**Les variations de la glycémie, résistance à l'insuline et les dyslipidémies dans le premier épisode psychotique: une méta-analyse**



**Introduction :**

Les personnes atteintes de troubles psychotiques meurent 15 ans plus tôt que les membres de la population générale. La majeure partie de cette surmortalité est secondaire aux conditions de santé physique, principalement les maladies cardiométaboliques, soulignant l'importance d'identifier les facteurs sous-jacents. Bien que le mode de vie et les médicaments jouent un rôle clé dans les perturbations métaboliques observées chez les personnes atteintes de psychose, des méta-analyses ont observé des altérations lipidiques dès le début de la psychose et en l'absence de traitement antipsychotique. De plus, ces altérations persistent lorsque les patients et les témoins sont appariés pour des facteurs associés à la fonction métabolique, par ex. alimentation, activité physique et indice de masse corporelle (IMC).

Ainsi, il existe des preuves que la psychose est associée à des altérations métaboliques indépendantes de facteurs de risque communs. Cependant, on ne sait pas si les altérations métaboliques associées à la psychose se manifestent par un effet uniforme (c'est-à-dire que les niveaux métaboliques moyens sont augmentés chez les patients présentant des variabilités des données autour de la moyenne pour les patients et les témoins). Ou, alternativement, s'il y a une hétérogénéité de cet effet parmi les patients au-delà de ce qui pourrait être attendu en raison de différences individuelles normales (c'est-à-dire les niveaux sont augmentés chez les patients mais aussi avec une variabilité accrue de données chez les patients par rapport aux témoins).

 Les auteurs se sont mis à répondre à cette question en réalisant une méta-analyse de la variabilité, comme précédemment utilisée pour examiner le marqueur immunitaire périphérique et variabilité structurelle cérébrale dans le premier épisode de psychose (PEP). S'il y a hétérogénéité dans les altérations métaboliques chez les patients, par exemple car ils ne sont vus que dans un sous-groupe de patients, alors il y aura une plus grande variabilité métabolique chez les patients par rapport aux témoins.

A l'inverse, si les altérations métaboliques sont une composante homogène de la physiopathologie de la psychose, la variabilité similaire ou réduite chez les patients par rapport aux témoins serait prédite, reflétant l'homogénéité de la physiopathologie.

Depuis la publication des méta-analyses précédentes évaluant les différences de paramètres métaboliques entre le PEP et les témoins, jusqu'à huit nouvelles études cas-témoins ont été publiés. Par conséquent, les auteurs ont également cherché à effectuer des méta-analyses mises à jour des différences moyennes des paramètres métaboliques entre le PEP et les contrôles. Les facteurs métaboliques sous-jacents ne sont pas clairs et les incohérences entre les études ont été mis en évidence comme une limitation des méta-analyses précédentes, les auteurs ont donc en plus étudié les facteurs qui pourraient sous-tendre les effets et expliquer l'incohérence.

**Méthodes :**

Une revue systématique a été réalisée selon la Preferred Éléments de rapport pour les revues systématiques et les méta-analyses et Méta-analyse des études observationnelles en épidémiologie, à ​​la suite d’un protocole a priori (PROSPERO : CRD 42021271674). Le PubMed, EMBASE et PsycINFO ont été recherchés depuis le début à août (semaine 1) 2021 pour les articles appropriés.

Les critères d'inclusion étaient :

(1) les patients ayant reçu un diagnostic de schizophrénie, trouble schizo-affectif, trouble schizophréniforme, troubles du spectre de la schizophrénie et trouble psychotique non spécifiés ailleurs tel que défini par le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM) ou Classification statistique internationale des Maladies (CIM);

(2) premier épisode de maladie défini comme les patients dans 5 ans de la première présentation ;

(3) participants âgés de plus de 18 ans ;

 (4) antipsychotiques naïfs/⩽2 semaines de traitement antipsychotique ;

 (5) un groupe témoin en bonne santé ;

(6) études évaluant la glycémie plasmatique à jeun, le test oral de tolérance au glucose (OGTT), l'insuline à jeun, l'insuline résistance (mesurée à l'aide d'un modèle d'évaluation homéostatique pour résistance à l'insuline, HOMA-IR), hémoglobine A1c (HbA1c), cholestérol total, lipoprotéines de basse densité (LDL)-cholestérol, haute densité taux de lipoprotéine (HDL)-cholestérol et de triglycérides.

Les critères d’exclusion étaient la psychose induite par une substance/un médicament et l’absence des données de moyenne et/ou de variance.

**Résultats :**

La recherche a identifié 7975 citations. Après exclusion des études non répondant aux critères ou rapportant des données qui se chevauchent, 28 études ont satisfait les critères d'inclusion et ont été analysés. L'échantillon global comprenait 1716 patients et 1893 contrôles.

Glycémie à jeun :

La glycémie à jeun a été analysée à l'aide des données de 22 études comprenant1403 patients et 1407 témoins. La glycémie à jeun était plus variable chez les patients par rapport aux témoins. Glycémie moyenne à jeun était également élevée chez les patients.

Concentration de glucose après HGPO :

L’analyse a été faite à l'aide des données de six études comprenant 543 patients et 386 témoins. La concentration de glucose après le test par voie orale était plus variable chez les patients par rapport aux témoins. La glycémie moyenne était également élevée chez les patients.

Resistance à l’insuline :

La résistance à l'insuline (HOMA-IR) a été analysée à partir des données de 13 études, comprenant 1008 patients et 929 témoins. HOMA-IR était plus variable chez les patients que chez les témoins. Le HOMA-IR moyen était élevé chez les patients par rapport aux témoins.

Niveaux d'HbA1c :

Les taux d'HbA1c ont été analysés à l'aide des données de cinq études comprenant 539 patients et 514 témoins. Les taux d'HbA1c étaient plus variables chez les patients par rapport aux témoins. Cependant, les taux moyens d'HbA1c n'ont pas été modifiés patients par rapport aux témoins.

Concentration de cholestérol total :

La concentration de cholestérol total a été analysée à partir des données de 14 études comprenant 1087 patients et 1310 témoins. Le cholestérol total était plus variable chez les patients que chez les témoins. La moyenne du cholestérol total a été réduite chez les patients par rapport aux témoins.

Concentration du cholestérol LDL :

La concentration de cholestérol LDL a été analysée à l'aide des données de 11 études comprenant 1087 patients et 1310 témoins. Le cholestérol LDL était plus variable chez les patients que chez les témoins. Cependant, le cholestérol LDL moyen était non altéré chez les patients par rapport aux témoins.

Concentration du HDL-cholestérol :

La concentration de HDL-cholestérol a été analysée à partir des données de 15 études comprenant 1148 patients et 1387 témoins. Le cholestérol HDL était plus variable chez les patients que chez les témoins. HDL-cholestérol moyen a été réduite chez les patients par rapport aux témoins.

Concentration de triglycérides :

La concentration de triglycérides a été analysée à l'aide des données de 15 études comprenant 1072 patients et 1108 témoins. Il n'y avait pas de différence dans la variabilité de la concentration de triglycérides entre les patients et témoins. Cependant, signifie la concentration de triglycérides a été augmentée chez les patients par rapport aux témoins.

**Discussion :**

Le premier grand constat des auteurs est de démontrer systématiquement une plus grande variabilité de pratiquement tous les paramètres métaboliques examinés chez les personnes avec PEP par rapport aux témoins sains, sauf pour les niveaux de triglycéride. Le traitement antipsychotique n'explique pas ces résultats car les résultats restaient significatifs lorsqu'ils étaient limités aux échantillons de patients naïfs (patients qui n’ont jamais pris d’antipsychotiques).

La deuxième constatation principale est qu'une plus grande gravité des symptômes est associée à une augmentation de la glycémie à jeun et le sexe féminin est associé à de moins bons résultats métaboliques, à savoir une augmentation de la résistance à l'insuline, une réduction du taux de cholestérol HDL et taux de triglycérides élevés.

 La troisième principale conclusion étend les résultats des méta-analyses précédentes de différences moyennes sur le terrain en confirmant, avec un ensemble de données plus important, que les patients ayant un PEP qui n’ont jamais pris d’antipsychotiques présent avec une glycémie à jeun élevée, taux de glucose suivant l'HGPO, taux d'insuline à jeun, des niveaux de résistance à l’insuline et des taux de triglycérides, et niveaux réduits de cholestérol total.

Contrairement à des méta-analyses précédentes moins puissantes, les auteurs montrent que le PEP est associé à des réductions taux de cholestérol HDL et qu'il n'y a pas de différence significative entre les patients et les témoins pour les taux de cholestérol LDL. Ces résultats étaient robustes aux analyses de sensibilité qui excluaient études périphériques.

On s'intéresse de plus en plus à la définition des sous-types de psychose en biomarqueurs périphériques, et des preuves antérieures de différences métaboliques entre les patients en fonction des dimensions des symptômes ont été noté. Cependant, ces études n'ont pas cherché à savoir s'il y avait une plus grande variabilité métabolique chez les personnes atteintes de troubles psychotiques au-delà de ce à quoi on pourrait s'attendre en raison des différences individuelles normales, avec pour résultat que tous les sous-types identifiés peuvent ne pas être différents des sous-types présents dans la population saine.

De plus, les études qui sélectionnent les patients par sous-type peuvent entraîner l'échantillonnage des extrémités d'une distribution de variance similaire à celle observée dans les contrôles. Cette méta-analyse aborde cette problématique et élargit la compréhension de la psychose en tant que trouble en montrant, pour la première fois, une variabilité métabolique altérée en PEP.

Une explication de la plus grande variabilité métabolique chez les groupes de patients peut être due à une plus grande variabilité dans l'adhésion aux conditions de jeûne dans les populations cliniques.

Cependant, cela ne peut pas expliquer la variabilité accrue des taux d'HbA1c observée chez les patients ; en outre, dans les groupes où les conditions de jeûne n'étaient pas uniformément maintenues on s'attendrait à une plus grande variabilité des taux de triglycérides, ce qu’il n'était pas observé.

 Alternativement, les différences de variabilité pourraient refléter l'hétérogénéité des processus biologiques sous-jacents au trouble, indiquant que la dérégulation métabolique n'est observée que chez certains patients, ou à des degrés divers selon les patients.

 Le constat que le sexe féminin et des symptômes plus graves sont associés avec des résultats métaboliques plus faibles indique que les différences entre les sexes et la psychopathologie peuvent contribuer à des altérations métaboliques chez les patients. A connaissance des auteurs, il s'agit de la première étude à identifier le sexe féminin comme facteur de risque potentiel de dérégulation métabolique dans la psychose.

**Implications :**

Les résultats de cette méta-analyse s'appuient sur des études récentes explorant les altérations métaboliques du PEP ; au-delà de souligner que l’altération de l'homéostasie glycémique et lipidique est présente dès le début de la maladie, les auteurs ont identifié qu'il existe une plus grande hétérogénéité dans les niveaux de paramètres métaboliques chez les patients que dans la population en bonne santé.

La méta-analyse de la variabilité a montré que par rapport au traitement placebo, le traitement antipsychotique est associé à une plus grande variabilité de prise de poids chez les personnes atteintes de schizophrénie, ce qui peut reflètent la présence de sous-groupes de patients plus vulnérables aux perturbations métaboliques induites par les antipsychotiques. Il n'est pas clair si l'hétérogénéité dans les perturbations métaboliques induites par les antipsychotiques est liée à l'hétérogénéité des niveaux métaboliques au début de la psychose ; l’identification des sous-groupes de patients dès le début de la maladie qui sont plus susceptibles de développer une maladie métabolique suite à une prescription d'antipsychotique permettrait une stratification du traitement et une prise en charge précise, et devrait être un élément clé pour les futures recherches.

De plus, comprendre les déterminants de la variabilité du métabolisme pourrait donner un aperçu des processus biologiques sous-jacente. Par exemple, un rôle partagé pour l'inflammation dans la résistance à l'insuline et la schizophrénie a été proposé ; cependant, un état inflammatoire ne peut être observé que dans un sous-groupe de patients, ce qui expliquerait les résultats d'hétérogénéité métabolique documentés dans l’étude actuelle.

 Malheureusement, aucune étude incluse dans l'actuelle méta-analyse a fourni des données sur les médiateurs inflammatoires, excluant une analyse de méta-régression explorant les effets modérateurs de ces paramètres sur les grandeurs de la taille de l'effet métabolique. Indépendamment du mécanisme sous-jacent, reconnaissant que le sexe féminin et une psychopathologie plus sévère est associée à un métabolisme plus faible les résultats de la FEP ont des implications pour la surveillance métabolique dans pratique clinique.

**Conclusion :**

Les patients ayant un PEP qui n’ont jamais pris d’antipsychotique présentent à la fois des taux élevés de glucose et d'insuline et une plus grande variabilité de la glycémie, les paramètres de l'insuline et des lipides par rapport aux témoins, suggérant que des sous-groupes de patients peuvent présenter des changements métaboliques plus graves que d'autres. De plus, le sexe féminin et une psychopathologie plus sévère de la PEP est associée aux troubles métaboliques.

Dr. Mohammed EL ABBANI

Service de psychiatrie CHU – Agadir

Avril 2022