux. *Pluriels.* mai 2004;44-45.
30. Fleischhacker WW, Cetkovich-Bakmas M, De Hert M, Hennekens CH, Lambert M, Leucht S, et al. Comorbid somatic illnesses in patients with severe mental disorders: clinical, policy, and research challenges. *J Clin Psychiatry.* avr 2008;69(4):514-9.
31. Laursen TM, Munk-Olsen T, Agerbo E, Gasse C, Mortensen PB. Somatic hospital contacts, invasive cardiac procedures, and mortality from heart disease in patients with severe mental disorder. *Arch Gen Psychiatry.* juill 2009;66(7):713-20.
32. Leucht S, Burkard T, Henderson J, Maj M, Sartorius N. Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand.* nov 2007;116(5):317-33.

33. Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry.* sept 2000;177:212-7.
34. Lawrence D, Hancock KJ, Kisely S. The gap in life expectancy from preventable physical illness in psychiatric patients in Western Australia: retrospective analysis of population based registers. *BMJ.* 21 mai 2013;346:f2539.
35. Parks J, Svendsen D, Singer P, Foti ME, Mauer B. Morbidity and mortality in people with serious mental illness. *NASMHPD Medical Directors Council Publications and Reports.* 2006;
36. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry.* oct 2007;64(10):1123-31.
37. Khan A, Faucett J, Morrison S, Brown WA. Comparative mortality risk in adult patients with schizophrenia, depression, bipolar disorder, anxiety disorders, and attention-deficit/hyperactivity disorder participating in psychopharmacology clinical trials. *JAMA Psychiatry.* oct 2013;70(10):1091-9.
38. Popovic D, Benabarre A, Crespo JM, Goikolea JM, González-Pinto A, Gutiérrez-Rojas L, et al. Risk factors for suicide in schizophrenia: systematic review and clinical recommendations. *Acta Psychiatr Scand.* déc 2014;130(6):418-26.
39. Hoang U, Goldacre MJ, Stewart R. Avoidable mortality in people with schizophrenia or bipolar disorder in England. *Acta Psychiatr Scand.* mars 2013;127(3):195-201.
40. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* avr 2015;72(4):334-41.
41. Foguet-Boreu Q, Fernandez San Martin MI, Flores Mateo G, Zabaleta Del Olmo E, Ayerbe García-Morzon L, Perez-Piñar López M, et al. Cardiovascular risk assessment in patients with a severe mental illness: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 12 mai 2016;16:141.
42. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RIG, Möller H-J. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *European Psychiatry.* 1 sept 2009;24(6):412-24.
43. Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics : differential risk and clinical implications. *CNS Drugs.* 2007;21(11):911-36.
44. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol.* 18 oct 2011;8(2):114-26.
45. Correll CU, Joffe BI, Rosen LM, Sullivan TB, Joffe RT. Cardiovascular and cerebrovascular risk factors and events associated with second-generation antipsychotic

- compared to antidepressant use in a non-elderly adult sample: results from a claims-based inception cohort study. *World Psychiatry*. févr 2015;14(1):56-63.
46. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? *Schizophr Res*. janv 2007;89(1-3):91-100.
 47. Brown S, Birtwistle J, Roe L, Thompson C. The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. *Psychol Med*. mai 1999;29(3):697-701.
 48. Dickerson F, Stallings CR, Origoni AE, Vaughan C, Khushalani S, Schroeder J, et al. Cigarette smoking among persons with schizophrenia or bipolar disorder in routine clinical settings, 1999-2011. *Psychiatr Serv*. janv 2013;64(1):44-50.
 49. Drake RE, Mueser KT. Co-Occurring Alcohol Use Disorder and Schizophrenia. *Alcohol Res Health*. 2002;26(2):99-102.
 50. Stubbs B, Firth J, Berry A, Schuch FB, Rosenbaum S, Gaughran F, et al. How much physical activity do people with schizophrenia engage in? A systematic review, comparative meta-analysis and meta-regression. *Schizophr Res*. 2016;176(2-3):431-40.
 51. Lindamer LA, McKibbin C, Norman GJ, Jordan L, Harrison K, Abeyesinhe S, et al. Assessment of Physical Activity in Middle-aged and Older Adults with Schizophrenia. *Schizophr Res*. sept 2008;104(1-3):294-301.
 52. Bly MJ, Taylor SF, Dalack G, Pop-Busui R, Burghardt KJ, Evans SJ, et al. Metabolic Syndrome In Bipolar Disorder and Schizophrenia: Dietary and Lifestyle Factors Compared to the General Population. *Bipolar Disord*. mai 2014;16(3):277-88.
 53. Brink M, Green A, Bojesen AB, Lamberti JS, Conwell Y, Andersen K. Physical Health, Medication, and Healthcare Utilization among 70-Year-Old People with Schizophrenia: A Nationwide Danish Register Study. *Am J Geriatr Psychiatry*. mai 2017;25(5):500-9.
 54. Cohen CI, Meesters PD, Zhao J. New perspectives on schizophrenia in later life: implications for treatment, policy, and research. *Lancet Psychiatry*. avr 2015;2(4):340-50.
 55. Druss BG. Improving medical care for persons with serious mental illness: challenges and solutions. *J Clin Psychiatry*. 2007;68 Suppl 4:40-4.
 56. Tuppin P, Rivière S, Rigault A, Tala S, Drouin J, Pestel L, et al. Prevalence and economic burden of cardiovascular diseases in France in 2013 according to the national health insurance scheme database. *Arch Cardiovasc Dis*. juill 2016;109(6-7):399-411.
 57. Bai Y-M, Su T-P, Chen M-H, Chen T-J, Chang W-H. Risk of developing diabetes mellitus and hyperlipidemia among patients with bipolar disorder, major depressive disorder, and schizophrenia: a 10-year nationwide population-based prospective cohort study. *J Affect Disord*. 15 août 2013;150(1):57-62.
 58. 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*. juin 2017;16(2):163-80.

59. Feral-Pierssens A-L, Carette C, Rives-Lange C, Matta J, Goldberg M, Juvin P, et al. Obesity and emergency care in the French CONSTANCES cohort. *PLoS ONE*. 2018;13(3):e0194831.
60. Matta J, Carette C, Rives Lange C, Czernichow S. [French and worldwide epidemiology of obesity]. *Presse Med*. mai 2018;47(5):434-8.
61. Buchholz EM, Gooding HC, de Ferranti SD. Awareness of Cardiovascular Risk Factors in U.S. Young Adults Aged 18-39 Years. *Am J Prev Med*. 2018;54(4):e67-77.
62. Tran D-MT, Zimmerman LM. Cardiovascular risk factors in young adults: a literature review. *J Cardiovasc Nurs*. août 2015;30(4):298-310.
63. Garcia M, Mulvagh SL, Merz CNB, Buring JE, Manson JE. Cardiovascular Disease in Women: Clinical Perspectives. *Circ Res*. 15 avr 2016;118(8):1273-93.
64. de Hert M, Falissard B, Mauri M, Shaw K, Wetterling T. P03-135 Epidemiological study for the evaluation of metabolic disorders in patients with schizophrenia: The meteor study. *European Psychiatry*. 1 janv 2009;24:S1134.
65. Harrow M, Jobe TH. Does Long-Term Treatment of Schizophrenia With Antipsychotic Medications Facilitate Recovery? *Schizophr Bull*. sept 2013;39(5):962-5.
66. Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M. Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults. *Can J Psychiatry*. sept 2017;62(9):604-16.
67. Cunningham R, Poppe K, Peterson D, Every-Palmer S, Soosay I, Jackson R. Prediction of cardiovascular disease risk among people with severe mental illness: A cohort study. *PLoS ONE*. 2019;14(9):e0221521.
68. Osborn DPJ, Hardoon S, Omar RZ, Holt RIG, King M, Larsen J, et al. Cardiovascular risk prediction models for people with severe mental illness: results from the prediction and management of cardiovascular risk in people with severe mental illnesses (PRIMROSE) research program. *JAMA Psychiatry*. févr 2015;72(2):143-51.
69. Foley DL, Mackinnon A, Morgan VA, Watts GF, Shaw JE, Magliano DJ, et al. Cardiovascular risk factor associations in adults with psychosis and adults in a national comparator sample. *Aust N Z J Psychiatry*. août 2015;49(8):714-23.
70. Fan Z, Wu Y, Shen J, Ji T, Zhan R. Schizophrenia and the risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of thirteen cohort studies. *J Psychiatr Res*. nov 2013;47(11):1549-56.
71. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs*. 2005;19 Suppl 1:1-93.
72. Buckley PF, Miller DD, Singer B, Arena J, Stirewalt EM. Clinicians' recognition of the metabolic adverse effects of antipsychotic medications. *Schizophr Res*. 15 nov 2005;79(2-3):281-8.
73. Ketter TA, Haupt DW. Perceptions of weight gain and bipolar pharmacotherapy: results of a 2005 survey of physicians in clinical practice. *Curr Med Res Opin*. déc 2006;22(12):2345-53.

74. Nasrallah HA, Meyer JM, Goff DC, McEvoy JP, Davis SM, Stroup TS, et al. Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline. *Schizophr Res.* sept 2006;86(1-3):15-22.
75. Rouillon F, Van Ganse E, Vekhoff P, Arnaud R, Depret-Bixio L, Dillenschneider A. [Vigilance level for cardiovascular risk factors in schizophrenic patients]. *Encephale.* févr 2015;41(1):70-7.
76. Millar H. Management of physical health in schizophrenia: a stepping stone to treatment success. *Eur Neuropsychopharmacol.* mai 2008;18 Suppl 2:S121-128.
77. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 01 2016;37(29):2315-81.
78. Fédération Française de Psychiatrie, Conseil National Professionnel de Psychiatrie, Haute Autorité de Santé. Label de la HAS - Comment améliorer la prise en charge somatique des patients ayant une pathologie psychiatrique sévère et chronique [Internet]. [cité 9 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2059048/fr/label-de-la-has-comment-ameliorer-la-prise-en-charge-somatique-des-patients-ayant-une-pathologie-psychiatrique-severe-et-chronique
79. Singh S. Early intervention in psychosis: much done, much more to do. *World Psychiatry.* oct 2017;16(3):276-7.
80. De Hert M, van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, et al. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 27 juin 2006;2:14.
81. Vancampfort D, Firth J, Schuch FB, Rosenbaum S, Mugisha J, Hallgren M, et al. Sedentary behavior and physical activity levels in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a global systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry.* oct 2017;16(3):308-15.
82. Foley DL, Morley KI. Systematic review of early cardiometabolic outcomes of the first treated episode of psychosis. *Arch Gen Psychiatry.* juin 2011;68(6):609-16.
83. Mitchell AJ, Vancampfort D, De Herdt A, Yu W, De Hert M. Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia? A comparative meta-analysis of first episode, untreated and treated patients. *Schizophr Bull.* mars 2013;39(2):295-305.

VU

NANCY, le **28 avril 2020**
Le Président de Thèse

NANCY, le **29 mai 2020**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Raymund SCHWAN

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **11159**

NANCY, le **12 juin 2020**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Les maladies cardiovasculaires sont fréquentes chez les patients présentant un trouble psychotique ou une schizophrénie mais la prévalence des patients hospitalisés pour ces maladies a été peu évaluée en France.

Nous avons réalisé une étude rétrospective chez les patients hospitalisés pour trouble psychotique ou schizophrénie dans 5 hôpitaux psychiatriques français en 2015 afin d'évaluer la prévalence des maladies cardiovasculaires dans cette population. Les patients présentant une maladie cardiovasculaire ont été définis par ceux ayant été hospitalisés au moins une fois dans un hôpital général en France avec un diagnostic principal ou associé de maladie cardiovasculaire 3 ans avant ou 5 ans après l'hospitalisation en psychiatrie. Les maladies cardiovasculaires étaient définies par l'occurrence d'un infarctus du myocarde, d'un accident vasculaire cérébral, d'une insuffisance cardiaque, d'une maladie coronarienne ou d'une maladie artérielle périphérique. Les facteurs de risques représentés par l'hypertension, l'obésité et le diabète ont également été évalués. Les données de ces 5 hôpitaux ont été comparées avec celles issues de l'ensemble de la France Métropolitaine.

Un total de 4424 patients présentant un trouble psychotique ou une schizophrénie a été inclus. Sur les 8 années de suivi, 203 (4.6%) patients ont été hospitalisés au moins une fois avec un diagnostic de maladie cardiovasculaire. Parmi ces patients, 93 (2.1%) ont présenté une maladie coronarienne, 86 (1.9%) une insuffisance cardiaque et 49 (1.1%) un accident vasculaire cérébral. La prévalence de l'hypertension, de l'obésité et du diabète était respectivement de 11.3%, 9.7% et 7.8%. L'âge médian des patients ayant présenté un infarctus du myocarde était de 47 ans, et l'âge médian des patients ayant présenté un diabète était de 56 ans. Nous n'avons pas retrouvé de différences majeures de prévalence entre les 5 hôpitaux évalués ni avec les données issues de l'ensemble de la France Métropolitaine.

En conclusion, les maladies cardiovasculaires sévères nécessitant une prise en charge hospitalière et les facteurs de risques cardiovasculaires sont fréquents chez les patients présentant un trouble psychotique ou une schizophrénie et se déclarent à un âge plus jeune que dans la population générale. Le dépistage précoce et le traitement des facteurs de risques et des maladies cardiovasculaires est important afin d'améliorer la qualité de vie et l'espérance de vie de ces patients.

TITRE EN ANGLAIS : The prevalence of severe cardiovascular disease requiring hospitalization in patients hospitalized for schizophrenia or psychotic disorder in France

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE - ANNÉE 2020

MOTS CLEFS : schizophrenia, psychotic disorder, cardiovascular disease, cardiovascular risk factors, France

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex