

# LE CERVEAU AU CENTRE DES RÉGULATIONS MÉTABOLIQUES : anomalies chez les patients schizophrènes traités par antipsychotiques atypiques

L. HANSENS (1), A.J. SCHEEN (2), R. VAN WINKEL (3, 4), D. VAN EYCK (3), J.Y. REGINSTER (1), M. DE HERT (3)

**RÉSUMÉ :** Les patients schizophrènes ont un risque accru de développer des maladies métaboliques telles que le diabète, les dyslipidémies et le syndrome métabolique. La prévalence du diabète de type 2 est deux fois plus élevée chez les patients schizophrènes que dans la population générale et la prévalence du syndrome métabolique est d'environ 40 %. Par ailleurs, il est démontré qu'il existe un risque métabolique accru lié à la prise de certains antipsychotiques atypiques. En reprenant les résultats de plusieurs travaux, dont une étude clinique prospective réalisée en Flandre, la clozapine et l'olanzapine sont associées au risque métabolique le plus élevé, suivies par la quétiapine et la rispéridone. Les molécules amisulpride, ziprasidone et aripiprazole présentent un risque métabolique relativement bas. Une prise en charge tenant compte du fait que certains facteurs de risque sont modifiables devrait permettre de réduire la morbidité et la mortalité chez les patients traités par antipsychotiques atypiques.

**MOTS-CLÉS :** Antipsychotiques atypiques - Cerveau - Diabète - Dyslipidémie - Schizophrénie - Syndrome métabolique

**BRAIN IN THE CORE OF METABOLIC REGULATIONS : DISORDERS IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS TREATED WITH ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS**

**SUMMARY :** Schizophrenia is associated with an increased risk of metabolic disorders such as diabetes, dyslipidaemia and the metabolic syndrome. The prevalence of type 2 diabetes in schizophrenic patients is at least twice that of the general population. Around 40 percent of patients meet criteria for the metabolic syndrome. Recently there is a growing concern on the metabolic side effects of treatment with second generation antipsychotics. According to various studies, including a prospective study performed in Flanders, treatment with clozapine and olanzapine has the highest metabolic risk, followed by quetiapine and risperidone. Amisulpride, ziprasidone and aripiprazole appear to have a low metabolic risk. Appropriate care, taking into account the possible improvement of the metabolic risks factors, is important to reduce morbidity and mortality in schizophrenic patients treated with antipsychotic medications. **KEYWORDS :** Atypical antipsychotics - Brain - Diabetes - Dyslipidemia - Metabolic syndrome - Schizophrenia

## INTRODUCTION

Le cerveau joue un rôle important, mais souvent sous-estimé, voire négligé, dans les régulations métaboliques. Pourtant, au 19<sup>ème</sup> siècle déjà, Claude Bernard avait démontré qu'une piqûre du 3<sup>ème</sup> ventricule pouvait provoquer un diabète chez l'animal, ce qui, *ipso facto*, mettait en évidence l'impact possible de certaines zones cérébrales sur le contrôle du métabolisme et la survenue de dysrégulations éventuelles. Depuis, il s'est avéré que le cerveau est soumis à de nombreuses afférences, nerveuses et hormonales, et qu'il est capable de réagir par des efférences, notamment via le système nerveux autonome qui innerve des organes clés comme le foie, le tractus digestif, le tissu adipeux, le muscle squelettique, le pancréas (1). Parmi les signaux hormonaux, certains proviennent du tissu adipeux, comme la leptine ou l'adiponectine, d'autres du tractus

digestif comme la ghréline, la cholécystokinine ou encore le glucagon-like peptide-1. Ainsi, le cerveau est au centre d'interconnexions diverses et de nombreux processus de signalisation. La neurobiologie de la nutrition et de l'obésité a considérablement progressé au cours de la dernière décennie (2) et l'impact potentiel du cerveau dans certaines maladies métaboliques, comme le syndrome métabolique, ne doit plus être négligé (1, 3). Aussi, les conséquences métaboliques de médicaments capables d'interférer avec le fonctionnement cérébral doivent-elles faire l'objet d'une attention particulière, comme discuté dans un autre article à propos des médicaments susceptibles de moduler l'activité du système endocannabinoïde (4).

Les antipsychotiques sont la pierre angulaire de la prise en charge médicamenteuse du patient schizophrène. Au cours des dernières années, les antipsychotiques atypiques représentent la majorité des prescriptions. En effet, ils ont une efficacité au moins équivalente aux antipsychotiques dits conventionnels sur les symptômes positifs et sont potentiellement plus efficaces sur les symptômes négatifs, l'humeur, les dysfonctionnements cognitifs et, surtout, les rechutes (5, 6). Ils ont un profil de tolérance plus avantageux, plus particulièrement en ce qui concerne les symptômes extrapyramidaux et la dyskinesie

(1) Département des Sciences de la Santé publique, CHU Sart Tilman, Liège.

(2) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Sart Tilman, Liège.

(3) Universitair Psychiatrisch Centrum KU Leuven Campus Kortenberg, Leuvensesteenweg 517, 3070 Kortenberg, Belgique.

(4) Department of Psychiatry and Neuropsychology, EURON, South Limburg Mental Health Research and Teaching Network, Maastricht University; PO box 616, 6200 MD Maastricht, The Netherlands.

tardive. Par conséquent, le pronostic psychiatrique s'améliore sous ce traitement, augmentant les chances d'une meilleure réintégration psychosociale tout en contribuant à améliorer la qualité de vie du patient.

Récemment, les troubles métaboliques tels le diabète, les dyslipidémies ainsi que le syndrome métabolique observés lors du traitement par antipsychotiques atypiques ont bénéficié d'une attention particulière du corps médical ainsi qu'en témoigne une conférence de consensus organisée sur le sujet par plusieurs grandes sociétés scientifiques américaines (7). En effet, ces perturbations métaboliques peuvent avoir un impact sur la santé générale des patients schizophrènes et les exposer à des risques sanitaires accrus, en particulier les maladies cardio-vasculaires (8).

Les troubles de la régulation glycémique comprennent une altération de la tolérance au glucose (IGT : «Impaired Glucose Tolerance») et une hyperglycémie à jeun non diabétique (IFG : «Impaired Fasting Glucose»), états intermédiaires entre un métabolisme glucidique normal et le diabète (9). Le syndrome métabolique est constitué par une constellation d'anomalies métaboliques individuelles en relation avec une augmentation du tour de taille (10) selon les définitions de l'«Adult Treatment Panel» (ATP-III) du «National Cholesterol Education Program» (NCEP) américain (11) et de la Fédération Internationale du Diabète (IDF), comme déjà discuté en détail dans un article de la Revue (10). Les dyslipidémies consistent en une augmentation des concentrations de cholestérol total, de cholestérol LDL et de triglycérides et une diminution du taux de cholestérol HDL qui, individuellement, accroissent le risque cardio-vasculaire.

Les patients souffrant de schizophrénie ont un risque accru de développer ces anomalies métaboliques et ce, indépendamment de la prise d'antipsychotiques. Ces anomalies ont, par ailleurs, été observées chez des patients récemment diagnostiqués (12, 13), bien avant la généralisation de l'usage des antipsychotiques (14). Depuis l'introduction des antipsychotiques atypiques, il y a de plus en plus de preuves de l'association de ces substances avec l'apparition de troubles métaboliques (7, 8, 15, 16).

La littérature fait essentiellement état des effets des antipsychotiques atypiques sur le métabolisme glucidique, et, plus précisément, sur la survenue de diabète de type 2 (8, 15-21). Moins de publications sont consacrées aux effets des antipsychotiques atypiques sur le métabo-

lisme des lipides et sur l'obésité (abdominale) qui, avec l'hypertension artérielle, représentent autant de composantes individuelles du syndrome métabolique (10, 11). Ces anomalies peuvent avoir un impact négatif sur l'état de santé global du patient schizophrène. Ces facteurs sont associés, non seulement à une augmentation du risque cardio-vasculaire (22-25), mais aussi à une perception de santé physique détériorée (24), à une diminution de fonctionnalité et à une augmentation du risque d'apparition de symptômes psychotiques et dépressifs ainsi qu'à une diminution de l'observance thérapeutique (26, 27).

Il s'agit donc d'un problème de santé publique, au vu de l'augmentation de la morbidité et de la mortalité qui est de plus en plus établie. La sévérité du problème est relatée dans la littérature internationale et est documentée dans cet article par des données recueillies dans une grande étude clinique longitudinale menée au Centre Universitaire Psychiatrique, KU Leuven, Campus Kortenberg. L'objet de cette étude prospective était d'évaluer les effets métaboliques indésirables induits par la prise d'antipsychotiques. Le présent article abordera aussi les publications internationales les plus récentes concernant cette problématique. Enfin, des recommandations concernant les modalités de suivi des patients schizophrènes ayant des problèmes métaboliques seront brièvement résumées.

#### ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES ET PRISE DE POIDS

La surcharge pondérale et l'obésité viscérale sont des facteurs de risque identifiés dans le développement de la résistance à l'insuline, l'hyperglycémie et les dyslipidémies qui, elles-mêmes, constituent des facteurs de risque de maladies cardio-vasculaires (28).

Les patients schizophrènes, et plus particulièrement les sujets féminins, présentent un risque accru d'obésité (29). Ceci est probablement lié à un mode de vie sédentaire, à une mauvaise hygiène alimentaire et aux effets secondaires liés à la prise de psychotropes (29). Une prise de poids a été observée chez 50% des patients traités au long cours par des antipsychotiques (30).

Il existe des différences notables entre les antipsychotiques quant à leur propension à induire une prise de poids (16, 31). Une prise de poids importante a été observée avec la clozapine et l'olanzapine, une prise de poids modérée avec amisulpride, rispéridone et quétiapine et une prise de poids minimale avec ziprasidone et aripiprazole.

L'étude prospective menée en Flandre (21, 32) chez des patients schizophrènes *de novo* relativement jeunes a montré une répartition d'indice de masse corporelle (IMC) similaire à la population générale : IMC normal ( $> 25 \text{ kg/m}^2$ ) : 68%, surpoids (25-29,9  $\text{kg/m}^2$ ) : 23% et obésité ( $> 30 \text{ kg/m}^2$ ) : 9%. Allant de pair avec une prolongation de la durée de traitement, une prise de poids significative, mais également une augmentation du tour de taille, a été observée. Environ 42% des patients atteints de schizophrénie depuis plus de 20 ans étaient en surpoids et 21,5% étaient obèses (12, 32).

#### ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES ET TROUBLES DU MÉTABOLISME GLUCIDIQUE

La prévalence du diabète est deux fois plus importante chez les patients souffrant de schizophrénie par rapport à la population générale. De plus, les schizophrènes diabétiques sont en général plus jeunes et ont, en moyenne, un IMC plus bas que les patients diabétiques non schizophrènes (12, 33).

La schizophrénie est associée à un risque plus élevé de développer un diabète (34, 35). Sont également à prendre en considération une prédisposition génétique ainsi que des facteurs environnementaux (19, 20). Par ailleurs, les antipsychotiques atypiques sont également associés à un risque accru de troubles du métabolisme glucidique (7, 19, 20, 36). Des cas d'acidocétose diabétique, allant jusqu'au coma et décès, ont été décrits suite à la prise d'antipsychotiques atypiques (19, 20, 36, 37). De manière générale, les anomalies métaboliques apparaissent au cours des premiers mois de la prise d'antipsychotiques et ce, indépendamment de la dose administrée. On constate souvent une amélioration du métabolisme glucidique lors de l'arrêt du traitement, alors que les problèmes ressurgissent dans 80 % des cas lors d'une nouvelle administration du traitement («rechallenge»). De nombreuses publications relatent l'association de troubles du métabolisme glucidique avec la prise d'antipsychotiques atypiques; néanmoins, le nombre d'études prospectives, contrôlées et randomisées est relativement limité. Il ressort de ces études, de méta-analyses et de revues de la littérature que tous les antipsychotiques ne présentent pas le même risque (38-44), même si certains ont contesté récemment cet état de fait en se fondant sur une revue systématique personnelle des études uniquement prospectives (45). Les traitements par clozapine et olanzapine présentent le risque le plus élevé, suivis de la quétiapine et de la rispéridone (7). L'amisulpride et l'aripi-

prazole sont associés avec un risque plus faible (Tableau I).

Le risque d'anomalies du métabolisme glucidique évolue, d'une façon générale, parallèlement à celui de la prise de poids. Ceci nous mène à penser que le risque associé à la prise d'antipsychotiques atypiques se traduit essentiellement par un effet sur l'activité métabolique de la graisse viscérale (8, 16), comme dans la population générale (28). Les anomalies du métabolisme glucidique peuvent néanmoins apparaître indépendamment des effets observés au niveau de la graisse viscérale. Il est important de noter, en effet, que des cas de diabète ont été observés dans les suites d'un traitement par antipsychotiques atypiques, indépendamment de la présence d'obésité ou de prise de poids, comme nous l'avons discuté en détail précédemment (19, 20). Ceci suggère que ces molécules peuvent, directement, diminuer la sensibilité à l'insuline, indépendamment de la prise de poids, ou même altérer la sécrétion d'insuline par les cellules B des îlots de Langerhans du pancréas (46).

L'étude menée en Flandre a confirmé que la prévalence d'anomalies de la glycémie (pré-diabète : IGT et/ou IFG) et du diabète augmente de façon linéaire avec l'âge et/ou la durée de la maladie coïncidant avec la durée de la prise d'antipsychotiques atypiques (Fig. 1). La prévalence du diabète était 4 à 5 fois plus grande chez les patients schizophrènes que celle d'un groupe contrôle de personnes du même âge (Fig. 2).

#### ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES ET RISQUE DE SYNDROME MÉTABOLIQUE

Le syndrome métabolique est associé à un risque accru de maladies coronariennes et cérébro-

TABEAU I. ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES ET TROUBLES MÉTABOLIQUES (7, 17)

Molécule	Prise de poids	Risque de diabète	Risque de dyslipidémie
Clozapine	+++	+	+
Olanzapine	+++	+	+
Rispéridone	++	?	?
Quétiapine	++	?	?
Aripiprazole	±	Non rapporté	Non rapporté
Ziprasidone	±	Non rapporté	Non rapporté
Amisulpride	±	Non rapporté	Non rapporté

+ = risque accru, - = aucun effet, ? = résultats non confirmés.

vasculaires, de mortalité cardio-vasculaire et de diabète de type 2 (47).

Jusqu'à présent, il n'y a que peu de travaux ayant évalué la prévalence du syndrome métabolique chez des patients schizophrènes. Ces études ont montré que la prévalence du syndrome métabolique est globalement de 40% (48-50). Trois études de plus grande envergure ont été réalisées. L'une Canadienne, ayant inclus 240 patients, rapporte que la prévalence du syndrome métabolique, selon les critères NCEP-ATPIII, est de 42,6% chez les hommes et 48,5% chez les femmes (49). Des résultats comparables ont été rapportés dans le cadre de l'étude CATIE («Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness») (50). Cette étude avait pour objectif de comparer les effets des différents antipsychotiques atypiques à un antipsychotique dit de première génération. La prévalence du syndrome métabolique y était de 44,4% chez les hommes et de 58,1% chez les femmes de race blanche.

La troisième observation clinique, publiée par De Hert et al (32), ayant inclus 415 patients schizophrènes, montrait une prévalence globale de 28,4% selon les critères ATP III, 32,3% selon les critères adaptés de l'ATP III (abaissant le seuil de la glycémie à jeun de 110 à 100 mg/dl) (11) et 36% selon les critères IDF (10) (Fig. 3). Ces chiffres sont deux fois plus élevés que ceux observés dans la population générale (51). La différence de prévalence observée entre les populations nord-américaine et européenne pourrait s'expliquer par les différences de mode de vie, mais cela n'a pas été investigué de façon précise. La prévalence observée parmi les schizophrènes augmente avec la durée du traitement (Fig. 3), mais aussi avec l'âge, ce qui est également le cas dans la population générale (12).

#### ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES ET DYSLIPIDÉMIES

De par leur mode de vie sédentaire et leur hygiène alimentaire sub-optimale, les patients schizophrènes s'exposent à un risque accru de développer des dyslipidémies. Cependant, les troubles du métabolisme lipidique sont plus fréquents chez les patients traités par antipsychotiques atypiques (8, 16).

Les mécanismes qui sous-tendent l'association entre dyslipidémie et antipsychotiques atypiques ont été très peu étudiés, mais quelques hypothèses ont cependant été avancées. Les différences observées entre les antipsychotiques et la prise de poids se retrouvent avec les dyslipidémies (Tableau I) (45). La prise en charge thérapeutique par clozapine et olanzapine va de pair avec un risque

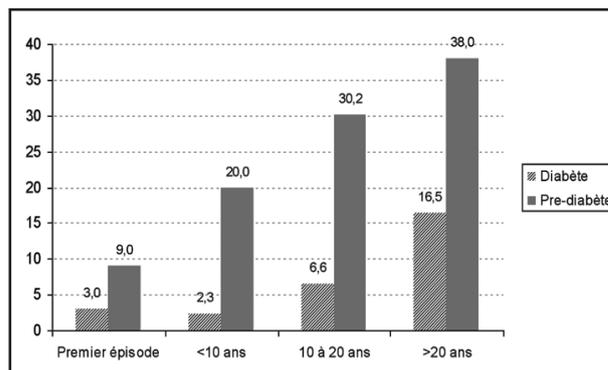


Figure 1. Anomalies du métabolisme glucidique en fonction de la durée de la maladie chez des patients schizophrènes (Pré-diabète = IGT et/ou IFG : voir texte).

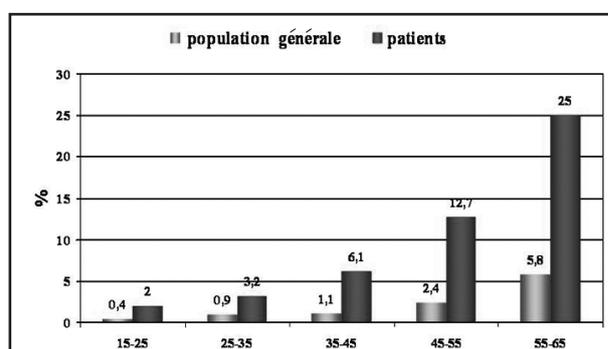


Figure 2. Prévalence du diabète par groupes d'âge (années) chez des patients schizophrènes comparés à la population générale.

élevé d'hypertriglycéridémie et de hypercholestérolémie, tandis que le traitement par halopéridol, rispéridone, aripiprazole et ziprasidone ne montre pas de modifications ou même une diminution des taux plasmatiques des triglycérides et du cholestérol (52). Tout semble indiquer que la prise de poids induite par les antipsychotiques atypiques peut provoquer une dyslipidémie par deux types de mécanisme : d'une part, par un effet direct sur le métabolisme lipidique, d'autre part, par un effet indirect en augmentant la résistance à l'insuline, anomalie qui joue un rôle important dans les troubles lipidiques associés au syndrome métabolique (triglycérides élevés, cholestérol HDL bas) (52). Par ailleurs, la littérature fait également état de cas d'hypertriglycéridémie survenus malgré une prise de poids très limitée, de sorte qu'un effet direct des antipsychotiques peut être soupçonné (52).

Dans l'étude prospective naturalistique réalisée en Flandre, un tiers des patients traités par antipsychotiques atypiques avaient un taux de cholestérol  $\geq 190$  mg/dl et/ou de LDL cholestérol  $\geq 115$  mg/dl, associé à un risque-SCORE  $\geq 5\%$  («Systematic Coronary Risk Evaluation»); cet index évalue le risque de survenue d'un événement cardio-vasculaire fatal au cours des 10 prochaines années

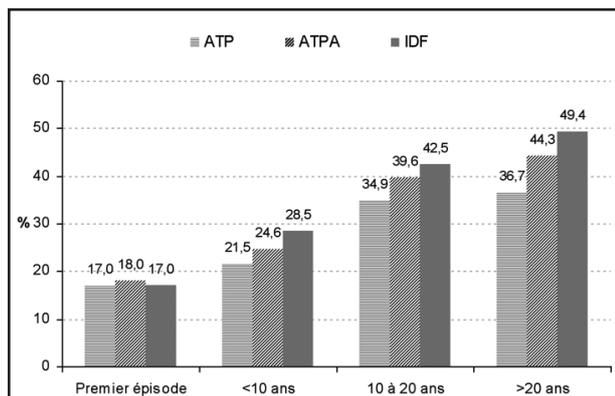


Figure 3. Prévalence du syndrome métabolique en fonction de la durée de la maladie, selon 3 définitions différentes (ATP, ATPA et IDF).

chez des individus asymptomatiques par ailleurs en bonne santé) (53). Il est intéressant de noter que 15% des patients répondaient à ce critère 3 mois seulement après l'instauration d'un traitement antipsychotique atypique (32). Ce seuil SCORE de 5 % est celui retenu pour considérer une personne comme ayant un risque cardio-vasculaire suffisamment élevé pour justifier la prescription d'une statine (prévention primaire dans la population générale) (53). La prescription d'une statine améliore très nettement le profil lipidique chez les patients schizophrènes dyslipidémiques sous antipsychotiques atypiques (54). Des résultats favorables ont été rapportés avec la rosuvastatine sur les concentrations de cholestérol total et LDL, les taux de cholestérol HDL et les valeurs de triglycérides (55).

#### PRISE EN CHARGE DES PROBLÈMES MÉTABOLIQUES LORS DE LA PRISE D'ANTI-PSYCHOTIQUES ATYPIQUES

##### OBÉSITÉ

Il y a lieu de prévenir la prise de poids et ce, plus spécifiquement chez des patients qui présentent déjà un excès de poids ou une obésité avérée, en choisissant un antipsychotique relativement neutre en ce qui concerne la dynamique du poids et en préconisant un régime alimentaire et un mode de vie sains.

Si la prise de poids est  $\geq 7\%$  par rapport au poids initial, il est souhaitable, dans la mesure du possible, de transférer («switch») le patient vers un antipsychotique présentant un profil de tolérance métabolique plus sûr (56, 57).

Si l'obésité persiste, la prudence est de rigueur si le médecin envisage d'initier l'un ou l'autre traitement anti-obésité. En effet, l'orlistat peut perturber l'absorption digestive des antipsychotiques, la sibutramine peut induire des symptômes

psychotiques et le rimonabant (dont on connaît les effets centraux d'anxiété et d'humeur dépressive chez les sujets prédisposés) n'a pas encore été testé dans cette population (4). L'usage chronique de ces substances est donc déconseillé chez les patients schizophrènes (17).

##### PRÉDIABÈTE

Lorsqu'on observe, lors de 2 prélèvements successifs à au moins un jour d'intervalle une glycémie à jeun  $\geq 100$  et  $< 126$  mg/dl, il s'agit d'une hyperglycémie à jeun non diabétique (IFG) (9). Un suivi plus rapproché est souhaitable et l'évaluation d'une éventuelle résistance à l'insuline et d'une diminution de la tolérance au glucose par une hyperglycémie provoquée orale (HGPO) est à envisager pour augmenter la sensibilité et la spécificité du dépistage. Selon les résultats observés, il y aura lieu de prescrire un antipsychotique doté d'un moindre risque hyperglycémique (Tableau I) (56). De plus, il est opportun de rappeler l'importance d'une hygiène alimentaire et d'un mode de vie sains. Dans l'éventualité où un changement d'anti-psychotique n'est pas envisageable, l'administration de metformine de manière à prévenir l'apparition du diabète pourrait être envisagée, mais non encore validée dans ce type de population psychiatrique (17).

##### DIABÈTE

Lorsqu'un diabète est diagnostiqué (glycémie à jeun  $\geq 126$  mg/dl, confirmée) (9), il est recommandé de transférer le patient vers un antipsychotique présentant un faible risque métabolique (Tableau I) (56), étant donné la possibilité d'amélioration ou même de disparition du diabète par la suite, comme nous l'avons rapporté après un «switch» vers l'aripiprazole (57). Si cela s'avère impossible, par exemple chez un patient traité par clozapine, chez qui le risque d'émergence de symptômes psychotiques est non négligeable lors de l'arrêt de traitement par cet antipsychotique particulièrement efficace, le traitement spécifique du diabète s'impose, avec comme premier choix pharmacologique la metformine, comme dans le diabète de type 2 (58).

##### DYSLIPIDÉMIE

Après une confirmation de la présence d'une dyslipidémie, un régime approprié doit être mis en place. Si celui-ci ne se traduit pas par une baisse suffisante de la lipidémie, il est préférable de changer l'antipsychotique en cours vers un antipsychotique présentant un profil métabolique plus favorable (Tableau I) (56). Si le changement d'antipsychotique n'est pas possible, la

prescription d'un agent hypolipémiant, telle une statine, est recommandée (17, 54, 55).

## CONCLUSION

De par leur maladie, les patients souffrant de schizophrénie présentent un risque accru de développer des anomalies métaboliques. Depuis l'introduction des antipsychotiques atypiques, la littérature relate une association possible entre l'apparition de troubles métaboliques et la prescription de certaines de ces molécules. L'obésité, les états pré-diabétiques, le diabète, les dyslipidémies et le syndrome métabolique représentent un risque de voir se développer des maladies cardio-vasculaires qui, à leur tour, sont responsables d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité chez les patients schizophrènes. Les guidelines récemment publiées proposent un suivi somatique systématique chez les patients traités par antipsychotiques atypiques. L'histoire des perturbations métaboliques en relation avec l'administration d'un antipsychotique atypique est une belle illustration du rôle potentiel joué par le cerveau dans le contrôle du bilan énergétique et du métabolisme et des perturbations métaboliques consécutives à un dysfonctionnement localisé au niveau central.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Yamada T, Oka Y, Katagiri H.— Inter-organ metabolic communication involved in energy homeostasis : Potential therapeutic targets for obesity and metabolic syndrome. *Pharmacol Ther*, 2008, **117**, 188-198.
2. Morrison CD, Berthoud HR.— Neurobiology of nutrition and obesity. *Nutr Rev*, 2007, **65**, 517-534.
3. Buijs RM, Kreier F.— The metabolic syndrome : a brain disease ? *J Neuroendocrinol*, 2006, **18**, 715-716.
4. Scheen AJ, Seutin V, Van Gaal LF.— Le système endocannabinoïde dans le cerveau ... et ailleurs. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 364-371.
5. Davis JM, Chen N, Glick ED.— A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, **60**, 553-564.
6. Leucht S, Barnes TR, Kissling W, et al.— Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry*, 2003, **160**, 1209-1222.
7. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity.— Consensus Development Conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*, 2004, **27**, 596-601.
8. Newcomer JW.— Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects : a comprehensive literature review. *CNS Drugs*, 2005, **19**, 1-93.
9. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.— Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2003, **26**, 3160-3167.
10. Scheen AJ, Luyckx FH, Lefèbvre PJ.— Comment j'explore... Le syndrome métabolique par sa nouvelle définition dite de «consensus». *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 48-52.
11. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al.— Definition and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 2005, **112**, 2735-2752.
12. De Hert M, Van Winkel R, Van Eyck D, 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 Mental Health*, 2006, **27**, 2-14.
13. Thakore JH, Mann JN, Vlahos I, et al.— Increased visceral fat distribution in drug-naïve and drug-free patients with schizophrenia. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2002, **26**, 137-141.
14. Meduna L, Gerty F, Urse V.— Biochemical disturbances in mental disorders. *Arch Neurol Psychiatry*, 1942, **47**, 38-52.
15. Jin H, Meyer JM, Jeste DV.— Atypical antipsychotics and glucose dysregulation: a systematic review. *Schizophr Res*, 2004, **71**, 195-212.
16. Newcomer JW.— Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: A review of recent evidence. *J Clin Psychiatry*, 2007, **68**, 20-27.
17. De Nayer A, De Hert M, Scheen A, et al.— Conference report: Belgian consensus on metabolic problems associated with second-generation antipsychotics. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 2005, **9**, 130-137.
18. Elias AN, Hofflich H.— Abnormalities in glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic medications. *Am J Med*, 2008, **121**, 98-104.
19. Scheen AJ, De Hert M.— Diabète sucré iatrogène : l'exemple des antipsychotiques atypiques. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 455-460.
20. Scheen AJ, De Hert M.— Abnormal glucose metabolism in patients treated with antipsychotics. *Diabetes Metab*, 2007, **33**, 169-175.
21. Van Winkel R, De Hert M, Wampers M, et al.— Major changes in glucose metabolism, including new-onset diabetes, within 3 months after initiation of or switch to atypical antipsychotics in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry*, 2008, **69**, 472-479.
22. Brown S.— Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 1997, **171**, 502-508.
23. Brown S, Inskip H, Barraclough B.— Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 2000, **177**, 212-217.
24. Dixon L, Postrado L, Delahanty J, et al.— The association of medical comorbidity in schizophrenia with poor physical and mental health. *J Nerv Ment Dis*, 1999, **187**, 496-502.
25. Lyketos CG, Dunn G, Kaminsky MJ, Breakey WR.— Medical comorbidity in psychiatric inpatients: relation to clinical outcomes and hospital length of stay. *Psychosomatics*, 2002, **43**, 24-30.

26. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, et al.— Predictors of medication discontinuation by patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res*, 2002, **57**, 209-219.
27. Weiden PJ, Mackell JA, Mc Donnell D.— Obesity as a risk factor for antipsychotic non-compliance. *Schizophr Res*, 2004, **66**, 51-57.
28. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE.— Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*, 2006, **444**, 875-880.
29. Wirshing DA, Meyer JM.— Obesity in patients with schizophrenia. In: Meyer JM, Nasrallah H, eds. *Medical Illness and Schizophrenia*. Washington DC : American Psychiatric Press Inc, 2003, 39-58.
30. Baptista T.— Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management. *Acta Psychiatr Scand*, 1999, **100**, 3-16.
31. Allison DB, Mentore LJ, Heo M, et al.— Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*, 1999, **156**, 1686-1696.
32. De Hert M, Van Winkel R, Van Eyck D, et al.— Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophr Res*, 2006, **83**, 87-93.
33. Van Winkel R, De Hert M, Van Eyck D, et al.— Screening for diabetes and other metabolic abnormalities in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: evaluation of incidence and screening methods. *J Clin Psychiatry*, 2006, **67**, 1493-1500.
34. Mukherjee S, Deina P, Bocola V, et al.— Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr Psychiatry*, 1996, **37**, 68-73.
35. Subramaniam M, Chong SA, Pek E.— Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia. *Can J Psychiatry*, 2003, **48**, 345-347.
36. Jin H, Meyer JM, Jeste DV.— Phenomenology of and risk factors for new-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with atypical antipsychotics: an analysis of 45 published cases. *Ann Clin Psychiatry*, 2002, **14**, 59-64.
37. DuMouchel W, Fram D, Yang X, et al.— Antipsychotics, glycemia disorders, and life-threatening diabetic events : a Bayesian data-mining analysis of the FDA adverse event reporting system (1968-2004). *Ann Clin Psychiatr*, 2008, **20**, 21-31.
38. Gianfrancesco FD, Grogg AL, Mahmoud RA, et al.— Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine, and conventional antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan database. *J Clin Psychiatry*, 2003, **63**, 920-930.
39. Henderson DC.— Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus: how strong is the evidence? *CNS Drugs*, 2002, **16**, 77-89.
40. Koro CE, Fedder DO, L'Italien G J, 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.
41. De Hert M, Van Eyck D, Hanssens L, et al.— Oral glucose tolerance tests in treated patients with schizophrenia. Data to support an adaptation of the proposed guidelines for monitoring of patients on second generation antipsychotics? *Eur Psychiatry*, 2006, **21**, 224-226.
42. Hedenmalm K, Hagg S, Stahl M, et al.— Glucose intolerance with atypical antipsychotics. *Drug Saf*, 2002, **25**, 1107-1116.
43. Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW, et al.— Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patient with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 2004, **65**, 4-18.
44. Melkersson K, Dahl ML.— Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics: literature review and clinical implications. *Drugs*, 2004, **64**, 701-723.
45. Bushe CJ, Leonard BE.— Blood glucose and schizophrenia : a systematic review of prospective randomized clinical trials. *J Clin Psychiatry*, 2007, **68**, 1682-1690.
46. 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.
47. Scheen AJ.— Le syndrome métabolique : physiopathologie et traitement. In : Athérosclérose Athéromatose (Eds : Kulbertus H., Van Mieghem W.), Transmed Medical Communications, Lubbeek, Belgium, 2006, 161-190.
48. Heiskanen T, Niskanen L, Lyytikäinen R, et al.— Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 2003, **64**, 575-579.
49. Cohn T, Prud'homme D, Streiner D, et al.— Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome. *Can J Psychiatry*, 2004, **49**, 753-760.
50. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, et al.— Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. Baseline results from the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res*, 2005, **80**, 19-32.
51. Rietzschel E, De Buyzere M, De Bacquer D, et al.— Metabolic syndrome, a map of the cardiovascular damage. Results from the Asklepios study in 2528 patients apparently healthy 35-55 year old subjects (Abstract). *Eur Heart J*, 2005, **26**, 110.
52. Meyer JM, Koro CE.— The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. *Schizophr Res*, 2004, **7**, 1-17.
53. Scheen AJ.— Comment j'explore ... Le risque cardiovasculaire absolu à 10 ans : de Framingham 1998 à SCORE 2003. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 460-466.
54. Hanssens L, De Hert M, Kalnicka D, et al.— Pharmacological treatment of severe dyslipidaemia in patients with schizophrenia. *Int J Clin Psychopharmacol*, 2007, **22**, 43-49.
55. De Hert M, Kalnicka D, Van Winkel R, et al.— Treatment with rosuvastatin for severe dyslipidaemia in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 2006, **67**, 1889-1896.
56. De Hert M, Hanssens L, Van Winkel R, et al.— A case series: evaluation of the metabolic safety of aripiprazole. *Schizophr Bull*, 2006, **29**, 2329-2330.
57. De Hert M, Hanssens L, Van Winkel R, et al.— Reversibility of antipsychotic treatment related diabetes in patients with schizophrenia. A case series of switching to aripiprazole. *Diabetes Care*, 2006, **29**, 2329-2330.
58. Scheen AJ, Radermecker RP, Philips JC, et al.— Le traitement du diabète de type 2 : entre insulinosensibilisateurs et insulinosécrétagogues. *Rev Med Liège*, 2007, **62** (N° spécial Synthèse 2007), 40-46.

Les demandes de tirés à part sont à adresser à Mme L. Hanssens, Département des Sciences de la Santé publique, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.