




Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
  
www.em-consulte.com



Mise à jour

## Maladie cardiovasculaire et diabète chez les sujets souffrant d'une maladie mentale sévère. 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)

M. De Hert <sup>a,\*</sup>, J.M. Dekker <sup>b</sup>, D. Wood <sup>c</sup>, K.G. Kahl <sup>d</sup>, R.I.G. Holt <sup>e</sup>, H.-J. Möller <sup>f</sup>

<sup>a</sup> University Psychiatric Centre Catholic University Leuven campus Kortenberg, Leuvensesteenweg 517, 3070 Kortenberg, Belgique

<sup>b</sup> Department of Epidemiology and Biostatistics and the EMGO Institute for Health and Care Research, VU University Medical Centre, van der Boechorststraat 7, 1081 BT Amsterdam, Pays-Bas

<sup>c</sup> National Heart and Lung Institute Cardiovascular Science, Imperial College, Charing Cross Campus, W6 8RP Londres, Royaume-Uni

<sup>d</sup> Department of Psychiatry, Social Psychiatry and Psychotherapy, Hannover Medical School, 1, Carl-Neubergstrasse, 30625 Hannover, Allemagne

<sup>e</sup> Endocrinology & Metabolism, Developmental Origins of Health and Disease, School of Medicine, University of Southampton, Southampton SO16 6YD, Royaume-Uni

<sup>f</sup> Department of Psychiatry Ludwig-Maximilians-University, Nussbaumstrasse 7, 80336 Munich, Allemagne

### INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 4 août 2010

Accepté le 4 août 2010

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Maladie mentale sévère

Schizophrénie

Dépression

Trouble bipolaire

Santé physique

Prise de poids

### RÉSUMÉ

Les personnes souffrant 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 et dyslipidémie. Les antipsychotiques et peut-être d'autres psychotropes, les antidépresseurs par exemple, peuvent induire une prise de poids ou aggraver d'autres facteurs métaboliques de risque cardiovasculaire. Les patients peuvent avoir un accès restreint à la médecine générale, avec des opportunités de dépistage et de prévention du risque cardiovasculaire inférieures à celles que l'on attendrait 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 cette déclaration de position dans le but d'améliorer la prise en charge des patients souffrant de maladies mentales sévères. L'intention est d'amorcer une coopération et une prise en charge partagée entre les différents professionnels de la santé et de sensibiliser les psychiatres et les médecins de première ligne qui s'occupent de patients souffrant de maladies mentales sévères au dépistage et au traitement des facteurs de risque cardiovasculaire et du diabète.

© 2010 Publié par Elsevier Masson SAS.

### 1. Introduction

Les patients souffrant de maladies mentales sévères (MMS) telles 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 [58,82,84,124]. Les données montrent que leur taux de mortalité est deux à trois fois plus élevé et que le fossé, en termes de mortalité associée à la maladie mentale par rapport à la population générale, s'est élargi au cours des dernières décennies [113]. Cette surmortalité n'est pas seulement due à un taux de suicide plus élevé ; les

patients MMS courent un risque majoré de mortalité liée à des maladies physiques, la cause de décès la plus fréquente étant la maladie cardiovasculaire (MCV) [15–17,25,26,65,82,103,104,106,107]. 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 de souffrir de diabète, d'hypertension et de dyslipidémie [31,39,45,46,93,99,100,121]. La probabilité qu'ils aient des antécédents familiaux de diabète est majorée et la maladie est associée à une augmentation chronique des hormones de stress. Les antipsychotiques peuvent induire une prise de poids ou aggraver d'autres facteurs métaboliques de risque cardiovasculaire (CV) [5,51,61,64,99,100,116,117,119,129,134,136]. Il y a de plus en plus de preuves que les facteurs de risque cardiovasculaire modifiables sont également augmentés chez les patients souffrant

DOI de l'article original : 10.1016/j.eurpsy.2009.01.005

\* Auteur correspondant. Tel.: +32 2 758 05 11.

Adresse e-mail : marc.de.hert@uc-kortenberg.be (M. De Hert).

de trouble bipolaire et chez les patients ayant des antécédents de dépression ou traités par antidépresseurs [8,12–15,16,25,27,38,67,71,72,75,91,92,112,114,135]. 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 par exemple, est pour l'instant moins riche que celle consacrée aux antipsychotiques [11,12,15,91,92,141].

En dépit de la majoration du risque de diabète 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 cardiovasculaire inférieures à celles que l'on attendrait dans une population non psychiatrique [49,58,82,84,87]. Un taux de traitement peu élevé de l'hypertension, de la dyslipidémie et du diabète a été rapporté chez les patients schizophrènes [96]. L'absence de consensus concernant la personne qui devrait assumer la responsabilité des besoins médicaux généraux des patients souffrant de maladies mentales s'est soldée par une incapacité chronique à fournir les services adéquats.

Les psychiatres et les médecins de première ligne devraient veiller activement à ce que les patients souffrant de maladies mentales ne soient pas désavantagés. Les mesures devraient comprendre l'évaluation et le traitement des facteurs de risque cardiovasculaire et du diabète en tant que partie intégrante de la prise en charge de leurs patients psychiatriques. Le cas échéant, une prise en charge partagée avec le cardiologue, le diabétologue, les infirmiers spécialisés ou d'autres spécialistes devrait être instaurée.

Le but de la déclaration commune de l'EPA, de l'EASD et de l'ESC est de réduire le risque cardiovasculaire et d'améliorer la prise en charge du diabète 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.

Cette déclaration de position a été développée 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 courent un risque majoré de MCV et de diabète. Elle est basée sur les directives de l'ESC et de l'EASD [59].

## 2. Quels sont les sujets à risque et pourquoi ?

### 2.1. La 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 [8,15,17,18,24,26,35,82,83,106,107,113,124]. Dans une récente méta-analyse de 37 études conduites dans 25 pays, les patients schizophrènes avaient, avec un total estimé de presque 23 000 décès, un taux de mortalité toutes causes confondues standardisé (TMS) médian de 2,58 (quantiles 90 % 1,18–5,76) (2,41 pour toutes les causes naturelles (quantiles 90 % 0,99–4,10), 7,5 pour toutes les causes non naturelles (quantiles 90 % 5,56–12,73)) [113]. Le TMS médian pour la MCV était de 1,79 (quantiles 90 % 1,11–3,60). Les TMS toutes causes confondues médians pour 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 de mortalité au fil du temps.

Des observations comparables ont été rapportées dans de grandes études portant sur des sujets souffrant de troubles affectifs, avec un TMS global compris entre 1,23 et 2,50 [8]. Dans un sous-groupe de 400 patients souffrant de dépression unipolaire ou de trouble bipolaire suivis pendant 34 à 38 ans, le TMS pour la

maladie coronarienne (MC) 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 (TMS 1,7, IC 1,34–2,14), tandis que les hommes présentaient une majoration de la mortalité cérébrovasculaire et vasculaire (TMS 2,21, IC 1,29–3,54). 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* pour l'infarctus myocardique chez les patients dépressifs [57,109].

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 risque relatif 1,5 fois plus élevé de facteurs de risque CV modifiables – obésité, tabagisme, diabète, hypertension et dyslipidémie – observé dans cette population de patients par rapport à la population générale (Tableau 1) [5,9,13–16,33,41,43,47,64,65,74,88,94,99,100,116,117,119,121,129,133,135,136].

Aux États-Unis, 68 % des 689 patients schizophrènes qui ont participé à l'étude Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) étaient des fumeurs, contre 35 % des témoins appariés pour l'âge ; 13 % souffraient de diabète contre 3 % des témoins et 27 % d'hypertension contre 17 % des témoins [60]. Les patients schizophrènes avaient également des taux de cholestérol HDL (HDL-C) significativement plus bas. Environ un tiers des patients de l'étude CATIE présentaient une constellation de facteurs de risque métabolique et cardiovasculaire au départ [93].

Dans une méta-analyse de 12 publications sur l'hypertension et 11 sur la dyslipidémie, le rapport de risque poolé était de 1,11 (0,91 à 1,35) pour l'hypertension. Bien que le cholestérol total n'ait pas été plus élevé chez les patients MMS (différence moyenne standardisée –0,10 (–0,55 à 0,36)), certaines études, mais pas toutes, faisaient état de taux de cholestérol HDL plus bas et de taux de triglycérides augmentés [104].

Un risque majoré de surpoids, d'obésité et de diabète sucré de type 2 a également été observé dans des populations cliniques présentant des troubles affectifs [12,15,27,38,67,75,88,91,94].

En dépit de la prévalence élevée des facteurs de risque cardiovasculaire, il existe des preuves du sous-traitement de ces facteurs de risque modifiables. Dans l'étude CATIE, 88 % des patients dyslipidémiques ne recevaient aucun traitement ; c'était également le cas pour 62 % des patients hypertendus et 38 % des patients diabétiques [96]. La prévalence élevée du sous-traitement des facteurs de risque cardiovasculaire a été récemment confirmée par une étude conduite sur 2463 sujets schizophrènes dans 12 pays européens [45]. Globalement, 10,9 % des patients étaient traités pour hypertension, 7,1 % pour dyslipidémie et 3,5 % pour diabète de type 2. Des preuves biochimiques d'hyperglycémie et de dyslipidémie ont cependant été découvertes chez respectivement 26 et

**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 [39,46].

Prévalence et risque relatif 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	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

RR : risque relatif.

70 % des patients ; une hypertension non traitée a été découverte chez 39 % des patients.

Il est probable qu'une mauvaise hygiène de vie, entre autres, une alimentation déséquilibrée et la sédentarité, 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), il est cependant difficile de différencier la contribution spécifique des maladies psychiatriques et de leur traitement au risque majoré de MCV [5,99,100,116,117,119,130].

Une vaste étude prospective 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 [50]. Vingt-sept pour cent des patients avaient un cholestérol total augmenté lors du premier épisode, 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 du corps, avec accumulation accrue de graisse intra-abdominale par rapport à la graisse sous-cutanée, ce qui constitue en soi un puissant facteur de risque indépendant pour le développement de maladies cardiovasculaires [77,108,126,127]. 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 schizophrénique, avec un rôle possible de facteurs socioéconomiques et éventuellement de facteurs génétiques ou biologiques sous-jacents [100,116,117,119,130].

Une dysrégulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (AHHS) [13,15,28,66] et des modifications immunologiques, une modification de l'expression des cytokines par exemple, sont souvent observées dans la dépression et la psychose [111]. Ces événements pourraient être impliqués dans la pathogenèse de la MCV et permettre de mieux comprendre les mécanismes par lesquels la maladie psychiatrique elle-même pourrait contribuer à la pathogenèse du risque cardiovasculaire majoré.

En outre, il semble que les antipsychotiques aient un effet direct sur l'évolution des facteurs de risque de MCV [97,116,117,130].

## 2.2. Le diabète

Plusieurs études ont montré que la prévalence du diabète était deux à trois fois plus élevée chez les sujets schizophrènes que dans la population générale. Des études transversales ont estimé la prévalence du diabète dans les populations de sujets schizophrènes autour de 10–15 %, soit deux à trois fois plus que dans la population générale [68].

Les données de la Baltimore Maryland Epidemiological Catchment Area Study font état d'une augmentation des *odds ratios* pour le diabète de type 2 (OR = 2,2) et l'infarctus myocardique (OR = 4,5) chez les patients dépressifs [50,57,109].

Une vaste étude prospective belge, toujours en cours, confirme qu'un nombre significatif de patients schizophrènes souffrent déjà de diabète au moment du premier épisode [43], la prévalence du diabète passant de 3 % chez les patients premier épisode et les patients dont la maladie est récente (en traitement depuis deux ans maximum) à 16,5 % chez les patients dont la maladie est présente depuis plus de 20 ans. Dans cette étude, la prévalence du diabète dans la catégorie des 15 à 25 ans est cinq fois plus élevée chez les patients schizophrènes que dans la population générale.

Bien que les données soient plus rares, la prévalence du diabète 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, McIntyre et al. ont constaté que la prévalence du diabète dans le trouble bipolaire

était jusqu'à trois fois plus élevée que dans la population générale [91].

La cause de cette majoration de l'incidence et de la prévalence du diabète chez les sujets souffrant de schizophrénie ou de trouble bipolaire est, comme pour le risque de MCV, multifactorielle et implique des facteurs génétiques et des facteurs de style de vie ainsi que des effets spécifiques à la maladie et à son traitement. L'augmentation des facteurs de risque classiques pour le diabète, par exemple des antécédents familiaux de diabète, l'obésité et l'inactivité physique, explique probablement la plus grande partie de l'augmentation du risque. Ces facteurs de risque agissent vraisemblablement de la même manière que dans la population générale, comme le montre une précédente étude dans laquelle le diabète augmentait avec l'âge et la présence d'antécédents familiaux de diabète multipliait par trois l'incidence du diabète chez les sujets schizophrènes [81]. Aucune étude n'a cependant examiné le risque attribuable aux facteurs de risque classiques pour le diabète chez les sujets sous antipsychotiques. Les effets des antipsychotiques sont abordés à la section suivante.

L'association entre dépression et diabète est complexe et apparaît bidirectionnelle [16,67,112]. Les sujets souffrant de diabète avéré ont des taux de dépression plus élevés que la population générale tandis que la dépression est désormais considérée comme un facteur de risque pour le diabète. Plusieurs mécanismes expliquent cette association : du « stress psychologique » résultant du diagnostic et du traitement de la maladie physique à des modifications au niveau des cytokines et des hormones de stress en passant par une dysrégulation métabolique débouchant sur des troubles de l'humeur.

## 3. Traitement psychopharmacologique et risque de MCV

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 de troubles mentaux sévères tels que la schizophrénie et les troubles affectifs. 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 élevés que les sujets qui reçoivent un traitement régulier [128], les éventuels effets métaboliques indésirables doivent être situés dans leur contexte. 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 antidépresseurs ou stabilisateurs de l'humeur et risque cardiovasculaire est rare. Il existe en revanche une abondante littérature concernant les effets indésirables des antipsychotiques.

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 [32,36,79,80,103].

### 3.1. 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 secondaire bien documenté des antipsychotiques, qui affecte entre 15 et 72 % des patients [1,2,5,11,29,51,61,71,85,101,116,117,130]. Les antidépresseurs et les stabilisateurs de l'humeur comme le lithium et le valproate peuvent également induire une prise de poids significative.

Il existe une différence marquée entre les différents antipsychotiques au niveau du risque de prise de poids. Une méta-analyse d'études cliniques a montré qu'après dix semaines de traitement, la prise de poids était maximale 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 sur le poids (<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 [29]. Il faut souligner que dans la méta-analyse d'Allison [1], 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 et une méta-analyse [41,60,73,85,86].

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 devraient aider à la prise de décision clinique (Tableau 2). Les enfants et les adolescents, en particulier, courent un risque élevé de prise de poids significative. Une prise de poids précoce (supérieure à 7 % du poids corporel au cours des six premières semaines de traitement par olanzapine) semble être un bon prédicteur d'une prise de poids ultérieure significative [76]. Une revue détaillée de la littérature n'a toutefois pas pu trouver de preuves d'un rapport dose–effet aux doses utilisées pour traiter les maladies psychotiques pour la plupart des antipsychotiques, à l'exception de la clozapine et de l'olanzapine [118].

Parmi les antidépresseurs, les tricycliques (surtout l'amitriptyline et la doxépine), la mirtazapine et la paroxétine semblent être associés à un plus grand risque de prise de poids [91,92,123].

Les mécanismes menant à la prise de poids induite par les antipsychotiques sont complexes et ne sont pas totalement élucidés. Le principal mécanisme de la prise de poids semble être une stimulation de l'appétit mais d'autres mécanismes moins spécifiques, comme une modification des dépenses énergétiques, peuvent également être impliqués. Les antipsychotiques interagissent avec de nombreux récepteurs cérébraux impliqués dans la régulation de l'appétit, les plus importants étant le récepteur H<sub>1</sub> de l'histamine, le récepteur 5-HT<sub>2c</sub> et les récepteurs β<sub>3</sub>- et α<sub>1</sub>-adrénergiques [5,71,96,99,100,116,117,130].

### 3.2. Dyslipidémie

Des études prospectives montrent que l'utilisation d'antipsychotiques est associée à une augmentation du cholestérol LDL et une diminution du cholestérol HDL [41,60,69,70,90]. En outre, certaines études comparatives ont montré que l'effet sur le cholestérol total et le 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 [41,60,73,93,122,134,139].

**Tableau 2**

Facteurs de risque prédictifs d'une prise de poids.

Cliniques	Démographiques
Choix de l'antipsychotique	Âge jeune
Premier épisode psychotique	IMC initial peu élevé
Cycles non rapides	Antécédents personnels d'obésité
Caractéristiques psychotiques	Antécédents familiaux d'obésité
	Ethnicité autre que blanche
	Tendance à l'hyperphagie en période de stress
	Usage de cannabis

L'effet global sur les triglycérides est plus marqué et il y a ici de nettes différences entre les médicaments ; les produits associés à la prise de poids la plus importante, comme la clozapine et l'olanzapine, sont associés à l'augmentation la plus marquée des triglycérides sériques [41,60,73,93,122,134,139]. Les différences les plus marquées entre médicaments sont observées au cours de la phase précoce du traitement lorsque la prise de poids est très rapide. Dans une récente étude conduite à propos de différents facteurs de risque cardiovasculaire 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 patients traités au moyen d'ASG pendant trois 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'antipsychotiques de la première génération pendant trois ans [46].

La plupart des études rapportent les taux lipidiques après une courte période de traitement (2–3 mois) et il est nécessaire d'évaluer les effets à plus long terme sur les taux de triglycérides, une fois que le poids s'est stabilisé.

### 3.3. Hypertension

La littérature ne montre pas d'association constante entre la MMS et l'hypertension. Les antipsychotiques peuvent aggraver l'hypertension via la prise de poids mais cela peut être compensé par un effet hypotenseur via l'inhibition adrénergique.

### 3.4. Diabète

L'évaluation des données ayant trait aux antipsychotiques constitue un défi en raison du risque majoré de diabète chez les sujets MMS. Elle est également compliquée par les changements fréquents d'antipsychotiques, chez ces sujets, par rapport à la longue histoire naturelle du diabète. 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 significatives et il n'est donc pas possible de tirer des conclusions fermes concernant le risque de diabète sous antipsychotiques [70].

Les études observationnelles suggèrent un risque majoré de diabète chez les patients sous antipsychotiques. Ces études peuvent toutefois être perturbées par le risque majoré de diabète chez les sujets MMS. Une récente méta-analyse du risque de diabète chez les sujets schizophrènes traités par antipsychotiques a montré une multiplication par 1,32 (IC95 % 1,15–1,51) du risque de diabète chez les sujets recevant des ASG par rapport aux sujets recevant des antipsychotiques classiques [119]. Dans cette étude, aucune différence n'a été observée, au plan du risque de diabète, entre les différents ASG. Dans une autre revue systématique d'études de cohorte observationnelles, le risque attribuable aux antipsychotiques de la deuxième génération par rapport aux antipsychotiques de la première génération variait de 53 nouveaux cas en plus à 46 nouveaux cas en moins par 1000 patients, avec peu de différences perceptibles entre les divers antipsychotiques de la deuxième génération et les antipsychotiques de la première génération [30]. En outre, une revue systématique des 22 études contrôlées randomisées prospectives n'a, dans aucune des études, observé d'anomalie significative constante de la glycémie pour les différents antipsychotiques comparés ou le placebo [21].

Bien que ces études semblent suggérer que le risque de diabète associé aux antipsychotiques de la deuxième génération est faible, des mises en garde s'imposent. Des cas de diabète et d'acidocétose diabétique sont clairement apparus après un traitement par antipsychotiques, avec, pour certains, récurrence après nouvelle provocation au moyen de l'antipsychotique. Le diabète peut également disparaître à l'arrêt du traitement.



Par ailleurs, dans plusieurs études contrôlées randomisées, des différences ont été observées au plan de la glycémie. Dans l'étude CATIE, par exemple, il y avait une augmentation significativement plus importante de l'HbA<sub>1c</sub> sous olanzapine (0,4 %) que sous quétiapine (0,04 %), rispéridone (0,07 %), perfénazine (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 produits au plan du taux de diabète [86].

Le mécanisme par lequel les antipsychotiques induisent le diabète est mal connu et une fois de plus, il est probable que plusieurs systèmes distincts soient impliqués. En plus d'un effet indirect sur le risque de diabète via la prise de poids, des études in vitro et des études animales ont démontré que les antipsychotiques pouvaient avoir un effet sur la sécrétion d'insuline et la résistance à l'insuline [99,105,116,117,130].

Tous ces éléments montrent clairement que l'utilisation d'antipsychotiques est associée à une majoration du risque de diabète mais ce risque est faible par rapport aux autres facteurs de risque de diabète classiques. Les preuves d'un effet différent selon l'antipsychotique sont moins concluantes. Compte tenu de ce que nous savons du lien entre l'obésité et le diabète, il est probable que s'il y a une prise de poids significative induite par les antipsychotiques qui mène à l'obésité sur une période de traitement prolongée, cela puisse contribuer au développement d'un diabète. De ce point de vue, il peut y avoir des différences entre antipsychotiques au plan du risque de diabète.

### 3.5. Événements cardiovasculaires

Une vaste étude britannique portant sur 46 136 sujets MMS et 300 426 témoins en bonne santé a montré que les rapports de risque (HR) pour la mortalité coronarienne chez les sujets MMS par rapport aux témoins étaient de 3,22 (IC à 95 % 1,99–5,21) pour les sujets de 18 à 49 ans, de 1,86 (IC95 % 1,63–2,12) pour les 50–75 ans et de 1,05 (IC95 % 0,92–1,19) pour les plus de 75 ans. Pour les décès dus à un AVC, les HR étaient de 2,53 (IC95 % 0,99–6,47) pour les sujets de moins de 50 ans, de 1,89 (IC95 % 1,50–2,38) pour les 50–75 ans et de 1,34 (IC95 % 1,17–1,54) pour les plus de 75 ans. Par rapport aux témoins en bonne santé, les sujets MMS qui ne recevaient pas d'antipsychotiques couraient un risque majoré de MC et d'AVC ; chez les sujets MMS qui recevaient ces médicaments, le risque était encore plus élevé. Les sujets qui recevaient les doses les plus élevées étaient ceux qui couraient le plus grand risque de décès suite à une MC ou un AVC. Il n'y avait toutefois aucun lien entre l'exposition aux antipsychotiques atypiques et la mortalité coronarienne. Par rapport au groupe témoin composé de sujets non-MMS, les HR totalement ajustés pour la mortalité coronarienne dans les différents sous-groupes MMS étaient les suivants : 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 antipsychotiques atypiques et 2,12 (IC95 % 1,82–2,47) pour ceux qui n'avaient reçu que des antipsychotiques classiques [104].

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 à 2,26 fois plus important chez les sujets qui recevaient des antipsychotiques classiques ou atypiques [110]. Le risque augmentait avec la dose et n'était pas observé chez les anciens utilisateurs d'antipsychotiques. Il n'y avait aucune différence entre antipsychotiques classiques et antipsychotiques atypiques. La raison sous-jacente n'a pas été totalement établie.

À l'heure actuelle, il n'existe aucune donnée pour les différences entre ASG au plan de la prise de poids et du risque de diabète et de

dyslipidémie en termes de critères de jugement robustes, comme la MCV fatale et non fatale et la mortalité totale.

## 4. Directives pour le dépistage et la surveillance des facteurs de risque de MCV et du diabète

Ces dernières années, divers groupes nationaux et internationaux ont développé des directives pour le dépistage et la surveillance [5,10,22,31,34,42,48,90,115,133,137] mais elles ne sont pas systématiquement implémentées dans la prise en charge clinique des patients [20,63,87,99], bien qu'elles apparaissent rentables [19]. Les dernières directives en date du NICE en matière de schizophrénie soulignent la nécessité de surveiller attentivement la santé physique des patients et d'impliquer les généralistes [102]. Plusieurs directives récentes en matière de diabète ont retenu un diagnostic de schizophrénie et l'utilisation d'antipsychotiques comme des facteurs de risque pour le diabète [4,23].

## 5. Évaluation du risque de MCV

Les directives européennes pour la prévention des MCV recommandent une prise en charge active automatique de tous les facteurs de risque chez les sujets présentant une MCV connue, un diabète de type 2 ou un diabète de type 1 avec microalbuminurie ou un niveau très élevé de facteurs de risque individuels [59].

Pour les autres, les directives préconisent une prise en charge des facteurs de risque en fonction du risque CV total, évalué à l'aide des tableaux SCORE où le risque est calculé en fonction de l'âge, du sexe, de l'habitude tabagique, de la tension artérielle systolique et du cholestérol total ou du rapport cholestérol total/cholestérol HDL [59]. Ces tableaux sont axés sur la prise en charge du risque chez les hommes de plus de 50 ans et les femmes de plus de 55 ans.

Des éléments récents suggèrent que les patients MMS sont typiquement plus jeunes, ont une tension artérielle plus élevée et sont davantage susceptibles de fumer que les populations utilisées pour développer les systèmes d'évaluation du risque CV tels que Framingham et SCORE et qu'il est nécessaire de valider un score de risque pour cette population spécifique de patients souffrant d'une maladie mentale [9,19,37,41,60,125].

Pour garantir que les patients jeunes à haut risque CV par rapport à d'autres sujets du même âge reçoivent un traitement adéquat, les directives européennes en matière de prévention des MCV incluent un tableau du risque relatif où le risque relatif est basé sur l'habitude tabagique, la tension artérielle systolique et le cholestérol total (Fig. 1).

Vu l'absence actuelle de système d'évaluation du risque pour les sujets MMS [125] et la surmortalité CV chez les sujets MMS évoquée plus haut, nous recommandons que la décision de prendre en charge les facteurs de risque CV dans cette population de patients soit basée sur le risque relatif (Fig. 1). Là où les facteurs de risque individuels sont sensiblement majorés, une prise en charge individualisée peut être nécessaire.

L'obésité et les troubles métaboliques étant également observés chez les enfants et les adolescents sous antipsychotiques, chez qui le risque est particulièrement élevé [32,36,79,80,103], nous préconisons, dans cette population, une étroite surveillance des facteurs de risque tels que le poids et les taux lipidiques, avec des interventions nutritionnelles, de style de vie et thérapeutiques appropriées, conformément aux directives pédiatriques récentes [40].

### 5.1. Quels tests et quand ?

Dans la population générale, l'évaluation du risque de MCV a souvent lieu en première ligne. Or, de nombreux patients

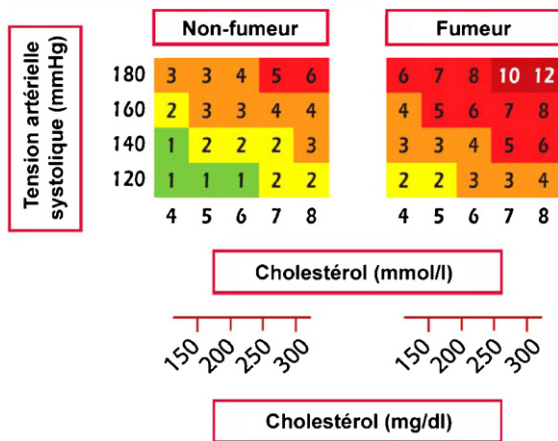


Fig. 1. Risque relatif de maladie cardiovasculaire fatale [59].

présentant de graves problèmes de santé mentale n'ont souvent qu'un accès limité aux services de médecine générale. Un dépistage annuel des MCV et des troubles métaboliques chez les patients MMS peut cependant être rentable, suite à la réduction des coûts du traitement des complications du diabète [19,59].

Les psychiatres sont souvent les mieux placés pour coordonner l'évaluation et la prise en charge du risque de MCV, idéalement dans le cadre d'un accord de soins partagés avec les services de soins de santé généraux et spécialisés.

Il est particulièrement important de déterminer le risque CV de base lors de la présentation initiale, de façon à ce qu'une éventuelle modification en cours de traitement puisse être surveillée.

L'anamnèse et l'examen clinique devraient dès lors porter sur les éléments suivants :

- antécédents de MCV, de diabète ou autre maladie associée ;
- antécédents familiaux de MCV précoce, de diabète ou autre maladie associée ;
- habitude tabagique ;
- poids et taille afin de calculer l'indice de masse corporelle (IMC) et tour de taille
- glycémie à jeun ;
- lipides sanguins à jeun : cholestérol total, triglycérides, cholestérol LDL (calculé) et cholestérol HDL ;
- tension artérielle (mesurée à deux reprises, avec moyenne), fréquence cardiaque, auscultation cardiaque et pulmonaire, pouls pédieux ;
- ECG.

Les valeurs et anomalies pour la glycémie à jeun, les lipides sanguins à jeun et la tension artérielle sont fournies dans le Tableau 3.

Il est conseillé de mesurer ces paramètres lors de la présentation initiale et avant la première prescription d'antipsychotiques (Fig. 2). La fréquence des tests dépendra des antécédents médicaux du patient et de la prévalence des facteurs de risque initiaux.

Chez les patients dont les tests initiaux sont normaux, il est conseillé de mesurer à nouveau les paramètres biochimiques six et 12 semaines après l'instauration du traitement, puis au moins une fois par an. La fréquence des tests sera fonction de la présence de facteurs de risque et des anomalies détectées. Au cours de la phase initiale du traitement, il est important de mesurer le poids chaque semaine afin d'identifier les sujets qui prennent rapidement du poids sous traitement psychotrope.

Chez les patients diabétiques, une évaluation du contrôle glycémique à l'aide de l'HbA<sub>1c</sub> devra être régulièrement réalisée (environ tous les trois mois) [6].

Tableau 3

Valeurs anormales pour les principaux facteurs de risque CV mesurables [59,138].

	Valeur anormale
Glycémie à jeun	Trouble de la glycémie à jeun : entre 6,1 et 7 mmol/l (110–125 mg/dl) Diabète : ≥ 7,0 mmol/l (126 mg/dl)
<i>Lipides</i>	
Cholestérol total	Sans diabète : > 5 mmol/l (190 mg/dl) Avec diabète : > 4,5 mmol/l (175 mg/dl)
Cholestérol LDL	Sans diabète : > 3 mmol/l (115 mg/dl) Avec diabète : > 2,5 mmol/l (100 mg/dl)
Tension artérielle	Sans diabète : > 140/90 mmHg Avec diabète : > 130/80 mmHg

## 6. Prise en charge des facteurs de risque de MCV

Les interventions recommandées pour la prise en charge des facteurs de risque CV sont résumées à la Fig. 2.

### 6.1. L'habitude tabagique

Les fumeurs doivent être encouragés à arrêter de fumer le tabac, sous quelque forme que ce soit. Ceux qui se déclarent prêts à arrêter peuvent être adressés à un service de cessation tabagique qui peut leur offrir un conseil comportemental, une thérapie de substitution nicotinique ou une autre intervention pharmacologique.

L'expérience pratique a montré qu'encourager les patients et le personnel de santé à ne pas fumer dans les services de psychiatrie et lors des consultations est un premier pas vers la cessation tabagique [56,120,132].

### 6.2. Le poids

Se maintenir à un poids sain et en forme grâce à de bonnes habitudes alimentaires et une activité physique régulière est l'élément-clé de la réduction du risque CV ; une intervention rapide est nécessaire chez les patients qui sont en surpoids lors de l'évaluation initiale ou qui présentent des signes de prise de poids précoce sous antipsychotiques.

On recommandera aux patients de perdre du poids s'ils ont :

- un IMC supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup> (surtout s'il est supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>) ;
- un tour de taille supérieur à 88 cm pour les femmes ou supérieur à 102 cm pour les hommes.

Une récente méta-analyse de dix études randomisées impliquant 482 patients recevant des antipsychotiques visait à évaluer l'efficacité d'une modification du style de vie. Les études, dont la durée variait de deux à six mois et dont certaines décrivaient la prévention de la prise de poids traitement-émergente ainsi que le traitement de l'obésité établie, ont constaté une réduction statistiquement significative du poids moyen d'environ 2,5 kg lorsqu'il y avait modification du style de vie par rapport au traitement habituel [3].

On envisagera l'orientation vers un nutritionniste/diététicien/coach personnel ou un programme visant à modifier le style de vie [53–56]. Le conseil/accompagnement en matière de style de vie devrait comprendre une information à propos de l'importance d'une alimentation saine et d'une activité physique régulière [59]. On recommandera au patient 30 minutes d'activité moyennement intense – au moins marcher d'un pas vif – la plupart des jours de la semaine.

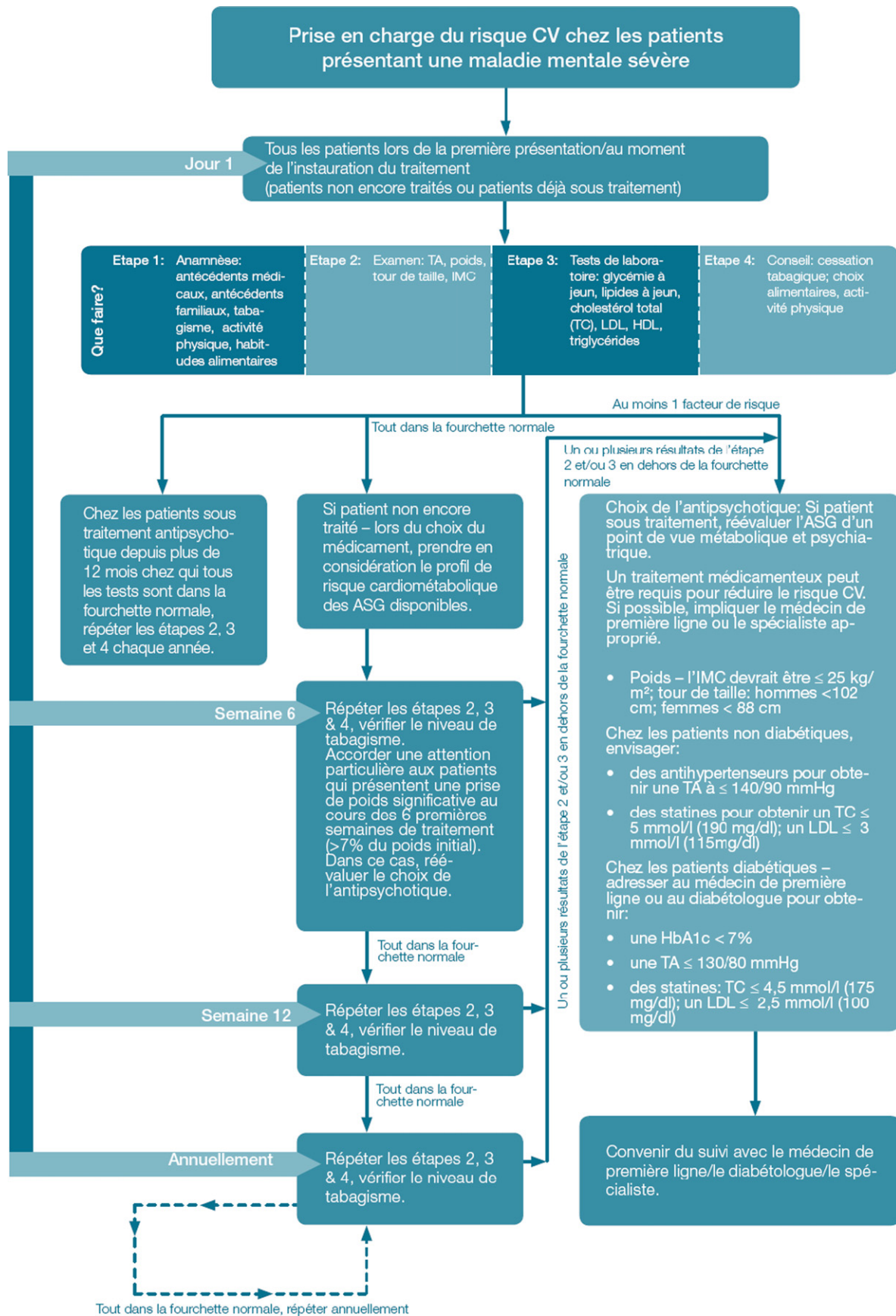


Fig. 2. Prise en charge du risque cardiovasculaire chez les sujets présentant une maladie mentale sévère.



Le passage à un autre antipsychotique devra être envisagé en cas de prise de poids significative, en particulier si la réponse thérapeutique est limitée.

Plusieurs agents pharmacologiques ont été essayés pour corriger ou prévenir la prise de poids induite par les antipsychotiques. Aucun médicament ne s'est révélé particulièrement efficace mais une récente revue systématique a montré l'existence de preuves préliminaires que la metformine pouvait atténuer la prise de poids chez les patients adultes et adolescents traités par antipsychotiques atypiques [95,140]. Bien que des études de plus grande envergure et à plus long terme soient nécessaires, on peut envisager l'administration de metformine chez les patients qui présentent des facteurs de risque supplémentaires, par exemple des antécédents personnels ou familiaux de dysfonctionnement métabolique.

### 6.3. Diabète et glycémie à jeun

L'Organisation mondiale de la santé a défini le diabète comme un taux de glucose plasmatique à jeun supérieur ou égal à 7 mmol/l (126 mg/dl) [7,23,52,138]. Chez un individu asymptomatique, le diagnostic doit être confirmé par une seconde mesure à jeun, un autre jour. Le taux d'HbA<sub>1c</sub> pourrait, à l'avenir, être utilisé pour diagnostiquer le diabète [129].

Dans toutes les formes de diabète, un contrôle inadéquat de la glycémie se soldera par des complications. Ces complications sont, entre autres, la neuropathie diabétique, la rétinopathie diabétique, la néphropathie diabétique et une majoration du risque d'infection. Le but du contrôle métabolique doit être d'obtenir un taux d'HbA<sub>1c</sub> inférieur à 7 % de l'hémoglobine totale.

Les patients souffrant de diabète de type 2 sont susceptibles de nécessiter une prise en charge pharmacologique complémentaire mais elle ne devrait pas être différente de celle mise en œuvre dans la population générale ; les directives sont disponibles auprès de l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) et de l'American Diabetes Association (ADA) [6].

Les centres psychiatriques devraient coopérer avec les centres de diabétologie pour mettre sur pied une prise en charge partagée des patients souffrant d'une maladie mentale et de diabète. Pour les patients qui requièrent une insulinothérapie, un éducateur infirmier spécialisé détaché par un centre de diabétologie devrait être disponible à la demande pour les patients des unités psychiatriques.

Les patients chez qui un diabète a été diagnostiqué devraient être vus par un médecin et/ou un infirmier spécialisé en diabétologie sur base régulière et en fonction des besoins, selon le traitement utilisé. La glycémie à jeun et l'HbA<sub>1c</sub> devraient être mesurées régulièrement (tous les trois à six mois environ). L'examen annuel devrait comporter une évaluation des facteurs de risque CV, une mesure de l'excrétion urinaire d'albumine et de la créatinine sérique, un examen ophtalmologique avec idéalement un fond d'œil et un examen podologique pour détecter les signes précoces de complications [6].

L'insulinothérapie devrait être instaurée et surveillée par des professionnels de la santé ayant l'expérience du traitement du diabète. Une attention particulière devrait être accordée à la prévention de l'hypoglycémie chez les patients recevant une insulinothérapie. La prévention de l'hypoglycémie se fera idéalement via l'implication de la famille et des aidants du patient dans le processus d'éducation aux risques et conséquences de l'hypoglycémie. L'éducation des patients sous insuline doit comprendre la surveillance de la glycémie et l'adaptation des doses d'insuline sur base des valeurs mesurées.

Les patients présentant un trouble de la glycémie à jeun, défini par l'OMS comme une glycémie à jeun entre 6,1 et 7 mmol/l (110–125 mg/dl), courent un risque élevé de diabète et un risque majoré

de MCV ; ils requièrent donc une attention particulière pour garantir un contrôle annuel de leur glycémie et de leur profil de risque CV [6,52,138]. En présence de différents facteurs de risque CV chez des patients MMS, une surveillance plus étroite doit être envisagée.

Plusieurs études ont montré qu'une intervention sur le style de vie était efficace pour prévenir le diabète de type 2 [78,131]. Les programmes comprenaient une modification de l'alimentation, une perte de poids et une augmentation de l'activité physique. Les principes de ces programmes sont semblables à ceux des programmes de modification du style de vie mis en œuvre chez les sujets MMS décrits plus haut. Ces programmes devraient donc se révéler bénéfiques en termes de prévention du diabète, bien que cela n'ait pas été formellement testé chez les sujets MMS.

Le programme de prévention du diabète a également montré que la metformine était associée à une diminution du diabète incident. Un panel chargé du développement d'un consensus ne recommandait l'utilisation de metformine pour prévenir le diabète que chez les sujets à très haut risque (sujets présentant un trouble de la glycémie à jeun et un trouble de la tolérance au glucose, obèses, âgés de moins de 60 ans et ayant au moins un autre facteur de risque de diabète). En outre, le panel soulignait que dans le programme de prévention du diabète, la metformine était plus efficace que les interventions sur le style de vie chez les sujets dont l'IMC était supérieur ou égal à 35 kg/m<sup>2</sup> et les sujets de moins de 60 ans [98].

Il existe des preuves préliminaires que la metformine améliore la sensibilité à l'insuline, la glycémie et l'HbA<sub>1c</sub> chez les sujets MMS [95,140]. En l'absence d'études à long terme portant sur le traitement combiné antipsychotiques + metformine, on pourrait envisager l'utilisation de metformine chez les patients à haut risque.

### 6.4. Lipides sanguins à jeun

La prise en charge de l'élévation des lipides sanguins à jeun doit se faire dans le contexte d'une évaluation du risque global de MCV (Fig. 1).

Les valeurs-cibles pour le cholestérol total et le cholestérol LDL sont respectivement inférieures à 5 mmol/l (190 mg/dl) et inférieures à 3 mmol/l (115 mg/dl). Des objectifs plus rigoureux inférieurs à 4,5 mmol/l (175 mg/dl) et inférieurs à 2,5 mmol/l (100 mg/dl) sont recommandés chez les patients présentant une MCV avérée ou un diabète (Tableau 3).

On encouragera les patients à consommer de la viande maigre, du poisson et des produits laitiers maigres et à remplacer les graisses saturées par des graisses mono- et poly-insaturées d'origine végétale ou marine [59]. Les patients dont le taux de cholestérol est légèrement augmenté peuvent atteindre les valeurs-cibles par le seul biais d'un régime alors que les autres nécessiteront probablement un traitement hypolipémiant, habituellement au moyen de statines.

Le traitement au moyen de statines s'est révélé efficace dans la prise en charge de la dyslipidémie chez les patients MMS [44,62]. Les psychiatres chargés de la surveillance des lipides sanguins doivent être conscients de la nécessité de pratiquer des tests de fonction hépatique et un dosage de la créatinine kinase.

Si le risque CV total est élevé (SCORE supérieur ou égal à 5 % à dix ans pour la MCV fatale), le cholestérol total devra être ramené à moins de 5,0 mmol/l ou moins de 4,5 mmol/l chez les sujets présentant une MCV avérée ou un diabète.

### 6.5. Tension artérielle

L'hypertension artérielle reste souvent non diagnostiquée chez les patients MMS. Les valeurs tensionnelles ciblées sont inférieures à 140/90 mmHg.



Des modifications du style de vie, telles que la cessation tabagique, la diminution de la consommation de sel, la perte de poids et l'augmentation de l'activité physique, peuvent suffire pour réduire l'hypertension légère ; un traitement pharmacologique peut toutefois se révéler nécessaire chez certains patients. Les directives européennes récemment actualisées soulignent l'importance de choisir un antihypertenseur correspondant de manière optimale aux besoins spécifiques du patient [59,89].

#### 6.6. Prise en charge des effets indésirables des médicaments sur les facteurs de risque CV

Lors du choix du psychotrope, il convient de tenir compte des effets potentiels des différents produits sur les facteurs de risque de MCV, par exemple le poids, la glycémie et le profil lipidique, en particulier chez les patients en surpoids ou diabétiques ou les patients qui ont de multiples facteurs de risque CV. La prise de décision clinique est toujours complexe et doit également tenir compte des aspects d'efficacité. Un dilemme peut surgir avec la clozapine, qui est recommandée dans de nombreuses directives comme l'antipsychotique de choix en cas de schizophrénie réfractaire, car elle est associée au risque le plus élevé de prise de poids et de facteurs de risque CV associés.

### 7. Résumé et conclusion

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 cette déclaration dans le but d'améliorer la prise en charge des patients souffrant d'une maladie mentale sévère. L'intention est d'amorcer une coopération et un partage des soins entre les différents professionnels de la santé et de sensibiliser davantage les psychiatres et les médecins de première ligne qui s'occupent de patients présentant une maladie mentale sévère à la nécessité de dépister et de traiter les facteurs de risque cardiovasculaire majorés ainsi que le diabète.

Par ailleurs, les associations universitaires impliquées dans cette déclaration insistent sur la nécessité de poursuivre la recherche sur les problèmes cardiovasculaires des sujets souffrant d'une maladie mentale sévère et leur traitement.

#### Conflit d'intérêt–déclaration de financement

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

Le Prof. Dr. 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'Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Lundbeck JA, Pfizer et Sanofi-Aventis.

Le Prof. Dekker a reçu des bourses et des honoraires d'Astra Zeneca, Bayer, Merck & Co Inc, Novartis, Novo Nordisk et Pfizer.

Le Dr. Kahl a reçu des honoraires d'Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Bristol-Myers Squibb, Otsuka et Wyeth.

Le Prof. Wood a reçu des bourses d'études illimitées de/a fait partie de comités consultatifs de et/ou a été conférencier invité pour Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Sanofi-Aventis, Schering Plough, Servier Laboratories et Sun Pharma, India.

Le Prof. Holt a été consultant pour, a reçu des fonds pour assister à des conférences et/ou a présidé ou siégé dans des comités consultatifs pour Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Novo Nordisk.

Le Prof. Dr. Möller a reçu des bourses ou est consultant pour et fait partie des bureaux de présidence d'Astra Zeneca, Bristol-Myers

Squibb, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Lundbeck, Merck, Novartis, Organon, Pfizer, Sanofi-Aventis, Sepracor, Servier et Wyeth.

#### 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 cette déclaration de position et l'aide de Dr. Benoît Gillain pour la traduction (avec support de la Ligue Belge de la Schizophrénie).

#### Références

- [1] 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(11):1686–96.
- [2] Allison DB, Newcomer JW, Dunn AL, Blumenthal JA, Fabricatore AN, Daumit GL, et al. Obesity among those with mental disorders: a National Institute of Mental Health meeting report. *Am J Prev Med* 2009;36(4):341–350.
- [3] Álvarez-Jiménez M, Hetrick S, González-Blanch C, Gleeson J, McGorry P. Non-pharmacological management of antipsychotic-induced weight gain: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 2008;193:101–7.
- [4] American Association of Clinical Endocrinologists 2007. Medical Guidelines for Clinical Practice for the Management of Diabetes Mellitus. *AACE Diabetes Mellitus Guidelines*. *Endocr Pract* 2007;13(Suppl. 1):3–68.
- [5] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2009. *Diabetes Care* 2009;32(Suppl. 1):S13–61.
- [6] American Diabetes Association. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:596–601.
- [7] American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2009;32(Suppl 1):S63–7.
- [8] 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(2–3):167–81.
- [9] Arango C, Bobes J, Aranda P, Carmena R, Garcia-Garcia M, Rejas J, et al. A comparison of schizophrenia outpatients treated with antipsychotics with and without metabolic syndrome: findings from the CLAMORS study. *Schizophr Res* 2008;104(1–3):1–12.
- [10] Barnett AH, Mackin P, Chaudhry I, Farooqi A, Gadsby R, Heald A, et al. Minimising metabolic and cardiovascular risk in schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2007;21(4):357–73.
- [11] Bech P, Vendsborg PJ, Rafaelson OJ. Lithium maintenance treatment of manic-depressive patients: its role in the daily routine. *Acta Psychiatr Scand* 1976;53:70–81.
- [12] Berken GH, Weinstein DO, Stern WC. Weight gain: a side effect of tricyclic antidepressants. *J Affect Disord* 1984;7:133–8.
- [13] Bjorntorp P. Stress and cardiovascular disease. *Acta Physiol Scand Suppl* 1997;640:144–8.
- [14] Bobes J, Arango C, Aranda P, Carmena R, Garcia-Garcia M, Rejas J, et al. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: results of the CLAMORS Study. *Schizophr Res* 2007;90(1–3):162–73.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997;171:502–8.
- [18] Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000;177:212–7.
- [19] Bruggeman R, Schorr S, Van der Elst K, Postma M, Taxis K. Cost-effectiveness of screening for diabetes in a cohort of patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;102(1–3):161–2.
- [20] Buckley PF, Miller DD, Singer B. Clinicians' recognition of the metabolic adverse effects of antipsychotic medications. *Schizophr Res* 2005;79:281–8.
- [21] Bushe CJ, Leonard BE. Blood glucose and schizophrenia: a systematic review of prospective randomized clinical trials. *J Clin Psychiatry* 2007;68(11):1682–90.
- [22] Canadian Diabetes Association. Clinical Practice Guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008;32(Suppl. 1):S1–20.
- [23] Cahn W, Ramlal D, Bruggeman R, de Haan L, Scheepers FE, van Soest MM, et al. Prevention and treatment of somatic complications arising from the use of antipsychotics. *Tijdschr Psychiatr* 2008;50(9):579–91.

- [24] Capasso RM, Lineberry TW, Bostwick JM, Decker PA, St Sauver J. Mortality in schizophrenia and schizoaffective disorder: an Olmsted County, Minnesota cohort: 1950–2005. *Schizophr Res* 2008;98(1–3):287–94.
- [25] Carnethon MR, Biggs ML, Barzilay JI, Smith NL, Vaccarino V, Bertoni AG, et al. Longitudinal association between depressive symptoms and incident type 2 diabetes mellitus in older adults. The Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2007;167:801–8.
- [26] Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW, Henderson DC, Sernyak MJ, Davidson M, 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.
- [27] Cassidy F, Ahearn E, Carroll BJ. Elevated frequency of diabetes mellitus in hospitalized manic-depressive patients. *Am J Psychiatry* 1999;156:1417–20.
- [28] Chrousos GP. The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuroendocrine and target tissue-related causes. *Int J Obes* 2000;24:S50–5.
- [29] Citrome L, Yeomans D. Do guidelines for severe mental illness promote physical health and well-being? *J Psychopharmacol* 2005;19(6):102–9.
- [30] Citrome L. Risk-benefit analysis of available treatments for schizophrenia. *Psychiatric Times* 2007;1:27–30.
- [31] Citrome L, Holt RIG, Zachry WM, Clewell JD, Orth PA, Karagianis JL, et al. Risk of treatment-emergent diabetes mellitus in patients receiving antipsychotics. *Ann Pharmacother* 2007;41:1593–603.
- [32] Cohen D, Huinink S. Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus in child and adolescent psychiatry. *CNS Drugs* 2007;21(12):1035–8.
- [33] Cohen D, Stolk RP, Grobbee DE, Gispén-de Wied CC. Hyperglycemia and diabetes in patients with schizophrenia or schizoaffective disorders. *Diabetes Care* 2006;29(4):786–91.
- [34] Cohn TA, Sernyak MJ. Metabolic monitoring for patients treated with antipsychotic medications. *Can J Psychiatry* 2006;51:492–501.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] Correll CU. Balancing efficacy and safety in the treatment with antipsychotics. *CNS Spectr* 2007;12(Suppl. 17):12–20.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] Daniels SR, Greer FR, the Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008;122:198–208.
- [41] Daumit GL, Goff DC, Meyer JM, Davis VG, Nasrallah HA, McEvoy JP, et al. Antipsychotic effects on estimated 10-year coronary heart disease risk in the CATIE schizophrenia study. *Schizophr Res* 2008;105:175–87.
- [42] De Hert M, van Eyck D, De Nayer A. Metabolic abnormalities associated with second generation antipsychotics: fact or fiction? Development of guidelines for screening and monitoring. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21(Suppl. 2):11–5.
- [43] 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 cross-sectional study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2006;2(14). doi:10.1186/1745-0179-2-14 [online].
- [44] De Hert M, Kalnicka D, van Winkel R, Hanssens M, Van Eyck L, Wampers D, et al. Treatment with rosuvastatin for severe dyslipidemia in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67(12):1889–96.
- [45] 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.
- [46] De Hert M, Schreurs V, Sweers K, Van Eyck D, Hanssens L, Šinko S, 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(1–3):295–303.
- [47] De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, van Winkel R. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry* 2009;8(1):15–22.
- [48] De Nayer A, De Hert M, Scheen A, Van Gaal L, Peuskens J. Belgian consensus on metabolic problems associated with atypical antipsychotics. *Int J Clin Pract* 2005;9:130–7.
- [49] Druss BG. Improving medical care for persons with serious mental illness: challenges and solutions. *J Clin Psych* 2007;68(Suppl. 4):40–4.
- [50] Eaton WW, Armenian H, Gallo J, Pratt L, Ford DE. Depression and risk for onset of type II diabetes. A prospective population-based study. *Diabetes Care* 1996;19(10):1097–102.
- [51] Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Möller HJ, et al. Guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 1: acute treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2005;6(3):132–91.
- [52] Farouhi NG, Balkau B, Borch-Johnsen K, Dekker J, Glumer C, Qiao Q, et al. The threshold for diagnosing impaired fasting glucose: a position statement by the European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetologia* 2006;49:822–827.
- [53] Faulkner G, Soundy AA, Lloyd K. Schizophrenia and weight management: a systematic review of interventions to control weight. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2003;108:324–32.
- [54] Faulkner G, Cohn TA. Pharmacologic and nonpharmacologic strategies for weight gain and metabolic disturbance in patients treated with antipsychotic medications. *Can J Psychiatry* 2006;51(8):502–11.
- [55] Faulkner G, Cohn T, Remington G. Interventions to reduce weight gain in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2007;33(3):654–6.
- [56] Faulkner G, Taylor A, Munro S, Selby P, Gee C. The acceptability of physical activity programming within a smoking cessation service for individuals with severe mental illness. *Patient Educ Couns* 2007;66(1):123–6.
- [57] Fenton WS, Stover ES. Mood disorders: cardiovascular and diabetes comorbidity. *Curr Opin Psychiatry* 2006;19:421–7.
- [58] Fleischhacker WW, Cetkovich-Bakmas M, De Hert M, Hennekens C, Lambert M, Leucht S, et al. Comorbid somatic illnesses in patients with severe mental disorders: clinical, policy and research challenges. *J Clin Psychiatry* 2008;69:514–9.
- [59] Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur J Cardiovasc Prevent Rehabil* 2007;14(Suppl. 2):E1–40.
- [60] 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.
- [61] Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics; differential risk and clinical implications. *CNS Drugs* 2007;21:911–36.
- [62] Hanssens L, De Hert M, Kalnicka D, van Winkel R, Wampers M, Van Eyck D, et al. Pharmacological treatment of severe dyslipidaemia in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:43–9.
- [63] Haupt DW, Rosenblatt LC, Kim E, Baker RA, Whitehead R, Newcomer JW. Prevalence and predictors of lipid and glucose monitoring in commercially insured patients treated with second-generation antipsychotic agents. *Am J Psychiatry* 2009;166(3):345–53.
- [64] Henderson DC. Schizophrenia and comorbid metabolic disorders. *J Clin Psychiatry* 2005;66(Suppl. 6):11–20.
- [65] Hennekens CH. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005;151(3):598–603.
- [66] Heuser I. The hypothalamic-pituitary-adrenal system in depression. *Pharmacopsychiatry* 1998;31:10–3.
- [67] Hill Golden S, Lazo M, Carnethon M, Bertoni AG, Schreiner PJ, Diez Roux A, et al. Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes. *JAMA* 2008;299(23):2751–9.
- [68] Holt RIG, Bushe C, Citrome L. Diabetes and schizophrenia 2005: are we any closer to understanding the link? *J Psychopharmacol* 2005;19(6):56–65.
- [69] Holt RIG. Severe mental illness, antipsychotic drugs and the metabolic syndrome. *Br J Diab Vasc Dis* 2006;6(5):199–204.
- [70] Holt RIG, Peveler RC. Antipsychotic drugs and diabetes - an application of the Austin Bradford Hill criteria. *Diabetologia* 2006;49(7):1467–76.
- [71] Holt R, Peveler R. Obesity, serious mental illness and antipsychotic drugs. *Diabetes Obes Metab* 2009;11(7):665–79.
- [72] Kahl KG, Bester M, Greggersen W, Rudolf S, Dibbelt L, Stoekelhuber BM, et al. Visceral fat disposition and insulin sensitivity in depressed women with and without borderline personality disorder. *Psychosom Med* 2005;67:407–12.
- [73] Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet I, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008;371:1085–97.
- [74] Katon WJ. The comorbidity of diabetes and depression. *Am J Med* 2008;121(11 Suppl. 2):S8–15.
- [75] 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.
- [76] Kinon BJ, Kaiser CJ, Ahmed S, Roteli M, Kolloack-Walker S. 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(3):255–8.
- [77] Kissebah AH. Intra-abdominal fat: is it a major factor in developing diabetes and coronary artery disease? *Diab Res Clin Pract* 1996;30:25–30.
- [78] Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346(6):393–403.
- [79] Kryzhanovskaya LA, Robertson-Plouch CK, Xu W, Carlson JL, Merida KM, Dittmann RW. The safety of olanzapine in adolescents with schizophrenia or bipolar I disorder: a pooled analysis of 4 clinical trials. *J Clin Psychiatry* 2009;70(2):247–58.
- [80] Kumra S, Oberstar JV, Sikich L, Findling R, McClellan J, Vinogradov S, et al. Efficacy and tolerability of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008;34:60–71.
- [81] Lambert JS, Crilly JF, Maharaj K, Olson D, Wiener K, Dvorin S, et al. Prevalence of diabetes mellitus among outpatients with severe mental disorders receiving atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2004;65:702–6.

- [82] Laursen TM, Munk-Olsen T, Agerbo E, Gasse C, Mortensen PB. Somatic hospital contacts, invasive cardiac procedures, and mortality from heart disease in patients with severe mental disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66(7):713–20.
- [83] 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.
- [84] Leucht S, Burkard T, Henderson J, Maj M, Sartorius N. Physical illness and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116(5):317–33.
- [85] Leucht S, Corves C, Arbtter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009;373(9657):31–41.
- [86] Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353(12):1209–23.
- [87] Mackin P, Bishop D, Watkinson H. A prospective study of monitoring practices for metabolic disease in antipsychotic-treated community psychiatric patients *BMC Psychiatry* 2007;25:7–28.
- [88] Maina G, Salvi V, Vitalucci A, D'Ambrosio V, Bogetto F. Prevalence and correlates of overweight in drug-naïve patients with bipolar disorders. *J Affect Disord* 2008;110:149–55.
- [89] Mancina G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germon G, et al. Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007;28:1462–536.
- [90] Marder SR, Essock SM, Miller AL, Buchanan RW, Casey DE, Davis JM, et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161:1334–49.
- [91] McIntyre RS, Konarski JZ, Misener VL, Kennedy SH. Bipolar disorder and diabetes mellitus: epidemiology, etiology, and treatment implications. *Ann Clin Psychiatry* 2005;17(2):83–93.
- [92] 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.
- [93] 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):273–86.
- [94] Meyer JM, Stahl SM. The metabolic syndrome and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119(1):4–14.
- [95] Miller LJ. Management of atypical antipsychotic drug-induced weight gain: focus on metformin. *Pharmacotherapy* 2009;29(6):725–35.
- [96] Nasrallah HA, Meyer JM, Goff DC, McEvoy JP, Davis SM, Stroup TS, 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(1–3):15–22.
- [97] Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry* 2008;13:27–35.
- [98] Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007;30:753–9.
- [99] Newcomer JW, Nasrallah HA, Loebel AD. The atypical antipsychotic therapy and metabolic issues national survey. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:1–6.
- [100] Newcomer JW. Second generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects. A comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005;19(Suppl. 1):1–93.
- [101] Newcomer JW. Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk. *J Clin Psychiatry* 2007;68(Suppl. 4):8–13.
- [102] NICE. Schizophrenia core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care. Online: <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&o=42139;2008> [site consulted on 1st July 2009].
- [103] Nicol G, Haupt D, Flavin K, Schweiger J, Hessler M, Hessler E, et al. Preliminary results of the MEAC study: metabolic effects of antipsychotics in children. *Schizophr Bull* 2009;35(Suppl. 1):32.
- [104] Osborn DP, Levy G, Nazareth I, Petersen I, Islam A, King MB. 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(2):242–9.
- [105] Osborn DP, Wright CA, Levy G, King MB, Deo R, Nazareth I. 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.
- [106] Ösby U, Correia N, Brandt L, Ekblom A, Sparen P. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophr Res* 2000;45(1–2):21–8.
- [107] Ösby U, Correia N, Brandt L, Ekblom A, Sparen P. Time trends in schizophrenia mortality in Stockholm County, Sweden: cohort study. *BMJ* 2000;321(7259):483–4.
- [108] Peiris AN, Sothmann MS, Hoffmann RG, Hennes MI, Wilson CR. Adiposity, fat distribution, and cardiovascular risk. *Ann Int Med* 1989;110:867–72.
- [109] Pratt L, Ford D, Crum R, Armenian H, Gallo J, Eaton W. Depression. Psychotropic medication and risk of myocardial infarction circulation 1996;94:3123–9.
- [110] Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009;360(3):225–35.
- [111] 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.
- [112] Rubin RR, Ma Y, Marrero DG, Peyrot M, Barret-Conner EL, Kahn SE, et al. Elevated depression symptoms, antidepressant medicine use, and risk of developing diabetes during the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2008;31:420–6.
- [113] Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1123–31.
- [114] Sahota DP, Knowler W, Looker H. Depression, diabetes and glycemic control in an American Indian Community. *J Clin Psychiatry* 2008;69(5):800–9.
- [115] Sáiz Ruiz J, Bobes García J, Vallejo Ruiloba J, Giner Ubago J, García-Portilla González MP. Consensus on physical health of patients with schizophrenia from the Spanish Societies of Psychiatry and Biological Psychiatry. *Actas Esp Psiquiatr* 2008;36(5):251–64.
- [116] Scheen AJ, De Hert MA. Abnormal glucose metabolism in patients treated with antipsychotics. *Diabetes Metab* 2007;33:169–75.
- [117] Scheen A, van Winkel R, De Hert M. Traitement neuroleptique et troubles métaboliques. *Med Mal Metabol* 2008;2(6):593–9.
- [118] 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(7):1041–50.
- [119] Smith M, Hokins D, Peveler R, Holt R, Woodward M, Ismail K. First- versus second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2008;192(6):406–11.
- [120] Smith RC, Lindenmayer JP, Davis JM, Cornwell J, Noth K, Gupta S, et al. Cognitive and antisocial effects of varenicline in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 2009;110(1–3):149–55.
- [121] Stahl SM, Mignon L, Meyer JM. Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatr Scand* 2009;119(3):171–9.
- [122] Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Rosenheck RA, et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry* 2006;163(4):611–22.
- [123] Stunkard AJ, Myles MS, Allison KC. Depression and obesity. *Biol Psychiatry* 2003;54:330–7.
- [124] Surtees PG, Wainwright NWJ, Luben RN, Wareham NJ, Bingham SA, Khaw S. Depression and ischemic heart disease mortality: evidence from the EPIC-Norfolk United Kingdom Prospective Cohort Study. *Am J Psychiatry* 2008;165:515–23.
- [125] Taxis K, Schorr S, Fouchier M, Slooff C, Bruggeman R. Is it appropriate to use cardiovascular risk scores in patients with psychotic disorders? *Schizophr Res* 2008;102(1–3):169.
- [126] Thakore JH, Richards PJ, Reznick RH, Martin A, Dinan TG. Increased intra-abdominal fat deposition in patients with major depressive illness as measured by computer tomography. *Biol Psychiatry* 1997;41:1140–2.
- [127] Thakore JH, Mann JN, Vlahos I, Martin A, Reznick RH. Increased visceral fat distribution in drug-naïve and drug-free patients with schizophrenia. *Int J Obes* 2002;26:137–41.
- [128] Tiihonen J, Wahlbeck K, Lönnqvist J, Klaukka T, Ioannidis JP, Volavka 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(7561):224 [Epub 2006 Jul 6].
- [129] The international expert committee. International Expert Committee Report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327–34.
- [130] Tschoner A, Engl J, Laimer MS, Rettenbacher M, Fleischhacker W, et al. Metabolic side effects of antipsychotic medication. *Int J Clin Pract* 2007;61(8):1356–70.
- [131] Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344(18):1343–1350.
- [132] Ussher MH, Taylor A, Faulkner G. Exercise interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;4:CD002295.
- [133] van Winkel R, De Hert M, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, et al. Screening for diabetes and other metabolic abnormalities in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: evaluation of incidence and screening methods. *J Clin Psychiatry* 2006;67(10):1493–500.
- [134] van Winkel R, De Hert M, Wampers M, Van Eyck D, Hanssens L, Scheen A, et al. Major changes in glucose metabolism including new-onset diabetes within 3 months after initiation or switch of atypical antipsychotic medication in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2008;69:472–9.
- [135] 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.
- [136] van Winkel R, van Os J, Celic I, Van Eyck D, Wampers M, Scheen A, et al. Psychiatric diagnosis as an independent risk factor for metabolic disturbance. Results from a comprehensive, naturalistic screening program. *J Clin Psychiatry* 2008;69(8):1319–27.
- [137] Waterreus AJ, Laugharne JD. Screening for the metabolic syndrome in patients receiving antipsychotic treatment: a proposed algorithm. *Med J Aust* 2009;190(4):185–9.



- [138] World Health Organisation: definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia—report of a WHO/IDF Consultation, 2006.
- [139] Wu RR, Zhao JP, Liu ZN, Zhai JG, Guo XF, Guo WB, et al. Effects of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first-episode schizophrenia. *Psychopharmacology* 2006;186(4): 572–8.
- [140] Wu RR, Zhao JP, Jin H, Shao P, Fang MS, Guo XF, et al. Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299(2):185–93.
- [141] Zimmermann U, Kraus T, Himmerich H, Schuld A, Pollmächer T. Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. *J Psychiatr Res* 2003;37:193–220.