

A. J. Scheen<sup>1</sup>, R. van Winkel<sup>2, 3</sup>,  
M. A. De Hert<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques et Unité de pharmacologie clinique, Département de médecine, CHU Sart Tilman, Université de Liège, Liège, Belgique.

<sup>2</sup> Universitair psychiatrisch centrum, KU Leuven Campus Kortenberg, Kortenberg, Belgique.

<sup>3</sup> Department of psychiatry and neuropsychology, EURON, South Limburg Mental Health Research and Teaching Network, Maastricht University; Maastricht, The Netherlands.

## Traitements neuroleptiques et troubles métaboliques

### Résumé

Les neuroleptiques, en particulier les antipsychotiques atypiques ou de seconde génération, sont associés à des troubles métaboliques dont un gain pondéral, parfois majeur, un syndrome métabolique et la survenue (ou l'aggravation) d'un diabète sucré. Outre la survenue, assez fréquente, d'une diminution de tolérance au glucose ou d'un diabète (généralement dans un contexte de syndrome métabolique) chez des sujets présentant, par ailleurs, les facteurs de risque habituel de diabète de type 2, de rares cas de décompensations métaboliques aiguës avec acidocétose sévère et/ou pancréatite aiguë, allant jusqu'au décès, ont été rapportés. Le risque métabolique paraît différent selon les molécules considérées et non nécessairement lié à la prise pondérale. Une surveillance métabolique attentive et des conseils hygiéno-diététiques, sont recommandés chez tout patient sous antipsychotiques atypiques. Éventuellement, une intervention pharmacologique pourra être envisagée. Enfin, le choix du neuroleptique le plus approprié devrait être influencé, non seulement par son efficacité sur le plan psychiatrique, mais aussi par le profil de risque métabolique du patient et de l'antipsychotique.

### Mots-clés

- Antipsychotiques atypiques
- Diabète de type 2
- Neuroleptiques
- Troubles métaboliques

### Introduction

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 [1, 2]. Ils sont également utilisés dans d'autres indications psychiatriques, comme par exemple les désordres schizo-affectifs et les troubles bipolaires. Ces médicaments peuvent être séparés, schématiquement, en neuroleptiques conventionnels (ou de première génération) et en antipsychotiques atypiques (ou de seconde génération), en fonction des récepteurs centraux impliqués et de leur profil de tolérance [1, 3]. Les premiers agissent essentiellement comme antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2. À ce titre, ils occasionnent de nom-

breux effets secondaires liés au déficit en dopamine (syndrome extra-pyramidal avec parkinsonisme et dyskinésie, hyperprolactinémie,...). Les nouveaux antipsychotiques agissent sur divers récepteurs centraux adrénergiques, cholinergiques, sérotoninergiques et histaminergiques, mais beaucoup moins sur les récepteurs dopaminergiques D2, ou alors en respectant une spécificité régionale cérébrale. 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. Cette particularité représente un avantage apprécié dans la pratique psychiatrique en raison, notamment, d'une moindre incidence de complications de type extra-pyramidal [1, 3]. Malheureusement, d'autres effets indésirables ont été décrits, essentiellement d'ordre métabolique [4-6], comme souligné dans un Consensus entre différentes sociétés savantes américaines en 2004 [7]. Typiquement, ces troubles métaboliques associés aux antipsychotiques de seconde génération dépendent de l'activation d'une série de récepteurs non dopaminergiques, comme principalement les récepteurs H1 pour le gain pondéral ou les récepteurs H1, M3 et 5-HT<sub>2C</sub> pour le risque de diabète sucré [8]. Depuis plusieurs années, notre groupe multidisciplinaire s'est particulièrement intéressé à cette problématique émergente, en planifiant des investigations métaboliques systématiques à la fois dans des études transversales [9] et longitudinales [10] chez des individus atteints de schizophrénie, de désordres schizo-affectifs et de

### Correspondance :

André J. Scheen

Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques et Unité de pharmacologie clinique  
Département de médecine  
CHU Sart Tilman  
Université de Liège,  
B-4000 Liège  
Belgique  
andre.scheen@chu.ulg.ac.be

© 2008 - Elsevier Masson SAS - Tous droits réservés.

## Diabètes secondaires

troubles bipolaires. La prévalence et l'incidence des perturbations métaboliques observées dépendent des méthodes de détection utilisées. Par exemple, nous avons montré tout l'intérêt de recourir à une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) pour dépister les troubles du métabolisme glucidique dans cette population psychiatrique [11, 12]. Les troubles métaboliques sous antipsychotiques atypiques sont observés quelle que soit la pathologie sous-jacente, quoi qu'ils surviennent avec une prévalence différente selon le diagnostic psychiatrique retenu : ainsi, ils sont plus fréquents en cas de troubles schizo-affectifs ou de schizophrénie qu'en présence de troubles bipolaires, même après ajustement pour les principaux facteurs confondants [13]. Comme le patient schizophrène est déjà exposé à un risque accru de maladies cardiovasculaires, notamment à cause d'un style de vie relativement malsain (sédentarité, alimentation inappropriée, tabagisme, alcoolisme, ...) [14-16], il est important de le soumettre à une surveillance médicale régulière [17] et, si possible, d'essayer de minimiser l'impact métabolique négatif des médicaments utilisés à visée psychiatrique, les antipsychotiques atypiques en particulier [7, 18-22]. Deux grandes études multicentriques, l'une américaine (CATIE, *Clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness*) [3], l'autre européenne (SOHO, *Schizophrenia outpatient health outcomes*) [23], ont montré que les deux médicaments apparemment les plus efficaces dans le traitement de la schizophrénie (la clozapine et l'olanzapine) étaient également ceux qui exposent le patient au risque le plus élevé de présenter des complications métaboliques.

Le but de cet article est de présenter et discuter les effets des neuroleptiques, en particulier les antipsychotiques de seconde génération, sur les troubles métaboliques. Nous envisageons successivement le gain pondéral, le syndrome métabolique (y compris les dyslipidémies) et le diabète sucré. Nous terminerons en donnant quelques conseils pour la surveillance et la prise en charge de ces patients lors d'un traitement antipsychotique, en faisant référence à quelques recommandations récentes [7, 19-22].

## Neuroleptiques et prise de poids

Les patients schizophrènes sont souvent confrontés à la problématique de l'excès de poids, voire de l'obésité, même avant l'instauration de tout traitement antipsychotique. Une prédisposition génétique n'est pas exclue, mais il apparaît que ce sont essentiellement les habitudes de vie qui jouent le rôle le plus important, avec une alimentation déséquilibrée (excès de graisses, de sucres et d'alcool) et une sédentarité prononcée [17]. Par ailleurs, ces patients reçoivent souvent de nombreux psychotropes (antidépresseurs, régulateurs de l'humeur, antiépileptiques, etc.), susceptibles de favoriser une prise de poids [24]. Devant ce tableau complexe, il est donc difficile de préciser le rôle exact joué par les neuroleptiques dans le gain pondéral observé. C'est surtout vrai dans les études transversales, tandis que les études longitudinales prospectives sont plus instructives à ce sujet. Quoi qu'il en soit, la gestion du poids lors de la mise sous traitement par antipsychotiques atypiques paraît essentielle [25], au moins pour deux raisons principales : 1) garantir la meilleure observance thérapeutique possible, puisqu'une prise de poids excessive peut conduire à l'interruption prématurée du traitement par le patient avec risque de nouvelle exacerbation de la maladie psychiatrique ; et 2), maîtriser au mieux les troubles métaboliques associés, comme nous le décrirons dans les recommandations pratiques en fin d'article.

Une prise de poids est fréquemment rapportée lors d'un traitement par antipsychotiques [26, 27]. Cette augmentation de poids peut s'accompagner d'un accroissement du tissu adipeux viscéral, dont on connaît le rôle déterminant dans la survenue d'une insulino-résistance et du syndrome métabolique [28]. Les augmentations pondérales observées peuvent être très variables, dépendant des caractéristiques du patient lors de l'initiation du traitement, de la durée de celui-ci, du type d'antipsychotique prescrit et de la co-administration éventuelle d'autres médicaments susceptibles de favoriser une prise pondérale, notamment les régulateurs de l'humeur [3, 23]. Le gain pondéral est le plus important avec la clozapine, suivie de l'olanzapine, puis de la quétiapine et la rispéridone (tableau I). Les prises de poids paraissent plus modestes avec l'amisulpride, l'aripiprazole et la ziprasidone [7, 8, 26, 27]. Plusieurs mécanismes peuvent être avancés pour expliquer ce gain pondéral. Une augmentation des apports énergétiques joue certainement un rôle, car nombre de patients rapportent une augmentation de l'appétit sous neuroleptiques. Les mécanismes sous-jacents sont encore mal connus, mais résultent sans doute de l'action de ces médicaments sur divers neurotransmetteurs, neuromodulateurs, ou hormones impliqués dans la régulation complexe de l'appétit. Une diminution des dépenses énergétiques peut également intervenir, notamment lorsque les neuroleptiques calment des états maniaques et exercent un effet sédatif marqué.

**Tableau I : Anomalies métaboliques associées au traitement par antipsychotiques atypiques** [adapté du rapport de la Conférence de consensus américaine, réf. 7].

Médicament	Gain de poids	Diabète sucré	Dyslipidémie
Clozapine	+++	+	+
Olanzapine	+++	+	+
Rispéridone	++	V	V
Quétiapine	++	V	V
Aripiprazole (*)	+/-	-	-
Ziprasidone (*)	+/-	-	-
Amisulpride (**)	+/-	-	-

+ = risque accru - = pas d'effet délétère V = données variables dans la littérature

(\*) sous réserve d'un nombre limité de données à long terme.

(\*\*) non mentionné dans la Conférence de consensus, car non commercialisé aux États-Unis [Données selon la réf. 5].

## Neuroleptiques et syndrome métabolique

Le gain pondéral s'accompagne d'une augmentation de l'adiposité abdominale, élément clé dans la définition et la survenue d'un syndrome métabolique. La prise de poids et l'augmentation de la circonférence abdominale sont souvent associées à une insulino-résistance [28]. Cette dernière s'accompagne fréquemment de perturbations du profil lipidique, essentiellement une hypertriglycéridémie et un abaissement du taux de cholestérol HDL [29]. Elle est aussi associée à une certaine élévation de la pression artérielle et à une dysrégulation du métabolisme glucidique. Celle-ci peut être objectivée par une légère augmentation de la glycémie à jeun ou, de façon plus nette encore, par la mise en évidence d'une diminution de la tolérance au glucose lors d'une HGPO [11, 12]. Ainsi, tous les éléments du syndrome métabolique peuvent être rencontrés, que l'on considère la définition du *National cholesterol education program – Adult treatment panel III* (NCEP-ATP III) ou celle de l'*International diabetes federation* (IDF) [30].

Plusieurs études ont analysé la prévalence du syndrome métabolique chez les patients schizophrènes [30-33] ou atteints d'autres désordres psychologiques, comme les troubles bipolaires [34]. Si l'on compare des patients schizophrènes avec des sujets témoins appariés pour l'âge, la prévalence du syndrome métabolique est environ doublée, même après ajustement pour l'indice de masse corporelle (IMC). Les résultats de l'étude CATIE ont montré une augmentation plus importante de la prévalence du syndrome métabolique chez les femmes schizophrènes (+ 137 %) que chez les hommes (+ 85 %), par comparaison avec celle observée dans la population générale américaine recrutée dans NHANES III [32]. L'augmentation de la prévalence [30] et de l'incidence [33] du syndrome métabolique, quelle que soit la définition retenue, dans les populations schizophrènes traitées par antipsychotiques atypiques a été confirmée par notre groupe. Cette différence par comparaison à la population générale peut s'expliquer par le terrain génétique, mais surtout par l'environnement peu favorable que nous avons déjà décrit dans le chapitre concernant le gain pondéral. Par ailleurs, tous les

neuroleptiques ne sont pas égaux quant au risque de survenue d'un syndrome métabolique : le risque est le plus élevé avec la clozapine et l'olanzapine, intermédiaire avec la rispéridone et la quétiapine et plus faible avec l'amisulpride et l'aripiprazole (*tableau I*) [7]. De ce point de vue, il existe donc un parallélisme avec ce qui a été rapporté pour la prise de poids [26, 27].

## Antipsychotiques et diabète sucré

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 [35, 36]. Ces observations ont fait l'objet de mises en garde de la part de la *Food and drug administration* (FDA) aux États-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 en 2004 [7]. Depuis lors, plusieurs revues à propos du risque de diabète sucré sous antipsychotiques ont été publiées dans les grands journaux de pharmacologie [5, 37], de psychiatrie [38, 39], de diabétologie [36, 40] et de médecine [41], ce qui démontre l'importance accordée à cette problématique dans le monde médical. Rappelons que nous avons montré tout l'intérêt de recourir à une HGPO si l'on veut dépister rapidement l'apparition d'un diabète débutant chez les patients schizophrènes [11, 12]. Même si les résultats peuvent différer selon les études, la Conférence de consensus 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) (*tableau I*) [7]. Dans l'ensemble, ces résultats ont été confirmés dans les deux grandes études multicentriques américaine (CATIE) [2] et

européenne (SOHO) [23]. Les résultats obtenus par nos soins dans une vaste cohorte de patients traités pour schizophrénie ou troubles schizo-affectifs confirment ces données, que les observations soient faites lors d'une analyse transversale [9] ou lors d'un suivi longitudinal [10]. Par ailleurs, nous avons eu l'occasion de vérifier la bonne tolérance métabolique de l'aripiprazole, en comparaison aux autres antipsychotiques atypiques [42] et avons même rapporté une série de cas où le diabète apparu sous antipsychotiques atypiques, avait disparu lors d'un transfert vers un autre antipsychotique plus favorable sur le plan métabolique, comme l'aripiprazole [43]. L'amisulpride n'est pas mentionné dans ce consensus américain [7] car cet antipsychotique n'est pas encore commercialisé aux États-Unis. Bien que ce médicament soit prescrit depuis plusieurs années en France et dans certains pays européens, aucun cas de diabète sucré, ni d'acidocétose, n'a été rapporté d'après une revue systématique de la littérature [5].

Alors que l'on pourrait imaginer que la survenue du diabète soit liée essentiellement à une augmentation du poids, il semble que la problématique soit bien plus complexe [36]. 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 rapidité de l'évolution glycémique, passant en quelques semaines à quelques mois, de valeurs normales à des hyperglycémies parfois importantes et, plus troublant encore, la survenue plus exceptionnelle de pancréatite aiguë, d'acidocétose et de coma pouvant conduire au décès [44]. Comme discuté plus en détail dans deux articles précédents [35, 36], la majorité des accidents ont eu lieu durant les 6 premiers mois de traitement, apparemment sans lien direct avec la posologie utilisée du médicament antipsychotique. 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 huit cas sur 10 [36].

Les mécanismes impliqués dans la survenue d'un diabète sucré chez les patients traités par un neuroleptique atypique paraissent complexes (*figure 1*). Des facteurs génétiques (notion d'histoire familiale

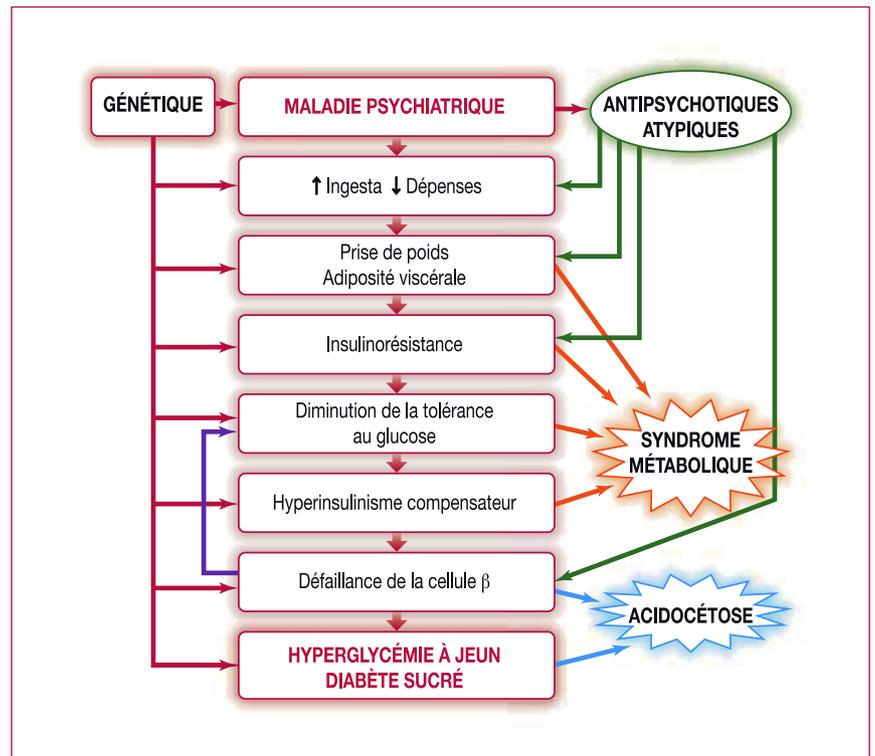
## Diabètes secondaires

de diabète) et environnementaux (mauvais style de vie) peuvent être incriminés. Il existe cependant une relation entre le risque de survenue d'un diabète et le profil d'affinité de l'antipsychotique pour certains récepteurs, en particulier les récepteurs H1, M3 et 5-HT<sub>2c</sub> [8]. Il semble que l'on ait à faire à au moins deux problématiques différentes induites par le traitement pharmacologique : 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, plus probablement, sur l'insulinosécrétion qui devient insuffisante pour compenser l'insulinorésistance très souvent présente (tableau II).

Le mécanisme responsable de cette diminution de l'insulinosécrétion n'apparaît pas clairement. Comme la problématique 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  $\beta$  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 donc imaginer deux types de problématique : la première, une problématique clairement apparentée au diabète de type 2, la seconde, une problématique 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) [35, 36] (tableau II).

## Recommandations pratiques

La schizophrénie est une pathologie grave et invalidante qui mérite d'être traitée par les médicaments les plus efficaces. Parmi les antipsychotiques de seconde génération, la clozapine et l'olanzapine ont démontré une très bonne efficacité, à court et à long terme, mais aussi un moins bon profil de tolérance métabolique [2, 23]. Les patients schizophréniques sont à risque de développer un syndrome métabolique (obésité abdominale, diminution de la tolérance au glucose, dyslipidémie,...) et



**Figure 1.** Illustration des mécanismes d'action susceptibles d'expliquer la survenue d'un syndrome métabolique et 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	Précédée par ITG (*)	Risque 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
Complications	Risque cardiovasculaire	Coma, décès
Traitements	Mesures hygiéno-diététiques Antidiabétiques oraux	Stop traitement Insuline indispensable

(\*) ITG : intolérance au glucose.

le traitement par antipsychotiques est susceptible d'accroître ce risque, parfois de façon importante [5-7]. Il est reconnu que ces anomalies métaboliques contribuent à l'augmentation du risque de mortalité des patients schizophréniques [14-16] et il paraît donc important de bien évaluer le rapport bénéfice/risque lors de la prescription d'un médicament antipsychotique

atypique [18]. 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 troubles bipolaires ou les désordres anxieux. Au vu du risque non négligeable de prise de poids et de survenue d'un diabète

sucre chez les patients traités par antipsychotiques atypiques, il convient de respecter certaines recommandations pratiques [7, 19, 20] et d'assurer une surveillance physique et biologique régulière des patients recevant ce type de médicaments [17, 21, 22] (*tableau III*). On peut s'inspirer des recommandations de la Conférence de consensus américaine de 2004 [7] ou encore du Consensus rédigé par un groupe d'experts psychiatres et endocrino-diabétologues belges [19, 20]. Chez les patients à risque de diabète de type 2, il convient d'éviter les médicaments les plus diabétogènes (clozapine, olanzapine) 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 biologique 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 et le recours à une HGPO paraît devoir être recommandé si l'on veut ne pas passer à côté d'anomalies, parfois nettes, de la tolérance au glucose ou de la réponse insulinaire [11, 12] (*tableau III*).

Si le problème prédominant est une prise de poids excessive, non maîtrisée par les conseils hygiéno-diététiques classiques, le recours à un traitement pharmacologique « anti-obésité » peut être envisagé ; force est cependant de reconnaître que les données de la littérature sont encore assez limitées et parfois contradictoires dans cette population psychiatrique [45]. Les médicaments à action centrale (sibutramine) peuvent s'accompagner de manifestations indésirables ou interférer avec l'action des autres psychotropes, ce qui doit faire recommander la plus grande prudence. Plusieurs études ont montré l'effet favorable de la metformine pour atténuer la prise pondérale et améliorer la sensibilité à l'insuline des patients traités par antipsychotiques atypiques ; le traitement s'est avéré efficace seul ou en combinaison avec les mesures hygiéno-diététiques, et est par ailleurs

généralement bien toléré [46, 47]. En cas de troubles métaboliques importants, par exemple une dyslipidémie mixte, la prescription d'un hypolipidémiant spécifique doit se discuter [48]. Nous avons rapporté les effets favorables d'un traitement par rosuvastatine dans un groupe de patients schizophrènes avec dyslipidémie sévère [49]. Le diabète de type 2 doit être aussi traité de façon classique [36] avec, en cas d'échec des seules mesures hygiéno-diététiques, la prescription de metformine comme première approche pharmacologique (en l'absence d'insuffisance rénale ou d'autres contre-indications, bien entendu) [45-47]. Enfin, il convient d'être attentif à des signes précurseurs d'aci-

docétose (polyuro-polydipsie, amaigrissement récent, déshydratation, douleurs abdominales inexpliquées, vomissements incoercibles, respiration ample et rapide, troubles de la conscience), pas toujours évidents à reconnaître et à traiter en milieu psychiatrique [44]. Tout signe de ce type doit faire procéder dès que possible à un contrôle de la glycémie (avec éventuellement recherche de cétonurie) et, en cas d'hyperglycémie franche, doit imposer l'appel à une intervention médicale spécifique pour instaurer une insulinothérapie d'urgence.

**Conflit d'intérêt :** L'auteur ne signale aucun conflit d'intérêt relatif à cet article.

**Tableau III. Surveillance recommandée pour le suivi des patients sous antipsychotiques atypiques** [selon les propositions du Consensus belge, adapté de la réf. 19].

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

\* À jeun, c'est-à-dire sans apport calorique depuis au moins 8 heures.

\*\* Également si des facteurs de risques comme un gain de poids ou une « impaired fasting glucose » (glycémie à jeun : 100-125 mg/dl) apparaissent sous traitement.

**Remarque :** chez des patients sous antipsychotiques conventionnels et facteurs de risque additionnels, un suivi similaire devrait être proposé.

### Les points essentiels

- Les antipsychotiques atypiques ou de seconde génération préservent des manifestations indésirables extra-pyramidales, mais exposent à un risque métabolique accru par comparaison aux neuroleptiques classiques ou de première génération.
- La prise de poids, souvent observée sous antipsychotiques, peut être accompagnée de l'apparition ou de l'aggravation d'un syndrome métabolique, d'une diminution de la tolérance au glucose ou d'un diabète apparenté au diabète de type 2, ce qui justifie une surveillance métabolique attentive et des conseils hygiéno-diététiques.
- Le diabète peut apparaître précocement, indépendant de toute prise de poids, avec assez exceptionnellement une évolution rapide pouvant conduire à l'acidocétose, ce qui plaide alors pour une atteinte marquée (mais réversible) de la fonction de la cellule  $\beta$ -pancréatique.
- Le choix du neuroleptique doit, bien entendu, d'abord être guidé par son efficacité sur le plan psychiatrique, mais aussi, selon le patient, par le risque métabolique propre à l'antipsychotique envisagé : celui-ci est le plus élevé pour la clozapine et l'olanzapine et le plus faible pour l'amisulpride et l'aripiprazole.

## Diabètes secondaires

## Conclusion

Si les nouveaux antipsychotiques atypiques offrent certains avantages indéniables quant à leur profil de tolérance (moins de manifestations de type extra-pyramidal, notamment), il convient d'être prudent quant aux risques métaboliques associés. L'incidence de syndrome métabolique et de diabète sucré avec certains antipsychotiques atypiques paraît nettement supérieure à celle rapportée avec les neuroleptiques conventionnels. Parmi les antipsychotiques de seconde génération, le choix de la molécule devrait donc se décider non seulement en fonction du profil psychiatrique du patient, mais aussi en fonction de son profil de risque métabolique. 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 l'avis spécialisé d'un diabétologue pour proposer et ajuster le traitement antidiabétique ou traiter les autres facteurs de risque associés comme les dyslipidémies. 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.

## Références

- [1] Freedman R. Drug Therapy. *Schizophrenia*. N Engl J Med 2003;349:1738-49.
- [2] Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med 2005;353:1209-23.
- [3] Luft B, Taylor D. A review of atypical antipsychotic drugs versus conventional medication in schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:1739-48.
- [4] 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;35:205-19.
- [5] Melkersson K, Dahl ML. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics: literature review and clinical implications. *Drugs* 2004;64:701-23.
- [6] Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics: differential risk and clinical implications. *CNS Drugs* 2007;21:911-36.
- [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] Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Molecular Psychiatry* 2008;13:27-35.
- [9] 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 Ment Health* 2006; 2:14.
- [10] 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 antipsychotic medication in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2008;69:472-9.
- [11] 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;21:224-6.
- [12] 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;10:1493-500.
- [13] van Winkel R, van Os J, Celic I, et al. Psychiatric diagnosis as an independent risk factor for metabolic disturbances: results from a comprehensive, naturalistic screening program. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1319-27.
- [14] 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.
- [15] Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005;150:1115-21.
- [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.
- [17] Marder SR, Essock SM, Miller AL, et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161:1334-49.
- [18] 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.
- [19] 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;9:130-7.
- [20] De Nayer A, De Hert M, Scheen A, et al. Troubles métaboliques associés aux antipsychotiques atypiques : consensus belge sur la conduite à tenir. *Encéphale* 2007;33:197-202.
- [21] Cohn TA, Sernyak MJ. Metabolic monitoring for patients treated with antipsychotic medications. *Can J Psychiatry* 2006;51:492-501.
- [22] Barnett AH, Mackin P, Chaudhry I, et al. Minimising metabolic and cardiovascular risk in schizophrenia: diabetes, obesity and dyslipidaemia. *J Psychopharmacol* 2007;21:357-73. Erratum in: *J Psychopharmacol* 2008;22:699.
- [23] Suarez D, Haro JM. Overview of the findings from the European SOHO study. *Expert Rev Neurother* 2008;8:873-80.
- [24] Ruetsch O, Viala A, Bardou H, et al. Prise de poids pharmaco-induite par les psychotropes et sa prise en charge : revue des données de la littérature. *Encéphale* 2005;31:507-16.
- [25] Henderson DC. Managing weight gain and metabolic issues in patients treated with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2008;69:e04.
- [26] Citrome L. The effectiveness criterion: balancing efficacy against the risks of weight gain. *J Clin Psychiatry* 2007;68(Suppl 12):12-7.
- [27] Henderson DC. Weight gain with atypical antipsychotics: evidence and insights. *J Clin Psychiatry* 2007;68(Suppl 12):18-26.
- [28] Zhang ZJ, Yao ZJ, Liu W, et al. Effects of antipsychotics on fat deposition and changes in leptin and insulin levels. Magnetic resonance imaging study of previously untreated people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2004;184:58-62.
- [29] Meyer JM, Koro CE. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. *Schizophr Res* 2004;70:1-17.
- [30] 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.
- [31] Ryan MCM, Thakore JH. Physical consequences of schizophrenia and its treatment: the metabolic syndrome. *Life Sci* 2002;71:239-57.
- [32] McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: 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.
- [33] De Hert M, Schreurs V, Sweers K, et al. Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: A retrospective chart review. *Schizophr Res* 2008;101:295-303.
- [34] van Winkel R, De Hert M, Van Eyck D, et al. Prevalence of diabetes and the metabolic syndrome in a sample of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2008;10:342-8.
- [35] Scheen AJ, De Hert M. Risque de diabète sucré sous antipsychotiques atypiques. *Méd Hyg* 2004;62:1591-6.

- [36] Scheen AJ, De Hert MA. Abnormal glucose metabolism in patients treated with antipsychotics. *Diabetes Metab* 2007;33:169-75.
- [37] Citrome LL, Holt RI, Zachry WM, et al. Risk of treatment-emergent diabetes mellitus in patients receiving antipsychotics. *Ann Pharmacother* 2007;41:1593-603.
- [38] Bushe CJ, Leonard BE. Blood glucose and schizophrenia: a systematic review of prospective randomized clinical trials. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1682-90.
- [39] Smith M, Hopkins D, Peveler RC, Holt RI, Woodward M, Ismail K. First- v. second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2008;192:406-11.
- [40] Lean MEJ, Pajonk FG. Patients on atypical antipsychotic drugs: another high-risk group for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1597-605.
- [41] Elias AN, Hofflich H. Abnormalities in glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic medications. *Am J Med* 2008;121:98-104.
- [42] De Hert M, Hanssens L, van Winkel R, et al. A case series: evaluation of the metabolic safety of aripiprazole. *Schizophr Bull* 2007;33:823-30.
- [43] 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;29:2329-30.
- [44] Wilson R, D'Souza L, Sarkar N, et al. New-onset diabetes and ketoacidosis with atypical antipsychotics. *Schizophr Res* 2002;59:1-6.
- [45] Baptista T, ElFakih Y, Uzcátegui E, et al. Pharmacological management of atypical antipsychotic-induced weight gain. *CNS Drugs* 2008;22:477-95.
- [46] Baptista T, Rangel N, Fernández V, et al. Metformin as an adjunctive treatment to control body weight and metabolic dysfunction during olanzapine administration: a multicentric, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2007;93:99-108.
- [47] Wu RR, Zhao JP, Jin H, et al. Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:185-93.
- [48] Hanssens L, De Hert M, Kalnicka D, et al. Pharmacological treatment of severe dyslipidaemia in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:43-9.
- [49] De Hert M, Kalnicka D, van Winkel R, et al. Treatment with rosuvastatin for severe dyslipidemia in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1889-96.