

Maladie cardiovasculaire et diabète chez les personnes atteintes d'une maladie mentale sévère

1^{re} partie. Épidémiologie et influence des médicaments psychotropes*

*Résumé de la déclaration de position de l'European Psychiatric Association (EPA), soutenue par l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) et l'European Society of Cardiology (ESC)

Cardiovascular disease and diabetes in patients with severe mental disease

*1st part. Epidemiology and influence of psychotropic medications**

*Summary of the position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC).

A.J. Scheen¹, B. Gillain², M. De Hert³

¹ Université de Liège, Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques et Unité de pharmacologie clinique, CHU Sart Tilman,

CHU de Liège, Belgique.

² Service de psychiatrie, clinique Saint-Pierre, Ottignies, Belgique.

³ Centre Universitaire de psychiatrie, KUL, Kortenberg, Belgique.

Résumé

Les personnes atteintes de maladies mentales sévères telles que la schizophrénie, la dépression ou le trouble bipolaire sont en moins bonne santé physique et ont une espérance de vie moindre que la population générale. La surmortalité cardiovasculaire associée à la schizophrénie et au trouble bipolaire est en partie attribuée à une majoration des facteurs de risque coronarien modifiables : obésité, tabagisme, diabète, hypertension artérielle et dyslipidémie. Les antipsychotiques, et peut-être d'autres psychotropes, les antidépresseurs par exemple, peuvent induire une prise de poids ou aggraver divers facteurs métaboliques de risque cardiovasculaire. Les patients présentant une maladie mentale sévère peuvent avoir un accès restreint à la médecine générale, avec des opportunités de dépistage et de prévention du risque cardiovasculaire inférieures à celles mises en place dans une population non psychiatrique. L'European Psychiatric Association (EPA), soutenue par l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) et l'European Society of Cardiology (ESC), a publié récemment une déclaration de position dans le but d'améliorer la prise en charge des patients souffrant de maladies mentales sévères. Ce premier article résume les données épidémiologiques concernant les maladies coronariennes et cérébro-vasculaires et le diabète dans cette population particulière, ainsi que les conséquences cardio-métaboliques potentielles des psychotropes. Un second article décrira comment évaluer le risque de maladies cardiovasculaires et donnera des conseils quant à la prise en charge des facteurs de risque et du diabète dans la population psychiatrique.

Mots-clés : Antipsychotiques – maladie mentale sévère – schizophrénie – dépression – trouble bipolaire – maladies cardiovasculaires – diabète.

Correspondance :

Marc De Hert

University Psychiatric Centre

Catholic University Leuven

campus Kortenberg

Leuvensesteenweg 517

3070 Kortenberg

Belgique

marc.de.hert@uc-kortenberg.be

Summary

People with severe mental illnesses, such as schizophrenia, depression or bipolar disorder, have worse physical health and reduced life expectancy compared to the general population. The excess cardiovascular mortality associated with schizophrenia and bipolar disorder is attributed in part to an increased risk of the modifiable coronary heart disease risk factors: obesity, smoking, diabetes, hypertension and dyslipidemia. Antipsychotic medication and possibly other psychotropic medication, like antidepressants, can induce weight gain or worsen other metabolic cardiovascular risk factors. Patients may have limited access to general healthcare with less opportunity for cardiovascular risk screening and prevention than would be expected in a non-psychiatric population. The European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC) recently published a statement with the aim of improving the care of patients suffering from severe mental illness. This first paper summarizes the epidemiological data of coronary heart disease and stroke in this special population as well as the potential cardiometabolic consequences of psychotropic medications. A second article will explain how to evaluate the cardiovascular risk and give recommendations concerning the appropriate management of risk factors and diabetes in the psychiatric population.

Key-words: Antipsychotics – severe mental illness – schizophrenia – depression – bipolar disorder – cardiovascular disease – diabetes.

Introduction

Les patients présentant une maladie mentale sévère (MMS) telle que la schizophrénie, la dépression ou le trouble bipolaire sont en moins bonne santé et ont une espérance de vie réduite par rapport à la population générale [1-4]. Les données de la littérature montrent que leur taux de mortalité est deux à trois fois plus élevé et que le fossé par rapport à la population générale s'est élargi au cours des dernières décennies [5]. Cette surmortalité n'est pas seulement due à un taux de suicide plus élevé ; les patients MMS courent aussi un risque accru de mortalité liée à des maladies physiques, la cause de décès la plus fréquente étant la maladie cardiovasculaire (MCV) [2, 6-13]. L'étiologie de ce surcroît de MCV est multifactorielle ; elle inclut des facteurs génétiques et des facteurs en rapport avec le style de vie ainsi que des effets spécifiques à la maladie et à son traitement. Les patients MMS sont davantage susceptibles d'être en surpoids, de fumer et d'être atteints de diabète sucré de type 2 (DT2), d'hypertension artérielle (HTA) et de dyslipidémie [14-20]. La probabilité qu'ils aient des antécédents familiaux de DT2 est accrue et la maladie est associée à une augmentation chronique des

hormones de stress. Par ailleurs, les antipsychotiques peuvent induire une prise de poids ou aggraver d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (FRCV) [18, 19, 21-29]. Il y a de plus en plus de preuves que les FRCV modifiables sont également augmentés chez les patients souffrant de trouble bipolaire et chez les patients ayant des antécédents de dépression ou traités par antidépresseurs [6, 7, 9, 30-40]. Cependant, la littérature scientifique ayant trait aux effets des médicaments utilisés dans le traitement de la dépression unipolaire ou bipolaire, les antidépresseurs ou les stabilisateurs de l'humeur, est, pour l'instant, moins riche que celle consacrée aux antipsychotiques [6, 31, 36, 37, 41]. En dépit de la majoration du risque de DT2 et de MCV, de nombreux patients MMS n'ont qu'un accès restreint à la médecine générale, avec des opportunités de dépistage et de prévention du risque CV inférieures à celles que l'on peut attendre dans une population non psychiatrique [1-3, 42, 43]. Des carences dans le traitement de l'HTA, de la dyslipidémie et du DT2 ont été rapportées chez les patients schizophrènes [44]. L'absence de consensus concernant la personne qui devrait assumer la responsabilité des besoins médicaux généraux

des patients MMS s'est soldée par une incapacité chronique à fournir les services adéquats à cette population à risque. Les psychiatres et les médecins de première ligne devraient veiller activement à ce que les patients MMS ne soient pas désavantagés. Les mesures devraient comprendre l'évaluation et le traitement des FRCV et du DT2 en tant que partie intégrante de la prise en charge de tout patient avec MMS [45-47]. Le cas échéant, une prise en charge partagée avec le cardiologue, le diabétologue, les infirmiers spécialisés ou d'autres spécialistes devrait être instaurée.

Une déclaration de position a été publiée en 2009 par l'European Psychiatric Association (EPA) en concertation avec l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) et l'European Society of Cardiology (ESC) à partir d'une revue des preuves que les patients MMS sont exposés à un risque majoré de MCV et de DT2 [45]. Le but de la déclaration commune de l'EPA, de l'EASD et de l'ESC est de réduire le risque CV et d'optimiser la prise en charge du DT2 chez les patients MMS, ainsi que d'améliorer leur état de santé général et leur bien-être. Cela devrait réduire la charge de la maladie physique pour les patients, leur famille et les services de soins de santé [46]. Nous présentons une version en langue française de cette déclaration particulièrement détaillée dans deux articles successifs. Le premier article décrit l'épidémiologie des MCV et du DT2 dans la population avec MMS et analyse l'impact des médicaments psychotropes en termes de risques métabolique et CV. Le second article décrira comment évaluer le risque de MCV et donnera des conseils quant à la prise en charge des FRCV et du DT2 dans la population psychiatrique [47].

Données épidémiologiques

Maladie cardiovasculaire

Les études épidémiologiques ont, de manière consistante, montré une surmortalité CV chez les patients souffrant de schizophrénie, de trouble bipolaire ou de dépression [2, 4-6, 8, 10, 13, 30, 48-51]. Dans une récente méta-analyse de 37 études conduites dans 25 pays, pour

un total estimé de presque 23 000 décès, les patients schizophrènes avaient, un risque relatif (RR) standardisé médian de 2,58 [quantiles 90 % : 1,18-5,76] pour la mortalité toutes causes confondues, 2,41 pour la mortalité de toutes les causes naturelles [quantiles 90 % : 0,99-4,10] et 7,5 pour la mortalité de toutes les causes non-naturelles [quantiles 90 % : 5,56-12,73] [5]. Le risque relatif (RR) correspondant pour la MCV était de 1,79 [quantiles 90 % : 1,11-3,60]. Les valeurs de RR standardisé médian pour la mortalité toutes causes confondues chez les patients schizophrènes dans les années 1970, 1980 et 1990 étaient, respectivement, de 1,84, 2,98 et 3,20, ce qui démontre des inégalités croissantes en termes de santé, avec un élargissement du fossé concernant la mortalité au fil du temps par rapport à la population générale.

Des observations comparables ont été rapportées dans de grandes études portant sur des sujets présentant des troubles affectifs, avec un RR global compris entre 1,23 et 2,50 [30]. Dans un sous-groupe de 400 patients souffrant de dépression unipolaire ou de trouble bipolaire suivis pendant 34-38 ans, le RR pour la maladie coronarienne était de 1,61 [intervalle de confiance (IC) : 1,31-3,54]. Par rapport aux femmes en bonne santé, les femmes dépressives étaient particulièrement à risque de mortalité coronarienne (RR 1,7 [IC : 1,34-2,14]), tandis que les hommes présentaient une majoration de la mortalité cérébrovasculaire et vasculaire (RR 2,21 [IC : 1,29-3,54]) [52]. La *Baltimore Maryland epidemiological catchment area study*, une étude de suivi de 13 ans d'un échantillon représentatif de la communauté américaine évalué pour les maladies psychiatriques courantes, a rapporté une multiplication par un facteur 4,5 de l'*odds ratio* (OR) pour l'infarctus myocardique chez les patients dépressifs [53].

L'étiologie de cette surmortalité CV est multifactorielle ; elle inclut des facteurs génétiques et des facteurs de style de vie, ainsi que des effets spécifiques à la maladie et au traitement. La surmortalité CV associée à la schizophrénie, au trouble unipolaire et au trouble bipolaire est largement attribuée au RR environ 1,5 fois plus élevé de FRCV modifiables

– obésité, tabagisme, DT2, HTA et dyslipidémie – observé dans cette population de patients psychiatriques par rapport à la population générale (*tableau 1*) [6, 7, 11, 14, 18-21, 24-27, 29, 40, 54-57].

Aux États-Unis, 68 % des 689 patients schizophrènes qui ont participé à l'étude CATIE (*Clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness*) étaient des fumeurs, contre 35 % des témoins appariés pour l'âge, 13 % souffraient de DT2 contre 3 % des témoins et 27 % d'HTA contre 17 % des témoins [54]. Les patients schizophrènes avaient également des taux de cholestérol HDL significativement plus bas. Environ un tiers des patients de l'étude CATIE présentaient une constellation de facteurs de risque métabolique et CV au départ [17].

Dans une méta-analyse de 12 publications relatives à l'HTA et 11 à la dyslipidémie dans la population avec MMS, le rapport de risque était de 1,11 [IC : 0,91 à 1,35] pour l'HTA, témoignant d'un risque non significativement accru. Bien que le taux de cholestérol total n'ait pas été plus élevé chez les patients MMS (différence moyenne standardisée : -0,10 [-0,55 à +0,36 mmol/l]), certaines études, mais pas toutes, faisaient état de concentration de cholestérol HDL plus basse et de taux de triglycérides augmentés, une dyslipidémie reconnue être athérogène [12].

Un risque majoré de surpoids, d'obésité et de DT2 a également été observé dans des populations présentant des troubles affectifs [6, 31-33, 35, 36, 55, 56] (voir ci-dessous).

En dépit de la prévalence élevée des FRCV, il existe des preuves du sous-traitement de ces FRCV modifiables.

Dans l'étude CATIE, 88 % des patients dyslipidémiques ne recevaient aucun traitement ; c'était également le cas pour 62 % des patients avec HTA et 38 % des patients avec DT2 [44]. La prévalence élevée du sous-traitement des FRCV a été récemment confirmée par une étude conduite sur 2 463 sujets schizophrènes dans 12 pays européens [15]. Globalement, 10,9 % des patients étaient traités pour HTA, 7,1 % pour dyslipidémie et 3,5 % pour DT2. Des preuves biologiques d'hyperglycémie et de dyslipidémie ont été découvertes chez, respectivement, 26 % et 70 % des patients, et une HTA non traitée a été découverte chez 39 % des patients.

Une vaste étude prospective belge, toujours en cours, a confirmé que de nombreux patients ayant fait un premier épisode schizophrénique présentaient déjà des anomalies métaboliques significatives au moment de ce premier épisode [57]. Ainsi, 27 % des patients avaient un taux de cholestérol total augmenté lors du premier événement, un chiffre qui passait à 61 % en cas de maladie de longue durée. En outre, il est apparu qu'il y avait, chez les patients présentant un premier épisode psychotique, une modification de la composition corporelle, avec accumulation accrue de graisse intra-abdominale par rapport à la graisse sous-cutanée, ce qui constitue en soi un FRCV indépendant [58]. Ces dernières observations soulignent l'importance d'une possible modification du métabolisme antérieure à l'influence du traitement psychopharmacologique et étayent l'hypothèse que certaines anomalies métaboliques font partie intégrante de la maladie

Tableau 1 : Prévalence et risque relatif estimés des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire modifiables dans la schizophrénie et le trouble bipolaire par rapport à la population générale [14, 56].

Prévalence et risque relatif (RR) estimés		
Facteurs de risque modifiables	Schizophrénie	Trouble bipolaire
Obésité	45 %-55 % ; RR : 1,5-2	21 %-49 % ; RR : 1-2
Tabagisme	50 %-80 % ; RR : 2-3	54 %-68 % ; RR : 2-3
Diabète	10 %-15 % ; RR : 2	8 %-17 % ; RR : 1,5-2
Hypertension artérielle	19 %-58 % ; RR : 2-3	35 %-61 % ; RR : 2-3
Dyslipidémie	25 %-69 % ; RR : ≤ 5	23 %-38 % ; RR : ≤ 3
Syndrome métabolique	37 %-63 % ; RR : 2-3	30 %-49 % ; RR : 1,5-2

schizophrénique, avec un rôle possible de facteurs socio-économiques et éventuellement de facteurs génétiques ou biologiques sous-jacents [19, 25-27, 59]. Il est probable qu'une mauvaise hygiène de vie, notamment une alimentation déséquilibrée et une sédentarité marquée, contribue au profil de risque défavorable des sujets MMS. En raison de la prise de poids et autres anomalies métaboliques associées à certains antipsychotiques de la seconde génération (ASG) (voir plus loin), il est cependant difficile de différencier la contribution spécifique des maladies psychiatriques et de leur traitement spécifique au risque augmenté de MCV [25, 26, 59, 60].

Une dysrégulation de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien, conduisant à un hypercortisolisme relatif [6, 61], et des modifications immunologiques, avec une modification de la libération de certaines cytokines par exemple, sont souvent observées dans la dépression et la psychose [62]. Ces mécanismes pourraient aussi être impliqués dans la pathogénie de la MCV dans ces MMS.

Diabète

Plusieurs études ont montré que la prévalence du DT2 était deux à trois fois plus élevée chez les sujets atteints de schizophrénie que dans la population générale [25, 26]. Ainsi, des études transversales ont estimé la prévalence du DT2 dans les populations de patients schizophrènes autour de 10 à 15 %, alors qu'elle n'est que de 3 à 5 % dans la population générale du même âge [63]. Une vaste étude prospective belge, toujours en cours, confirme qu'un nombre significatif de patients schizophrènes présentent déjà un DT2 au moment du premier épisode [57]. La prévalence du DT2 passe de 3 % chez les patients lors d'un premier épisode et les patients dont la maladie est récente (en traitement depuis 2 ans maximum), à 16,5 % chez les patients dont la maladie est présente depuis plus de 20 ans. Dans cette étude, la prévalence du DT2 dans la catégorie des patients avec une durée de schizophrénie allant de 15 à 25 ans est cinq fois plus élevée que dans la population générale.

Bien que les données soient plus rares, la prévalence du DT2 est également plus élevée chez les patients souffrant de trouble bipolaire. Dans une revue systématique de tous les articles en langue anglaise publiés entre 1966 et 2004, la prévalence du DT2 dans le trouble bipolaire était jusqu'à trois fois plus élevée que dans la population générale [36].

La cause de cette augmentation de l'incidence et de la prévalence du DT2 chez les sujets souffrant de schizophrénie ou de trouble bipolaire est, comme pour le risque de MCV, multifactorielle. Elle implique des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux liés au style de vie, ainsi que des effets spécifiques à la maladie et à son traitement [25, 26]. L'augmentation des facteurs de risque classiques pour le DT2, par exemple des antécédents familiaux de DT2, l'obésité (surtout à prédominance abdominale) et l'inactivité physique, explique probablement la plus grande partie de l'accroissement du risque. Ces facteurs de risque agissent vraisemblablement de la même manière que dans la population générale [25, 64]. Ainsi, une étude a montré que la présence d'antécédents familiaux de DT2 multipliait par trois l'incidence du DT2 chez les sujets schizophrènes [65]. Aucune étude n'a cependant examiné le risque attribuable aux facteurs de risque classiques pour le DT2 chez les sujets sous antipsychotiques. Les effets propres des antipsychotiques sur le risque de DT2 sont spécifiquement abordés dans le chapitre suivant.

Les données de la *Baltimore Maryland epidemiological catchment area study* font état d'une augmentation de l'*odds ratio* pour le DT2 (OR = 2,2) chez les patients dépressifs ; cette valeur est cependant environ moitié moindre que celle enregistrée pour l'infarctus myocardique (OR = 4,5) [52, 53, 66]. L'association entre dépression et DT2 est complexe et apparaît bidirectionnelle [7, 33, 38]. Les sujets souffrant de DT2 avéré ont des taux de dépression plus élevés que la population générale, tandis que la dépression est désormais considérée comme un facteur de risque indépendant pour le DT2.

Traitement psychopharmacologique et risque cardio-métabolique

Le traitement psychopharmacologique au moyen d'antipsychotiques, d'antidépresseurs et de stabilisateurs de l'humeur est une composante efficace et nécessaire de la prise en charge des MMS, tels que la schizophrénie et les troubles affectifs (*tableau II*). Comme il a été clairement établi que les personnes souffrant de MMS qui ne reçoivent aucun traitement médicamenteux ont un risque de mortalité, de suicide et d'hospitalisation plus élevé que les sujets qui reçoivent un traitement régulier [67], les éventuels effets métaboliques indésirables doivent être situés dans ce contexte global. Si le rapport entre les antidépresseurs ou les stabilisateurs de l'humeur et la prise de poids a bien été décrit, la littérature scientifique concernant l'association entre ces médicaments psychotropes et le risque CV est rare. Il existe, par contre, une abondante littérature concernant les effets indésirables des antipsychotiques [25, 26].

De plus en plus d'éléments suggèrent que les enfants et les adolescents qui prennent des antipsychotiques courent un risque de prise de poids et d'effets métaboliques plus élevé que les adultes qui prennent les mêmes médicaments [68-71]. Ceci a encore été démontré dans une étude récente mettant en exergue la prise de poids rapide et les effets métaboliques délétères associés lors d'un premier traitement par divers ASG dans cette population [72].

Prise de poids

La prise de poids pendant le traitement aigu et le traitement d'entretien de la schizophrénie et des troubles affectifs est un effet indésirable bien documenté des antipsychotiques, qui affecte entre 15 et 72 % des patients [21-26, 34, 55, 59, 73-78]. Les antidépresseurs et les stabilisateurs de l'humeur, comme le lithium et le valproate, peuvent également induire une prise de poids significative. Parmi les antidépresseurs, les tricycliques (surtout l'amitriptyline et la doxépine), ainsi que la mirtazapine et la paroxétine, semblent être associés à un risque accru de gain pondéral [36, 37, 79].

Tableau II : Principaux agents psychopharmacologiques cités dans la déclaration européenne à propos des patients atteints d'une maladie mentale sévère.

Classe pharmacologique	Molécule (DCI)	Nom commercial (en France)
Antipsychotiques de première génération (APG) = Neuroleptiques	Chlorpromazine Perphénazine	Largactil® Trilifan® Retard
Antipsychotiques de seconde génération (ASG) = Antipsychotiques atypiques	Amisulpride Aripiprazole Clozapine Olanzapine Quétiapine Risperidone Ziprasidone	Solian® Abilify® Leponex® Zyprexa® Seroquel® Risperdal® Geodon® (*)
Antidépresseurs	Amitriptyline Doxépine Mirtazapine Paroxétine	Elavil®, Laroxyl® Sinequan®, Quitaxon® Norset® Remeron®, Deroxat®, Divarius®
Régulateurs de l'humeur	Lithium Valproate de sodium/ acide valproïque	Téralithe® Dépakine®

DCI : Dénomination commune internationale.
(*) Non encore commercialisé en France.

Il existe une différence marquée entre les divers antipsychotiques au niveau du risque de prise de poids. Une méta-analyse d'études cliniques ayant évalué des antipsychotiques de seconde génération (ASG) a montré qu'après 10 semaines de traitement, le gain pondéral était maximal sous clozapine (4,45 kg) et olanzapine (4,15 kg), alors que la quétiapine et la rispéridone (2,1 kg) comportaient un risque modéré et que l'aripiprazole, l'amisulpride et la ziprasidone n'avaient que peu d'effet (< 1 kg). Aucune substance ne devrait cependant être considérée comme véritablement neutre d'un point de vue pondéral, car la proportion d'individus présentant une prise de poids supérieure à 7 % est plus importante sous un quelconque antipsychotique atypique que sous placebo [76]. Il faut souligner que dans la méta-analyse d'Allison *et al.* [74], quelques-uns des antipsychotiques de la première génération (APG, ou neuroleptiques), comme la chlorpromazine, étaient également associés à un risque comparable d'induire une prise de poids. Cette hiérarchie en matière de risque de prise de poids a été confirmée par des études plus récentes, comme l'étude CATIE, les études européennes EUFEST (*European*

first episode schizophrenia) et une méta-analyse [77, 80-83].

Pour chaque médicament, il existe une variation interindividuelle marquée au niveau de la modification du poids, pouvant aller d'une prise de poids spectaculaire à une perte de poids. Bien qu'il soit impossible de prédire la prise de poids chez un individu, plusieurs caractéristiques démographiques et cliniques sont associées à une plus grande propension à la prise de poids et leur intégration devrait aider à la prise de décision clinique (*tableau III*). Les enfants et les adolescents, en particulier, courent un risque élevé de prise de poids significative [68-72]. Un gain pondéral précoce (> 7 % du poids corporel au cours des 6 premières semaines de traitement par olanzapine) semble être un bon prédicteur d'une prise de poids ultérieure significative [84]. Une revue détaillée de la littérature n'a toutefois pas pu trouver de preuves en faveur d'une relation dose-effet aux doses usuelles pour traiter les maladies psychotiques pour la plupart des ASG, à l'exception de la clozapine et de l'olanzapine [85].

Les mécanismes menant à la prise de poids induite par les antipsychotiques sont complexes et ne sont pas totale-

Tableau III : Facteurs de risque prédictifs d'une prise de poids.

Cliniques	Démographiques
Choix de l'anti-psychotique	Âge jeune
Premier épisode psychotique	Indice de masse corporelle initial peu élevé
Cycles non rapides	Antécédents personnels d'obésité
Caractéristiques psychotiques	<ul style="list-style-type: none"> • Antécédents familiaux d'obésité • Ethnicité autre que blanche • Tendance à l'hyperphagie en période de stress • Usage de cannabis

ment élucidés. Le principal mécanisme de la prise de poids semble être une stimulation de l'appétit, mais d'autres mécanismes, comme une modification des dépenses énergétiques, peuvent également être impliqués. Les antipsychotiques, notamment les ASG, interagissent avec de nombreux récepteurs cérébraux impliqués dans la régulation de l'appétit, les plus importants étant le récepteur H₁ de l'histamine, le récepteur sérotoninergique 5-HT_{2c} et les récepteurs β₃- et α₁-adrénergiques [18, 19, 21, 25, 26, 34, 44, 59].

Dyslipidémie

Des études prospectives montrent que l'utilisation d'antipsychotiques est associée à une augmentation du cholestérol LDL et une diminution du cholestérol HDL [17, 80, 85]. En outre, certaines études comparatives ont montré que l'effet sur les taux de cholestérol total et de cholestérol LDL variait en fonction de l'antipsychotique. À l'heure actuelle, on ne sait pas si ces modifications à court terme se traduiront par des différences cliniquement pertinentes à long terme, notamment en termes d'événements CV [17, 28, 80, 81, 86, 87].

L'effet global sur les triglycérides est plus marqué qu'en ce qui concerne le cholestérol et il y a ici de nettes différences entre les médicaments. Les produits entraînant la prise de poids la plus importante, comme la clozapine et l'olanzapine, sont associés à l'augmentation la plus marquée des concentrations de triglycérides sériques [17, 28, 80, 81, 86, 87]. Les différences les plus importantes entre médicaments sont observées au cours de la phase précoce du traitement lorsque la prise de poids est très rapide. Dans une récente étude analysant les différents FRCV chez des patients chez qui une schizophrénie avait été diagnostiquée entre 2000 et 2006 par rapport à des patients diagnostiqués entre 1984 et 1995, les personnes traitées au moyen d'un ASG pendant 3 ans ont pris deux fois plus de poids et ont présenté une détérioration plus marquée du taux de triglycérides que les patients traités au moyen d'un APG pendant 3 ans [16].

La plupart des études rapportent les taux lipidiques après une courte période de traitement (2-3 mois). Dès lors, il est nécessaire d'évaluer les effets à plus long terme sur les taux de triglycérides, une fois que le poids s'est stabilisé, de façon à pouvoir juger d'un éventuel impact négatif sur le plan CV.

Hypertension artérielle

La littérature ne montre pas d'association constante entre MMS et HTA. Les antipsychotiques peuvent aggraver l'HTA via la prise de poids, mais cela peut être compensé par un effet hypotenseur via l'inhibition adrénergique résultant de l'action pharmacologique de ces médicaments. Le risque d'hypotension, notamment orthostatique, est, en effet, bien connu avec les antipsychotiques, notamment les ASG, et, dans une moindre mesure, avec certains antidépresseurs (dont les tricycliques) [6, 88].

Diabète

L'évaluation des données ayant trait aux antipsychotiques constitue un défi en raison du risque accru spontanément de DT2 chez les sujets MMS [25, 26, 64]. Elle est également compliquée par les changements fréquents d'antipsychotiques chez ces sujets, par rapport à l'histoire naturelle, longtemps silencieuse, du DT2. Les sources d'information vont des descriptions de cas aux études contrôlées randomisées, en passant par les études pharmaco-épidémiologiques. Beaucoup de ces études présentent des lacunes évidentes et il n'est donc pas possible de tirer des conclusions fermes concernant le risque de DT2 sous antipsychotiques [85, 89].

Les études observationnelles suggèrent un risque majoré de DT2 chez les patients sous antipsychotiques. Ces études peuvent toutefois être biaisées par le risque spontanément augmenté de DT2 chez les sujets MMS. Une récente méta-analyse du risque relatif de DT2 chez les sujets schizophrènes traités par antipsychotiques a montré une multiplication du RR par 1,32 [IC95 % 1,15-1,51] chez les sujets recevant des ASG par rapport aux sujets recevant des APG classiques [27]. Dans cette méta-analyse, aucune différence n'a été observée, au plan du risque de DT2, entre les divers ASG. Dans une autre revue systématique d'études de cohorte observationnelles, le risque attribuable aux ASG, par rapport aux APG, variait de 53 nouveaux cas de DT2 en plus, à 46 nouveaux cas en moins par 1 000 patients, avec peu de différences perceptibles entre les divers ASG et les APG [90]. En outre, une revue systématique des 22 études contrôlées randomisées prospectives n'a pas observé d'anomalie significative constante de la glycémie pour les différents antipsychotiques comparés au placebo [91].

Bien que ces études semblent suggérer que le risque de DT2 associé aux ASG soit faible, des mises en garde s'imposent. Chez les sujets diabétiques âgés, la mise sous antipsychotiques s'accompagne d'un risque accru de 50 % des hospitalisations pour décompensation hyperglycémique, en particulier durant la

Les points essentiels

- La première partie de la déclaration de l'*European Psychiatric Association (EPA)*, soutenue par l'*European Association for the Study of Diabetes (EASD)* et l'*European Society of Cardiology (ESC)*, insiste sur le fait que les personnes avec une maladie mentale sévère (schizophrénie, trouble bipolaire, dépression) sont exposées à un risque accru de maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2 par rapport aux sujets témoins appariés pour l'âge.
- Les raisons de cette augmentation du risque cardiométabolique sont multiples et comprennent la maladie proprement dite, une exposition plus importante à des facteurs de risque cardiovasculaires classiques (tabagisme, alimentation déséquilibrée, sédentarité) et une contribution délétère de certains médicaments psychotropes, notamment les antipsychotiques.
- Les antipsychotiques de seconde génération (dits atypiques) semblent exercer des effets métaboliques plus délétères que les antipsychotiques de première génération (ou neuroleptiques). Ils entraînent une prise de poids, un trouble de régulation de la glycémie et une certaine dyslipidémie athérogène. Le diabète sucré n'est pas nécessairement lié au gain pondéral, mais peut s'expliquer par une insulino-résistance et une dysfonction de la cellule β -pancréatique. Même si les données disponibles sont hétérogènes, il existe des différences entre les divers antipsychotiques de seconde génération pour ce qui concerne l'incidence et l'importance de ces complications métaboliques.
- Le risque relatif d'événements cardiovasculaires chez les personnes avec une maladie mentale grave est multiplié par 2 environ. Les effets propres des antipsychotiques sur cette augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire sont difficiles à évaluer et doivent être relativisés par rapport à leurs effets bénéfiques psychiatriques. Les études disponibles sont grevées de nombreux facteurs confondants, ce qui empêche de conclure sur des différences évidentes entre les divers antipsychotiques et impose la réalisation d'études prospectives bien conduites.

période initiale du traitement, et ce avec tous les antipsychotiques évalués [92]. Des cas de diabète, voire d'acidocétose diabétique, sont clairement apparus après un traitement par ASG (clozapine, olanzapine ; et dans une moindre mesure, rispéridone, quétiapine) et ce, même en l'absence de prise de poids [93]. Dans ces cas, il n'est donc pas évident qu'il s'agisse de DT2 et ce type d'évolution rapide et parfois dramatique s'apparente davantage à un diabète de type 1 avec une carence insulinosécrétoire marquée (tableau IV). Le diabète peut disparaître à l'arrêt du traitement ce qui, contrairement au diabète de type 1, plaide contre la destruction des cellules β , mais est plutôt en faveur d'une sidération fonctionnelle réversible de l'insulinosécrétion. Dans certains cas, une récurrence du diabète a été rapportée après une nouvelle exposition à l'ASG, ce qui représente un bon critère d'imputabilité [25, 26].

Par ailleurs, dans plusieurs études contrôlées randomisées, des différences ont été observées en ce qui concerne les paramètres de contrôle de la glycémie. Dans l'étude CATIE par exemple, il y avait une augmentation significativement plus importante du taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) sous olanzapine (0,4 %) que sous quétiapine (0,04 %), rispéridone (0,07 %), perphénazine (0,09 %) et ziprasidone (0,11 %). Si ces modifications persistaient lors de la poursuite du traitement, elles pourraient se traduire par des différences cliniquement significatives entre les différentes molécules en ce qui concerne le risque de survenue d'un DT2 [82].

Le mécanisme par lequel les antipsychotiques induisent le diabète est mal connu et, une fois de plus, il est probable que plusieurs mécanismes distincts soient impliqués. En plus d'un effet indirect sur le risque de DT2 via la prise de poids, des études *in vitro* et des études animales ont démontré que les antipsychotiques pouvaient avoir un effet direct sur la sécrétion d'insuline (diminuée) et sur l'insulinorésistance (augmentée) [18, 25, 26, 59, 94]. Ces effets spécifiques des antipsychotiques viennent s'ajouter à des facteurs de risque classique, soit d'origine génétique, soit d'origine environnementale liée au style de vie (figure 1).

Tous ces éléments montrent clairement que l'utilisation d'antipsychotiques, en particulier les ASG, est associée à une augmentation du risque de diabète mais, globalement, ce risque est faible par rapport aux autres facteurs de risque de DT2

classiques. Les preuves d'un effet différent selon l'antipsychotique sont moins concluantes. Cependant, compte tenu du lien étroit entre l'obésité et le DT2, il est probable que s'il y a une prise de poids significative induite par les anti-

Tableau IV : 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 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
Traitement	Mesures hygiéno-diététiques Antidiabétiques oraux	Insuline indispensable

(*) ITG : intolérance au glucose (élévation de la glycémie à jeun ou diminution de la tolérance au glucose lors d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale, HGPO).

(**) Mentionnés dans le texte.

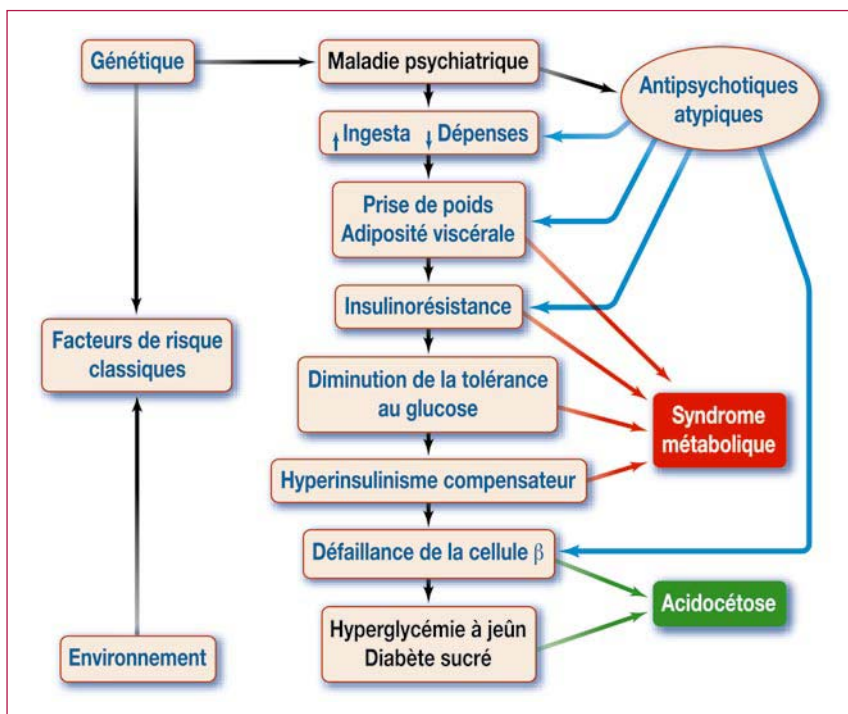


Figure 1 : Illustration des différents mécanismes par lesquels les antipsychotiques, en particulier ceux de seconde génération (dits atypiques), peuvent provoquer l'apparition de troubles de la tolérance au glucose et d'un diabète, en particulier chez des sujets exposés à d'autres facteurs de risque classiques [adapté des références 25 et 26].

psychotiques qui mène à l'obésité sur une période de traitement prolongée, cela puisse contribuer au développement d'un DT2. De ce point de vue, compte tenu des effets différents sur le poids en fonction des molécules considérées (voir plus haut), il peut y avoir des différences entre antipsychotiques quant au risque de développement ou d'aggravation d'un DT2.

Événements cardiovasculaires

Une vaste étude britannique comparant 46 136 sujets avec MMS et 300 426 témoins en bonne santé a montré que les rapports de risque (*hazard ratio*, HR) de mortalité coronarienne étaient de 3,22 [IC95 % : 1,99-5,21] pour les sujets avec MMS de 18 à 49 ans, de 1,86 [IC95 % : 1,63-2,12] pour les individus de 50-75 ans et de 1,05 [IC95 % : 0,92-1,19] pour les personnes de plus de 75 ans [12]. Pour les décès dus à un accident vasculaire cérébral (AVC), les HR étaient, respectivement, de 2,53 [IC95 % : 0,99-6,47], de 1,89 [IC95 % : 1,50-2,38] et de 1,34 [IC95 % : 1,17-1,54]. L'augmentation relative du risque est donc d'autant plus importante que le sujet avec MMS est jeune. Par rapport aux témoins, les sujets avec MMS non traités couraient un risque significativement augmenté de maladie coronarienne et d'AVC ; chez les sujets MMS qui recevaient des antipsychotiques, le risque était encore plus élevé et augmentait avec la dose. Par rapport au groupe témoin, les HR pour la mortalité coronarienne dans les différents sous-groupes MMS étaient les suivants, après ajustement pour les facteurs confondants : 1,38 [IC95 % : 1,08-1,76] pour les sujets qui ne recevaient aucun antipsychotique, 0,86 [IC 95 % : 0,52-1,41] pour ceux qui avaient, à un moment quelconque, reçu des ASG, et 2,12 [IC95 % : 1,82-2,47] pour ceux qui n'avaient reçu que des APG. Il n'y avait donc pas, dans cette étude, de lien entre l'exposition aux ASG et la mortalité coronarienne [12].

Une étude de cohorte pharmaco-épidémiologique rétrospective, méthodologiquement correcte, portant sur plus de 90 000 sujets recevant des antipsychotiques, a mis en évidence un taux de mort subite cardiaque 1,99-2,26 fois plus important chez les sujets qui recevaient des antipsychotiques classiques ou atypiques [95]. Le risque

augmentait avec la dose et n'était pas observé chez les anciens utilisateurs d'antipsychotiques et sevrés depuis lors. Il n'y avait aucune différence entre antipsychotiques classiques (APG) et antipsychotiques atypiques (ASG). La raison sous-jacente à ce risque accru de mort subite cardiaque n'a pas été totalement établie [88].

À l'heure actuelle, il n'existe aucune donnée démontrant que les différences entre les divers ASG au plan de la prise de poids, voire du risque de DT2 et de dyslipidémie, se traduisent en termes de critères de jugement robustes, comme la maladie CV fatale et non fatale et la mortalité totale. Des données étonnantes ont même été rapportées récemment dans l'étude finlandaise Fin-11, montrant un pronostic vital meilleur avec la clozapine, pourtant reconnue comme la molécule la plus délétère sur le plan métabolique [96]. Ces données ont cependant été contestées en raison de nombreux biais qui peuvent invalider les conclusions de ce travail [97].

Une méta-analyse récente de 12 études a analysé les effets d'un traitement au long cours par antipsychotiques sur la mortalité chez des patients schizophrènes [98]. Les résultats apparaissent assez hétérogènes selon les études. Il existe certaines données montrant qu'une longue exposition aux antipsychotiques accroît le risque de mortalité. Cependant, un facteur

confondant majeur est représenté par le profil de risque défavorable des patients avec la MMS la plus grave. Il en ressort que des études prospectives bien conduites sont absolument nécessaires pour pouvoir juger des effets respectifs des antipsychotiques sur la mortalité CV et la mortalité totale [97, 98].

Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier tous les membres et le personnel de l'*European Psychiatric Association* (EPA), de l'*European Association for the Study of Diabetes* (EASD) et de l'*European Society of Cardiology* (ESC) qui ont contribué au développement de la déclaration de position publiée en 2009.

Conflit d'intérêt

Cette déclaration de position a été rédigée sans le soutien financier des firmes pharmaceutiques.

Le Pr Dr Marc De Hert a été consultant pour, a reçu une bourse/une subvention de recherche et des honoraires de, et a fait partie des comités de présidence/consultatifs d'AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Lundbeck JA, Pfizer et Sanofi-aventis.

Le Dr Benoît Gillain déclare avoir des contrats passés et actuels de consultant avec les firmes AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, GlaxoSmithKline et Janssen-Cilag.

Le Pr Dr André J. Scheen n'a pas de conflit à déclarer directement en rapport avec le contenu de cet article.

Conclusion

Cette première partie de la déclaration de position de l'*European Psychiatric Association* (EPA), soutenue par l'*European Association for the Study of Diabetes* (EASD) et l'*European Society of Cardiology* (ESC), démontre clairement que les personnes avec MMS sont exposées à un risque accru de MCV et de DT2 par rapport aux sujets témoins appariés pour l'âge. Les raisons en sont multiples et comprennent, sans doute, la maladie proprement dite, une exposition plus importante à des FRCV classiques (tabagisme, alimentation déséquilibrée, sédentarité) et une contribution délétère de certains médicaments psychotropes qui entraînent diverses perturbations métaboliques, dont une prise de poids, un trouble de régulation de la glycémie et une certaine dyslipidémie. Dans le but d'améliorer la prise en charge des patients souffrant d'une MMS, il est indispensable de dépister les sujets à risque, d'évaluer l'importance de ce risque et de mettre sur pied des stratégies de prise en charge concertée des FRCV. La stratégie proposée dans la déclaration commune des trois sociétés européennes [45] sera décrite dans un prochain article [47].

Références

- [1] Fleischhacker WW, Cetkovich-Bakmas M, De Hert M, et al. Comorbid somatic illnesses in patients with severe mental disorders: clinical, policy and research challenges. *J Clin Psychiatry* 2008;69:514-9.
- [2] Laursen TM, Munk-Olsen T, Agerbo E, et al. Somatic hospital contacts, invasive cardiac procedures, and mortality from heart disease in patients with severe mental disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:713-20.
- [3] Leucht S, Burkard T, Henderson J, et al. Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:317-33.
- [4] Surtees PG, Wainwright NWJ, Luben RN, et al. Depression and ischemic heart disease mortality: evidence from the EPIC-Norfolk United Kingdom prospective cohort study. *Am J Psychiatry* 2008;165:515-23.
- [5] 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.
- [6] Brown AD, Barton DA, Lambert GW. Cardiovascular abnormalities in patients with major depressive disorder: autonomic mechanisms and implications for treatment. *CNS Drugs* 2009;23:583-602.
- [7] Brown LC, Majumdar SR, Newman SC, Johnson JA. History of depression increases risk of type 2 diabetes in younger adults. *Diabetes Care* 2005;28:1063-7.
- [8] Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997;171:502-8.
- [9] Carnethon MR, Biggs ML, Barzilay JI, et al. Longitudinal association between depressive symptoms and incident type 2 diabetes mellitus in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2007;167:802-7.
- [10] 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; quiz 19-20.
- [11] Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005;150:1115-21.
- [12] Osborn DP, Levy G, Nazareth I, et al. Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's General Practice Research Database. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:242-9 [Erratum in: *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:736].
- [13] Ösby U, Correia N, Brandt L, et al. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophr Res* 2000;45:21-8.
- [14] Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with second-generation antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2006;67:575-83.
- [15] De Hert M, Falissard B, Mauri M, et al. Epidemiological study for the evaluation of metabolic disorders in patients with schizophrenia: The METEOR Study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18(Suppl.4): S444 [Abstract P.3.c.071].
- [16] 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.
- [17] Meyer JM, Davis VG, Goff DC, et al. Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia Trial: Prospective data from phase 1. *Schizophr Res* 2008;101:273-86.
- [18] Newcomer JW, Nasrallah HA, Loebel AD. The atypical antipsychotic therapy and metabolic issues national survey: practice patterns and knowledge of psychiatrists. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24(Suppl.1):S1-6.
- [19] Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005;19(suppl.1):1-93.
- [20] Stahl SM, Mignon L, Meyer JM. Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:171-9.
- [21] 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 (Consensus Statement). *Diabetes Care* 2004;27:596-601.
- [22] Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, et al; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 1: acute treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2005;6:132-91.
- [23] Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics: differential risk and clinical implications. *CNS Drugs* 2007;21:911-36.
- [24] Haupt DW, Rosenblatt LC, Kim E, et al. Prevalence and predictors of lipid and glucose monitoring in commercially insured patients treated with second-generation antipsychotic agents. *Am J Psychiatry* 2009;166:345-53.
- [25] Scheen AJ, De Hert M. Abnormal glucose metabolism in patients treated with antipsychotics. *Diabetes Metab* 2007;33:169-75.
- [26] Scheen AJ, van Winkel R, De Hert M. Traitements neuroleptiques et troubles métaboliques. *Médecine des maladies Métaboliques* 2008;2:593-9.
- [27] Smith M, Hokins D, Peveler R, et al. First- vs. second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2008;192:406-11.
- [28] 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.
- [29] van Winkel R, van Os J, Celic I, et al. Psychiatric diagnosis as an independent risk factor for metabolic disturbance: results from a comprehensive, naturalistic screening program. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1319-27.
- [30] Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Disord* 2002;68:167-81.
- [31] Berken GH, Weinstein DO, Stern WC. Weight gain: a side effect of tricyclic antidepressants. *J Affect Disord* 1984;7:133-8.
- [32] Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Equally increased risk for metabolic syndrome in patients with bipolar disorder and schizophrenia treated with second-generation antipsychotics. *Bipolar Disord* 2008;10:788-97.
- [33] Golden SH, Lazo M, Carnethon M, et al. Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes. *JAMA* 2008;299:2751-9.
- [34] Holt RI, Peveler RC. Obesity, serious mental illness and antipsychotic drugs. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:665-79.
- [35] Kinder LS, Carnethon MR, Palaniappan LP, King AC, Fortmann SP. Depression and the metabolic syndrome in young adults: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Psychosom Med* 2004;66:316-22.
- [36] McIntyre RS, Konarski JZ, Misener VL, Kennedy SH. Bipolar disorder and diabetes mellitus: epidemiology, etiology, and treatment implications. *Ann Clin Psychiatry* 2005;17:83-93.
- [37] McIntyre RS, Sozycynska JK, Konarski JZ, Kennedy SH. The effect of antidepressants on glucose homeostasis and insulin sensitivity: synthesis and mechanisms. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:157-68.
- [38] Rubin RR, Ma Y, Marrero DG, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Elevated depression symptoms, antidepressant medicine use, and risk of developing diabetes during the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2008;31:420-6.
- [39] Sahota PK, Knowler WC, Looker HC. Depression, diabetes and glycemic control in an American Indian community. *J Clin Psychiatry* 2008;69:800-9.
- [40] van Winkel R, De Hert M, Van Eyck D. Prevalence of diabetes and the metabolic syndrome in a sample of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2008;10:342-8.
- [41] Zimmermann U, Kraus T, Himmerich H, et al. Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. *J Psychiatr Res* 2003;37:193-220.
- [42] Druss BG. Improving medical care for persons with serious mental illness: challenges and solutions. *J Clin Psych* 2007;68(suppl.4):40-4.
- [43] Mackin P, Bishop DR, Watkinson HM. A prospective study of monitoring practices for metabolic disease in antipsychotic-treated community psychiatric patients. *BMC Psychiatry* 2007;25:7-28.
- [44] Nasrallah HA, Meyer JM, Goff DC, et al. Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline. *Schizophr Res* 2006;86:15-22.
- [45] De Hert M, Dekker JM, Wood D, et al. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry* 2009;24:412-24.
- [46] Kane JM. Creating a health care team to manage chronic medical illnesses in patients with severe mental illness: the public policy perspective. *J Clin Psychiatry* 2009;70(Suppl.3):37-42.

- [47] Scheen AJ, Gillain B, De Hert MA. Maladie cardiovasculaire et diabète chez les personnes atteintes d'une maladie mentale sévère. 2^e partie : Évaluation du risque et stratégie de prise en charge. *Médecine des maladies Métaboliques* 2010;4: (sous presse).
- [48] Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000;177:212-7.
- [49] Capasso RM, Lineberry TW, Bostwick JM, et al. Mortality in schizophrenia and schizoaffective disorder: an Olmsted County, Minnesota cohort: 1950-2005. *Schizophr Res* 2008;98:287-94.
- [50] Colton CW, Manderscheid RW. Congruencies in increased mortality rates, years of potential life lost, and causes of death among public mental health clients in eight states. *Prev Chronic Dis* 2006;3:A42.
- [51] Lawrence DM, Holman CD, Jablensky AV, Hobbs MS. Death rate from ischemic heart disease in Western Australian psychiatric patients 1980-1998. *Br J Psychiatry* 2003;182:31-6.
- [52] Fenton WS, Stover ES. Mood disorders: cardiovascular and diabetes comorbidity. *Curr Opin Psychiatry* 2006;19:421-7.
- [53] Pratt LA, Ford DE, Crum RM, et al. Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction. Prospective data from the Baltimore ECA follow-up. *Circulation* 1996;94:3123-9.
- [54] Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP, et al. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophr Res* 2005;80:45-53.
- [55] Maina G, Salvi V, Vitalucci A, et al. Prevalence and correlates of overweight in drug-naïve patients with bipolar disorders. *J Affect Disord* 2008;110:149-55.
- [56] De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, van Winkel R. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry* 2009;8:15-22.
- [57] 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.
- [58] 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;26:137-41.
- [59] Tschoner A, Engl J, Laimer MS, et al. Metabolic side effects of antipsychotic medication. *Int J Clin Pract* 2007;61:1356-70.
- [60] Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry* 2008;13:27-35.
- [61] Chrousos GP. The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(Suppl.2):S50-5.
- [62] Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999;99:2192-217.
- [63] Holt RI, Bushe C, Citrome L. Diabetes and schizophrenia 2005: are we any closer to understanding the link? *J Psychopharmacol* 2005;19(Suppl):56-65.
- [64] Chabroux S, Haffen E, Penfornis A. Diabète et antipsychotiques de seconde génération. *Ann Endocrinol (Paris)* 2009;70:202-10.
- [65] Lamberti JS, Crilly JF, Maharaj K, et al. Prevalence of diabetes mellitus among outpatients with severe mental disorders receiving atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2004;65:702-6.
- [66] Eaton WW, Armenian H, Gallo J, et al. Depression and risk for onset of type II diabetes. A prospective population-based study. *Diabetes Care* 1996;19:1097-102.
- [67] Tiihonen J, Wahlbeck K, Lönnqvist J, et al. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *BMJ*. 2006;333:224.
- [68] Cohen D, Huinink S. Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus in child and adolescent psychiatry. *CNS Drugs* 2007;21:1035-8.
- [69] Correll CU. Assessing and maximizing the safety and tolerability of antipsychotics used in the treatment of children and adolescents. *J Clin Psychiatry* 2008;69(Suppl.4):26-36.
- [70] Kryzhanovskaya LA, Robertson-Plouch CK, Xu W, et al. The safety of olanzapine in adolescents with schizophrenia or bipolar I disorder: a pooled analysis of 4 clinical trials. *J Clin Psychiatry* 2009;70:247-58.
- [71] Kumra S, Oberstar JV, Sikich L, et al. Efficacy and tolerability of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008;34:60-71.
- [72] Correll CU, Manu P, Olshansky V, et al. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA* 2009;302:1765-73.
- [73] Allison DB, Loebel AD, Lombardo I, et al. Understanding the relationship between baseline BMI and subsequent weight change in antipsychotic trials: effect modification or regression to the mean? *Psychiatry Res* 2009;170:172-6.
- [74] Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686-96.
- [75] Allison DB, Newcomer JW, Dunn AL, et al. Obesity among those with mental disorders: a National Institute of Mental Health meeting report. *Am J Prev Med* 2009;36:341-50.
- [76] Citrome L. Risk-benefit analysis of available treatments for schizophrenia. *Psychiatric Times* 2007;1:27-30.
- [77] Leucht S, Corves C, Arbter D, et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009;373:31-41.
- [78] Newcomer JW. Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk. *J Clin Psychiatry* 2007;68(Suppl.4):8-13.
- [79] Stunkard AJ, Faiths MS, Allison KC. Depression and obesity. *Biol Psychiatry* 2003;54:330-7.
- [80] Daumit GL, Goff DC, Meyer JM, et al. Antipsychotic effects on estimated 10-year coronary heart disease risk in the CATIE schizophrenia study. *Schizophr Res* 2008;105:175-87.
- [81] Kahn RS, Fleischacker WW, Boter H, et al; EUFEST study group. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008;371:1085-97.
- [82] 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.
- [83] Kinon BJ, Kaiser CJ, Ahmed S, et al. Association between early and rapid weight gain and change in weight over one year of olanzapine therapy in patients with schizophrenia and related disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:255-8.
- [84] Simon V, van Winkel R, De Hert M. Are weight gain and metabolic side-effects of atypical antipsychotics dose-dependent? A literature review. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1041-50.
- [85] Holt RI, Peveler RC. Antipsychotic drugs and diabetes--an application of the Austin Bradford Hill criteria. *Diabetologia* 2006;49:1467-76.
- [86] Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, et al; CATIE Investigators. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry* 2006;163:611-22.
- [87] Wu RR, Zhao JP, Liu ZN, et al. Effects of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first-episode schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;186:572-8.
- [88] Drici MD, Priori S. Cardiovascular risks of atypical antipsychotic drug treatment. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:882-90.
- [89] Cohen D, Stolk RP, Grobbee DE, Gispen-de Wied CC. Hyperglycemia and diabetes in patients with schizophrenia or schizoaffective disorders. *Diabetes Care* 2006;29:786-91.
- [90] Citrome LL, Holt RI, Zachry WM, et al. Risk of treatment-emergent diabetes mellitus in patients receiving antipsychotics. *Ann Pharmacother* 2007;41:1593-603.
- [91] Bushe CJ, Leonard BE. Blood glucose and schizophrenia: a systematic review of prospective randomized clinical trials. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1682-90.
- [92] Lipscombe LL, Lévesque L, Gruneir A, et al. Antipsychotic drugs and hyperglycemia in older patients with diabetes. *Arch Intern Med* 2009;169:1282-9.
- [93] Baker RA, Pikalov A, Tran QV, et al. Atypical antipsychotic drugs and diabetes mellitus in the US Food and Drug Administration adverse event database: a systematic bayesian signal detection analysis. *Psychopharmacol Bull* 2009;42:11-31.
- [94] Osborn DP, Wright CA, Levy G, et al. Relative risk of diabetes, dyslipidaemia, hypertension and the metabolic syndrome in people with severe mental illnesses: systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2008;25:8:84.
- [95] Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009;360:225-35 [Erratum in: *N Engl J Med* 2009;361:1814].
- [96] Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009;374:620-7.
- [97] De Hert MA, Correll CU, Cohen D. Do antipsychotic medications reduce or increase mortality in schizophrenia? A critical appraisal of the FIN-11 study. *Schizophr Res* 2010;Jan7[Epub ahead of print].
- [98] Weinmann S, Read J, Aderhold V. Influence of antipsychotics on mortality in schizophrenia: systematic review. *Schizophr Res* 2009;113:1-11.