

# Les complications métaboliques des psychotropes

Metabolic adverse effects of psychotropic drugs

**Djea SARAVANE, MD, MSc**

Centre Régional Douleur et Soins Somatiques en Santé Mentale. EPS Barthélémy Durand, Étampes. Membre Associé Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke- Canada.

**Résumé.** Les patients atteints de pathologie mentale ont un risque accru de morbidité et de mortalité par rapport à la population générale, avec une espérance de vie réduite de 20 %, en rapport avant tout avec des événements cardio-vasculaires précoces. Il existe chez ces patients une prévalence plus importante des facteurs de risque classiques tels que la surcharge pondérale, le diabète, l'hypertension artérielle et le tabagisme. Les raisons du risque métabolique et cardio-vasculaire plus prononcé dans cette population sont également associées à la sédentarité, une mauvaise hygiène alimentaire, les conditions socio-économiques et un accès limité aux soins médicaux. De plus le traitement par les médicaments psychotropes, incluant les antipsychotiques de seconde génération s'associe également à la survenue d'effets secondaires métaboliques. L'objectif est de sensibiliser les soignants, de les motiver à la cohérence dans la surveillance et le traitement des facteurs de risque métabolique des patients souffrant de pathologie mentale et de les inciter au dépistage des anomalies métaboliques.

**Mots-clés :** maladies mentales ; complication cardiovasculaires et métaboliques ; recommandations pratiques ; surveillance ; antipsychotiques.

**Summary.** Most mental illness is associated with undue medical morbidity and mortality, with a 20 year shorter lifetime compared to the general population and cardiovascular disease is on the front line. The patients with severe mental illness have a higher rate of preventable risk factors such as obesity, diabetes, hypertension and smoking. The cardiovascular and metabolic events are strongly linked to crucial modifiable risks factors, such as poverty, poor food intake, lack of exercise, limited access to medical care, but also to the use of psychotropic medication. The aim is to improve detection and treatment of comorbidity medical illness in people with mental illness which will have significant benefits for their psychosocial functioning and overall quality of life.

**Keywords :** severe mental illness ; metabolic and cardiovascular involvements ; practical guidelines ; follow-up ; antipsychotic drugs.

La mortalité des personnes atteintes de pathologie mentale est 2 à 3 fois plus élevée que celle de la population générale, en raison principalement des comorbidités associées parmi lesquelles les maladies cardio-vasculaires arrivent en tête [7]. Par ailleurs, il existe chez les patients schizophrènes une surmortalité importante, avec une espérance de vie écourtée de 25 ans en moyenne par rapport à la population générale [23].

L'avènement des neuroleptiques en 1952 a transformé la vie des patients atteints de pathologie mentale, mais ces neuroleptiques classiques avaient des effets secondaires importants, notamment sur le plan neurologique. Depuis plus d'une douzaine d'années, l'introduction des antipsychotiques atypiques ou de seconde génération a été largement promue en raison de leur efficacité clinique et des effets secondaires moins importants que ceux des neuroleptiques classiques, notamment sur le plan des effets extra-pyramidaux. Mais de très nombreuses publications font état de l'association de leur emploi avec la survenue d'anomalies métaboliques incluant l'obésité, le diabète, la dyslipidémie et le syndrome métabolique [4, 10, 13, 23,25].

## 1. Les comorbiétés

Les maladies cardio-vasculaires s'inscrivent pour leur immense majorité dans le cadre des facteurs de risque primaires et modifiables, tels que l'obésité, le tabagisme, le diabète, l'hypertension artérielle, les anomalies lipidiques, mais également le mode de vie, une hygiène alimentaire défectueuse, le défaut d'exercice alimentaire, la sédentarité, mais aussi de facteurs de risque non modifiables : l'âge, le sexe, les antécédents familiaux et personnels (tableau 1).

Ainsi l'étude CATIE a mis en évidence sur 689 patients schizophrènes un taux de tabagisme deux fois plus élevé chez ces patients que dans le groupe contrôle (68 % contre 35 %). La prévalence du diabète se situait à 13 % contre 3 % dans le groupe contrôle. La proportion d'hypertendus (27 %) était aussi élevée par rapport au groupe contrôle (17 %) [15]. Différentes études ont montré également que les troubles affectifs étaient liés à un risque accru de diabète, de surpoids et d'obésité. Malgré le potentiel de modifications de ces facteurs de risque et leur prévalence élevée, la gestion de ces facteurs ne semble pas cohérente. Ainsi 88 % des patients dyslipidémiques de l'étude CATIE n'avaient pas reçu de traitement adéquat. Il en est de même pour 68 % de patients hypertendus et pour 38 % des patients diabétiques. Une vaste étude prospective portant sur plus de 2 400 patients schizophrènes menée par De Hert et al retrouve les mêmes constatations [11].

Facteurs de risque modifiable	Schizophrénie		Troubles Bipolaires	
	Prévalence estimée (%)	RR par rapport à la population générale	Prévalence estimée (%)	RR par rapport à la population générale
Surcharge pondérale	45-55	1,5-2	21-49	1-2
Diabète	10-15	2	8-17	1,5-2
Dyslipidémie	25-69	< 5	23-38	<3
S y n d r o m e métabolique	37-63	2-3	30-49	1,5-2
Hypertension	19-58	2-3	35-61	2-3
Tabagisme	50-80	2-3	54-68	2-3

Tableau 1. Prévalence et risque relatif (RR) des facteurs de risque modifiable chez les patients atteints de schizophrénie ou de troubles bipolaires en comparaison avec la population générale [9, 12].

## 2. Surcharge pondérale

Les antipsychotiques induisent un gain pondéral variable selon le médicament utilisé. Allison et al ont montré qu'après 10 semaines de traitement, la clozapine augmente le poids de 4,4 kg, l'olanzapine de 4,15 kg, la risperidone de 2,10 kg et la quetapine de 3 kg. La prise pondérale sous aripiprazole était la plus modeste. Thakore et al en 2002 [30] et Ryan et al en 2003 [26] ont démontré que la répartition des graisses était essentiellement abdominale. Ryan et al. [26] ont suivi pendant 6 mois, 16 patients nouvellement traités par olanzapine et risperidone : ces patients ont développé surtout de la graisse abdominale visible à la tomographie par rapport au groupe contrôle, respectivement  $116 \pm 20$  vs  $38 \pm 5$  cm<sup>2</sup> et avaient une cortisolémie plus élevée  $360 \pm 49$  vs  $192 \pm 19$  nmol/L, l'hyperphagie et le développement de l'obésité. Une autre hypothèse est l'augmentation de la ghréline pouvant expliquer la prise pondérale. Enfin d'autres auteurs retrouvent l'hypercortisolémie à l'origine de la prise de poids [27].

## 3. Le diabète

La prévalence plus élevée de diabète était déjà connue avant l'utilisation des psychotropes. Ainsi la schizophrénie a été considérée comme responsable de l'apparition du diabète, lié aux facteurs de risque primaires : surcharge pondérale, sédentarité, mauvaise hygiène alimentaire associée aux facteurs familiaux de diabète et de faible poids de naissance.

Des études plus récentes suggèrent cependant que la prise concomitante d'antipsychotiques atypiques augmente la prévalence de l'hyperglycémie. Mukherjee et al. [22], en 1996 ont constaté une prévalence globale de diabète sous neuroleptiques de 15 % contre 3 % dans une population contrôle. D'autres études comme celle de Cohen et al. [8], en 2006, ont montré que sur 200 patients schizophrènes ou atteints de troubles schizo-affectifs, 14,5 % des patients sous neuroleptiques ont présenté un diabète contre 1,5 % dans la population contrôle non traitée. Une autre étude, réalisée chez 82 patients schizophrènes suivis en ambulatoire et traités par clozapine, Henderson et al. [17], objectivent un diabète chez 37 % des patients au cours des cinq années de suivi.

Le diabète induit par les psychotropes a été attribué à deux facteurs principaux, le mécanisme d'action reste à préciser, ce d'autant plus que le risque est différent en fonction de l'antipsychotique utilisé avec, par ordre décroissant de fréquence, la clozapine, l'olanzapine, la quétiapine, la rispéridone et l'aripiprazole.

On évoque surtout l'insulinorésistance liée à la prise pondérale induite par les antipsychotiques atypiques induisant une augmentation générale du tissu adipeux abdominal ce qui conduit à une diminution de la sensibilité à l'insuline et/ou une insulinodéficiência. Cette dernière hypothèse est fondée sur l'observation des cas d'acidocétose et/ou de pancréatites aiguës précoces sous antipsychotiques. Des expériences plus fondamentales réalisées in vitro par Johnson et son équipe montrent une insulinodéficiência par inhibition du fonctionnement des cellules bêta par la clozapine et l'olanzapine qui ont un effet antimuscarinique direct sur des cellules bêta de rats. Par ailleurs il faut souligner que la majorité des études incluait des patients hétérogènes en termes d'anthropométrie. Ils avaient soit une surcharge pondérale (IMC 25-29 kg/m<sup>2</sup>) soit une obésité (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), puisqu'une insulinorésistance et/ou une altération du métabolisme glucidique pouvaient de développer indépendamment de la prise d'antipsychotiques.

#### **4. Le syndrome métabolique**

Ce syndrome associe des anomalies clinicométaboliques avec l'obésité abdominale, l'hypertension artérielle, des anomalies lipidiques et glucidiques. C'est un ensemble de perturbations cliniques et biologiques très facile à diagnostiquer dans la pratique quotidienne, dont l'intérêt principal est de repérer des individus à risque majoré de développer des complications métaboliques et cardiovasculaires.

Les publications font état d'une prévalence autour de ce syndrome, entre 28 et 60 % en cas de schizophrénie et de 30 % en cas de troubles bipolaires [26, 27]. Dans les troubles de l'humeur, la prévalence du diabète et de l'obésité est 1,5 à 2 fois plus importante qu'en population générale et la dépression est un facteur de risque cardiovasculaire reconnu.

Plusieurs organisations ont défini le critère diagnostique de ce syndrome (OMS, ADA-APA, etc.). On retiendra la définition de L'International Diabetes Federation qui prend en compte les spécificités ethniques [19]:

L'obésité abdominale, critère obligatoire, est définie pour une population européenne, maghrébine, africaine par un tour de taille supérieur ou égal à 94 cm chez l'homme et supérieur ou égal à 80 cm chez la femme. À ce critère s'ajoutent au moins deux autres critères parmi les quatre suivants: des valeurs tensionnelles supérieures ou égales à 130 mm Hg pour la pression artérielle systolique et supérieures ou égales à 85 mm Hg pour la pression artérielle diastolique, ou un traitement spécifique en cours d'une hypertension déjà diagnostiquée; une hypertriglycéridémie supérieure ou égale à 1,50 g/l, ou un traitement spécifique en cours; un HDL cholestérol: inférieur à 0,40 g/l chez l'homme, inférieur à 0,50 g/l chez la femme, ou un traitement spécifique en cours; une glycémie à jeun: supérieure ou égale à 1 g/l, ou un traitement spécifique en cours d'un diabète de type 2 déjà diagnostiqué.

Récemment la validité du syndrome métabolique en tant qu'instrument de détection des patients à risque de développer un diabète de type 2 ou de décéder des suites de maladie cardiovasculaire est de plus en plus admise [20]. Il serait même un outil de prévision de l'apparition d'atteintes coronariennes d'efficacité supérieure au diabète de type 2, puisque selon les dernières données la prévalence des maladies coronariennes serait de manière significative plus importante chez les patients non diabétiques remplissant les critères de syndrome métabolique (13,9 %) que chez les patients diabétiques ne remplissant pas ces critères (7,5 %) [1]. Dans l'étude CATIE, concernant 1 231 patients schizophrènes, la prévalence du syndrome métabolique était de 35,8 % [20]. Par ordre de comparaison, cette même prévalence est de 23,7 % dans la population américaine [14].

## 5. Problème actuel

En raison de l'association entre obésité, diabète, dyslipidémie et maladies cardiovasculaires, il est légitime de s'interroger sur les relations entre la prescription des antipsychotiques et la survenue de ces facteurs de risque cardio-

vasculaire, d'autant plus que les addictions, les facteurs de risque primaires observés dans la pathologie mentale constituent en eux-mêmes des facteurs de risque cardiovasculaires importants. Il convient de souligner que la multiplicité des traitements antipsychotiques utilisés chez les patients rend délicate l'individualisation de risques spécifiquement associés à une molécule. Cependant, certains antipsychotiques sont plus volontiers associés à la survenue de complications métaboliques (tableau 2) [4,10].

## 6. Gestion des risques métaboliques et cardiovasculaires

Des recommandations ont été publiées pour la prise en charge et le suivi des patients traités par antipsychotiques au regard des anomalies métaboliques. Une publication récente portant sur les données de 109 451 patients (la cohorte de référence : n = 203 527) a étudié les recommandations et les avertissements de la Food and Drug Administration sur la gestion du risque cardiovasculaire chez les patients sous traitement de neuroleptiques atypiques [21]. Malgré ces recommandations, la fréquence des contrôles de glycémie et des lipides est restée faible (glycémie : 27 %, lipides : 10 %), et sans augmentation significative. Dans l'ensemble, les recommandations des grandes sociétés savantes

MOLECULES	RISQUE DE SYNDROME METABOLIQUE
Chlorpromazine	Elevé (données limitées)
Clozapine	Elevé
Olanzapine	Elevé
Quetapine	Modéré
Amisulpride	Moyen
Iloperidone	Moyen
Paliperidone	Moyen
Risperidone	Moyen
Sertindole	Moyen
Aripiprazole	Faible
Asenapine	Faible (données limitées)
Halopéridol	Faible
Lurasidone	Faible (données limitées)
Perphenazine	Faible
Ziprasidone	Faible

Tableau 2

n'ont guère entraîné de modifications du comportement clinique. Aujourd'hui encore, et pour de multiples raisons, il est bien rare que les patients atteints de pathologie mentale fassent l'objet d'un examen des facteurs de risque cardiovasculaire et d'un traitement adéquat. Il est donc important de dépister les facteurs de risque dès le premier examen du patient, avant de débiter le traitement médicamenteux.

La gestion des risques vise surtout à : dépister les patients à risque métabolique et cardiovasculaire ; évaluer les patients à risque ; assurer le suivi [28].

### **Dépistage**

Il est important de définir les facteurs de risque métabolique et cardiovasculaire. Ce dépistage doit porter sur : les facteurs médicaux : surcharge pondérale, dyslipidémie, hypertension artérielle, diabète, antécédents de syncope, facteurs de risque d'arythmie cardiaque, de thrombose veineuse ; les facteurs comportementaux : mauvaise hygiène alimentaire, tabagisme et autres addictions, inactivité physique, état de stress, polymédications ; les facteurs génétiques : contexte ethnique, histoire familiale de maladies métaboliques ou cardiovasculaires, de mort subite.

### **Évaluation**

L'évaluation globale du risque métabolique et cardiovasculaire constitue un temps capital et inclura de façon complémentaire les données de l'interrogatoire, de l'examen physique complet, des données biologiques et électrocardiographiques.

*L'interrogatoire* portera sur les éléments suivants : l'histoire familiale de diabète et/ou d'obésité ; les valeurs antérieures de la glycémie ; les symptômes cliniques évocateurs de diabète : syndrome polyuropolydipsique, asthénie, amaigrissement, nausées, vomissements, douleurs abdominales, déshydratation ; le mode de vie favorise les anomalies métaboliques : le tabagisme, la sédentarité : absence fréquente de travail, isolement social, heures passées devant la télévision, effets sédatifs de certains traitements, symptômes déficitaires de la maladie, les habitudes alimentaires avec un régime pauvre en fibres et riche en graisses saturées, en sucres rapides et en sel ; les traitements interférant avec le métabolisme glucidique et lipidique : les thymorégulateurs sont souvent associés avec les antipsychotiques, ainsi le lithium entraîne une augmentation de poids chez 30 à 60 % des patients et le valproate chez 70 % ; les facteurs de risque d'athérosclérose : tabagisme, HTA, obésité, dyslipidémie, contexte

familial de morbidité ou de mortalité cardiovasculaire; les addictions : alcool, drogues, etc.

*L'examen physique* doit être le plus complet possible mais l'accent doit être mis sur les points suivants : une mesure du poids, de la taille et de l'indice de masse corporelle ( $IMC = \text{poids}/\text{taille}^2$ ); une mesure du périmètre abdominal; une mesure de la pression artérielle.

*Le bilan biologique.* Il est fondamental de doser : une glycémie à jeun : si elle est supérieure ou égale à 1,26 g/l à deux reprises définit le diabète ; à défaut de disposer d'une glycémie à jeun, le diabète se définit comme une glycémie supérieure ou égale à 2 g/l à tout autre moment de la journée (non à jeun) ; l'évaluation d'une anomalie lipidique : cholestérol total, HDL cholestérol, LDL cholestérol, triglycérides.

*L'ECG.* Plusieurs médicaments antipsychotiques sont associés sur l'ECG à l'allongement de l'espace QT, qui est un facteur prédictif de l'arythmie [16,25]. Des précautions sont nécessaires lors des associations des antipsychotiques ou d'autres psychotropes et également en cas d'association avec des médicaments connus pour leurs effets pharmacocinétiques et interactions pharmacodynamiques pour accroître les effets secondaires cardiovasculaires.

Il existe d'autres facteurs s'associant volontiers avec un espace QTc long et qui doivent donc inciter à pratiquer un ECG de repos : on recommande ainsi pour tous les patients d'un âge supérieur à 50 ans chez l'homme, supérieur à 60 ans chez la femme, ou en présence d'un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire. On peut également recommander en cas de maladies cardiovasculaires connues (cardiopathies ischémiques, bloc auriculoventriculaire), de syndrome de QTc long et chez les sujets abusant l'association alcool et cocaïne.

Un espace QTc supérieur à 500 ms contre-indique l'utilisation des antipsychotiques.

## 7. Le suivi

Plusieurs sociétés savantes ont publié des recommandations à l'initiation du traitement par antipsychotiques, d'un suivi rapproché pour détecter les complications métaboliques et cardiovasculaires [4, 13, 24,25]. Un groupe d'experts français a proposé un tableau de recommandations pour les mesures des paramètres cliniques et biologiques [28, 29] (tableau 3).

Il est important de rechercher tout au long du suivi les anomalies métaboliques, en particulier dans les six semaines suivant l'instauration du traitement.

	T0	Semaine 4	Semaine 8	Semaine 12	Trimestrielle	Annuelle
Histoire personnelle/ familiale	X					X
Poids et IMC	X	X	X	X	X	
Périmètre abdominal	X	X				X
Glycémie à jeun	X			X		X
Évaluation d'une anomalie lipidique	X			X		X
Pression artérielle	X			X		X
ECG*	X	X				X

Tableau 3 (la fréquence des intervalles peut être rapprochée en fonction des données cliniques).

\* Un ECG de base est fortement recommandé et le contrôle dépend des facteurs primaires de risque cardiovasculaire.

## 8. Gestion des complications métaboliques

Le tableau 4 présente un des facteurs prédictifs favorisant la prise de poids, et il faudrait tenir compte dans le choix du traitement.

C'est pourquoi certaines sociétés savantes ont émis des recommandations de contrôler les facteurs de risques primaires et de contrôler les valeurs de la glycémie et des anomalies lipidiques chez tous les patients avant la mise sous traitement de psychotropes.

En cas de prise de poids, celle-ci doit être prévenue et justifie la mise en place de recommandations sur le mode de vie : alimentation, activité physique. Il conviendra ainsi de recommander la consommation régulière de fruits et légumes, d'éviter les boissons sucrées, de pratiquer un exercice physique au moins 15 minutes par jour, et dans l'idéal 30 minutes. On peut s'aider des conseils de diététiciennes pour favoriser un équilibre alimentaire. Une méta-analyse comprenant 482 patients sous neuroleptiques a montré qu'une modification de style de vie permettait d'attendre de bons résultats concernant la perte de poids [2].

En cas de diabète ou de dyslipidémie, une prise en charge sur le plan hygiéno-diététique : l'activité physique et les recommandations nutritionnelles sont toujours indispensables. Le recours à un avis spécialisé est recommandé pour une stratégie thérapeutique [28, 29].

En cas d'hypertension artérielle, la décision du traitement va dépendre de la présence ou non des facteurs de risque cardiovasculaire associés. Il faut

Facteurs cliniques	Facteurs démographiques
Choix du psychotrope	Âge plutôt jeune
Premier épisode psychotique	IMC initial faible
Cycle lent	Surcharge pondérale dans les antécédents personnelles/familiaux
Traits psychotiques	Groupe ethnique non blancs Tendance à exagérer la consommation alimentaire en situation de stress Consommation de drogues : cannabis
Tableau 4. Facteurs prédictifs pouvant aboutir à une surcharge pondérale [10].	

avoir à l'esprit que l'association du diabète à une HTA majeure le risque cardiovasculaire. Les mesures hygiéno-diététiques sont recommandées et l'avis d'un spécialiste s'avère nécessaire [28].

Il est évident qu'il faut encourager les patients fumeurs à cesser de fumer. Si les patients y consentent, il faut réfléchir à la gestion active du sevrage tabagique (programme d'arrêt tabagique avec entraînement comportemental, palliatifs nicotiniques ou prescription médicamenteuse).

Pour prévenir les complications métaboliques et cardiovasculaires, il faut prendre en considération le choix du traitement psychotrope. Dans les traitements, il faut être attentif aux différents profils d'effets indésirables et aux effets sur le plan des facteurs de risque métaboliques comme la surcharge pondérale, le diabète et les anomalies lipidiques. Cela est d'autant plus important chez les patients présentant déjà au préalable une surcharge pondérale, un diabète ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire.

## 9. Conclusion

Les patients souffrant de pathologie mentale ont des taux importants d'anomalies métaboliques et un accès souvent limité aux soins médicaux généraux. Dans un nombre de cas le psychiatre est souvent l'unique interlocuteur médical, c'est alors à lui qu'incombe de bien évaluer ces risques et de suivre les effets secondaires du traitement psychotrope. La meilleure approche semble combiner plusieurs facteurs :

- Une évaluation précoce pour pouvoir dépister d'éventuels facteurs de risque d'anomalies métaboliques. Par la suite ces facteurs doivent être régulièrement réévalués.

- Le choix et l'éventuelle adaptation du traitement antipsychotique doivent prendre en considération les risques liés à chaque molécule en fonction du patient. L'évaluation de la balance bénéfico-risque doit se faire au sein d'une collaboration étroite entre psychiatre et somaticien, toujours au cas par cas.
- Un effort de modulation de ces facteurs de risque par harmonisation des habitudes de vie semble pouvoir apporter des bénéfices.

## Références

1. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. 2003 ; 52(5) : 1210-4 @.
2. Alvarez-Jimenez M, Hetrick S, González-Blanch C, Gleeson J, McGorry P. Non-pharmacological management of antipsychotic-induced weight gain : systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Psychiatry*. 2008 ; 193 : 101-7 @.
3. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. Antipsychotic-induced weight gain : a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999 ; 156 : 1686-96 @.
4. American Diabetes Association, American Psychiatry Association, American Association of Clinical Endocrinologists. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004 ; 7 : 596-601 @.
5. Berken GH, Weistein DO, Stern WC. Weight gain : a side effect of tricyclic antidepressants. *J Affect Disord*. 1984 ; 7 : 133 - 8.
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 (7) : 583-602 @.
7. Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess of mortality in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000 ; 177 : 12-7 @.
8. Cohen D, Stolk RP, Grobbee DE, Gispen-De Wied CC. Hyperglycemia and diabetes in patients with schizophrenia or schizoaffective disorders. *Diabetes Care*. 2006 ; 29(4):786-790 @.
9. 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 (4) : 575 - 83 @.
10. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RIG, Möller HJ. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement

- from the European Psychiatry 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 @.
11. De Hert M, Falissard B, Mauri M, Shaw K, Wetterling T. Epidemiological study for the evaluation of metabolic disorders in patients with schizophrenia : the METEOR Study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008 ; 18 (Suppl.4) : S444.
  12. De Hert M, Van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, et al. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness : a crosssectional study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2006 ; 2 : 14 - 7 @.
  13. De Nayer A, De Hert M, Scheen A. Conference report : Belgian consensus on metabolic problems associated with atypical antipsychotics. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2005 ; 9: 130 - 7.
  14. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults : findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama*. 2002 ; 287 (3): 356 - 9 @.
  15. Goff DC, Sullivan Lm, McEvoy JP, Meyer J, Nasrallah H, Daumit G, et al. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophr Res*. 2005 ; 80 (1): 45 - 53 @.
  16. Gury C, Canceil O, Laria P. Antipsychotiques et sécurité cardiovasculaires : données actuelles sur les allongements de l'intervalle QT et le risque d'arythmies ventriculaires. *Encéphale*. 2000 ; XXVI: 62 - 77.
  17. Henderson DC, Cagliero E, Gray C. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities : a five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry*. 2000 ; 157 (6): 975 - 81 @.
  18. Holt RIG. Severe mental illness, antipsychotic drugs and the metabolic syndrome. *Br J Diab Vasc Disease*. 2006 ; 6 (5): 199 - 204 @.
  19. International Diabetes Federation consensus worldwide definition of metabolic syndrome. 2004 @.
  20. Meyer JM, Davis VG, Goff DC, McEvoy J, Nasrallah H, Davis S, et al. Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia Trial : Prospective data from phase 1. *Schizophr Res*. 2008 ; 101 (1-3): 2713 - 86 @.
  21. Morrato EH, Druss B, Hartung DM, Valuck RJ, Allen R, Campagna E, et al. Metabolic Testing Rates in 3 State Medicaid Programs after FDA Warnings and ADA/APA Recommendations for Second-Generation Antipsychotic Drugs. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 ; 67 (1) : 17 - 24 @.
  22. Mukherjee S, Schnur DB, Reddy R. Family history of type 2 diabetes in schizophrenic patients. *Lancet*. 1989 ; 8636 : 495 @.
  23. Newcomer JW. Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications : a review of recent evidence. *J Clin Psychiatry*. 2007 ; 68 : S20 - 7.

24. Poulin MJ, Cortese L, Williams R. A typical antipsychotics in psychiatric practice : practical implications for clinical monitoring. *Can J Psychiatry*. 2005 ; 50 : 555 - 62.
25. Reilly JG, Avis SA, Ferrier In. QTc-interval abnormalities and psychiatric drug therapy in psychiatric patients. *Lancet*. 2000 ; 355 : 1048 - 52.
26. Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003 ; 160 : 284 - 289 @.
27. Ryan MC, Flanagan S, Kinsella U, Keeling F, Thakore JH. The effects of atypical antipsychotics on visceral fat distribution in first episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Life Sci Mar 5*. 2004 ; 74 (16) : 1999-2008 @.
28. Saravane D, Feve B, Frances Y, Corruble E, Lancon C, Chanson P, et al. Elaboration de recommandations pour le suivi somatique des patients atteints de pathologie mentale sévère. *Encéphale*. 2009 ; 35 : 330 - 339 @.
29. Saravane D. Dyslipidemia and Mental Illness. *Dyslipidemia : From prevention to treatment*. 2012 ; 349 - 366, Ed Intech.
30. Thakore JH, Mann JN, Vlahos I, Martin A, Reznick R. Increased visceral fat distribution in drug-naïve and drug-free patients with schizophrenia. *Int J obes Relat Metab Disord*. 2002 ; 26 (1) : 137 - 41 @.

**AVERTISSEMENT.** Le contenu de cette publication électronique relève de la législation française sur la propriété intellectuelle et est la propriété exclusive de l'éditeur. Les textes et illustrations figurant dans cette publication électronique peuvent être consultés et reproduits sur un support papier ou numérique sous réserve qu'elles soient strictement réservées à un usage personnel, scientifique ou pédagogique excluant toute exploitation commerciale. La reproduction devra mentionner l'éditeur, le nom de la revue, l'auteur et la référence du document selon ce modèle :

Djea Saravane, «Les complications métaboliques des psychotropes», *PSN. Psychiatrie, Sciences humaines, Neurosciences [en ligne]*. Nouvelle série, vol. 12, n° 2, 2° trimestre 2014, Paris, Éditions Matièreologiques, p. 51-63. URL: [www.materiologiques.com](http://www.materiologiques.com)

Toute autre reproduction est interdite sauf accord préalable de l'éditeur, en dehors des cas prévus par la législation en vigueur en France.