

DIABÈTE SUCRÉ IATROGÈNE : L'exemple des anti-psychotiques atypiques

A.J. SCHEEN (1), M. DE HERT (2)

RÉSUMÉ : A titre d'exemple de diabète iatrogène, nous discutons la problématique de la survenue de diabète sucré chez les patients traités par antipsychotiques atypiques. Le risque de diabète paraît différent selon les molécules considérées avec, par ordre décroissant, la clozapine, l'olanzapine, la rispéridone et la quétiapine, enfin l'amisulpride, l'aripiprazole et la ziprasidone. L'analyse des cas publiés indique, en fait, l'existence de deux types de problématique : d'une part, la survenue, assez fréquente, d'une diminution de tolérance au glucose ou d'un diabète (souvent associée à un syndrome métabolique) en relation avec la prise de poids chez des sujets à risque de diabète de type 2; d'autre part, la survenue de rares cas de décompensations métaboliques aiguës avec acidocétose sévère et/ou pancréatite dont les mécanismes physiopathologiques restent encore largement inconnus. D'une façon générale, la physiopathologie semble impliquer à la fois une majoration de l'insulinorésistance et une atteinte, plus ou moins sévère, de l'insulinosécrétion. Une surveillance métabolique attentive est recommandée chez les patients sous antipsychotiques atypiques et le choix du médicament le plus approprié devrait être influencé par le profil de risque métabolique des différentes molécules et par celui des patients à traiter.

MOTS-CLÉ : *Acidocétose - Antipsychotiques atypiques - Neuroleptiques - Diabète sucré - Obésité - Pancréatite*

INTRODUCTION

Il est bien connu que certains médicaments peuvent favoriser l'apparition d'un diabète sucré (1). L'exemple le plus fréquemment rencontré en clinique est certainement le diabète provoqué par l'administration de glucocorticoïdes. La survenue d'un diabète sucré lors d'une corticothérapie dépend à la fois des caractéristiques du sujet traité (prédisposition génétique, âge et/ou présence ou non de facteurs de risque environnementaux favorisants, dont l'obésité) et des modalités du traitement par dérivés cortisoniques (essentiellement, la dose quotidienne, la durée du traitement et le type de molécule). Dans le cas particulier du diabète cortico-induit, le diabète résulte d'une augmentation de l'insulinorésistance qui ne peut pas être compensée par une augmentation suffisante de la production d'insuline. Dans le cas d'autres médicaments, la survenue d'un diabète paraît plutôt résulter d'une atteinte directe de l'insulinosécrétion (sidération fonctionnelle ou destruction des cellules B), comme avec la pentamidine, le

DRUG-INDUCED DIABETES MELLITUS : THE EXAMPLE OF ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS

SUMMARY : As an example of iatrogenic diabetes, we discuss the problem of diabetes mellitus in patients receiving atypical antipsychotics. The risk of diabetes mellitus appears to be different according to various molecules with, by decreasing order, clozapine, olanzapine, risperidone and quetiapine, and finally amisulpride, aripiprazole and ziprasidone. A careful analysis of published case reports and series indicates the existence of two different problems : 1) the rather common development of impaired glucose tolerance or diabetes mellitus (often associated with metabolic syndrome) related to weight gain in individuals at risk for type 2 diabetes; and 2) the occurrence of rare cases of acute metabolic episodes with severe ketoacidosis and/or pancreatitis whose pathophysiological mechanisms remain largely unknown. Generally speaking, the pathophysiology involves both increased insulin resistance and deficient insulin secretion. Cautious metabolic monitoring of patients receiving atypical antipsychotics is recommended, and the selection of the appropriate drug should be influenced by the metabolic profile of the various molecules and the metabolic risk of the patients who should be treated with atypical antipsychotics.

KEYWORDS : *Atypical antipsychotics - Diabetes mellitus - Ketoacidosis - Metabolic syndrome - Obesity - Pancreatitis*

tacrolimus ou encore certains médicaments anti-HIV (pouvant même donner une pancréatite).

Au cours des dernières années, la problématique de l'apparition d'un diabète sucré chez des patients traités par neuroleptiques atypiques a pris une dimension importante, par le nombre et la gravité de certains cas rencontrés (2). Ces observations ont fait l'objet de mises en garde de la part de la «Food and Drug Administration» aux Etats-Unis et ont motivé l'organisation d'une conférence de consensus rassemblant l'American Diabetes Association, l'American Psychiatric Association, l'American Association of Clinical Endocrinologists et la North American Association for the Study of Obesity, conférence dont les conclusions ont été publiées récemment (3).

Le but de cet article est de présenter et discuter les données concernant le risque de diabète sucré sous antipsychotiques atypiques, en essayant de distinguer les effets en fonction des différentes molécules dans la classe et les différents phénotypes de diabète rencontrés. Nous tenterons également de décrire les mécanismes proposés pour expliquer les rares cas de décompensation métabolique sévère (acidocétose, pancréatite aiguë) et terminerons par quelques recommandations pratiques, tirées d'un consensus belge rédigé récemment (4).

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, Liège

(2) Service de Psychiatrie, U.C. St-Jozef, Université Catholique Louvain, B-3070 Kortenberg

PHARMACOLOGIE DES NEUROLEPTIQUES ATYPIQUES

Les neuroleptiques ont drastiquement changé la prise en charge et le pronostic des patients psychotiques et sont devenus un pilier du traitement de la schizophrénie (5). Ils sont également utilisés dans d'autres indications psychiatriques, comme par exemple dans les maladies bipolaires. Ces médicaments peuvent être séparés, schématiquement, en neuroleptiques conventionnels (ou de première génération) et en antipsychotiques atypiques (ou de seconde génération) en fonction de leurs effets sur les récepteurs centraux et de leur profil de tolérance. Les premiers appartiennent à différentes familles chimiques (phénothiazines, thioxanthènes, butyrophénones, diphénylpipéridines, benzamides) et agissent essentiellement comme antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2. A ce titre, ils occasionnent de nombreux effets secondaires liés au déficit en dopamine (parkinsonisme et mouvements anormaux, galactorrhée par augmentation de la prolactine, ...). Les nouveaux antipsychotiques, dits atypiques, appartiennent également à diverses classes pharmacologiques (Tableau I). Ils agissent sur une multitude de récepteurs centraux adrénergiques, cholinergiques, sérotoninergiques et histaminergiques, mais beaucoup moins sur les récepteurs dopaminergiques D2, ou alors en respectant une spécificité régionale cérébrale (6). Ils se montrent remarquablement efficaces, à la fois sur les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie et causent moins d'effets indésirables liés au blocage dopaminergique D2 (5). Cette particularité représente un avantage apprécié dans la pratique psychiatrique en raison, notamment, d'une moindre incidence de complications de type extra-pyramidal. Malheureusement, d'autres effets indésirables ont été décrits dont une prise de poids et divers troubles métaboliques, en particulier une dyslipidémie et un diabète sucré (7-9).

TABLEAU I : MÉDICAMENTS ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES OU DE SECONDE GÉNÉRATION.

Thiéno-benzodiazépines

- Clozapine (Leponex®)
- Olanzapine (Zyprexa®)
- Quétiapine (Seroquel®)

Benzisoxasole

- Risperidone (Risperdal®)

Benzamide substitué

- Amisulpride (Solian®)

Benzisothiazolylepipérazines

- Ziprasidone (Geodon®)

Quinolinone

- Aripiprazole (Abilify®)

ANTIPSYCHOTIQUES ET RISQUE DE DIABÈTE SUCRÉ

Plusieurs revues analysant le risque de diabète sucré sous antipsychotiques ont été publiées récemment dans les grands journaux de psychiatrie, de pharmacologie et de diabétologie, ce qui démontre l'importance accordée à cette problématique (10-15). Différentes études ont essayé de comparer rétrospectivement, à partir de vastes banques de données, le risque de développer un diabète sucré sous différents antipsychotiques, typiques ou atypiques (16,17). Comme discuté précédemment (2), la méthodologie est cependant imparfaite car il ne s'agit pas d'études contrôlées et, en particulier, les résultats ne sont généralement pas ajustés pour d'autres facteurs de risque connus pour favoriser le diabète. Dans une cohorte de 22.648 patients schizophréniques américains traités par divers neuroleptiques atypiques, 18 % des individus présentent un diabète sucré. La prévalence du diabète augmente fortement avec l'âge, allant de 8 % chez les sujets de moins de 40 ans à 25 % chez les sujets de plus de 60 ans (18). Il existe une hétérogénéité en fonction de l'antipsychotique atypique utilisé, avec un risque relatif de développer un diabète plus élevé pour la clozapine et l'olanzapine que pour la rispéridone (14,18). A ce point de vue, il existe une image en miroir avec la sensibilité à l'insuline mesurée sous traitement par ces antipsychotiques: la sensibilité à l'insuline est le plus détériorée avec la clozapine, intermédiaire avec l'olanzapine et le mieux conservée avec la rispéridone (13). Ces observations récoltées aux Etats-Unis ont été confirmées dans une grande étude cas-témoins, réalisée à partir de la «United Kingdom General Practice Research Database», ayant identifié 451 cas de diabète parmi 19.637 individus atteints de schizophrénie (19) : le risque relatif était significativement accru pour l'olanzapine alors que l'augmentation du risque n'atteignait pas le seuil de signification statistique pour la rispéridone et ce, par rapport à l'absence de traitement pharmacologique ou par comparaison aux antipsychotiques de première génération. Même si les résultats peuvent différer selon les études, la conférence de consensus publiée récemment (3) a considéré que le risque de diabète était significativement accru avec la clozapine et l'olanzapine, que le risque était intermédiaire avec la rispéridone et la quétiapine (résultats variables selon les études) et que le risque n'était pas démontré pour les deux nouveaux antipsychotiques aripiprazole et ziprasidone (sous réserve d'une expérience clinique plus limitée). L'amisulpride n'est pas mentionné dans ce consensus américain, car cet antipsychotique n'est pas encore commercialisé aux Etats-Unis. Bien que ce médicament soit prescrit depuis plusieurs années en France et dans

certaines pays européens, aucun cas de diabète sucré, ni d'acidocétose n'a été rapporté d'après une revue systématique récente de la littérature (8).

Alors que l'on pourrait imaginer que la survenue du diabète soit liée essentiellement à une augmentation du poids, il semble que la situation soit bien plus complexe. En effet, la prise de poids n'est pas systématique et il existe d'autres événements inhabituels pour une problématique de diabète de type 2, comme la survenue de pancréatite aiguë, d'acidocétose et de coma pouvant conduire au décès (12,20). Ce type de complication a été retrouvé avec pratiquement tous les antipsychotiques atypiques, même si, ici encore, le nombre d'événements apparaît plus important sous clozapine et sous olanzapine que sous rispéridone ou sous quétiapine (14). Les données de pharmacovigilance (MedWatch américain) concernant ces événements diabétologiques sévères ont été rapportées avec la clozapine (384 cas dont 21 % d'acidocétose et 6 % de décès) (21), l'olanzapine (237 cas dont 8 % d'acidocétose et 6 % de décès) (22), la rispéridone (131 cas dont 20 % d'acidocétose et 3 % de décès) (23) et la quétiapine (69 cas, mais avec 46 % d'acidocétose et 24 % de décès) (24). Comme discuté dans un article récent (2), la majorité des accidents ont eu lieu durant les 6 premiers mois de traitement, apparemment sans lien direct avec la posologie utilisée. Une amélioration est survenue chez la plupart des patients à l'arrêt du traitement et une reprise de la thérapeutique («rechallenge») a entraîné une récurrence de la dégradation métabolique dans 8 cas sur 10.

Une autre complication majeure rapportée avec les antipsychotiques atypiques consiste en la survenue d'une pancréatite aiguë. Une revue systématique récente fait état de 192 cas dont 40 % sous clozapine, 33 % sous olanzapine, 16 % sous rispéridone et 12 % sous halopéridol (avec ce dernier médicament, un traitement concomitant par un antipsychotique atypique a été rapporté dans la moitié des cas) (26). Ces cas de pancréatites ont parfois été accompagnés de décompensation métabolique aiguë (hyperglycémie et acidose), sauf avec l'halopéridol. Au total, 22 décès ont été observés. La relation temporelle entre le début du traitement et la survenue de la pancréatite plaide en faveur d'une relation de causalité, mais le mécanisme physiopathologique sous-jacent reste inconnu.

ANALYSE DES MÉCANISMES D'ACTION PRÉSUMÉS

Les mécanismes impliqués dans la survenue d'un diabète sucré chez les patients traités par un neuroleptique atypique paraissent complexes

(Figure 1). Un risque accru de diabète a été décrit chez les patients schizophréniques dès avant l'ère des neuroleptiques (15), ce qui suggère que les médicaments exercent leur effet propre sur un terrain de prédisposition. Des facteurs génétiques (notion d'histoire familiale de diabète) et environnementaux (mauvais style de vie) peuvent être incriminés. Il semble que l'on ait à faire à au moins deux problématiques différentes : l'une, commune, essentiellement liée à la prise de poids, l'autre, plus particulière, indépendante de toute obésité, ce qui laisse suspecter un effet propre négatif du médicament antipsychotique sur la sensibilité à l'insuline et/ou sur l'insulinosécrétion (Tableau II).

Dans la plupart des cas, on peut attribuer la survenue du diabète sucré à une augmentation de l'insulinorésistance. Celle-ci est secondaire, au moins partiellement, à la prise pondérale, elle-même expliquée par une stimulation de l'appétit (et, donc, une augmentation des apports caloriques) et par une diminution de l'activité physique (et, donc, une réduction des dépenses énergétiques). La relation entre obésité et diabète de type 2 est, en effet, extrêmement forte (26). Comme une insulinorésistance et un diabète ont été parfois décrits en l'absence de tout gain de poids, on ne peut cependant pas exclure une diminution de la sensibilité à l'insuline via un antagonisme de certains récepteurs cérébraux (dopamine, sérotonine, histamine), voire un effet direct d'inhibition de la cascade biochimique de signalisation insulinique ou de diminution des transporteurs de glucose.

Comme un déficit insulinosécrétoire est nécessaire pour le développement d'un diabète (27), les observations cliniques suggèrent que les antipsychotiques incriminés altèrent également l'insulinosécrétion. Une remarquable étude expé-

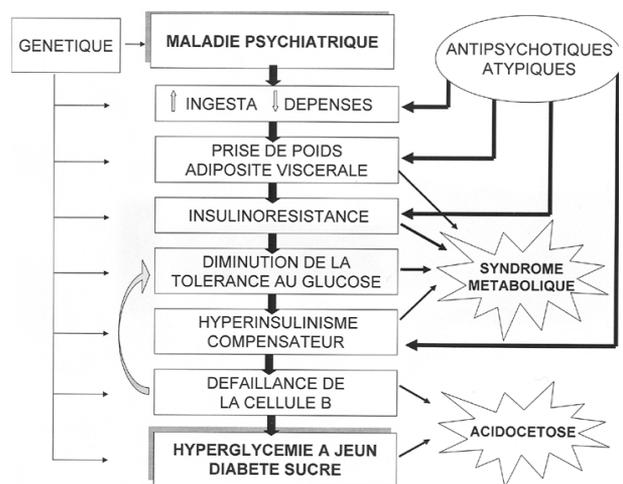


Figure 1 : Illustration des mécanismes d'action susceptibles d'expliquer la survenue d'un diabète sucré lors d'un traitement par certains antipsychotiques atypiques.

TABLEAU II : COMPARAISON DES DEUX TYPES DE DIABÈTE SUCRÉ DÉCRITS AVEC LES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES.

	Diabète apparenté au type 2	Diabète apparenté au type 1
Fréquence	Non exceptionnelle	Exceptionnelle
Survenue	Détérioration assez lente	Détérioration rapide
Anomalie biologique	Précédé par ITG (*)	Risque d'acidocétose
Relation avec prise de poids	Fréquente	Sans relation évidente
Sujets prédisposés	Facteurs de risque classiques (**)	Non connus
Mécanisme principal	Insulinorésistance	Carence insulinosécrétoire
Anomalies associées	Syndrome métabolique	Rarement pancréatite aiguë
Complication	Risque cardio-vasculaire	Coma, décès
Traitement	Mesures hygiéno-diététiques Antidiabétiques oraux	Insuline indispensable

(*) ITG : intolérance au glucose
(**) Mentionnés dans le texte

rimientale récente, réalisée chez le chien, a montré que l'olanzapine réduit la capacité d'adaptation insulinosécrétoire par la cellule B vis-à-vis d'une augmentation de l'insulinorésistance, effet non observé avec la rispéridone (28). Le mécanisme central responsable de cette diminution de l'insulinosécrétion n'apparaît pas clairement. Comme la problématique chez l'Homme s'améliore habituellement à l'arrêt du traitement par l'antipsychotique incriminé, il doit s'agir davantage d'une sidération fonctionnelle réversible de la cellule B des îlots de Langerhans du pancréas plutôt que d'une véritable mort cellulaire, sauf, peut-être, dans certains cas de pancréatite aiguë massive.

Dans le diabète secondaire aux antipsychotiques atypiques, on pourrait imaginer deux types de situation : la première, clairement apparentée au diabète de type 2, la seconde, se rapprochant de celle du diabète de type 1 («pseudo type 1»), c'est-à-dire sans contexte auto-immun mais pouvant aller jusqu'à l'acidocétose et le décès) (Tableau II).

Le risque de voir apparaître un diabète de type 2 peut être décelé sur la base de l'existence de facteurs favorisants : histoire familiale ou personnelle de diabète de type 2, excès de poids ou obésité avant traitement, prise de poids exagérée sous traitement (9). Il s'agit donc là des facteurs de risque classiques pour la survenue d'un diabète de type 2, comme on les observe en dehors de tout traitement par antipsychotiques. Par contre, le risque de développer un pseudo-diabète de type 1 avec acidocétose pouvant évoluer vers le coma et la mort ne paraît pas répondre aux mêmes cri-

tères. Il s'agit d'un sous-groupe particulier à risque non encore identifié, mais certainement différent des sujets à risque de développer un diabète de type 2.

ÉTUDE PROSPECTIVE BELGE

A l'hôpital St-Jozef de Kortenberg, une grande étude prospective est en cours (250 patients recrutés jusqu'à présent) visant à étudier systématiquement les anomalies métaboliques chez des patients schizophréniques non diabétiques connus à l'inclusion (4).

Une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) est réalisée chez tous les patients (29). Le but de l'étude est de suivre ces patients de façon prospective pendant une année et de les évaluer à intervalles réguliers, y compris avec une HGPO. Une analyse préliminaire transversale des 100 premiers cas (âge moyen de 38 ans, médicaments psychotropes stables depuis 6 mois) révèle des altérations de la tolérance au glucose chez 22 % des patients : 4 atteignent les critères de diabète (2 sur la base de la glycémie à jeun > 126 mg/dl, les 2 autres sur la base d'une valeur à 2 heures de l'HGPO > 200 mg/dl alors qu'ils avaient une glycémie à jeun entre 110 et 126 mg/dl), 16 % rencontrent les critères de la diminution de tolérance au glucose à l'HGPO (140-200 mg/dl à 2 heures) et 2 % ont ce qu'il est convenu d'appeler une «impaired fasting glucose» (glycémie à jeun entre 110 et 126 mg/dl). Parmi ces patients encore relativement jeunes, 22 % rentrent dans la définition du syndrome métabolique selon les critères du NCEP-ATP III américain («National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III»). Parmi les patients avec diminution de la tolérance au glucose à l'HGPO, 14 sur 16 avaient des glycémies à jeun dans les limites de la normale, mais un hyperinsulinisme basal par comparaison aux patients avec tolérance normale au glucose, ce qui suggère l'existence d'une insulinorésistance. Un protocole de dépistage basé seulement sur la glycémie à jeun n'aurait dépisté que 12,5 % des patients avec diminution de la tolérance au glucose et la moitié des cas de diabète avéré. Au total, près de 2/3 des patients avec des anomalies du métabolisme glucidique n'auraient pas été détectés, ce qui plaide pour le recours à l'HGPO dans l'évaluation de ces patients à risque (30). Les résultats de l'étude longitudinale en cours devront permettre d'étudier les effets des différents médicaments antipsychotiques sur le profil métabolique.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Les patients schizophréniques sont à risque de développer un syndrome métabolique (obésité

abdominale, diminution de la tolérance au glucose, dyslipidémie, ...) et le traitement par antipsychotiques est susceptible d'accroître ce risque, parfois de façon importante (31). Il est reconnu que ces anomalies métaboliques contribuent à l'augmentation du risque de mortalité des patients schizophréniques (32) et il paraît donc important de bien évaluer le rapport bénéfice/risque lors de la prescription d'un médicament antipsychotique atypique (33). Cette problématique ne se limite pas aux seuls patients atteints de schizophrénie, mais concerne aussi les patients recevant des antipsychotiques pour d'autres pathologies psychiatriques, comme la dépression, les affections bipolaires ou les désordres anxieux (34). Au vu du risque non négligeable de prise de poids et de survenue d'un diabète sucré chez les patients traités par antipsychotiques atypiques, il convient, en tout cas, de respecter certaines recommandations pratiques (4) et d'assurer une surveillance physique et biologique régulière des patients recevant ce type de médicaments (34-36) (Tableau III). Une conférence de consensus américaine a été publiée récemment à ce sujet (3) de même qu'un consensus rédigé par un groupe d'experts psychiatres et endocrino-diabétologues belges (4). Chez les patients à risque de diabète de type 2, il convient d'éviter les médicaments les plus diabéto-gènes et de favoriser l'utilisation d'antipsychotiques plus neutres sur le plan métabolique comme l'amisulpride, l'aripiprazole ou la ziprasidone. Chez les patients sous traitement, il est essentiel de donner d'emblée des conseils hygiéno-diététiques pour éviter une prise de poids excessive et de procéder à une surveillance biolo-

gique régulière. Chez les sujets plus à risque, au vu de leur histoire familiale ou personnelle, d'un poids de départ déjà excessif ou d'une prise de poids exagérée sous traitement ou encore de la présence d'anomalies biologiques minimales, la surveillance biologique devra être renforcée (Tableau III). Par ailleurs, il convient d'être attentif à des signes précurseurs d'acidocétose (polyuro-polydipsie, amaigrissement récent, déshydratation, douleurs abdominales inexplicables, vomissements incoercibles, respiration ample et rapide, troubles de la conscience) (3). Tout signe de ce type doit faire procéder à un contrôle glycémique (avec éventuellement recherche de cétonurie) et, en cas d'hyperglycémie franche, doit faire appel à une intervention médicale spécifique pour instaurer une insulinothérapie d'urgence.

CONCLUSIONS

Si les nouveaux antipsychotiques atypiques offrent certains avantages indéniables quant à leur profil de tolérance (moins de signes antidopaminergiques), il convient d'être prudent quant aux risques métaboliques associés. L'incidence de diabète sucré avec certains antipsychotiques atypiques paraît nettement supérieure à celle rapportée avec les neuroleptiques conventionnels. Curieusement, l'apparition de ce diabète ne paraît pas nécessairement liée à la prise de poids et des cas de décompensation diabétique sévère, avec acidocétose, coma et décès, ou encore de pancréatites aiguës ont été décrits récemment dans plusieurs grandes séries. Aussi, chez tout patient schizophrénique traité par antipsychotiques atypiques, il convient d'instaurer une collaboration entre neuropsychiatres et médecins traitants et, en cas de problème, de faire appel à un avis spécialisé d'un diabétologue pour proposer et ajuster le traitement antidiabétique. Enfin, il faut sans doute proposer les mêmes mesures de prudence lorsque ces nouveaux antipsychotiques atypiques sont utilisés dans d'autres indications que la schizophrénie, utilisation à vrai dire croissante dans la pratique médicale ces dernières années.

TABLEAU III : SURVEILLANCE RECOMMANDÉE POUR LE SUIVI DES PATIENTS SOUS ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES (SELON LES PROPOSITIONS DU CONSENSUS BELGE, ADAPTÉ DE LA RÉFÉRENCE 4).

Poids et tour de taille	Contrôle hebdomadaire à l'hôpital Contrôle mensuel en ambulatoire
Glycémie à jeun*	Fonction des facteurs de risque et des médicaments utilisés** Contrôle mensuel chez les patients avec histoire familiale de diabète/obésité et/ou manifestations de surpoids ou d'obésité, et/ou de diminution de tolérance au glucose Contrôle après 6 et 12 semaines, puis trimestriellement chez les patients sans facteurs de risque
Profil lipidique à jeun*	Cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides Tous les 3 mois la première année, puis annuellement
Pression artérielle	Tous les 3 mois
* A jeun, c'est-à-dire sans apport calorique depuis au moins 8 heures ** Egalement si des facteurs de risques comme un gain de poids ou une «impaired fasting glucose» (glycémie à jeun 110-126 mg/dl) apparaissent sous traitement Remarque: chez des patients sous antipsychotiques conventionnels et facteurs de risque additionnels, un suivi similaire devrait être proposé.	

BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ.— Médicaments et diabète sucré. In : *Reconnaître, comprendre, traiter le diabète sucré*. 2e édition. JPh Assal, JM Ekoe, P Lefèbvre, G Slama (eds). EDI-SEM, Québec - Maloigne, Paris, 1994, 257-264.
2. Scheen AJ, De Hert M.— Risque de diabète sucré sous antipsychotiques atypiques. *Med Hyg*, 2004, **62**, 1591-1596.
3. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity.— Consensus Development Conference on anti-

- psychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*, 2004, **27**, 596-601.
4. De Nayer A, De Hert M, Scheen A, et al.— Belgian consensus on metabolic problems associated with second generation antipsychotics. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 2005, in press.
 5. Freedman R.— Drug Therapy. Schizophrenia. *N Engl J Med*, 2003, **349**, 1738-1749.
 6. Reynolds GP.— What is an atypical antipsychotic ? *J Psychopharmacol*, 1997, **11**, 195-199.
 7. Newcomer JW— Metabolic risk during antipsychotic treatment. *Clin Ther*, 2004, **26**, 1936-1946.
 8. Melkersson K, Dahl M-L.— Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics. Literature review and clinical implications. *Drugs*, 2004, **64**, 701-723.
 9. Baptista T, Kin NMKN, Beaulieu S, de Baptista EA.— Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration : mechanisms, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry*, 2002, **35**, 205-219.
 10. Ananth J, Venkatesh R, Burgoyne K, Gunatilake S.— Atypical antipsychotic drug use and diabetes. *Psychother Psychosom*, 2002, **71**, 244-254.
 11. Henderson DC.— Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus. How strong is the evidence ? *CNS Drugs*, 2002, **16**, 77-89.
 12. Hedenmalm K, Hägg S, Stahl M, et al.— Glucose intolerance with atypical antipsychotics. *Drug Safety*, 2002, **25**, 1107-1116.
 13. Clark C, Burge MR.— Diabetes mellitus associated with atypical anti-psychotic medications. *Diabetes Technol Ther*, 2003, **5**, 669-683.
 14. Lean MEJ, Pajonk F-G. — Patients on atypical antipsychotic drugs. Another high-risk group for type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2003, **26**, 1597-1605.
 15. Kohen D.— Diabetes mellitus and schizophrenia : historical perspective. *Br J Psychiatry*, 2004, **184** (Suppl 47), S64-66.
 16. Caro JJ, Ward A, Levinton C, Robinson K.— The risk of diabetes during olanzapine use compared with risperidone use : a retrospective database analysis. *J Clin Psychiatry*, 2002, **63**, 1135-1139.
 17. Gianfrancesco F, White R, Wang RH, Nasrallah HA.— Antipsychotic-induced type 2 diabetes : evidence from a large health plan database. *J Clin Psychopharmacol*, 2003, **23**, 328-335.
 18. Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, et al.— Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2002, **159**, 561-566.
 19. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, et al.— Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia : population based nested case-control study. *BMJ*, 2002, **325**, 243-245.
 20. Wilson R, Souza L, Sarkar N, et al.— New-onset diabetes and ketoacidosis with atypical antipsychotics. *Schiz Research*, 2002, **59**, 1-6.
 21. Koller E, Schneider B, Bennett K, Dubitsky G.— Clozapine-associated diabetes. *Am J Med*, 2001, **111**, 716-723.
 22. Koller EA, Doraiswamy PM.— Olanzapine-associated diabetes mellitus. *Pharmacotherapy*, 2002, **22**, 841-852.
 23. Koller EA, Cross JT, Doraiswamy PM, Schneider BS.— Risperidone-associated diabetes mellitus : a pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy*, 2003, **23**, 735-744.
 24. Koller EA, Weber J, Doraiswamy PM, Schneider BS.— A survey of reports of quetiapine-associated hyperglycemia and diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry*, 2004, **65**, 857-863.
 25. Koller EA, Cross JT, Doraiswamy PM, Malozowski SN.— Pancreatitis associated with atypical antipsychotics : from the Food and Drug Administration's MedWatch surveillance system and published reports. *Pharmacotherapy*, 2003, **23**, 1123-1130.
 26. Scheen AJ.— Current management of coexisting obesity and type 2 diabetes. *Drugs*, 2003, **63**, 1165-1184.
 27. Scheen AJ.— Pathophysiology of type 2 diabetes. *Acta Clin Belg*, 2003, **58**, 335-341.
 28. Ader M, Kim SP, Catalano KJ, et al.— Metabolic dysregulation with atypical antipsychotics occurs in the absence of underlying disease. A placebo-controlled study of olanzapine and risperidone in dogs. *Diabetes*, 2005, **54**, 862-871.
 29. De Hert M, Van Eyck D, Hermans G, et al.— Oral glucose tolerance test in schizophrenic patients treated with antipsychotics (abstract). *Int J Neuropsychopharmacol*, 2004, **7** (Suppl 1), S424.
 30. Luyckx FH, Scheen AJ.— Comment j'explore ... la controverse à propos de la place de l'hyperglycémie provoquée par voie orale en clinique. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 701-705.
 31. Ryan MC, Thakore JH.— Physical consequences of schizophrenia and its treatment : the metabolic syndrome. *Life Sciences*, 2002, **71**, 239-257.
 32. Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW, et al.— Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities : implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 2004, **65** (Suppl 7), 4-18.
 33. Nasrallah HA, Newcomer JW.— Atypical antipsychotics and metabolic dysregulation. Evaluating the risk/benefit equation and improving the standard of care. *J Clin Psychopharmacol*, 2004, **24** (Suppl 1), S7-S14.
 34. Chue P, Kovacs CS.— Safety and tolerability of atypical antipsychotics in patients with bipolar disorder : prevalence, monitoring and management. *Bipolar Disord*, 2003, **5** (Suppl 2), 62-79.
 35. Marder SR, Essock SM, Miller AL, et al.— Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2004, **161**, 1334-1349.
 36. Gough S, Pelever R.— Diabetes and its prevention: pragmatic solutions for people with schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 2004, **184**, S106-S111.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. A.J. Scheen, Service de diabétologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège