



HAL
open science

Étude des relations entre syndrome métabolique, maladies psychiatriques et psychotropes : revue de la littérature

Paul-Guy Roux

► **To cite this version:**

Paul-Guy Roux. Étude des relations entre syndrome métabolique, maladies psychiatriques et psychotropes : revue de la littérature. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01298226

HAL Id: dumas-01298226

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01298226>

Submitted on 5 Apr 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux

Faculté Victor Segalen

Année 2016

N°3008

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME D'ÉTAT DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES EN PSYCHIATRIE

Présentée et soutenue publiquement le 29 mars 2016

par Paul ROUX

né le 05 février 1987 à Bordeaux

**ÉTUDE DES RELATIONS ENTRE SYNDROME MÉTABOLIQUE, MALADIES
PSYCHIATRIQUES ET PSYCHOTROPES**
- REVUE DE LA LITTÉRATURE -

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Camille GOUZIEN

JURY

Président: Madame le Professeur Hélène VERDOUX

Membres: Monsieur le Professeur Bruno AOUIZERATE

Monsieur le Professeur Manuel BOUVARD

Madame le Professeur Blandine GATTA

Rapporteur: Monsieur le Professeur Pierre VIDAILHET

REMERCIEMENTS

À Madame le Professeur Hélène VERDOUX

Je vous remercie infiniment de me faire l'honneur d'accepter de présider cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude pour l'attention que vous portez à ce travail.

À Madame le Professeur Blandine GATTA

Je vous suis profondément reconnaissant d'avoir consenti à participer au jury de cette thèse.

À Monsieur le Professeur Manuel BOUVARD

Je vous remercie vivement d'avoir accepté de juger cette thèse.

À Monsieur le Professeur Bruno AOUIZERATE

Je vous remercie sincèrement de m'avoir proposé ce sujet de thèse attrayant. Je suis honoré que vous ayez bien voulu faire partie de ce jury. J'espère que ce travail est digne de vos attentes.

À Monsieur le Docteur Camille GOUZIEN

Je te remercie d'avoir guidé activement la réalisation de ce travail. Sois assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur Pierre VIDAILHET

Je vous suis très reconnaissant d'avoir accepté de juger ce travail.

À Julie, pour ton aide précieuse et ton soutien inestimable. Merci pour tout.

À ma famille et mes amis pour leurs apports tout au long de mes études.

À mon père et mon grand-père, de loin mes meilleurs guides dans l'apprentissage de l'exercice de la psychiatrie.

À tous les médecins et les équipes soignantes qui m'ont accueilli, aidé et formé à ce métier formidable.

À mes co-internes, sans qui ces années d'apprentissage n'auraient pas eu la même saveur.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADT : Anti Dépresseur Tricyclique

AHA : American Heart Association

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATP III : Adult Treatment Panel III

CAFE : Comparison of Atypicals for First Episode

CATIE : Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness

cm : centimètre

DSM : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

EGIR : European Group for the study of Insulin Resistance

EUFEST : European First-Episode Schizophrenia Trial

FACE FZ : FondaMental Advanced Centers of Expertise in Schizophrenia

FDA : Food and Drug Administration

HADS : Hospital Anxiety and Depression Scale

HbA1C : Hémoglobine Glyquée

HDL-c : High Density Lipoprotein Cholesterol

HR : Hazard Ratio

IC : Intervalle de Confiance

ICD : International Classification of Disease

IDF : International Diabetes Federation

IMAO : Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRS : Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine

IRSA : Institut inter-Régional pour la Santé

ISRN : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

Kg : Kilogramme

LDL-c : Low Density Lipoprotein Cholesterol

mmHG : millimètres de Mercure

m² : Mètre carré

MONICA : Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease

MORGAM : MONica Risk Genetics Arcgiving and Monograph

NA : Non Applicable

NCEP : National Cholesterol Education Program's

NESDA : Netherlands Study of Depression and Anxiety

NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey

NHLBI : National Heart Lung and Blood Institute

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

PANSS : Positive And Negative Syndrome Scale

PAS : Pression Artérielle Systolique

PAD : Pression Artérielle Diastolique

RAISE : Recovery After an Initial Schizophrenia Episode

RR : Risque Relatif

SATIETY : Second-Generation Antipsychotic Treatment Indications, Effectiveness and
Tolerability in Youth

VPA : Valproate de sodium

WHO : World Health Organization

WMH : World Mental Health

SOMMAIRE

LISTE DES ABRÉVIATIONS	p. 5
INTRODUCTION	p. 13
DÉFINITIONS ET ÉPIDÉMIOLOGIE	p. 15
I) MALADIES MENTALES SÉVÈRES	p. 15
I.1) Définitions	p. 15
I.1.1) Dépression unipolaire	p. 15
I.1.2) Trouble bipolaire de l'humeur	p. 16
I.1.3) Schizophrénie	p. 16
I.2) Épidémiologie	p. 17
I.2.1) Épisode dépressif majeur	p. 17
I.2.2) Trouble bipolaire de l'humeur	p. 18
I.2.3) Schizophrénie	p. 19
II) LE SYNDROME MÉTABOLIQUE	p. 20
II.1) Définitions	p. 20
II.1.1) Définition de l'Organisation Mondiale de la Santé	p. 20
II.1.2) Définition de l'European Group for the study of Insulin Resistance (1999)	p. 21
II.1.3) Définition de la National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel troisième édition (2001)	p. 21
II.1.4) Définition de l'International Diabetes Federation (2005), modifiée par l'American Heart Association et la National Heart Lung and Blood Institute (2009)	p. 22
II.2) Épidémiologie et données socio-économiques du syndrome métabolique ..	p. 23
SYNDROME MÉTABOLIQUE ET MALADIES PSYCHIATRIQUES	p. 25
I) TROUBLE DÉPRESSIF UNIPOLAIRE, SYNDROME MÉTABOLIQUE ET PERTURBATIONS MÉTABOLIQUES	p. 25
I.1) Trouble dépressif et syndrome métabolique	p. 25
I.1.1) Études transversales	p. 25

I.1.2) Études transversales	p. 28
I.2) Trouble dépressif unipolaire et perturbations métaboliques	p. 29
II) TROUBLE BIPOLAIRE, SYNDROME MÉTABOLIQUE ET PERTURBATIONS	
MÉTABOLIQUES	p. 30
II.1) Trouble bipolaire et syndrome métabolique	p. 31
II.1.1) Études transversales	p. 31
II.1.2) Études longitudinales	p. 34
II.2) Trouble bipolaire et perturbations métaboliques	p. 35
III) SCHIZOPHRÉNIE, SYNDROME MÉTABOLIQUE ET PERTURBATIONS	
MÉTABOLIQUES	p. 38
III.1) Schizophrénie et syndrome métabolique	p. 38
III.1.1) Études transversales	p. 38
III.1.2) Études longitudinales	p. 43
III.2) Schizophrénie et perturbations métaboliques	p. 44
III.2.1) Patients souffrant de schizophrénie chronique sous traitement par antipsychotiques.....	p. 44
III.2.2) Patients souffrant d'un premier épisode psychotique, ou naïfs de traitement antipsychotique	p. 45
IV) RÉSUMÉ DU LIEN SYNDROME MÉTABOLIQUE ET MALADIES MENTALES	
SÉVÈRES	p. 48
SYNDROME MÉTABOLIQUE ET PSYCHOTROPES	p. 49
I) SURCHARGE PONDÉRALE ET OBÉSITÉ	p. 49
I.1) Antidépresseurs	p. 49
I.1.1) Antidépresseurs tricycliques	p. 50
I.1.2) Inhibiteurs de la monoamine oxydase	p. 50
I.1.3) Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine	p. 51
I.1.4) Autres antidépresseurs	p. 52
I.2) Thymorégulateurs	p. 53
I.2.1) Les sels de lithium	p. 53
I.2.2) Antiépileptiques	p. 54
I.3) Antipsychotiques de première et de seconde génération	p. 57
I.3.1) Résultats généraux	p. 57
I.3.2) Différences entre antipsychotiques de première génération et	

	antipsychotiques de seconde génération	p. 60
	I.3.3) Modification précoce du poids sous antipsychotiques	p. 60
II)	PERTURBATIONS DU MÉTABOLISME GLUCIDIQUE ET DIABÈTE	p. 62
	II.1) Antidépresseurs	p. 62
	II.1.1) Antidépresseurs tricycliques	p. 63
	II.1.2) Inhibiteurs de la monoamine oxydase	p. 64
	II.1.3) Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine	p. 64
	II.1.4) Autres antidépresseurs	p. 66
	II.2) Thymorégulateurs	p. 67
	II.2.1) Sels de lithium	p. 67
	II.2.2) Antiépileptiques	p. 68
	II.3) Antipsychotiques de première et de seconde génération	p. 71
	II.3.1) Résultats généraux	p. 71
	II.3.2) Différences entre antipsychotiques de première génération et antipsychotiques de seconde génération	p. 73
	II.3.3) Modifications précoces du métabolisme glucidique sous antipsychotiques	p. 75
III)	PERTURBATIONS DU MÉTABOLISME LIPIDIQUE	p. 77
	III.1) Antidépresseurs	p. 77
	III.1.1) Antidépresseurs tricycliques	p. 77
	III.1.2) Inhibiteurs de la monoamine oxydase	p. 78
	III.1.3) Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine	p. 78
	III.1.4) Autres antidépresseurs	p. 79
	III.2) Thymorégulateurs	p. 80
	III.2.1) Les sels de lithium	p. 80
	III.2.2) Antiépileptiques	p. 81
	III.3) Antipsychotiques de première et de seconde génération	p. 83
	III.3.1) Résultats généraux	p. 83
	III.3.2) Modifications du profil lipidique indépendantes des variations du poids	p. 85
	III.3.3) Différences entre antipsychotiques de première génération et antipsychotiques de seconde génération	p. 86
IV)	PRESSION ARTÉRIELLE	p. 87
	IV.1) Antidépresseurs	p. 87

IV.1.1) Antidépresseurs tricycliques	p. 88
IV.1.2) Inhibiteurs de la monoamine oxydase	p. 88
IV.1.3) Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine	p. 89
IV.1.4) Autres antidépresseurs	p. 90
IV.2) Thymorégulateurs	p. 90
IV.3) Antipsychotiques de première et de seconde génération	p. 91
IV.3.1) Résultats généraux	p. 91
IV.3.2) Effet spécifique de la clozapine?	p. 92
V) RÉSUMÉ DE LA PARTIE SYNDROME MÉTABOLIQUE ET PSYCHOTROPES	p.93
DISCUSSION	p. 95
I) LIMITES DE CE TRAVAIL	p. 95
II) DÉPISTAGE, DIAGNOSTIC, SUIVI ET TRAITEMENT DES FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRE CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT DE MALADIES PSYCHIATRIQUES	p. 96
II.1) État des lieux	p. 96
II.2) Obstacles à la réalisation du dépistage et du suivi des facteurs de risque cardio-vasculaire	p. 98
II.3) Hygiène de vie, maladies psychiatriques et syndrome métabolique	p. 99
II.3.1) Association entre hygiène de vie, maladies psychiatriques et syndrome métabolique	p. 99
II.3.2) Utilité de la mise en place d'interventions sur l'hygiène de vie des patients	p. 100
III) ORIENTATION DE RECHERCHES CONCERNANT L'ASSOCIATION ENTRE SYNDROME MÉTABOLIQUE ET MALADIES PSYCHIATRIQUES	p. 102
III.1) Recherches sur une physiopathologie commune	p. 102
III.2) Recherches sur les options de traitement des anomalies métaboliques	p. 102
CONCLUSION	p. 105
BIBLIOGRAPHIE	p. 107
ANNEXES	p. 143

INTRODUCTION

Les pathologies cardio-vasculaires et le diabète de type 2 sont des causes majeures de mortalité dans les pays industrialisés du fait d'une plus forte prévalence de facteurs de risque cardio-vasculaire (1).

Or, la maladie mentale expose à un risque augmenté de mortalité et diminue l'espérance de vie. Cette sur-mortalité est principalement due à des pathologies somatiques, et surtout cardio-vasculaires (2).

Récemment, la mise en place de mesures de prévention cardio-vasculaire a permis une diminution de la mortalité en population générale. Pourtant les patients souffrant de maladies mentales sévères restent insensibles à ces mesures de prévention. (3).

Reconnu depuis plus de quinze ans comme un facteur de risque des maladies cardio-vasculaires, endocrinologiques et cancéreuses (4-7), le syndrome métabolique est à l'origine d'un retentissement important en terme de qualité de vie (8) et de morbi-mortalité (9). Le syndrome métabolique a également une prévalence élevée en population générale, estimée en 2005 à 34,5% aux États-Unis, et à 23% pour les hommes versus 18% pour les femmes en France (10-13). Or, la plupart des altérations propres à ce syndrome font partie des dix premiers facteurs de risque de mortalité évitable selon l'OMS (1).

Par ailleurs, il semblerait exister une forte association entre maladies mentales et syndrome métabolique (14).

Parallèlement, le risque de survenue de troubles métaboliques au cours de la prise en charge pharmaco-thérapeutique des pathologies mentales sévères est largement rapporté (15).

Il paraît donc important d'individualiser l'impact de chacun de ces paramètres sur les perturbations métaboliques, de manière à orienter au mieux le clinicien sur les décisions thérapeutiques à apporter à ces comorbidités somatiques.

L'intérêt pour ce sujet est né de la confrontation quotidienne du psychiatre avec des patients présentant des comorbidités somatiques, à l'origine d'un tableau clinique plus complexe et compliquant les choix pharmaco-thérapeutiques.

Nous avons questionné l'origine de cette sur-représentation épidémiologique du syndrome

métabolique chez les patients souffrant de maladie mentale: Est-ce dû aux maladies mentales?
Est-ce lié à l'usage des psychotropes utilisés pour les soigner?

Afin de répondre à ces interrogations, nous avons structuré cette thèse en cinq parties. Tout d'abord, les définitions et un bref rappel épidémiologique concernant les maladies mentales étudiées et le syndrome métabolique seront développés. Pour les deuxième et troisième parties, nous avons mené une revue de la littérature qui s'attache, dans un premier temps, à caractériser l'association entre le syndrome métabolique, les perturbations métaboliques composant ce syndrome et les maladies mentales (dépression unipolaire, trouble bipolaire de l'humeur et schizophrénie). Dans un deuxième temps, nous nous intéresserons à l'association entre le syndrome métabolique et les psychotropes (antidépresseurs, thymorégulateurs, antipsychotiques). L'impact de ces derniers sur les perturbations métaboliques définissant le syndrome métabolique sera étudié.

Au terme de cette revue de la littérature, une quatrième partie se composera d'une discussion premièrement autour des limites de ce travail. Puis nous évoquerons l'influence sur ces troubles métaboliques du défaut de dépistage, de suivi mais aussi de prise en charge des facteurs associés à l'hygiène de vie. Enfin, des propositions y seront formulées, appuyées par des recommandations nationales et internationales, afin d'aider le clinicien dans la prise en charge globale de ces patients complexes.

Nous développerons notre conclusion dans la cinquième et dernière partie.

DÉFINITIONS ET ÉPIDÉMIOLOGIE

I) MALADIES MENTALES SÉVÈRES

I.1) Définitions

Les critères diagnostiques de l'épisode dépressif majeur, du trouble bipolaire et de la schizophrénie selon le DSM V et la CIM-10 (16, 17) sont disponibles en annexe (cf Annexes 1 à 6, p.144-150).

I.1.1) Dépression unipolaire

La dépression majeure regroupe divers symptômes affectifs, cognitifs, somatiques et comportementaux dont le retentissement sur le fonctionnement du sujet est jugé cliniquement significatif.

L'humeur dépressive, au sein de la sphère affective, comprend la tristesse ressentie la plupart du temps en journée, l'incapacité à éprouver du plaisir et/ou la perte d'intérêt pour les activités antérieurement investies caractérisant l'anhédonie, tout comme la diminution de la volonté d'agir, définie par l'aboulie. Au sein de cette dimension, une anesthésie affective est également décrite.

Les cognitions dépressives sont marquées par une perte de l'estime de soi avec des idées d'autodépréciation et d'auto-dévalorisation, mais aussi par un pessimisme conduisant à une péjoration de l'avenir. Dans des formes plus sévères, peuvent apparaître des idées d'indignité et de culpabilité, la pensée pouvant également être envahie d'idées de mort, s'étendant de l'idée que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue à des idées suicidaires scénarisées.

Le ralentissement psychique est accompagné de troubles attentionnels et mnésiques, ainsi que d'un appauvrissement du contenu de la pensée se limitant parfois à des ruminations. À ce ralentissement, s'associent une anergie ou une fatigabilité et des troubles du comportement typiques, tels que l'inertie, l'incurie et la clinophilie.

Enfin, le syndrome dépressif comprend des symptômes somatiques, classiquement rattachés à une diminution des conduites instinctuelles, avec une diminution du désir sexuel, une

anorexie conduisant à un amaigrissement et des troubles du sommeil à type d'insomnie et de réveil matinal précoce.

I.1.2) Trouble bipolaire de l'humeur

Le trouble bipolaire est une pathologie chronique. Il s'agit d'un trouble récurrent de l'humeur alternant des phases d'expansion de l'humeur avec une augmentation de l'énergie et des activités (manie ou hypomanie), et des baisses de l'humeur (dépression), avec des intervalles libres plus ou moins longs.

Le syndrome maniaque regroupe divers symptômes affectifs, cognitifs, somatiques et comportementaux dont le retentissement sur le fonctionnement du sujet est jugé cliniquement significatif.

L'humeur est rapidement changeante, une jovialité ludique, expansive et euphorique alterne avec des moments d'irritabilité, signe de labilité émotionnelle. Le contact avec les autres est facile et familier du fait d'une désinhibition, souvent associée à une hypersyntonie.

Les cognitions maniaques sont marquées par la mégalomanie, pouvant atteindre le niveau de conviction délirante avec un sentiment de grandeur et de toute-puissance dans les cas les plus sévères. L'excitation psychique se traduit par une accélération de la pensée, de la parole, et est à l'origine d'un discours passant du coq à l'âne. À cette excitation s'associe une agitation motrice marquée.

Enfin, le syndrome maniaque comprend des modifications des conduites instinctuelles caractérisées par une insomnie sans fatigue et souvent une augmentation de la faim et de la soif.

L'état hypomaniaque expose aux mêmes symptômes, à un degré d'intensité inférieur.

I.1.3) Schizophrénie

La schizophrénie est une maladie psychiatrique chronique caractérisée par un ensemble de symptômes très hétérogènes d'un patient à l'autre et évoluant souvent au cours de la maladie. Les cliniciens classent ces symptômes en trois groupes syndromiques:

- les symptômes positifs tels qu'un sentiment délirant de persécution, une mégalomanie, des idées délirantes bizarres, invraisemblables et excentriques, mais également des hallucinations sensorielles. Ces dernières sont le plus souvent auditives. Elles peuvent aussi être visuelles, olfactives, tactiles ou gustatives.

- les symptômes négatifs correspondent à un appauvrissement affectif et émotionnel avec une mise en retrait par rapport à la famille et la société. Les cliniciens parlent souvent d'"émoussement" de l'émotivité, de la communication et de la volonté. Les patients s'isolent, présentent une perte d'intérêt, une difficulté à entreprendre des actions et paraissent insensibles au monde extérieur.

- il existe par ailleurs une désorganisation de la pensée, des paroles, des émotions et des comportements. Les patients évoquent des sentiments contradictoires dans une même discussion, tiennent des discours incohérents. À ces symptômes s'ajoutent très souvent une baisse de l'attention, de la concentration, de la mémoire ou encore de la compréhension. Cela se traduit notamment par une incapacité à planifier des tâches simples, comme faire son travail ou des courses, source d'un handicap majeur dans la vie quotidienne.

L'association de ces symptômes délirants, émotionnels, cognitifs et comportementaux est à l'origine d'un retentissement sur le fonctionnement du sujet jugé cliniquement significatif.

I.2) Épidémiologie

I.2.1) Épisode dépressif majeur

Les prévalences de la dépression sur les périodes de douze mois et vie entière ont été évaluées dans une population internationale issue de dix huit pays ayant répondu au WHO WMH, totalisant 89 037 sujets. Les prévalences moyennes sur douze mois et vie entière étaient respectivement de 5,5% et 14,6% dans les pays à haut niveau de revenu contre 5,9% et 11,1% dans les pays au niveau de revenu faible à moyen (18).

L'importante prévalence vie entière comparativement à la prévalence sur 12 mois est partiellement expliquée par un taux élevé de rechute et de récurrence. En effet, un second

épisode dépressif survient chez au moins 60 % des sujets ayant souffert d'un épisode. De plus, le risque d'un nouvel épisode est d'autant plus important qu'il y a eu plusieurs épisodes passés; en effet le risque de rechute est de 90% chez les patients totalisant trois épisodes dépressifs passés (19).

Cette tendance à la récurrence est couplée avec un retentissement important de la dépression unipolaire dont les conséquences psychosociales sont à l'origine d'une diminution de la qualité de vie et d'une incapacité, aussi bien sociale que professionnelle (20, 21).

Cette forte prévalence ainsi que le fort retentissement ont été évalués récemment par l'OMS, la dépression unipolaire ayant été identifiée comme première cause de perte d'années de vie corrigées de l'incapacité en 2011 (22).

I.2.2) Trouble bipolaire de l'humeur

Le trouble bipolaire est une pathologie fréquente. Ainsi, en France, la prévalence du trouble bipolaire est estimée autour de 1 % à 2,5 % soit plus d'un million de cas. Cette prévalence est très certainement sous-évaluée. En effet en incluant l'ensemble du spectre bipolaire, les chiffres de prévalence sont presque triplés pouvant aller jusqu'à 5 à 7% de la population.

Le trouble bipolaire touche de manière équivalente les hommes et les femmes, quels que soient leurs classes sociales et leurs lieux de résidence. Cette maladie se révèle le plus souvent au début de l'âge adulte entre 18 et 24 ans, donc en moyenne plus précocement que la dépression unipolaire.

Elle présente une évolution chronique: en effet plus de neuf patients sur dix ayant connu un épisode maniaque présenteront d'autres épisodes de troubles de l'humeur.

Cette pathologie est d'autant plus grave qu'elle est fréquemment associée à de multiples comorbidités notamment métaboliques et, dans sa forme la plus sévère, peut conduire au suicide, ce risque pouvant concerner jusqu'à un patient sur cinq.

Ainsi, le trouble bipolaire occupe actuellement le sixième rang parmi les maladies génératrices de handicap en termes de coût social et économique.

À ce jour, le retard diagnostique, d'environ dix ans, est un véritable problème de santé publique. Un patient souffrant de trouble bipolaire perd en moyenne neuf années de vie, douze années en bonne santé et quatorze années d'activité professionnelle .

L'ensemble de ces données justifient qu'une attention accrue soit portée à cette maladie (23).

I.2.3) Schizophrénie

La schizophrénie, décrite au début du XX^{ème} siècle, est une maladie fréquente et grave. En effet, elle concerne environ 0,7% de la population mondiale, dont 600 000 personnes en France. Son incidence annuelle est de l'ordre de 0,1 pour 1000 habitants soit 10 000 nouveaux cas par an en France. Elle sévit dans toutes les régions du monde mais semble plus fréquente en milieu urbain et chez les migrants. Cette pathologie se déclare le plus souvent à l'adolescence, entre 15 et 25 ans. Un diagnostic plus précoce est possible mais très rarement chez des enfants. Dans 35 % à 40 % des cas, la schizophrénie se manifeste par des débuts aigus nécessitant souvent une hospitalisation.

Cette maladie touche aussi bien les femmes que les hommes. Toutefois elle pourrait être plus précoce et plus invalidante chez ces derniers.

Par ailleurs pendant la phase aiguë de la maladie, les patients ont une qualité de vie très altérée et environ la moitié des patients souffrant de schizophrénie fait au moins une tentative de suicide dans sa vie, 10 % en meurent (24).

De plus, la schizophrénie est fréquemment associée à des comorbidités tels que des troubles addictifs, thymiques ou encore métaboliques. Ainsi actuellement, la mortalité liée aux maladies cardiovasculaires, deux fois plus élevée que dans la population générale (25), représente la première cause de décès pour ces patients souffrant de schizophrénie (26).

Cette maladie est actuellement classée par l'OMS parmi les dix maladies qui entraînent le plus d'invalidité en particulier chez les sujets jeunes.

Sa gravité et son retentissement justifient de porter une attention particulière à la santé cardiovasculaire de ces patients. Une partie de ce travail s'intéressa donc à l'étude du lien entre schizophrénie et syndrome métabolique, à qui l'on attribue généralement la surmortalité due aux maladies cardiovasculaires (27).

II) LE SYNDROME MÉTABOLIQUE

II.1) Définitions

Le syndrome métabolique a été décrit comme regroupant de multiples perturbations métaboliques, partiellement ou entièrement exprimées, chez un même individu, augmentant le risque de développer des maladies cardiovasculaires et/ou un diabète de type 2.

Les perturbations métaboliques associées au syndrome métabolique sont: hypertension artérielle, dyslipidémies, obésité et diminution de la tolérance au glucose (28).

Le syndrome métabolique a tout d'abord été décrit par G. Reaven en 1988, utilisant alors le terme de "syndrome X". Il correspond à un ensemble de facteurs de risque cardio-vasculaire, comprenant la résistance cellulaire à l'action de l'insuline, l'hyperinsulinémie, l'intolérance au glucose, l'augmentation des triglycérides, la diminution du HDL-cholestérol et l'hypertension artérielle.

Ce syndrome a progressivement évolué par la suite, prenant différents noms selon les auteurs ("syndrome d'insulinorésistance", "syndrome métabolique"...), et recouvrant des définitions variées (29).

Les critères des différentes définitions du syndrome métabolique sont synthétisés dans l'annexe 7 (p.151).

II.1.1) Définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS - 1998)

L'OMS donnait en 1998 une définition du syndrome métabolique basée sur les hypothèses physiopathologiques de survenue d'accidents cardio-vasculaires, prenant comme élément central une anomalie de la régulation du glucose. La recherche de sa présence selon cette définition requiert un diagnostic formel de diabète de type 2 ou bien d'intolérance au glucose pour les sujets non diabétiques par le biais de la méthode du clamp euglycémique nécessitant une voie veineuse périphérique (30), examen peu réalisé en routine.

Les définitions suivantes ont apporté des outils plus faciles à utiliser en cabinet, avec un objectif ciblé de préventions primaire et secondaire, établi en rapport avec le risque de

survenue d'un événement cardio-vasculaire ou d'un diabète de type 2, ainsi que la facilitation d'études épidémiologiques écologiques.

II.1.2) Définition de l'European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR - 1999)

L'European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR) publie en 1999 une définition proche de celle de l'OMS puisque cette définition requiert une insulino-résistance (ou hyper-insulinémie à jeun) comme critère principal (31).

Cependant, elle offre des critères diagnostiques plus facilement applicables en pratique clinique ou au cours de travaux de recherche épidémiologique.

Actuellement sont retenues deux définitions du syndrome métabolique, celle de la NCEP/ATP III (National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III) et celle de l'IDF (International Diabetes Federation), la plus récente (32).

II.1.3) Définition de la National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel troisième édition (NCEP/ATP III - 2001)

L'association d'experts de la Nation Cholesterol Education Program (NCEP) et de l'Adult Treatment Panel (ATP) propose en 2001 une définition plus simple à utiliser en pratique clinique.

Le syndrome est considéré présent en cas d'association d'au moins trois des critères suivants (5, 33):

- obésité abdominale: tour de taille supérieur ou égal à 102 cm chez l'homme ou 88 cm chez la femme, ou IMC supérieur ou égal à 30
- hypertriglycémie: taux supérieur ou égal à 1,5g/L, ou présence d'un traitement hypolipémiant
- HDL-cholestérol bas: taux inférieur à 0,4 g/L chez l'homme, ou 0,5 g/L chez la femme
- hypertension artérielle: PAS supérieure ou égale à 130 mmHg, associée ou non à une

- PAD supérieure ou égale à 85 mmHg, ou présence d'un traitement antihypertenseur
- hyperglycémie à jeun: taux supérieur ou égal à 1,0 g/L, ou présence d'un traitement antidiabétique oral

Cette définition ne requiert pas la présence d'une des dimensions en particulier afin de poser le diagnostic de syndrome métabolique, et en ce sens, n'est pas construite selon une hypothèse physiopathologique a priori. Il s'agit d'un outil de prévention, visant à identifier un groupe de population particulièrement à risque de survenue de maladies cardiovasculaires, afin de leur proposer des interventions thérapeutiques ciblées à la fois préventives et curatives.

II.1.4) Définition de l'International Diabetes Federation (IDF – 2005), modifiée par l'American Heart Association et la National Heart Lung and Blood Institute (IDF/AHA/NHLBI – 2009)

La définition du syndrome métabolique a donc évolué depuis les années 90 avec celle proposée par l'International Diabetes Federation (IDF) comme définition la plus récente, répandue dans la littérature depuis sa publication en 2005, puis dans sa version modifiée en 2009. Le syndrome est alors défini par la présence d'au moins trois critères parmi ceux proposés.

L'obésité est évaluée par la mesure du tour de taille, dont les seuils définissant l'obésité abdominale diffèrent selon le sexe et les groupes ethniques. Les seuils utilisés pour les populations européennes sont modifiés lors de la révision de la définition en 2009, laissant le choix entre les seuils de 2005 (tour de taille supérieur à 94 cm pour les hommes, 80 cm pour les femmes) et ceux de la définition de la NCEP (tour de taille supérieur ou égal à 102 cm chez l'homme, à 88 cm chez la femme). Un Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur à 30 dispense de la mesure du périmètre abdominal, considéré alors comme nécessairement au dessus du seuil. Les autres critères proposés sont: une hypertriglycéridémie (> 1,5 g/L) ou présence de traitement spécifique, un déficit en HDL-cholestérol (inférieur à 0,40 g/L pour les hommes, 0,50 g/L pour les femmes) ou présence de traitements spécifiques, une hypertension artérielle (PAS \geq 130 mmHg ou une PAD \geq 85 mmHg) ou présence d'un traitement antihypertenseur, ou encore d'hyperglycémie à jeun (\geq 1,0 g/L) (5, 34, 35).

Cette définition, initialement centrée sur l'hypothèse physiopathologique d'un risque métabolique lié à l'obésité abdominale, est plus proche de la définition NCEP ATP-III dans sa

version revue datant de 2009.

Ces deux dernières définitions sont actuellement les plus répandues dans la littérature scientifique.

On constate ici une absence de consensus quant à la définition du syndrome métabolique. Cependant elles répondent toutes à un objectif principal: identifier une population exposée à la survenue soit d'un diabète de type 2, soit d'un accident cardiovasculaire, soit des deux, en vue de mettre en œuvre des stratégies de prévention ciblée.

II.2) Épidémiologie et données socio-économiques du syndrome métabolique

La prévalence du syndrome métabolique aux États-Unis est élevée, et même en progression au cours des vingt dernières années. La prévalence de ce syndrome a pu être rétrospectivement évaluée à l'aide de critères récents (NCEP-ATP III) à 29% au sein de l'échantillon de 6436 sujets, représentatif de la population générale nord américaine, constitué entre 1988 et 1994 pour l'étude National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 3^{ème} édition (NHANES III), comparativement à 32% des 1677 individus d'un échantillon de même nature constitué entre 1999 et 2000 pour l'étude NHANES 1999-2000 (13, 36). Cette forte augmentation sur dix ans est principalement due à l'importante progression, de 27% à 33%, de la prévalence du syndrome métabolique chez les femmes sur cette période (36).

L'application des critères IDF retrouve une prévalence plus élevée, de 40% pour les hommes et 38% pour les femmes, au sein d'un échantillon constitué selon les mêmes méthodes de recrutement que le NHANES 1999-2000, recruté au cours des années 1999 à 2002 au sein du même bassin de population nord américain (13).

En Europe, le syndrome métabolique est également très fréquent, sa prévalence s'élevant à 20% des hommes et 32% des femmes selon les critères NCEP-ATP III. Ces résultats ont été obtenus à partir des données du projet MORGAM (MOnica, Risk, Genetics, Arcgiving and Monograph) basé sur les cohortes MONICA (Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease) menées par l'OMS (37). Les prévalences

retrouvées présentent des différences statistiquement significatives en fonction des pays, indépendamment des différences d'âge et de genre. Contrairement à ce qui est observé aux États-Unis, l'application des critères IDF à la population européenne exclut 30% des sujets, considérés comme présentant un syndrome métabolique selon les critères NCEP-ATP III, excluant majoritairement des hommes, avec une prévalence du syndrome métabolique retrouvée à 10% au sein de la population masculine et à 29% au sein de la population féminine.

En France, la prévalence du syndrome métabolique avait été évaluée à 15% chez les hommes et 10% chez les femmes selon la définition NCEP-ATP III, ainsi qu'à 21% pour les hommes et 17% pour les femmes selon la définition de l'IDF au sein du même échantillon âgé de 20 à 74 ans, constitué de 19 126 hommes et 19 874 femmes issus de la population générale ayant bénéficié d'une évaluation dans un Institut inter-Régional pour la Santé (IRSA) en 1999 (12). Des prévalences similaires sont retrouvées avec la définition NCEP-ATP III au cours de l'étude MONICA réalisée sur un échantillon de sujets âgés de 35 à 65 ans issus de la population générale recrutés à Lille, Strasbourg et Toulouse (11).

SYNDROME MÉTABOLIQUE ET MALADIES PSYCHIATRIQUES

D) TROUBLE DÉPRESSIF UNIPOLAIRE, SYNDROME MÉTABOLIQUE ET PERTURBATIONS MÉTABOLIQUES

Une étude récente attribue à la dépression unipolaire 38% du poids socio-économique que représentent les patients souffrant de dépression aux États-Unis, laissant alors apparaître que la majorité des coûts directs et indirects sont portés par les comorbidités (38). Parmi celles-ci, l'association de désordres métaboliques avec les troubles de l'humeur est fréquemment retrouvée (39). Il paraît donc important de s'intéresser à l'association entre dépression unipolaire et syndrome métabolique.

I.1) Trouble dépressif et syndrome métabolique

L'étude de l'association entre dépression unipolaire et syndrome métabolique a fait l'objet d'une thèse récente sous la forme d'une revue de la littérature. Le sujet était "Étude des relations entre dépression majeure et syndrome métabolique. Quelles implications aujourd'hui sur le plan clinique et thérapeutique?" (40). Pour ce chapitre, nous reprendrons les principaux résultats de cette thèse.

I.1.1) Études transversales

La majorité des études transversales explorant ce sujet étaient réalisées en population générale. Le syndrome métabolique, et dans environ 50% des cas, la dépression (41), étant des pathologies d'évolution chronique, leurs prévalences augmentent avec l'âge des populations étudiées, nécessitant ainsi la prise en compte de cette variable dans la restitution des résultats concernant leur co-occurrence clinique.

Dans l'étude française SYMFONIE (42), il était retrouvé une surreprésentation significative de la dépression chez les patients souffrant de syndrome métabolique. Parmi les 1 016 697

sujets âgés de 18 à 80 ans volontaires pour un bilan au Centre d'Investigation Préventive et Clinique de Paris, ceux souffrant de syndrome métabolique (critères NCEP-ATP III) étaient en effet significativement plus souvent atteints de syndrome dépressif défini par un seuil supérieur à 6 à la forme abrégée du questionnaire d'auto-évaluation de la symptomatologie dépressive (QD2-A; 13 % chez les hommes et 8,8 % chez les femmes) que ceux qui n'en souffraient pas (10,1 % chez les hommes et 5,8 % chez les femmes).

La recherche de cette association au sein de populations d'individus plus jeunes conduisait à des résultats plutôt négatifs.

Une étude épidémiologique transversale réalisée à partir d'un échantillon de 5698 individus finlandais, tous âgés de 31 ans du fait de leur appartenance à la même cohorte de naissance, ne retrouvait, en effet, aucune association entre le syndrome métabolique défini selon les critères NCEP-ATP III et la dépression, diagnostiquée par un score supérieur à 1,75 à la *check-list* des symptômes de Hopkins (HSCL-25) (43).

L'enquête américaine multicentrique "National Health And Nutrition Examination Survey III" (Étude "NHANES III"), qui portait sur un échantillon de 3186 hommes et de 3003 femmes âgés de 28 ans en moyenne retrouvait, cependant, une association significative entre un épisode dépressif actuel ou passé et le syndrome métabolique défini selon les critères NCEP-ATP III, encore qu'uniquement chez les femmes, soulignant ainsi la nécessité de prendre en compte le genre dans l'étude de cette association (44).

L'évaluation de la comorbidité du syndrome métabolique et de la dépression au sein de populations cliniques, bien qu'intéressant de façon uniforme des populations âgées de cinquante ans en moyenne, rapportait des résultats clairement positifs. Une étude réalisée au sein d'un échantillon à risque métabolique élevé, puisque constitué de 1598 patients consultant au Centre de Prévention et de Détection de l'Athérosclérose de Lyon du fait de la présence d'au moins un facteur de risque cardio-vasculaire, confirmait cette association. Les sujets de cet échantillon répondant aux critères NCEP-ATP III du syndrome métabolique (64,0% chez les hommes et 57,3% chez les femmes) étaient significativement plus nombreux (22,5% chez les hommes et 38,6% chez les femmes) à souffrir concomitamment de dépression (définie par un score supérieur ou égal à 8 à l'auto-questionnaire HADS-Dépression) que les autres (15,5% chez les hommes et 23,3% chez les femmes) (45). Ici encore, l'association entre la dépression et le syndrome métabolique, bien que significative dans les deux sexes, était considérée par les auteurs comme plus importante chez les femmes (OR=2,3)

que chez les hommes (OR=1,6) (45).

Réciproquement, réalisés au sein de populations cliniques cette fois-ci psychiatriques, quelques travaux faisaient également état de résultats en faveur de cette comorbidité.

L'analyse transversale d'un échantillon de 121 patients ambulatoires finlandais qui avaient été inclus six ans plus tôt dans une cohorte (Étude "Kuopio Depression" ("KUDEP")) du fait d'un diagnostic de dépression selon les critères du DSM-III-R, retrouvait une surreprésentation des cas de dépression actuelle (25%) chez les patients qui répondaient aux critères de syndrome métabolique par comparaison à ceux sans (10%) (46).

L'association clinique du syndrome métabolique et de la dépression semble, au vu des travaux ici synthétisés, pouvoir s'observer de façon significative en population clinique, et, à la condition d'une prise en considération de l'âge et du genre, de façon similaire en population générale.

Une étude méta-analytique, qui rassemblait 5531 patients âgés de 47 ans en moyenne et issus de 18 études transversales menées en population générale, a d'ailleurs récemment confirmé l'association du syndrome métabolique et de la dépression caractérisée selon le DSM; les sujets souffrant de cette dernière étant 23,8% à présenter un syndrome métabolique contre 16,7% pour les non-déprimés (47). Cette méta-analyse était, de plus, en adéquation avec les résultats d'un travail similaire qui incluait aussi des études définissant la dépression de façon plus large, par le biais notamment de seuil de scores à différentes échelles cliniques (48).

Il était alors retrouvé que les sujets souffrant de syndrome métabolique avaient 1,27 fois plus de risque de souffrir de dépression que ceux qui n'en souffraient pas, et que souffrir de dépression donnait lieu à un risque multiplié par 1,34 d'être atteint d'un syndrome métabolique.

Les auteurs de ces méta-analyses insistaient, de plus, sur l'hétérogénéité des prévalences de chacun de ces troubles retrouvés en fonction du genre et de l'âge au sein des populations étudiées, mais aussi du paradigme expérimental et des méthodes de mesure employées dans les études considérées.

I.1.2) Études longitudinales

Un certain nombre de travaux longitudinaux ont tenté de caractériser l'association entre dépression unipolaire et syndrome métabolique, en émettant l'hypothèse que la dépression pourrait être un facteur de risque du syndrome métabolique.

Une première étude de suivi d'une durée de trois ans, réalisée à partir d'un échantillon constitué uniquement de femmes finlandaises ayant atteint la ménopause (âge moyen de 50 ans à l'issue du suivi), retrouvait chez ces dernières un risque significativement plus élevé de survenue de syndrome métabolique en cas de dépression caractérisée par un score à l'Inventaire de Dépression de Beck supérieur à 10 à l'inclusion (49).

Ce résultat a ensuite été répliqué dans une étude américaine basée sur un échantillon de 429 femmes américaines (45 ans en moyenne à l'inclusion) qui retrouvait ce risque significatif (OR=1,8) après 7 ans de suivi pour celles ayant reçu un diagnostic de dépression à l'inclusion (50).

Une étude de suivi réalisée à partir d'un échantillon constitué de 294 femmes et cette fois de 194 hommes (âgés de 40 ans en moyenne à l'inclusion) issus de la population générale finlandaise retrouvait, pour les femmes seulement, que souffrir de dépression ou de symptômes dépressifs à l'inclusion entraînait un risque significativement plus important (OR=2,5) de présenter un syndrome métabolique selon les critères NCEP-ATP III au terme des sept ans de suivi (51).

Il semble donc, au vu de la concordance de ces résultats, que souffrir de dépression exposerait de façon significative au risque de survenue de syndrome métabolique, bien que, comme le confirmait la méta-analyse de Pan (48), ce risque pourrait n'être significatif que chez les femmes (OR=1,7).

I.2) Trouble dépressif unipolaire et perturbations métaboliques

La dépression caractérisée pourrait ne pas exposer équitablement à la survenue de toutes les dimensions du syndrome métabolique. En effet, la plupart des études épidémiologiques descriptives rapportent des résultats mitigés.

Ainsi, dans Kinder et al (44), les femmes souffrant de dépression présentaient un risque significativement augmenté d'hypertension artérielle (OR=2,26) et d'hypertriglycémie (OR=1,89) comparées aux femmes sans dépression. Chez l'homme, la dépression semblait exposer plus favorablement au risque d'être atteint d'une hypertriglycémie et d'une hyperglycémie / intolérance au glucose, sans que ces résultats ne soient statistiquement significatifs.

Herva et al (43) retrouvaient une association significative mais inverse entre l'hypertension artérielle et la dépression unipolaire (OR=0,80), suggérant un effet protecteur de la dépression sur le risque d'hypertension artérielle.

L'étude longitudinale de Vanhala et al (51) mettaient en évidence que, après sept ans de suivi, les femmes présentant une dépression à l'inclusion avaient une prévalence significativement supérieure d'abaissement du HDL-c comparées aux femmes sans dépression (respectivement 39,6% vs 14,2%). Il n'était pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes concernant les autres critères du syndrome métabolique.

Plus récemment, les résultats de l'étude de Marijnissen et al (52) suggèrent une association significative entre la dépression et l'obésité abdominale pour les deux sexes. Pour les hommes, la dépression était aussi associée à l'hypertriglycémie et l'abaissement du HDL-c.

On peut remarquer qu'il existe une forte hétérogénéité dans les données synthétisées ici.

Les études méta-analytiques réalisées sur ce sujet rapportaient également des résultats variables.

Une méta-analyse étudia la relation longitudinale entre dépression et syndrome métabolique.

Les auteurs retrouvaient que la dépression, indépendamment de l'âge et du sexe, était significativement associée au risque de développer une obésité (IMC supérieur ou égal à 30) au fil du temps, mais pas à la surcharge pondérale (IMC 25-29,99) (53).

Pan et al (48) retrouvaient eux un risque significativement augmenté d'obésité abdominale (OR=1,31) et d'hypertriglycéridémie (OR=1,28) associé à la dépression unipolaire.

Enfin, une méta-analyse récente synthétisait les résultats de quatre études comparant le risque de perturbation métabolique entre des patients avec dépression et des sujets sains. Après ajustement sur le sexe et l'âge, les auteurs retrouvaient que les patients souffrant de dépression étaient associés à un risque significativement augmenté d'hyperglycémie à jeun (OR=1,33) et d'hypertriglycéridémie (OR=1,17) comparés aux sujets sains. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant les autres critères du syndrome métabolique (47).

Dans une étude méta-analytique incluant 33 articles, le risque de diabète associé à la dépression était évalué. Les auteurs retrouvaient que le risque de développer un diabète était significativement augmenté chez les patients souffrant de dépression comparés à la population générale (RR=1,41) (54).

L'ensemble de ces données suggère que la dépression serait associée à un risque accru d'obésité, d'hyperglycémie à jeun et d'hypertriglycéridémie. Du fait du caractère transversal de la majorité des études retrouvées, un lien de causalité entre ces troubles était difficilement réalisable.

II) TROUBLE BIPOLAIRE, SYNDROME MÉTABOLIQUE ET PERTURBATIONS MÉTABOLIQUES

L'intérêt de l'étude de l'association entre trouble bipolaire et syndrome métabolique se justifie car cette comorbidité expliquerait en grande partie le risque accru de mortalité cardiovasculaire dans cette population; En effet, ce risque serait augmenté de 35 à 250% chez les

patients souffrant de trouble bipolaire comparés à la population générale (55).

II.1) Trouble bipolaire et syndrome métabolique

II.1.1) Études transversales

Les travaux épidémiologiques descriptifs visant à détecter et parfois quantifier l'association clinique du syndrome métabolique et du trouble bipolaire sont caractérisés par l'hétérogénéité de leurs résultats, due notamment à la sélection des populations étudiées (56).

La totalité des études transversales identifiées lors de notre travail bibliographique a exploré cette comorbidité dans le cadre d'études en population générale.

La première étude monocentrique, réalisée aux États-Unis en 2005, rapportait une prévalence du syndrome métabolique (selon les critères NCEP-ATP III) de 30 % dans un groupe de 171 patients avec trouble bipolaire (57) avec une moyenne d'âge de 46,9 ans (+/- 16,5 ans). Après ajustement sur l'âge et le genre, ce taux n'était pas significativement plus élevé en comparaison avec la prévalence rapportée de la population générale des États-Unis entre 1999 et 2000 (23,7 % selon la NHANES).

En 2008, une étude de cohorte naturalistique réalisée aux États-Unis évaluait la prévalence du syndrome métabolique chez 74 patients souffrant de trouble bipolaire de moyenne d'âge de 44,4 ans (+/- 16,4 ans). Selon les critères NCEP-ATP III, 43,2% des patients présentaient un syndrome métabolique (58). Ce taux était significativement plus élevé que dans la population générale (23,7% selon la NHANES). Les auteurs mettaient en avant que tous les patients de leur étude étaient traités par antipsychotiques, ce qui pouvait participer à une prévalence plus importante que dans l'étude de 2005.

Cependant, toujours aux États-Unis, dans une étude rétrospective concernant 60 patients bipolaires d'âge moyen 46,3 ans (+/- 15 ans), Fiederowisc et al (59) rapportaient des résultats concordants avec ceux de Correll et al (58). En effet ils retrouvaient une prévalence du syndrome métabolique (critères NCEP-ATP III) de 50% contre 27,3% selon la NHANES 1999-2000 après ajustement sur l'âge et le sexe, significativement plus élevée dans le groupe bipolaire.

Ces résultats en faveur d'une association transversale significative étaient retrouvés dans des populations européennes.

Dans l'étude transversale multicentrique espagnole "General Health Status in Bipolar Disorder", il était retrouvé une prévalence du syndrome métabolique (critères NCEP ATP III) de 22,4 % dans un échantillon de 194 adultes souffrant de trouble bipolaire (critères ICD 10) (60). Comparée à la prévalence rapportée à 14,2% pour la population générale espagnole en 2006 (61), une différence statistiquement significative était retrouvée. Par ailleurs, il ressort de cette étude que les patients présentant un syndrome métabolique étaient significativement plus âgés que ceux sans syndrome métabolique (moyenne d'âge respectivement de 52 ans contre 44 ans) cependant ce facteur n'était pas retrouvé après régression logistique. La seule variable significativement associée à la présence d'un syndrome métabolique chez les patients souffrant de trouble bipolaire après régression logistique était l'IMC (en moyenne 31,3 contre 26,6 chez les patients sans syndrome métabolique ; OR= 1,319 ; IC 95%= 1,172- 1,485), cette variable étant particulièrement retrouvée parmi les patientes souffrant de trouble bipolaire et de syndrome métabolique (63 % versus 43 % d'hommes) (60).

Une étude italienne transversale monocentrique concernant un échantillon de 99 patients souffrant de trouble bipolaire (critères DSM IV) rapportait une prévalence du syndrome métabolique significativement plus élevée comparée à la population générale (62): respectivement 25,3 % contre 16 % selon les critères NCEP ATP III (63) et 30 % contre 17,8 % selon les critères IDF (64). De nouveau, l'obésité était statistiquement significativement associée à la présence d'un syndrome métabolique chez les patients souffrant de trouble bipolaire (52 % contre 12,7 % chez les patients sans syndrome métabolique), mais aussi l'âge après régression logistique: les patients avec un syndrome métabolique étaient significativement plus âgés que ceux sans (respectivement 58,2 ans +/- 14,3 ans contre 50,1 ans +/- 13,7 ans).

Ces résultats en faveur d'une association transversale significative ont été répliqués dans différents pays européens, comme dans un échantillon de 112 patients souffrant de trouble bipolaire de 42 à 58 ans en Belgique (65) ou encore en Espagne dans un échantillon de 178 patients souffrant de trouble bipolaire d'âge moyen de 50 ans (66).

Cette dernière étude apporte des précisions concernant l'association entre âge et syndrome métabolique chez les patients souffrant de trouble bipolaire: la prévalence du syndrome métabolique était significativement augmentée pour les patients situés dans la tranche d'âge 30-40 ans (10 % versus 3 % dans la population générale comparable en âge) et 40-50 ans

(25% versus 9 %). Il n'existait pas de différence significative pour les patients de moins de 30 ans et âgés de 50 à 60 ans, avec des prévalences similaires à la population générale à partir de 60 ans. De nouveau, l'obésité était plus souvent retrouvée chez les femmes que chez les hommes (respectivement 43 % contre 22 %) (66).

Enfin en Belgique en 2008, une seconde étude monocentrique transversale rapportait une prévalence du syndrome métabolique de 16,5 % (critères ATP III) et 30 % (critères IDF) dans un échantillon de 60 patients souffrant de trouble bipolaire (67), soit deux fois plus élevée par rapport à celle de la population générale belge du même âge (68). En plus de l'âge et de l'obésité, toujours significativement plus fréquente chez les femmes (41,4%) que chez les hommes (15,4%), les auteurs mettaient en évidence que la prise d'un traitement antipsychotique de seconde génération était significativement associée à la présence du syndrome métabolique dans l'échantillon de patients souffrant de trouble bipolaire (7 patients sur 10 selon les critères ATP III; différence non significative selon les critères IDF).

Plus récemment, une étude transversale monocentrique a été réalisée en 2009 à Taiwan sur un échantillon de 117 patients souffrant de trouble bipolaire (critères DSM IV) traités par thyromorégulateurs et/ou antipsychotiques. Il était rapporté une prévalence du syndrome métabolique de 33,9 % (selon les critères IDF) (69), significativement supérieure aux prévalences retrouvées dans un échantillon issu de la population générale (20,4 % chez les hommes, 15,3 % chez les femmes) (70). Il est intéressant de voir que l'échantillon de patients était en moyenne significativement plus jeune que l'échantillon issu de la population générale (respectivement 34,1 ans +/- 10,7 ans et 44,7 ans +/- 15 ans).

Ce résultat est en accord avec ceux de Sicras et al (66) suggérant une association significative entre trouble bipolaire et syndrome métabolique entre 30 et 50 ans. Les auteurs rapportaient par ailleurs plus de perturbations métaboliques (hypertriglycémie 42 % contre 16,4 %; obésité 69,7 % contre 50 %) chez les patients co-traités par antipsychotiques de seconde génération sans pour autant constater une différence significative sur la prévalence du syndrome métabolique. Enfin, contrairement aux études précédentes, les hommes souffrant de trouble bipolaire présentaient plus fréquemment que les femmes des taux élevés de LDL-c (101,6 mg/dL contre 89,7 mg/dL), des taux abaissés d'HDL-c (42 mg/dL contre 48,7 mg/dL) et de l'hypertension artérielle systolique (69).

En France, Godin et al (71) retrouvaient dans leur cohorte de 654 patients souffrant de trouble bipolaire (critères DSM IV) une prévalence de 18,5% du syndrome métabolique (critères NCEP ATP III). Une analyse multivariée mettait en avant que les hommes étaient deux fois plus à risque que les femmes de présenter un syndrome métabolique (OR=1,9). Les auteurs rapportaient un risque 3,5 fois plus important de syndrome métabolique chez les individus les plus âgés comparés à ceux ayant moins de 35 ans (OR=3,5).

L'association clinique du syndrome métabolique et du trouble bipolaire, au vu des travaux ici synthétisés, s'observe donc de façon significative, à la condition d'une prise en compte de l'âge.

Une étude méta-analytique, rassemblant 6983 patients âgés de 43 ans en moyenne et issus de 37 études transversales menées en population générale, a récemment confirmé l'association significative du syndrome métabolique et du trouble bipolaire, les sujets souffrant de ce trouble ayant un risque doublé (OR=1,98 ;IC95%= 1,74-2,25) de présenter un syndrome métabolique comparés à ceux n'en souffrant pas (56). Les auteurs insistaient sur l'hétérogénéité des prévalences du syndrome métabolique en fonction de l'âge, des traitements suivis (notamment les antipsychotiques de seconde génération) et du lieu de réalisation des études au sein des populations étudiées, mais aussi du paradigme expérimental et des méthodes de mesure employées dans les études considérées.

II.1.2) Études longitudinales

La plupart des données concernant le lien entre trouble bipolaire et syndrome métabolique viennent d'études transversales.

À notre connaissance, il n'existe à ce jour aucune étude longitudinale dans la littérature évaluant le lien entre trouble bipolaire et syndrome métabolique.

Nous pouvons cependant citer plusieurs résultats issus d'études longitudinales ayant évalué l'incidence et la mortalité en lien avec des maladies cardio-vasculaires dans le trouble bipolaire.

Une première étude de cohorte d'une durée de six ans, réalisée à partir d'un échantillon de 6422 individus Taïwanais dont 1429 souffrant de trouble bipolaire, ne retrouvait pas de risque accru d'infarctus du myocarde chez ces patients, comparés au groupe contrôle (72). Cependant ces résultats étaient à prendre avec prudence du fait d'une faible puissance de l'étude.

Cette étude a ensuite été répliquée par une équipe canadienne avec une durée de suivi de quatre ans, réalisée à partir d'un échantillon de 11998 sujets dont la moitié souffraient de trouble bipolaire. Les auteurs rapportaient alors un risque significativement augmenté (OR= 1,66) de réadmission à l'hôpital pour un trouble cardio-vasculaire (selon les critères ICD 10 I10-I52) comparé au groupe contrôle représentatif de la population générale (73).

Enfin, dans une étude de cohorte nationale suédoise suivant plus de six millions d'adultes dont 6618 individus souffrant de trouble bipolaire, les auteurs montraient que souffrir de trouble bipolaire à l'inclusion entraînait un risque plus important de décéder d'une cause cardio-vasculaire (Hazard Ratio (HR)=2,14 pour les femmes ; HR=1,73 pour les hommes), de diabète sucré (HR=3,39 pour les femmes ; HR=2,39 pour les hommes), de cardiopathie ischémique (HR=2,04 pour les femmes ; HR=1,79 pour les hommes) et d'accident vasculaire cérébral pour les femmes (HR=2,51) selon les critères ICD 10 au terme de sept ans de suivi (74).

Il semble donc, au vu de ces résultats, que souffrir de trouble bipolaire exposerait de façon significative au risque de survenue de maladies cardio-vasculaires.

II.2) Trouble bipolaire et perturbations métaboliques

Selon l'étude de Fiederowisc et al (59), il était retrouvé que les patients souffrant de trouble bipolaire présentaient des prévalences significativement supérieures à celles retrouvées en population générale pour l'ensemble des critères du syndrome métabolique, après ajustement sur l'âge. Ainsi la prévalence de l'obésité abdominale était de 48% pour les patients souffrant de trouble bipolaire contre 32,4% en population générale (NHANES 2005-2006) (75). 48% des patients souffraient d'hypertriglycémie contre 32% en population générale (NHANES 1999-2000) (75), 30% présentaient une hyperglycémie à jeun contre 12,5% (NHANES 1999-2000), 68% avaient de l'hypertension artérielle contre 38,6% en population générale (NHANES 1999-2000). Seule la prévalence du critère HDL-c était significativement

inférieure chez les patients souffrant de trouble bipolaire comparés à la population générale (respectivement 27% versus 40,8%) (NHANES 1999-2000).

Des résultats similaires étaient retrouvés dans l'étude de Sicras et al (66). Les auteurs ont ici rapporté que, comparés au groupe contrôle et après ajustement sur l'âge, les patients souffrant de trouble bipolaire avaient un risque significativement supérieur de souffrir d'obésité abdominale (OR=1,83), d'hypertriglycémie (OR= 2,09), de présenter un abaissement du HDL-c (OR=2,77), d'avoir un IMC >28,8kg/m² (OR=2,05). Il n'était pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes concernant la prévalence de l'hypertension artérielle. Concernant l'hyperglycémie à jeun les auteurs trouvaient une tendance à l'association avec le trouble bipolaire, statistiquement non significative.

Dans une étude transversale précédente, Fagiolini et al (57) mettaient en évidence des prévalences élevées des critères du syndrome métabolique mais sans retrouver de différence significative par rapport aux données en population générale issues de la NHANES 1999-2000.

Une méta-analyse récente (56) concernant 81 articles, retrouvait des prévalences similaires aux données précédentes: selon les critères ATP III, 48,7% des patients souffrant de trouble bipolaire présentaient une obésité abdominale, 11,4% présentaient une hyperglycémie à jeun, 39,3% présentaient une hypertriglycémie, 42,1% présentaient un abaissement du HDL-c et 47,1% présentaient une hypertension artérielle.

Dans une revue de la littérature récente (76), les auteurs rapportaient que les patients souffrant de trouble bipolaire présentaient un risque 1,2 à 1,5 fois plus important d'être obèse que dans la population générale. Le risque de diabète était deux à trois fois supérieur comparé à celui en population générale. La prévalence de maladie cardio-vasculaire (dont l'hypertension artérielle) était deux à trois fois supérieure par rapport à la population générale. Cette différence était particulièrement remarquable chez les adultes jeunes.

Une revue et méta-analyse précédente retrouvait également un risque légèrement accru de diabète pour les patients souffrant de trouble bipolaire (RR=1,10). Cependant le trouble bipolaire était associé à une diminution du risque d'hypertension artérielle (RR=0,94) (77).

Enfin, dans une revue de la littérature récente, les auteurs rapportaient que les individus souffrant de trouble bipolaire avaient des prévalences d'hypertriglycémie et d'hyperglycémie à jeun significativement supérieures comparées à celles de sujets contrôles sains. La prévalence d'anomalies du HDL-c était comparable entre les patients souffrant de trouble bipolaire et les données en population générale. Concernant l'obésité abdominale et l'hypertension artérielle, les données étaient hétérogènes (78).

L'ensemble des données synthétisées ici, suggérerait une association entre le trouble bipolaire et l'obésité abdominale, l'hypertriglycémie et les anomalies du métabolisme glucidique.

Pour les autres critères du syndrome métabolique, les données étaient contradictoires.

Ces associations paraissaient complexes, à la fois en lien avec une mauvaise hygiène de vie et la prise de traitements psychotropes. Une revue de la littérature avait cependant suggéré une association, indépendamment de prise médicamenteuse, entre le trouble bipolaire l'insulino-résistance, l'hyperglycémie à jeun et le développement de diabète de type 2 (79).

Là encore, des études incluant des patients souffrant de trouble bipolaire naïfs de traitement et avec une méthodologie longitudinale seront nécessaires pour définir la nature des associations rapportées dans les études transversales.

III) SCHIZOPHRÉNIE, SYNDROME MÉTABOLIQUE ET PERTURBATIONS MÉTABOLIQUES

Les patients souffrant de schizophrénie ont 1,8 fois plus de risque que la population générale de mourir d'une maladie cardio-vasculaire. Le syndrome métabolique participerait à ce phénomène (80). Il est donc important d'étudier la comorbidité de ces deux troubles.

III.1) Schizophrénie et syndrome métabolique

III.1.1) Études transversales

Les travaux épidémiologiques descriptifs visant à détecter et parfois quantifier l'association clinique du syndrome métabolique et de la schizophrénie sont caractérisés par l'hétérogénéité de leurs résultats, due notamment à la sélection des populations étudiés (81).

En 2005, la prévalence du syndrome métabolique dans un échantillon de 689 patients souffrant de schizophrénie issu de l'étude CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) a été mesurée. La moyenne d'âge était de 40 ans. La prévalence du syndrome métabolique était de 40,9% selon les critères NCEP ATP III et 42,7% selon les critères AHA. La prévalence était significativement plus élevée chez les femmes que chez les hommes (respectivement 51,6 % contre 36 % selon les critères NCEP ATP III ; 54,2 % contre 36,6 % selon les critères AHA). Comparés aux données en population générale aux États-Unis issues de la NHANES III (10) et après ajustement sur l'âge et le sexe, les individus de l'étude CATIE présentaient une prévalence du syndrome métabolique significativement augmentée. Pour les hommes, la prévalence était de 36 % versus 19,7 %. Pour les femmes, la prévalence était de 51,6 % versus 25,1%. Cette différence significative était retrouvée dans les deux sexes pour tous les âges entre 20 et 70 ans à l'exception de la tranche d'âge 50 à 59 ans. Après régression logistique avec ajustement sur l'âge, le sexe, l'IMC et l'ethnie, les auteurs rapportaient un risque significativement augmenté d'avoir un syndrome métabolique chez les patients schizophrènes comparé à la population générale (OR=1,8 pour les hommes ; OR=2,3 pour les femmes) (82). L'association entre sexe féminin et syndrome métabolique chez les patients avec schizophrénie a été retrouvée par la suite dans plusieurs études (83, 84).

Auparavant en 2004 une étude canadienne, incluant 240 patients avec schizophrénie (critères DSM IV) de 43 ans en moyenne, retrouvait aussi une prévalence du syndrome métabolique (critères NCEP ATP III) significativement augmentée comparée aux données en population générale après ajustement sur l'âge (7020 sujets issues de la Canadian Heart Health Survey 1986-1990) : 42,6 % contre 24 % pour les hommes et 48,5 % contre 23 % pour les femmes (85).

Saari et al (86), dans une cohorte finlandaise âgée de 30 à 32 ans incluant 31 patients schizophrènes (critères DSM III-R) et 5455 sujets contrôles, rapportaient également une prévalence du syndrome métabolique (critères NCEP ATP III) significativement augmentée dans le groupe patient (19% contre 6%). Ces auteurs estimaient que le risque de syndrome métabolique était 3,7 fois plus important pour les patients souffrant de schizophrénie comparé à celui en population générale.

Par ailleurs, une étude de cohorte rétrospective espagnole incluant 1120 patients schizophrènes (critères DSM IV) âgés en moyenne de 47 ans, avait mis en évidence une prévalence significativement augmentée de syndrome métabolique chez les patients schizophrènes présentant un à deux symptômes négatifs (selon la PANSS) comparés aux patients sans symptômes négatifs (respectivement 43,9% contre 34,9%) (87).

À notre connaissance il n'existe pas d'autre étude ayant rapporté cette association.

Récemment, dans l'étude de cohorte française FACE-SZ multicentrique incluant 240 patients avec schizophrénie (critères DSM IV-TR) d'âge moyen 31 ans, il était rapporté une prévalence du syndrome métabolique (critères IDF) de 24,2%. Ce taux était deux fois supérieur aux données issues de la population générale comparable (prévalence de 10%) (42). Dans cette étude, les patients souffrant de schizophrénie présentant un syndrome métabolique étaient significativement plus âgés (en moyenne 35 ans contre 30 ans), malades depuis plus longtemps (durée de la maladie moyenne de 14,5 ans contre 8,5 ans) et avaient un IMC significativement augmenté (en moyenne 31,6 kg/m² versus 25,4 kg/m²) comparés aux patients sans syndrome métabolique (88).

Des résultats similaires étaient retrouvés dans une étude incluant 100 patients en ambulatoire âgés de 34 ans en moyenne (89).

De Hert et al (90), dans une étude incluant 415 patients (critères DSM IV) avaient également

retrouvé des prévalences du syndrome métabolique augmentées en fonction de la durée de la maladie:

- moins d'un an et demi de schizophrénie: 17 % (critères NCEP ATP III et IDF) de syndrome métabolique
- moins de dix ans de schizophrénie: 21 % (critères NCEP ATP III) à 28,5 % (critères IDF)
- entre dix et vingt ans: 34,9 % (critères NCEP ATP III) à 42,4 % (critères IDF)
- plus de vingt ans: 36,7 % (critères NCEP ATP III) à 49,4 % (critères IDF)

L'augmentation de la prévalence du syndrome métabolique en fonction de l'âge pour les patients était similaire à celle retrouvée en population générale.

La durée de la maladie pourrait donc avoir une influence indépendante de l'avancée en âge comme cela était suggérée dans l'étude de Godin et al (88).

Cependant une étude anglaise a été réalisée en 2015 incluant 308 patients psychotiques (critères ICD 10) de 43 ans en moyenne avec une durée moyenne de la maladie de 15 ans. La prévalence du syndrome métabolique était plus élevée dans cet échantillon de patients comparée aux données en population générale (56,8 % contre 34 % selon les critères IDF). Les auteurs ne retrouvaient pas de différence significative dans la durée de la maladie entre les patients présentant un syndrome métabolique et les patients sans (91).

Cette importante prévalence du syndrome métabolique chez les patients souffrant de schizophrénie pourrait s'expliquer par l'influence de la durée de la maladie, ainsi que de l'âge comme dans la population générale. Par ailleurs plusieurs auteurs suggéraient que la prise d'antipsychotiques augmenterait cette comorbidité (83, 92).

De ce fait, des études ont comparé la prévalence du syndrome métabolique chez les schizophrènes en début de maladie aux données chez des sujets sains. Les résultats sont hétérogènes.

Dans l'étude EUFEST (European First-Episode Schizophrenia Trial) incluant 498 patients en premier épisode psychotique (critères DSM IV), âgés en moyenne de 25 ans, il était retrouvé une prévalence du syndrome métabolique de 6% (critères IDF). La prévalence dans le groupe de patients naïfs de traitement était similaire à celle du groupe exposé aux antipsychotiques

moins de deux semaines dans l'année (respectivement 5,7% et 6,1%) (93). Il n'était pas retrouvé de différence significative avec les données en population générale allemande après ajustement sur l'âge (7,5%) (94).

Des résultats similaires avaient été retrouvés dans une étude américaine incluant 56 patients (critères DSM IV) dont la durée de la maladie ne dépassait pas cinq ans. La moyenne d'âge était de 22 ans. Dans cet échantillon, en moyenne la maladie avait débuté depuis vingt neuf semaines, et la durée des traitements était en moyenne de trois semaines. Comparés à 145 sujets sains (après ajustement sur l'âge, le sexe et l'ethnie) issus de la base de données NHANES 2005-2006, la prévalence du syndrome métabolique n'était pas significativement augmentée dans le groupe de patients avec schizophrénie: respectivement 16,6% versus 19,6% (95). De même, les auteurs calculaient le risque à 10 ans de développer une maladie coronarienne. Là encore, ils ne trouvaient pas de différence statistiquement significative entre ces jeunes patients et le groupe contrôle (respectivement 1% versus 0%).

Récemment, Enez Darcin et al rapportaient des résultats en contradiction avec les données précédentes. Dans une étude incluant 102 patients avec schizophrénie (critères DSM IV) dont 40 naïfs de traitement et 62 sans traitement (depuis huit semaines si le traitement était oral ou depuis 12 semaines si le traitement était sous forme injectable retard), 64 frères et sœurs et 70 sujets contrôles. La moyenne d'âge était de 34 ans, comparable pour chaque groupe. La durée de la maladie était en moyenne 1,7 ans pour les patients naïfs de traitement et de 3,7 ans pour les patients sans traitement (pas de différence statistiquement significative). Les résultats sont présentés sous forme de tableau ci dessous :

	Schizophrènes naïfs De traitement (n=40)	Schizophrènes Sans traitement (n=62)	Fratrie (n=64)	Contrôles (n=70)	p
>3 critères					
ATP III	12 (29,3%)	17 (27,9%)	11 (17,2%)	4 (5,7%)	0,003
ATP III A	13 (31,7%)	17 (27,9%)	11 (17,2%)	4 (5,7%)	0,001
IDF	16 (39,0%)	19 (31,1%)	22 (34,4%)	4 (5,7%)	< 0,001

Il existait une différence de prévalence du syndrome métabolique statistiquement significative uniquement entre les patients souffrant de schizophrénie (sans distinction de groupe) et le groupe contrôle (96).

Ces résultats, différents des études précédentes, pourraient s'expliquer par l'influence de l'âge. En effet, la moyenne d'âge dans cet échantillon était plus élevée (34 ans contre 25 et 22 ans) et

les auteurs rapportaient que les patients présentant un syndrome métabolique étaient significativement plus âgés que les patients sans.

Toutefois, une étude comparait la prévalence du syndrome métabolique (critères IDF) entre 51 patients souffrant de schizophrénie (critères DSM IV) naïfs d'antipsychotiques et 51 sujets sains contrôles. L'âge moyen des participants était de 45 ans. La durée moyenne de la maladie était de 127 mois. Il n'était pas retrouvé de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant la prévalence du syndrome métabolique (3,9% pour les patients contre 7,8% pour les sujets contrôles). Cependant les patients avec schizophrénie avaient un IMC significativement supérieur au groupe contrôle (respectivement 19,4 kg/m² contre 22,7 kg/m² en moyenne) (97).

Ces résultats suggéreraient que l'âge et la durée de la maladie n'auraient pas d'influence sur la survenue de syndrome métabolique chez les patients souffrant de schizophrénie non traités par antipsychotiques.

L'association clinique du syndrome métabolique et de la schizophrénie semble, au vu des travaux ici synthétisés, pouvoir s'observer de façon significative à condition de prendre en compte la durée de la maladie et la prise de traitement antipsychotique. Encore une fois une grande hétérogénéité de résultats est rapportée.

Ainsi De Hert et al (76), dans une revue de la littérature, rapportaient des prévalences du syndrome métabolique chez des patients avec schizophrénie sous traitement antipsychotique allant de 19,4% à 68%. Les taux variaient en fonction de l'âge, du genre, de l'ethnie, du traitement antipsychotique, du pays. Cependant les prévalences étaient majoritairement deux à trois fois supérieures à celles en population générale (76, 98).

Une étude méta-analytique, rassemblant 185 606 patients issues de 136 études transversales dont 28 avec un groupe contrôle comparable en âge et en sexe (n= 3 898 739), a récemment confirmé que les patients avec schizophrénie traités par antipsychotiques et ayant eu plusieurs épisodes psychotiques sont plus à risque que les sujets de présenter un syndrome métabolique (OR= 2,35 ; IC 95%=1,68-3,29) (99).

Par ailleurs, ces patients avaient une prévalence du syndrome métabolique significativement supérieure à celles retrouvées chez les patients naïfs de traitement ou en premier épisode

psychotique (34,2% contre respectivement 10% et 15,9%) (99). Il n'était pas retrouvé de différence significative entre les patients naïfs de traitement et ceux en premier épisode psychotique. Des résultats similaires étaient rapportés dans une revue de la littérature de douze articles incluant 893 patients souffrant de schizophrénie en premier épisode psychotique et naïfs de traitement. En moyenne la prévalence était de 10,8% (100).

Une méta-analyse internationale comparait la prévalence du syndrome métabolique entre les patients avec schizophrénie chronique traités et ceux non traités ou en premier épisode psychotique.

Les résultats concordaient avec ceux rapportés par Vancampfort et al (99) (101). Les auteurs précisait que sur huit études comparant les perturbations métaboliques entre un groupe contrôle sain et des patients naïfs de traitement, cinq ne retrouvaient pas de différence significative.

L'ensemble de ces données suggère que le risque accru de développer un syndrome métabolique serait retrouvé après plusieurs épisodes psychotiques et principalement chez les patients souffrant de schizophrénie traités par antipsychotiques.

III.1.2) Études longitudinales

La majorité des données concernant le lien entre schizophrénie et syndrome métabolique viennent d'études transversales.

Il existe, à notre connaissance, principalement des études longitudinales évaluant la survenue de perturbations métaboliques chez des patients avec schizophrénie en premier épisode psychotique suite à la mise en place d'un traitement antipsychotique.

L'ensemble de ces données est regroupé dans la revue de la littérature de Foley et al (102). Il en ressortait deux informations principales:

- il n'était généralement pas retrouvé de différence concernant les anomalies métaboliques entre les patients en premier épisode non traités et les sujets sains contrôles.
- le risque cardio-vasculaire augmenterait dès la première exposition aux antipsychotiques.

Une étude longitudinale a évalué la prise de poids chez des patients avec schizophrénie en premier épisode psychotique naïfs de traitement après instauration d'un traitement antipsychotique. Ces patients étaient comparés à un groupe contrôle. Les auteurs ont suivi un groupe de sept patients ayant refusé la prise d'antipsychotiques. Après un an de suivi, il n'existait pas de différence significative dans la prise de poids entre ces sept patients et le groupe contrôle. Au contraire, les patients sous traitement présentaient une prise de poids ainsi qu'un IMC significativement plus élevés que le groupe contrôle (respectivement + 2,21 kg/m² +/-3,1 contre 0,37 kg/m² +/-1,6) (103).

Une étude de cohorte nationale suédoise, incluant six millions d'adultes dont 8277 individus souffrant de schizophrénie, a évalué la survenue de comorbidités et les causes de décès sur une durée de sept ans. Les auteurs rapportaient que les individus souffrant de schizophrénie décédaient plus tôt que le reste de la population: quinze ans avant pour les hommes et douze ans avant pour les femmes. La cause principale était une cardiopathie ischémique. Ainsi, le risque de mortalité par accident cardiaque ischémique était doublé chez les patients souffrant de schizophrénie (HR= 3,33 chez les femmes; HR= 2,20 chez les hommes) (104).

Il semble donc, au vu de ces résultats, que souffrir de schizophrénie exposerait à risque accru de survenue de maladies cardio-vasculaires.

III.2) Schizophrénie et perturbations métaboliques

Nous venons de voir que l'association entre la schizophrénie et le syndrome métabolique semble robuste.

Nous allons maintenant nous intéresser à l'association entre schizophrénie et anomalies clinico-biologiques constitutives du syndrome métabolique.

III.2.1) Patients souffrant de schizophrénie chronique sous traitement par antipsychotiques

En reprenant l'étude CATIE (82), il était retrouvé que les patients avec schizophrénie

traités par antipsychotiques présentait des prévalences d'hypertension artérielle, d'hypertriglycémie, d'anomalie du HDL-c et d'obésité abdominale significativement supérieures à celles de la population générale issue de l'étude NHANES 1999-2000 (pour les hommes: respectivement 47,2 % vs 31,1 % ; 50,7 % vs 32,1 % ; 48,9 % vs 31,9 % ; 35,5 % vs 24,8 % ; pour les femmes: respectivement 46,9 % vs 26,8 % ; 42,3 % vs 19,6 % ; 63,3 % vs 36,3 % ; 76,3 % vs 57 %).

Pour l'hyperglycémie à jeun, seules les femmes souffrant de schizophrénie présentaient une prévalence significativement supérieure à celle de la population générale (respectivement 27,1 % vs 11,2 %).

Des résultats similaires étaient récemment retrouvés dans une étude anglaise. L'ensemble des critères du syndrome métabolique était significativement plus fréquent que dans la population générale du Royaume-Uni du même âge (moyenne d'âge 43 ans) (91).

La méta-analyse de Vancampfort et al (99) confirmait les résultats précédents pour les patients souffrant de schizophrénie chronique sous traitement antipsychotique. Comparés à la population générale, ces patients avaient un risque significativement augmenté d'obésité abdominale (OR=4,43), d'hypertension artérielle (OR=1,36), d'abaissement du HDL-c (OR=2,35), d'hypertriglycémie (OR=2,73) et de diabète (OR=1,99).

Les auteurs précisait que, à l'exception de l'hypertension artérielle et du diabète, les patients ayant eu plusieurs épisodes psychotiques étaient plus à risque de présenter les critères du syndrome métabolique que les patients en premier épisode psychotique ou naïfs de traitement.

L'ensemble de ces données suggère donc que la schizophrénie exposerait aux anomalies constitutives du syndrome métabolique. Cependant il semblerait que la durée de la maladie et le traitement médicamenteux puissent interagir avec ces résultats.

III.2.2) Patients souffrant d'un premier épisode psychotique, ou naïfs de traitement antipsychotique

Dans l'étude EUFEST, les données métaboliques des patients avec schizophrénie en premier épisode psychotique naïfs de traitement étaient recueillies à l'inclusion. 58% de

l'échantillon avaient au moins un composant du syndrome métabolique: 28,5% avaient un abaissement du HDL-c, 24,2% de l'hypertension artérielle, 17,7% une hypertriglycéridémie, 8,2% une obésité abdominale et 7,3% une hyperglycémie à jeun.

À l'exception de l'hypertension artérielle et de l'obésité, ces données étaient comparables à celles de la population générale après ajustement sur l'âge (moyenne d'âge 25 ans) (93).

Une étude transversale comparait les prévalences des critères du syndrome métabolique entre 51 patients souffrant de schizophrénie nouvellement diagnostiqués naïfs de traitement et 50 sujets sains contrôles. La moyenne d'âge était de 29 ans. Ici, seule la prévalence du diabète était significativement supérieure pour les patients avec schizophrénie comparés au groupe contrôle (respectivement 16 % versus 0 %) (105).

Une étude transversale américaine similaire ne retrouvait aucune différence significative entre les patients et le groupe contrôle pour l'ensemble des critères du syndrome métabolique (95).

Dans l'étude d'Enez Darcin et al (96), les patients avec schizophrénie naïfs de traitement présentaient une prévalence significativement plus élevée d'abaissement du HDL-c et d'hypertension artérielle par rapport au sujets sains.

Enfin, l'étude transversale de Padmavati et al (97) retrouvait un IMC moyen significativement inférieur chez les 51 patients souffrant de schizophrénie chronique naïfs de traitement comparés aux 50 sujets sains (respectivement 19,4 kg/m² versus 22,7 kg/m²). Pour l'ensemble des paramètres du syndrome métabolique, les auteurs ne rapportaient pas de différence significative entre les deux groupes.

L'ensemble des données synthétisées ici, suggère que les patients souffrant de schizophrénie débutante ou naïfs de traitement antipsychotique auraient un risque légèrement accru de présenter un ou plusieurs critères du syndrome métabolique.

Une revue de la littérature rapportait que les patients avec schizophrénie seraient plus à risque de développer une résistance à l'insuline ainsi qu'une obésité abdominale, avec notamment une augmentation spécifique de la masse intra-abdominale de lipide (106).

La méta-analyse de Mitchell et al (101) rapportait les prévalences des critères du syndrome métabolique chez les patients en premier épisode psychotique et naïfs de traitement. Les auteurs retrouvaient respectivement une prévalence du diabète de 1,2 % et 2,1 %, une prévalence d'hyperglycémie à jeun de 8,7 % et 6,4 %, une prévalence d'obésité abdominale de 22 % et 26,6 %, une prévalence d'hypertriglycéridémie de 19,6 % et 16,9 %, une prévalence d'abaissement du HDL-c de 21,9 % et 20,4 % et une prévalence d'hypertension artérielle de 30,4 % et 24,3 %. Après ajustement sur l'âge, les taux de diabète et d'hyperglycémie à jeun étaient comparables à ceux en population générale. Pour ces deux groupes de patients, les prévalences des critères du syndrome métabolique étaient significativement inférieures à celles des patients souffrant de schizophrénie chronique sous traitement antipsychotique.

IV) RÉSUMÉ DU LIEN SYNDROME MÉTABOLIQUE ET MALADIES MENTALES SÉVÈRES

Il ressort de l'ensemble de la littérature que les patients souffrant de maladies mentales sévères (trouble dépressif unipolaire, trouble bipolaire de l'humeur, schizophrénie) seraient plus à risque de présenter un syndrome métabolique que la population générale. Cette comorbidité serait aussi plus précoce dans cette population de patient.

Par ailleurs, les critères du syndrome métabolique pris séparément, seraient tous significativement associés aux maladies mentales sévères. Cette association serait particulièrement notable pour l'obésité abdominale, l'hyperglycémie à jeun et le diabète.

Cependant, plusieurs études comparant des patients en début de maladie ou naïfs de traitement (notamment antipsychotiques) à des sujets sains ou à la population générale, retrouvaient une faible différence ou l'absence de différence concernant la prévalence du syndrome métabolique et de ses différents critères. L'étude de Padmavati et al (97) concernant des patients souffrant de schizophrénie chronique mais naïfs de traitement antipsychotique avait des résultats particulièrement remarquables.

L'ensemble de ces données suggère, qu'en plus de la maladie mentale, plusieurs facteurs pourraient contribuer à l'augmentation du syndrome métabolique et de ses conséquences cardio-vasculaires retrouvées chez les patients.

Facteurs de risques modifiables	Dépression		Trouble bipolaire		Schizophrénie	
	Prévalence (%)	Risque Relatif (RR)/ Odds Ratio (OR)	Prévalence (%)	Risque Relatif	Prévalence (%)	Risque Relatif
Obésité	30-57	1,3-1,8 (OR)	21-49	1-2	45-55	1,5-2
Tabagisme	>30	1-8 (RR)	54-68	2-3	50-80	2-3
Diabète	7-10	1,2-1,4 (RR)	8-17	1,5-2	10-15	2
Hypertension	22-53	0,6-1,2 (OR)	35-61	2-3	19-58	2-3
Dyslipidémie	22-40	1-1,3 (OR)	23-38	< 3	25-69	<5
Syndrome métabolique	19-28	1,2-1,9 (OR)	30-49	1,5-2	37-63	2-3

SYNDROME MÉTABOLIQUE ET PSYCHOTROPES

Le chapitre précédent était consacré à l'association entre le syndrome métabolique et le trouble dépressif unipolaire, le trouble bipolaire de l'humeur et la schizophrénie.

Pour l'ensemble de ces pathologies psychiatriques, il était retrouvé une association significative avec l'incidence d'un syndrome métabolique. Il ressortait des différentes méta-analyses que ces pathologies psychiatriques pouvaient être des facteurs de risque d'anomalies cliniques (obésité abdominale notamment) et de perturbations métaboliques (diabète type 2 notamment).

Cependant, la majorité des études précédentes concernaient des patients traités par psychotropes. Or, de nombreux auteurs signalaient une possible participation de ces traitements dans la survenue ou l'aggravation du profil métabolique des patients.

Nous allons donc maintenant nous intéresser aux profils métaboliques des antidépresseurs, des thymorégulateurs et des antipsychotiques. Pour cela nous avons recherché dans la littérature l'impact de ces traitements sur chaque critère du syndrome métabolique.

I) SURCHARGE PONDÉRALE ET OBÉSITÉ

Les modifications de poids au cours de traitements par psychotropes seraient des effets secondaires fréquents, s'agissant le plus souvent d'une prise de poids marquée. Cela conduirait les patients à une mauvaise observance du traitement même si ce dernier est efficace sur le plan thérapeutique, entraînant un risque de rechute de la pathologie psychiatrique. Un résumé des données est disponible à la fin de ce travail (cf Annexe 8, p.152) (76).

I.1) Antidépresseurs

Peu d'études ont évalué l'association entre la prise de traitements antidépresseurs et la modification de variables anthropométriques, notamment le tour de taille, du fait d'un intérêt restreint à ce sujet lors de l'avènement des premiers antidépresseurs.

I.1.1) Antidépresseurs tricycliques

Une étude prospective s'intéressant au problème de la mauvaise compliance en lien avec la prise de poids rapportait que durant une période de six mois de traitement avec des antidépresseurs tricycliques, presque la moitié des patients sous amitriptyline et plus de deux tiers des patients sous nortriptyline arrêtaient le traitement du fait d'une prise de poids excessive (107).

La survenue d'une prise de poids sous antidépresseurs tricycliques (ADT) (particulièrement sous amitriptyline, imipramine, trimipramine et nortriptyline) est retrouvée dans la littérature (108).

Dans une étude longitudinale incluant 1217 patients souffrant de dépression (critères DSM IV) sur une durée de huit ans, les patients sous ADT présentaient un risque significativement supérieur d'obésité abdominale que les patients sans antidépresseurs (OR=1,88) (109). Ce résultat n'était pas modifié lorsque la sévérité de la dépression était prise en compte.

Pour Zimmermann et al. (110), la prise de poids sous ADT serait fonction de la posologie et de la durée d'exposition au traitement; le gain mensuel serait de l'ordre d'un kg; à l'arrêt du traitement, il était observé une réduction du poids mais avec une stabilisation à un poids supérieur par rapport au poids initial pré-thérapeutique (111).

Lorsque les différents ATD étaient comparés entre eux, il était retrouvé que l'amitriptyline était la molécule présentant le plus haut risque de prise de poids pharmaco-induite (112).

À l'inverse, il a pu être observé une absence de prise de poids chez les adultes de 60 ans souffrant de dépression et chez des enfants de trouble déficit d'attention avec hyperactivité avec la nortriptyline (113, 114).

I.1.2) Inhibiteurs de la monoamine oxydase

Tout comme les ATD, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) sont des traitements relativement anciens. Ils sont classiquement associés à une prise de poids dans la littérature notamment la phénelzine, l'isocarboxazide et la tranylcipromine (108, 110).

Cependant la moclobémide, à des doses comprises entre 100 et 150 mg par jour, n'induirait pas de modification de poids à court et moyen terme (115).

En raison d'effets secondaires importants notamment sur le plan cardiovasculaire, par ailleurs accentués par la prise de poids rapportée ci-dessus, les antidépresseurs "conventionnels", ATD et IMAO, ont peu à peu été relégués en deuxième indication pour le traitement de l'épisode dépressif majeur, au profit des nouveaux antidépresseurs réputés comme ayant une meilleure tolérance sur le plan général et notamment métabolique avec une efficacité comparable (108).

I.1.3) Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS)

Au vu de l'état actuel des connaissances, il semblerait que les effets sur le poids induits par les IRS soient hétérogènes et dépendants des spécialités considérées.

La majorité des IRS sont sans effets sur le poids. Quelques études font même état d'une légère perte de poids, bien que cliniquement non significative, avec un traitement par fluvoxamine (110, 116, 117)).

Concernant le citalopram, l'escitalopram et la sertraline, la littérature ne rapportait pas de variation de poids significative (108), bien qu'un allongement de la durée d'exposition thérapeutique de 16 à 46 semaines puisse entraîner une légère prise de poids (118, 119).

Seule la paroxétine a été constamment associée à une prise de poids cliniquement significative dans la littérature (108, 112). Dans une étude en double aveugle contrôlée par placebo, Fava et al retrouvaient en effet une prise de poids significative de plus de 3,8% du poids corporel initial sur une période de 32 semaines chez des patients souffrant de dépression (120).

L'effet de la fluoxétine sur le poids a été étudié dans une étude multicentrique randomisée contrôlée par placebo chez 1441 patients avec dépression. La baisse de poids la plus importante durant l'étude était retrouvée à 20 semaines de suivi pour l'ensemble des patients. Celle-ci était significativement supérieure dans le groupe traité par fluoxétine (-5,1 kg versus

-2,4 kg dans le groupe placebo). Cependant, à partir d'un an de traitement, le groupe sous fluoxétine regagnait plus rapidement du poids. À cinquante deux semaines de suivi, la perte de poids sur toute l'étude n'était plus que de 1,7 kg pour le groupe fluoxétine contre 2,1 kg pour le groupe placebo (121).

Bien qu'un effet de perte de poids à court terme ait été attribué à la fluoxétine, cet effet ne serait que transitoire. L'exposition à long terme pourrait, au contraire, entraîner une prise de poids (108, 119).

Enfin, il n'était pas retrouvé d'effet sur le poids chez les patients traités par les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (venlafaxine, desvenlafaxine, duloxétine) (108, 110, 117).

I.1.4) Autres antidépresseurs

La mirtazapine, antidépresseur sérotoninergique et noradrénergique de par sa propriété pharmacodynamique d'antagonisme des récepteurs alpha2 et de la noradrénaline, entraînerait une prise de poids fréquente et marquée (112).

En effet, dans une étude contrôlée et randomisée en double aveugle, les patients avec dépression traités par mirtazapine étaient significativement plus nombreux (12,7 %) que les patients sous placebo (3,6 %) à voir leur poids initial augmenté de plus de 7 % au bout d'un an de traitement (122).

De même, l'étude longitudinale néerlandaise "NESDA", qui visait à évaluer sur un an de suivi les facteurs de risque de prise de poids chez 846 patients souffrant de dépression (critères DSM IV) traités par antidépresseurs, retrouvait qu'un traitement par mirtazapine (OR=2,32) entraînait un risque de prise de poids significativement supérieur à celui auquel exposait un traitement par IRS (OR=1,29) (123).

Il est intéressant de noter que cette prise de poids interviendrait précocement après l'initiation du traitement par mirtazapine (116).

Les données actuelles de la littérature rapportaient que la néfazodone et la trazodone, antagonistes du récepteur 5-HT_{2a}, seraient sans effet sur la prise de poids lorsqu'ils étaient

administrés au long cours (108, 116).

Le bupropion, inhibiteur de la recapture de la noradréline et de la dopamine, serait sans impact sur le poids (116), voire pourrait entraîner une perte de poids (124).

On voit donc ici une variabilité des effets sur le poids en fonction de l'antidépresseur.

Toutefois une revue de la littérature récente concluait que ces différences, notamment concernant l'effet de prise de poids, étaient modestes (125). Ainsi, les modifications de poids constatées chez les patients souffrant de dépression pourraient ne pas être liées au traitement antidépresseur.

I.2) Thymorégulateurs

La majorité des études publiées sur les effets secondaires des thymorégulateurs se sont focalisées sur le lithium et l'acide valproïque (VPA), traitements de référence du trouble bipolaire de l'humeur.

I.2.1) Les sels de lithium

Les sels de lithium sont les traitements les plus anciens et faisant référence dans les troubles bipolaires de l'humeur.

Les données concernant les effets sur le poids de ces traitements proviennent d'études incluant principalement des patients souffrant de trouble bipolaire. Dans la littérature, le traitement par sels de lithium est associé à une prise de poids (126, 127).

Chez des patients souffrant d'obésité, la prescription de thymorégulateurs a entraîné une prise de poids significative.

En effet l'étude contrôlée randomisée concernant 155 patients obèses souffrant de trouble bipolaire, retrouvait une prise de poids moyenne de 6,1 kg sous lithium contre une perte de poids moyenne de 0,6 kg sous placebo après dix huit mois de suivi.

Cette même étude ne retrouvait pas de différence significative entre le groupe lithium et le

groupe placebo concernant les modifications de poids chez les patients non obèses (128).

De plus, la durée d'exposition augmenterait le risque de prise de poids.

En effet dans une étude rétrospective, visant à évaluer les raisons et les fréquences de mauvaise observance d'un traitement par lithium chez 76 patients souffrant de trouble de l'humeur, les auteurs retrouvaient une prise de poids supérieure à dix kilos chez près de 20% des patients traités par sels de lithium après six ans de suivi (129).

Les données issues d'études longitudinales mettaient en évidence une prise de poids variable en fonction de la durée du suivi (130, 131):

- 5 kg en un à deux ans.
- entre 4,5 kg et 15,6 kg au delà de deux ans de traitement .

Une revue de la littérature rapportait cependant un gain de poids plus faible (0 à 4 kg) (132).

Le risque de prise de poids sous lithium a récemment été confirmé dans une méta-analyse de McKnight et al (133). Les auteurs rapportaient un risque significativement augmenté de prise de poids chez les patients traités par lithium comparés aux patients sous placebo (OR=1,89).

L'ensemble de ces données a été synthétisé dans la revue de la littérature de Ruestch et al (15). Les auteurs suggéraient que le risque de prise de poids sous lithium au long cours serait d'autant plus important qu'il existe une surcharge pondérale préalable à l'instauration du traitement, et serait de l'ordre de 10 kg en dix ans chez deux tiers des patients; l'obésité concernerait 20 à 25% des malades après plusieurs années de lithothérapie.

I.2.2) Antiépileptiques

Les modifications de poids induites par traitement antiépileptique ont été principalement évaluées pour le valproate de sodium (VPA).

On retrouve principalement deux populations étudiées: les patients souffrant de trouble bipolaire et les patients épileptiques.

Chez des patients souffrant de trouble bipolaire, la prescription de VPA a entraîné une prise de poids significative.

Dans une étude contrôlée par placebo et randomisée en double aveugle, incluant 372 patients souffrant de trouble bipolaire, une prise de poids de plus de 7% par rapport au poids initial était rapportée chez 21 % des patients sous VPA contre 7 % des patients sous placebo après un an de traitement (126).

La prévalence de l'obésité ou de surcharge pondérale chez des patients souffrant de trouble bipolaire traités par VPA était retrouvée entre 21 % et 65 % dans les études transversales (134, 135).

Selon les études, une prise de poids s'observerait chez 7 à 21 % chez les patients souffrant de trouble bipolaire (15).

Les résultats ci dessus concernaient uniquement des patients souffrant de trouble bipolaire. Une prise de poids chez les patients épileptiques traités par VPA a également été retrouvée (136).

En effet, une étude randomisée en double aveugle incluant 274 patients épileptiques comparait le VPA à la carbamazépine. Les auteurs rapportaient que 20% des patients sous VPA présentaient une prise de poids contre seulement 8% des patients sous carbamazépine (137).

De plus, la durée d'exposition au VPA entraînerait une augmentation de la prise de poids.

Ainsi, une étude ouverte retrouvait une prise de poids moyenne de 21 kg après sept ans de traitement par VPA chez la moitié des femmes épileptiques (138).

Enfin, parmi les patients épileptiques traités par VPA, les femmes présenteraient plus souvent une prise de poids que les hommes (139).

En effet, dans une étude transversale incluant 55 femmes et 51 hommes souffrant d'épilepsie traités par VPA, El-Khatib et al (140) trouvaient une prise de poids de plus de 5 kg chez 43,6 % des femmes contre 23,5 % des hommes.

L'ensemble des données suggérait que la prise de VPA induirait un gain de poids

cliniquement significatif, notamment chez les patients jeunes et de sexe féminin, indépendamment de la pathologie étudiée (139).

D'autres antiépileptiques ont fait l'objet de recherches sur leurs effets de modification du poids. C'est le cas de la lamotrigine et de la carbamazépine.

La lamotrigine, contrairement au VPA, n'induirait pas de gain de poids chez les patients souffrant de trouble bipolaire.

En effet, Calabrese et al rapportaient, dans une étude contrôlée par placebo et randomisée incluant 182 patients souffrant de trouble bipolaire, l'absence de différence cliniquement et statistiquement significative sur la modification du poids des patients traités par lamotrigine et ceux sous placebo (141). Ces résultats étaient en accord avec l'ensemble de la littérature (142).

La carbamazépine est un régulateur de l'humeur anticonvulsivant utilisée dans le traitement du trouble bipolaire de l'humeur et l'épilepsie.

Les données de la littérature concernant les variations de poids sous carbamazépine étaient controversées.

Deux études contrôlées randomisées évaluant le traitement par carbamazépine au long cours rapportaient un changement de poids chez les patients souffrant de trouble bipolaire de l'humeur.

La première étude, par Coxhead et al (143), évaluait la modification du poids sur douze mois chez 31 patients. Un groupe était traité par lithium en monothérapie toute l'étude; L'autre groupe était traité initialement par lithium en monothérapie puis secondairement par carbamazépine en monothérapie. Les auteurs trouvaient une prise de poids de 4 kg sous lithium et une perte de poids de 3,1 kg sous carbamazépine, mais cette différence n'était pas statistiquement significative.

La seconde étude (144) comparait les modifications de poids chez 24 patients souffrant de trouble bipolaire ou de trouble dépressif unipolaire traités par carbamazépine versus placebo.

Il n'était pas retrouvé de différence de modification du poids statistiquement et cliniquement significative entre le groupe carbamazépine et le groupe placebo.

Au contraire, dans une étude rétrospective Corman et al (145) trouvaient que 43% des patients sous carbamazépine gagnaient du poids sur une période d'un an de suivi.

Actuellement la littérature s'accorde sur le fait que la carbamazépine n'induirait pas de

modification de poids notable (142).

Enfin il existe plusieurs molécules antiépileptiques n'ayant pas d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) dans le trouble bipolaire mais pouvant présenter un intérêt thérapeutique. Il s'agit du topiramate et du zonisamide.

La littérature rapportait généralement l'absence de modification du poids avec ces traitements, avec des données en faveur d'un effet de perte de poids (146, 147). On notera notamment un intérêt croissant du topiramate pour le traitement des épisodes de boulimie ("binge eating") chez des patients obèses (146).

Ainsi l'ensemble de ces données suggère que le lithium et le VPA seraient à l'origine d'une prise de poids fréquente et invalidante.

La lamotrigine et la carbamazépine pourraient être des alternatives de traitement lorsque la prise de poids est gênante pour le patient.

Enfin de nouvelles perspectives sont en cours d'exploration autour du topiramate et du zonisamide bien que leur efficacité thérapeutique sur le trouble bipolaire soit encore incertaine.

I.3) Antipsychotiques de première et de seconde génération

Comme pour les antidépresseurs et les thymorégulateurs, la littérature met en évidence d'importantes différences sur les modifications du poids en fonction des molécules antipsychotiques.

I.3.1) Résultats généraux

Une première méta analyse d'Allison et al (148), concernant 81 articles, mettaient en évidence une réduction du poids de l'ordre de 0,74 kg chez les patients traités par placebo. Chez les patients traités par des antipsychotiques, on retenait après dix semaines :

– ziprasidone : pas de prise de poids

- pimozide : pas de prise de poids
- loxapine : pas de prise de poids
- halopéridol : moins de 1 kg
- aripiprazole , moins de 1 kg
- rispéridone : 2,10 kg
- chlorpromazine : moins de 3 kg de gain
- sertindole : 3 kg
- quétiapine : 3 kg
- thioridazine: un peu plus de 3 kg
- olanzapine : 4,15 kg
- clozapine : 4,45 kg de gain

La prescription d'antipsychotiques a montré un impact significatif sur les modifications de poids chez les patients souffrant de pathologies psychiatriques. Cependant toutes les molécules n'entraîneraient pas le même effet sur le poids.

En effet, l'étude multicentrique longitudinale en double aveugle randomisée, CATIE (Clinical Antipsychotics Trials in Intervention Effectiveness) comparait sur dix huit mois quatre antipsychotiques de seconde génération (olanzapine, rispéridone, quétiapine, ziprasidone) et un antipsychotique de première génération (la perphénazine) dans une cohorte de 1493 patients avec schizophrénie. Cette étude a révélé des modifications de poids différentes en fonction des traitements (149) :

- en moyenne une perte de 0,112 kg par mois sous perphénazine à 20,8 mg par jour
- en moyenne une perte de 0,135 kg par mois sous ziprasidone à 112,8 mg par jour
- en moyenne une prise de 0,18 kg par mois sous rispéridone à 3,9 mg par jour
- en moyenne une prise de 0,225 kg par mois sous quétiapine à 513,4 mg par jour
- en moyenne une prise de 0,9 kg sous olanzapine à 20,1 mg/jour

La prise de poids était significativement plus importante sous olanzapine comparée aux autres antipsychotiques. De plus, le taux d'arrêt de l'olanzapine du fait d'une prise de poids était deux fois plus important que pour les autres antipsychotiques (9 % versus 1-4 %).

Une revue de la littérature a évalué les modifications de poids induites par la prise d'antipsychotiques. Elle incluait 21 études randomisées, contrôlées par placebo. La modification de poids était considérée significative si elle était d'au moins 7 % par rapport au

poids initial.

Après un an d'exposition aux traitements, l'incidence moyen de prise de poids sous ziprasidone et halopéridol n'était pas significativement différent de celui sous placebo.

Au contraire, les patients sous olanzapine et rispéridone présentaient plus fréquemment une prise de poids significative que les patients sous placebo (respectivement 57 % et 39 % versus 13%).

Comparées au placebo, les différences de prise de poids sous olanzapine et rispéridone étaient statistiquement significatives. Des résultats similaires étaient retrouvés à court terme et à six mois (150).

La prise de poids induite par les antipsychotiques a récemment été confirmée dans une méta-analyse de Leucht et al (151).

Les auteurs rapportaient que seuls l'halopéridol, la ziprasidone et la lurasidone n'induisaient pas de prise de poids significativement différente par rapport au placebo. Les autres antipsychotiques évalués (par ordre croissant de prise de poids: aripiprazole, amisulpride, asénapine, palipéridone, rispéridone, quétiapine, sertindole, chlorpromazine, ilopéridone, clozapine, zotépine, olanzapine) entraînaient tous une prise de poids significativement supérieure au placebo.

L'olanzapine produisait une prise de poids significativement supérieure aux autres antipsychotiques. La clozapine, l'ilopéridone, la chlorpromazine, le sertindole, la quétiapine, la rispéridone et la palipéridone produisaient une prise de poids significativement supérieure à celle sous halopéridol, ziprasidone, lurasidone, aripiprazole, amisulpride et asénapine.

Des résultats similaires étaient retrouvés dans une précédente méta-analyse (152).

La prise de poids sous antipsychotiques ne serait pas nécessairement dose dépendante. Ainsi, dans une revue de la littérature, les auteurs concluaient qu'il n'existerait pas de relation claire entre la prise de poids et la dose pour l'aripiprazole, l'amilsupride, la quetiapine, et le sertindole. Pour la clozapine et surtout l'olanzapine, il apparaîtrait une relation proportionnelle entre l'effet métabolique du médicament et les taux sériques sans que ceux-ci soient directement ou linéairement corrélés à la dose du médicament (153).

I.3.2) Différences entre antipsychotiques de première génération et antipsychotiques de seconde génération

Une grande étude européenne prospective multinationale pharmaco-épidémiologique (METEOR), a évalué les troubles métaboliques chez 2270 patients atteints de schizophrénie. Parmi ceux-ci, 537 étaient traités par des antipsychotiques de première génération et 1733 par antipsychotiques de seconde génération. La durée du traitement était de dix mois au terme desquels il était rapporté :

- une obésité chez 147 patient (27 %) et une obésité abdominale chez 243 patients (45,3 %) dans le groupe traité par antipsychotiques de première génération.
- une obésité chez 522 patients (30,1 %) et une obésité abdominale chez 845 patients (48,8%) dans le groupe traité par antipsychotiques de seconde génération.

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes (154).

Des résultats contradictoires étaient retrouvés auparavant dans la littérature. Ainsi dans une méta-analyse datant de 2009, Leucht et al (155) comparaient les modifications de poids induites par neufs antipsychotiques de seconde génération à celles sous antipsychotiques de première génération. Il en ressortait qu'à l'exception de l'aripiprazole et la ziprasidone, les antipsychotiques de seconde génération induisaient des prises de poids significativement plus importantes que l'halopéridol (en moyenne une différence de gain de poids de 3,4 kg sous clozapine, de 3,3 kg sous olanzapine, de 3,3 kg sous sertindole, de 2,7 kg sous zotépine, de 1,7 kg sous rispéridone et de 1,4 kg sous quétiapine). Cette différence n'était pas significative lorsque les antipsychotiques de seconde génération étaient comparés aux antipsychotiques de première génération à faible puissance (chlorpromazine et équivalents).

I.3.3) Modification précoce du poids sous antipsychotiques

L'effet de prise de poids sous antipsychotiques concernerait aussi bien les patients souffrant de troubles psychiatriques depuis plusieurs années que ceux en début de maladie.

En effet, l'étude EUFEST (156) ouverte, randomisée, incluant des patients présentant un premier épisode psychotique, retrouvait que 86 % des patients sous olanzapine, 65 % sous

quétiapine, 63 % sous amisulpride, 53 % sous halopéridol et 37 % sous ziprasidone présentaient une prise de poids de plus de 7 % par rapport à leur poids initial (considérée comme une prise de poids cliniquement significative) après un an de traitement.

De même, l'étude CAFE incluant 400 patients en premier épisode psychotique évaluait l'incidence de prise de poids et estimait le gain de poids à douze semaines et un an du début du traitement antipsychotique.

À douze semaines, 29,2 % des patients sous quétiapine, 59,8 % des patients sous olanzapine et 32,5 % des patients sous rispéridone présentaient une prise de poids significativement augmentée par rapport à leurs poids de base. Cette prise de poids était estimée à 15,6 kg sous olanzapine, 8,6 kg sous rispéridone et 7,9 kg sous quétiapine.

À un an, l'incidence était de 50 % sous quétiapine, 80 % sous olanzapine et 57,6 % sous rispéridone. La prise de poids était estimée à 24 kg sous olanzapine, 14 kg sous rispéridone et 12,1 kg sous quétiapine (157).

Ces données étaient corroborées par une revue de la littérature récente. Les auteurs rapportaient que la prise de poids sous antipsychotiques apparaissait plus importante chez les jeunes patients naïfs de traitement comparés aux patients souffrant de schizophrénie chronique et ayant eu plusieurs lignes de traitement (158).

L'ensemble de ces résultats suggère que la prise de poids sous antipsychotiques, notamment les antipsychotiques de seconde génération, serait plus importante durant les premières semaines de traitement. Après cette phase initiale, la différence de prise de poids entre les antipsychotiques aurait tendance à se réduire. La cinétique de prise de poids se stabiliserait entre plusieurs mois à une année de traitement. Seules la clozapine et l'olanzapine pourraient avoir un effet prolongé au delà d'un an (159).

En reprenant l'ensemble des informations synthétisées ici, on pourrait classer l'ensemble des antipsychotiques en trois groupes:

- les antipsychotiques de seconde génération à risque élevé de prise de poids seraient l'olanzapine et la clozapine
- les antipsychotiques à risque moyen de gain de poids seraient la rispéridone, la quétiapine, la

chlorpromazine, la thioridazine et le sertindole

- les antipsychotiques à faible risque de prise de poids seraient l'aripiprazole, la ziprasidone, l'halopéridol, la loxapine, le pimozide et probablement l'amilsupride

La prise de poids serait plus importante dans les premières semaines de prise du traitement et chez les patients en début de maladie.

Des résultats similaires ont été retrouvés chez les enfants et les adolescents (160).

II) PERTURBATIONS DU MÉTABOLISME GLUCIDIQUE ET DIABÈTE

L'altération du métabolisme du glucose comprend l'insulinorésistance, l'intolérance au glucose et le diabète.

Ces perturbations métaboliques sont à l'origine d'une pharmacorésistance augmentée aux psychotropes, de mauvaise observance médicamenteuse, et de manière générale, d'un moins bon pronostic clinique pour les patients souffrant de maladie psychiatrique. Ce phénomène découle dans la majorité des cas d'un gain pondéral sous psychotropes (125).

Cependant cette relation de causalité n'est pas exclusive et de manière similaire au chapitre précédent, on note des disparités d'effets sur le métabolisme glucidique en fonction des psychotropes.

II.1) Antidépresseurs

La survenue d'altération du métabolisme glucidique sous antidépresseurs est variable en fonction des molécules. Cependant l'exposition aux antidépresseurs entraînerait la survenue de diabète.

En effet, une étude randomisée concernant les programmes de prévention du diabète (161) retrouvait un risque 2,6 fois supérieur de diabète chez les patients traités par antidépresseurs pendant au moins trois ans (RR=2,6 IC 95%= 1,37-3,94).

De même, Andersohn et al (162) rapportaient un risque de diabète presque deux fois supérieur (RR= 1,84 ; IC 95%= 1,35-2,52) sous antidépresseurs à doses élevées, toutes molécules confondues après deux ans de traitement.

II.1.1) Antidépresseurs tricycliques

Concernant les ADT les données de la littérature rapportent des effets variables sur l'homéostasie glucidique.

En effet, Lustman et al (163) ont évalué, dans une étude contrôlée par placebo et randomisée en double aveugle, l'effet de la nortriptyline sur les taux de glycémies chez 68 patients diabétiques déprimés ou non. L'étude durait huit semaines. Il était retrouvé une augmentation significative de l'HbA1c et des hyperglycémies à jeun chez les patients sous nortriptyline comparés aux patients sous placebo.

Plus récemment, une étude rétrospective sur une cohorte de 44 715 individus a comparé le risque de diabète sur une période de sept ans entre un groupe de 35 552 patients sous antidépresseurs et un groupe de 9163 patients sous benzodiazépines (groupe contrôle). 2943 individus ont développé un diabète. Il était retrouvé un risque significativement supérieur de survenu d'un diabète sous ADT (toutes molécules confondues) comparé au groupe contrôle (HR=1,75) (164).

Des résultats similaires avaient été retrouvés dans l'étude de Pan et al en 2012 (165) (pour l'amitriptyline, la nortriptyline et l'imipramine : HR=1,26).

D'un autre côté, une étude rétrospective a été réalisée sur une cohorte de 165 958 patients souffrant de dépression et recevant un antidépresseur. La moyenne d'âge était de trente ans à l'inclusion et les patients ne présentaient pas de diabète. Le suivi était de trois ans au terme desquels 2243 cas de diabète sont apparus. Ces derniers ont été comparés à un groupe contrôle de 9000 sujets. Après ajustement sur l'âge, le sexe, l'IMC initial et la sévérité de la dépression, les auteurs trouvaient un risque accru de diabète pour des prises d'amitriptyline pendant au moins deux ans à des doses supérieures à 38 mg/jour (RR=1,43). Ce risque n'était pas significatif pour l'ensemble des autres ADT (162).

Une amélioration de la sensibilité à l'insuline après trois mois de traitement ADT (amoxapine, dosulépine, amitriptyline, maprotiline et clomipramine) était même rapportée par Okamura et al (166). Il était suggéré que les ADT participeraient à la normalisation du métabolisme glucidique de manière indirecte en soignant la dépression.

Ces résultats ont été répliqués dans une étude randomisée en double aveugle incluant 80

patients avec dépression et traités par amitryptiline: après cinq semaines, l'amélioration de la sensibilité à l'insuline était retrouvée chez les patients en rémission de l'épisode dépressif, tandis que les autres ne présentaient pas de modifications significatives (167).

La littérature suggérerait donc une distinction entre deux types de profils d'ADT quant à leur influence sur le métabolisme glucidique: d'un côté les ADT agissant initialement sur la voie sérotoninergique seraient sans effet sur l'homéostasie glucidique (en l'absence de prise de poids); de l'autre côté les ADT à forte affinité noradrénergique, notamment la nortriptyline, seraient associés à une augmentation de la glycémie (108).

II.1.2) Inhibiteurs de la monoamine oxydase

Il existait relativement peu de données concernant les effets des IMAO sur le métabolisme glucidique. Ces molécules seraient considérées comme sans effet sur la glycémie (125) bien qu'un effet hypoglycémiant ait été rapporté dans la littérature (108).

Dans une étude incluant 59 patients avec dépression, non diabétiques et avec un poids normal, il a été étudié l'influence de l'iproniazid (100mg/jour) et de l'isocarboxazid (40mg/jour) sur le métabolisme glucidique. Les patients répondant aux traitements sur le plan thymique présentaient des glycémies à jeun plus basses, et une meilleure sensibilité à l'insuline (168).

Il semblerait donc que ce soit l'amélioration de la dépression sous IMAO qui entrainerait ces modifications du métabolisme glucidique.

II.1.3) Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

Au vu de l'état actuel des connaissances, il semblerait que les effets sur le métabolisme glucidique induits par les IRS soient hétérogènes et dépendent des spécialités considérées.

L'étude en population générale sur trois cohortes de Pan et al (165) incluant 1 600 000 individus, rapportaient l'apparition de 6641 cas de diabète au terme du suivi. Les auteurs

rapportaient que les IRS (sans distinction entre fluoxétine, paroxétine, sertraline et citalopram) étaient associés à un risque augmenté de diabète (HR=1,10). Des résultats similaires étaient retrouvés dans l'étude de Khoza et al en (164) (HR=1,48).

Ces résultats étaient en contradiction avec des données précédentes.

Ainsi, dans une étude contrôlée randomisée en double aveugle, douze patients obèses diabétiques de type 2 étaient inclus. Six patients étaient sous fluoxétine et six sous placebo. Après quatre semaines de traitement, la prise de fluoxétine améliorait significativement la sensibilité à l'insuline par rapport au placebo. Les poids étaient similaires entre les deux groupes (169). Des résultats similaires ont été retrouvés dans de multiples études par la suite notamment chez des patients souffrant de dépression (170).

Concernant la paroxétine, Andersohn et al (162) trouvaient un risque significativement augmenté de diabète associé à cette molécule pour des doses supérieures à 20mg/jour après deux ans de traitement (RR=1,33).

Ces auteurs trouvaient également un risque augmenté de diabète sous fluvoxamine (RR=4,91) cependant ces résultats ne concernaient que très peu de sujets (162).

Une étude contrôlée randomisée en double aveugle a évalué l'effet de la sertraline sur le métabolisme glucidique. 79 patients sous sertraline et 73 patients sous placebo, d'une moyenne d'âge de 52 ans en rémission complète de leur dépression et souffrant de diabète, ont été inclus. Après un an de suivi, l'HbA1c était significativement diminuée. Après arrêt des traitements préventifs de la rechute dépressive, les résultats restaient stables. Il n'y avait pas de différence significative d'effet entre la sertraline et le placebo. Les auteurs en concluaient que la sertraline n'exerçait pas d'effet sur le métabolisme glucidique (171).

Donc, à l'exception de la paroxétine, de la fluvoxamine et de la fluoxétine, les ISRS n'auraient pas d'impact sur l'homéostasie glucidique (162, 170).

Concernant les ISRN, les résultats étaient contradictoires.

En effet, Khoza et al (164) trouvaient un risque de diabète associé à la prise d'ISRN (HR=1,56).

De plus, La venlafaxine était associée à un risque significativement augmenté de diabète sous venlafaxine (RR=2,03) dans l'étude d'Andersohn et al (162).

Cependant, dans une étude contrôlée randomisée, les variations glycémiques à jeun à court et moyen terme (un an) étaient comparées entre 867 patients souffrant de neuropathies périphériques diabétiques douloureuses sous duloxétine et sous placebo. Il n'était pas retrouvé de variation significative entre le groupe duloxétine et le groupe placebo concernant les glycémies à jeun et l'HbA1c à court et long terme (172).

Les données de la littérature restent donc contradictoires, rapportant souvent une absence d'effet sur l'homéostasie glucidique notamment lors de l'utilisation pour des neuropathies diabétiques (170, 173).

II.1.4) Autres antidépresseurs

Les données concernant l'impact de la mirtazapine sur le métabolisme glucidique était peu nombreuses et contradictoires

En effet, dans une étude incluant onze patients hospitalisés pour dépression, les variations de glycémie et de sensibilité à l'insuline sous mirtazapine ont été évaluées. Après six semaines, la mirtazapine était associée à une amélioration des taux de glycémie et à une absence d'effet sur la sensibilité à l'insuline (174).

Pour autant, des résultats inverses étaient retrouvés dans une étude plus récente (175).

Les autres molécules bupropion, néfazodone et trazodone semblaient être sans effet sur l'homéostasie glucidique dans la littérature (162, 176, 177).

La synthèse des données de la littérature, présentée ici, suggère qu'il existerait trois profils d'antidépresseurs suivant leurs effets sur le métabolisme glucidique:

- les IMAO et la fluoxétine sembleraient exercer un effet bénéfique.
- Certains ADT (notamment la nortriptyline), ainsi que la paroxétine et la mirtazapine sembleraient participer à l'altération de la glycémie.
- Le reste des antidépresseurs, représentant la grande majorité, sembleraient sans effet sur la glycémie ou la sensibilité à l'insuline.

Une méta-analyse retrouvait que les adultes sous antidépresseurs étaient plus à risque de développer un diabète que les adultes sans antidépresseurs (OR=1,50) (178).

Il ressortait d'une autre méta-analyse récente que l'utilisation d'antidépresseurs serait à l'origine d'un risque significatif mais modéré de diabète (RR=1,14) après ajustement sur l'âge, le poids, le pays de réalisation de l'étude, la sévérité de la dépression, et le type d'antidépresseur (179).

Il paraît donc justifier de réaliser une surveillance de la glycémie à jeun chez les patients traités par antidépresseurs.

II.2) Thymorégulateurs

Les données retrouvées sur l'association entre thymorégulateurs et troubles du métabolisme glucidique concernaient principalement le VPA.

Au sujet des autres thymorégulateurs, la littérature était plus rare.

II.2.1) Sels de lithium

Peu de publications à ce sujet ont été trouvées lors de ce travail de thèse. Des résultats contradictoires étaient retrouvés.

Ainsi, une étude randomisée en double aveugle sur un an comparant la survenue d'effets métaboliques sous monothérapie par lithium et aripiprazole chez des patients souffrant de trouble bipolaire de l'humeur après un an de suivi.

Les auteurs ne trouvaient pas de modifications statistiquement significatives entre le début et la fin de l'étude concernant la glycémie et les taux d'insuline pour les patients sous sels de lithium, après ajustement sur l'IMC (180).

Cependant, une étude transversale plus récente utilisait les données de prescription de la population générale norvégienne de 2006 afin d'évaluer le risque d'association entre traitement antidiabétique oral et thymorégulateur. Seuls 900 individus recevaient simultanément les deux types de traitement.

Après ajustement sur l'âge, le sexe et en excluant la prise d'antipsychotiques, les auteurs retrouvaient que les patients sous antidiabétiques oraux, notamment les femmes, avaient un risque significativement augmenté d'être aussi traités par lithium (OR= 1,9) par rapport à la population générale (181).

Il était donc suggéré une forte association entre lithium et diabète.

II.2.2) Antiépileptiques

Parmi les antiépileptiques, le VPA est la molécule la plus étudiée concernant ses effets sur le métabolisme glucidique, à la fois chez des patients souffrant de troubles psychiatriques mais aussi en population de patients épileptiques.

Les données chez les patients souffrant d'épilepsie étaient plus fréquentes. L'exposition au traitement par VPA semblait entraîner une altération du métabolisme glucidique.

En effet, une étude rétrospective comparait 22 femmes épileptiques sous VPA à 43 femmes saines contrôles. La moyenne d'âge était respectivement de 30 ans et 35 ans. La durée moyenne du traitement était de sept ans.

Les patientes sous VPA avaient des taux d'insuline significativement augmentés par rapport au groupe contrôle. Parmi les patientes sous VPA, celles présentant un syndrome des ovaires polykystiques et une obésité présentaient les augmentations d'insuline les plus importantes (138).

Des résultats similaires étaient retrouvés par la suite (182).

De même, en 2002, Pylvanen et al (183) réalisaient une étude transversale incluant 81 patients épileptiques sous VPA et 51 sujets sains contrôles. Les auteurs retrouvaient que les patients sous VPA présentaient des taux d'insuline significativement supérieurs comparés au groupe contrôle après ajustement sur le sexe et l'IMC. Il n'y avait pas de différence significative dans les taux d'insuline entre les patients obèses et les patients minces sous VPA.

Des résultats similaires étaient retrouvés chez des enfants, notamment les filles, nouvellement diagnostiqués épileptiques et traités par VPA (184).

Les différentes revues de la littérature concernant le métabolisme glucidique et la prise de VPA chez les patients épileptiques retrouvaient des résultats concordants. La prise de VPA entraînerait une hyperinsulinémie, particulièrement chez les femmes, indépendamment d'une prise de poids (136, 139).

Concernant les patients souffrant de trouble bipolaire, les données de la littérature étaient plus rares.

En 2009, Kenna et al (185) dans une revue de la littérature, suggéraient l'absence d'influence du VPA sur le métabolisme glucidique dans cette population.

Plus récemment, les modifications métaboliques sous VPA étaient étudiées dans une étude transversale incluant 77 patients souffrant de trouble bipolaire (critères DSM IV-TR) et 119 sujets sains contrôles. Parmi les patients souffrant de trouble bipolaire, 25 n'avaient pas de traitement et 52 étaient traités par VPA. La moyenne d'âge était de 36 ans.

Les auteurs retrouvaient que les patients sous VPA présentaient une augmentation statistiquement significative des taux d'insuline et une baisse statistiquement significative des taux de glycémie à jeun comparés aux patients sans traitement et au groupe contrôle. De plus il n'y avait pas de différence significative entre le groupe contrôle et les patients sans traitement, ce résultat renforçant l'influence spécifique du VPA (186).

Dans l'étude de Svendal et al (181), les auteurs retrouvaient un risque significativement augmenté d'être traité par VPA chez les individus sous antidiabétiques oraux comparés à la population générale (OR=2,6). Ce risque était significativement supérieur pour le VPA comparé aux autres thymorégulateurs.

D'autres antiépileptiques ont fait l'objet de recherches sur leur effet de modification du métabolisme glucidique. C'est le cas de la lamotrigine et de la carbamazépine.

Les résultats concernant la lamotrigine étaient contradictoires.

Ainsi, une étude contrôlée et randomisée incluant 59 patients diabétiques souffrant de neuropathies périphériques douloureuses, comparait la tolérance de la lamotrigine à celle du placebo. Après six semaines de traitement, les taux de glycémie à jeun et d'HbA1c étaient

similaires entre les deux groupes (187).

D'un autre côté, Svendal et al (181) retrouvaient un risque significativement augmenté d'être traité par lamotrigine chez les individus sous antidiabétiques oraux comparés à la population générale (OR=1,6).

Ces résultats contradictoires pourraient s'expliquer par une influence en lien avec le trouble bipolaire indépendamment du traitement thymorégulateur.

Au sujet de la carbamazépine, peu de données ont été retrouvées.

Une étude prospective observationnelle incluait 33 patients diabétiques souffrant de neuropathie périphérique douloureuse et traités par carbamazépine. Après six mois de traitement, les auteurs retrouvaient une amélioration cliniquement significative des taux de glycémie à jeun et de l'HbA1c (188).

En 1974, il avait déjà été suggéré l'absence d'influence de la carbamazépine sur le métabolisme glucidique (189).

Enfin le topiramate a fait l'objet de plusieurs études chez des patients diabétiques souffrant de neuropathie périphérique douloureuse. Les données rapportaient l'absence de modification ou l'amélioration des taux d'HbA1c pour les patients sous topiramate comparés à ceux sous placebo. Cet effet était indépendant de la perte de poids associée (190, 191).

Ainsi, l'ensemble des données de la littérature suggère que le VPA altérerait le métabolisme glucidique en entraînant une hyperinsulinémie et une insulino-résistance indépendamment d'une prise de poids associée.

Les sels de lithium n'entraîneraient pas de modification significative du métabolisme glucidique tout comme la lamotrigine et la carbamazépine.

Le topiramate pourrait avoir une influence positive sur le métabolisme glucidique en diminuant les taux d'HbA1c (125).

II.3) Antipsychotiques de première et de seconde générations

La littérature met en évidence d'importantes différences sur les modifications du métabolisme glucidique en fonction des antipsychotiques. La prise de poids induite par ces traitements pourraient participer à l'altération du métabolisme glucidique.

II.3.1) Résultats généraux

L'exposition aux antipsychotiques a montré une altération du métabolisme glucidique.

Ainsi dès 2004, l'American Diabete Association (192) a rédigé un consensus sur l'association entre antipsychotiques et diabète.

Il en ressortait que la majorité des antipsychotiques étaient associés à un risque augmenté de diabète.

Ce risque était significativement supérieur pour les patients sous olanzapine et clozapine comparés aux autres antipsychotiques de première et de seconde génération.

Après ajustement sur le poids, les patients sous olanzapine et clozapine avaient des taux d'insuline à jeun et post prandiaux supérieurs aux taux retrouvés avec les antipsychotiques de première génération. Les auteurs rapportaient que l'aripiprazole et la ziprasidone n'augmenteraient pas le risque de diabète (192).

Des résultats similaires étaient retrouvés en analysant la base de donnée des effets indésirables de la FDA, suggérant là aussi un risque de diabète différent en fonction des antipsychotiques (193).

Dans l'étude multicentrique CATIE, après 18 mois, les auteurs trouvaient que l'olanzapine était associée à des élévations plus importantes de l'HbA1c (+ 0,41 %) que la perphénazine (+ 0,1 %), la rispéridone (+ 0,08 %), quétiapine (+ 0,05 %) et la ziprasidone (- 0,1 %). La ziprasidone était la seule molécule associée à des améliorations de l'HbA1c (- 0,1 %).

Les taux moyen de glycémie à jeun étaient plus élevés comparés aux taux initiaux sous olanzapine (15,0 mg/dl) suivi de la quétiapine (6,8 mg/dl), de la rispéridone (6,7 mg/dl), de la

perphénazine (5,2 mg/dl). Les taux de glycémie à jeun étaient moins élevés sous ziprasidone (2,3 mg/dl) comparés aux taux initiaux de l'étude. Ces résultats n'étaient cependant pas statistiquement significatifs (194).

Les données de la littérature s'accordaient à dire que 75% des cas de diabète liés à la clozapine, l'olanzapine, la rispéridone et la quétiapine, étaient associés à une prise de poids significative (195).

Pourtant, cette forte association entre l'exposition aux antipsychotiques et l'altération du métabolisme glucidique se retrouverait également chez les patients n'ayant aucun trouble métabolique préalable.

En effet, dans une étude rétrospective, le risque de diabète était évalué chez 28 858 enfants et adolescents ayant débuté un traitement antipsychotique comparés à 14 429 sujets sains contrôles. L'ensemble de l'échantillon n'avait jamais été traité par antipsychotique et ne souffrait pas de diabète à l'inclusion. La moyenne d'âge était de 14 ans.

Après un an de suivi, les patients sous antipsychotiques étaient associés à un risque accru de diabète de type 2 (HR=3,03) comparés au groupe contrôle. Les antipsychotiques de seconde génération étaient particulièrement associés au risque de diabète (HR=2,89).

Cette association était significativement plus forte sous rispéridone que sous aripiprazole, bien que tous les antipsychotiques étaient associés à un risque accru de diabète.

De plus, les auteurs rapportaient un effet dose, avec une augmentation statistiquement significative du risque de diabète associée à l'augmentation des doses d'antipsychotiques.

Par ailleurs, le risque accru de diabète chez les patients sous antipsychotiques restait élevé après un an d'arrêt des traitements (HR=2,57) comparés au groupe contrôle (196).

Ces données étaient synthétisées dans la méta-analyse de Rummel-Kluge et al (152). Les auteurs retrouvaient que l'ensemble des antipsychotiques augmentait le taux de glycémie à jeun. L'olanzapine entraînait des augmentations de glycémie significativement plus importantes que la quétiapine (différence moyenne de 9,32 mg/dl), l'amisulpride (différence moyenne de 7,3 mg/dl), la rispéridone (différence moyenne de 5,94 mg/dl), l'aripiprazole (différence moyenne de 4,13 mg/dl) et la ziprasidone (différence moyenne de 8,25 mg/dl).

L'olanzapine et la clozapine ont fait l'objet de recherches supplémentaires à propos de leurs effets sur le métabolisme glucidique.

Dans une étude contrôlée par placebo et randomisée en double aveugle, 30 sujets sains étaient inclus. Pendant neuf jours, dix patients recevaient de l'olanzapine, dix de l'aripiprazole et dix un placebo. La moyenne d'âge était de 27 ans.

Les auteurs rapportaient une augmentation significative des taux d'insuline post prandiaux pour les patients sous olanzapine comparés à ceux sous placebo, indépendamment d'une pathologie psychiatrique ou d'une prise de poids.

Il était suggéré que l'olanzapine induirait spécifiquement et précocement une résistance à l'insuline (197). Des résultats similaires avaient été observés dans une étude précédente (198).

Concernant la clozapine, une étude de cohorte a été réalisée en 2012 incluant 520 patients non diabétiques hospitalisés en psychiatrie. Les patients étaient traités par clozapine, olanzapine, rispéridone ou quétiapine. Les auteurs retrouvaient une association significative entre la prise de clozapine et la survenue d'une hyperinsulinémie indépendamment d'une prise de poids.

Il était suggéré que le risque de diabète associé à la prise de clozapine pourrait exister indépendamment d'une prise de poids (199).

II.3.2) Différences entre antipsychotiques de première génération et antipsychotiques de seconde génération

Les antipsychotiques de seconde génération semblaient entraîner plus d'anomalies du métabolisme glucidique que les antipsychotiques de première génération.

En effet, dans une étude transversale 38 632 patients diagnostiqués schizophrènes (critères ICD 9), dont 15 984 sous antipsychotiques de première génération et 22 648 sous antipsychotiques de seconde génération, étaient inclus. La moyenne d'âge était significativement supérieure pour les patients sous antipsychotiques de première génération (54 ans contre 50 ans). Le suivi durait 4 mois. Après ajustement sur l'âge, les patients sous antipsychotiques de seconde génération avaient un risque significativement augmenté de diabète comparés aux patients sous antipsychotiques de première génération (OR=1,09). Le risque d'avoir un diagnostic de diabète était significativement augmentée sous clozapine (OR=1,25), olanzapine (OR=1,11) et quétiapine (OR=1,31) en comparaison avec les

antipsychotiques de première génération.

Pour les patients ayant moins de 40 ans cette différence de risque de diabète entre antipsychotiques de seconde génération et antipsychotiques de première génération était particulièrement remarquable. Il s'agissait de la seule tranche d'âge où la rispéridone présentait un risque accru de diabète comparée aux antipsychotiques de première génération (OR= 1,51).

Cependant, à partir de 60 ans, il n'était plus retrouvé de différence significative entre les deux types de traitement (200).

Des résultats similaires étaient retrouvés dans la littérature (201, 202) renforçant la différence d'impact sur le métabolisme des antipsychotiques de seconde génération par rapport aux antipsychotiques de première génération.

Pour autant l'exposition à certains antipsychotiques de première génération aurait un impact sur le métabolisme glucidique aux antipsychotiques de seconde génération.

Ainsi, la chlorpromazine et la thioridazine, antipsychotiques de première génération de faible puissance, ont été fréquemment associées à un phénomène de résistance à l'insuline et à la survenue de diabète de type 2 dans la littérature (203).

De plus, concernant l'halopéridol, l'étude EUFEST retrouvait qu'un an de traitement par halopéridol, chez des patients souffrant de schizophrénie en premier épisode psychotique, entraînait des taux d'hyperglycémie similaires à ceux retrouvés pour les patients sous olanzapine et quétiapine (93).

Des résultats similaires étaient retrouvés dans une étude en population générale au Danemark concernant des patients des patients avec schizophrénie naïfs de traitement. Comparés à la population générale, les patients traités par halopéridol avaient un risque accru de diabète (OR=1,32). Ce risque était similaire à celui observé sous olanzapine (OR=1,35) (204).

L'ensemble des données synthétisées ici suggérerait un risque supérieur de diabète et d'anomalies du métabolisme glucidique sous certains antipsychotiques de seconde génération, notamment l'olanzapine, la clozapine et la quétiapine, comparés aux antipsychotiques de première génération.

Une méta-analyse de onze études rapportait que les patients traités par un antipsychotique de seconde génération (clozapine, olanzapine, rispéridone, quétiapine sans distinction) étaient 1,32 fois plus à risque de diabète comparés aux patients traités par antipsychotiques de première génération. Les auteurs insistaient sur la grande hétérogénéité des méthodologies et de la qualité des études rendant difficile l'interprétation des résultats (205).

Plus récemment, une revue de la littérature rapportait que les connaissances actuelles étaient insuffisantes pour conclure à une différence de risque de diabète ou d'anomalies du métabolisme glucidique entre antipsychotiques de seconde génération et antipsychotiques de première génération (206).

II.3.3) Modifications précoces du métabolisme glucidique sous antipsychotiques

Selon les données de la littérature, la majorité des cas de diabète sous clozapine, olanzapine, rispéridone et quétiapine surviendraient dans les six premiers mois de prise du traitement (195).

En effet, une étude longitudinale a été réalisée en population générale au Danemark, incluant l'ensemble des patients avec schizophrénie (critères ICD 10) naïfs de traitement entre 1997 et 2004. Le suivi était de trois ans. Les auteurs évaluaient le risque de survenue de diabète sous antipsychotiques.

Sur 7193 patients, 307 ont développé un diabète (critères ICD 10). Les prises d'antipsychotiques de première génération de faible puissance (chlorpromazine, lévomépromazine, chlorprothixen, melperone, et pipamperone), d'olanzapine ou de clozapine étaient associées à un risque accru de développer un diabète dans les trois mois après le début du traitement (respectivement OR=1,52 ; OR=1,44 ; OR=1,67). Au contraire, la prise d'aripiprazole était associée à une diminution du risque de diabète (OR=0,51).

Les auteurs précisait que le temps avant le développement du diabète était significativement écourté sous olanzapine (HR=1,41) et sous antipsychotiques de première génération de puissance modérée (zuclopenthixol, periciazine, prochlorperazin, et perphenazine) (HR=1,6) (207).

Les modifications du métabolisme glucidique induites par les antipsychotiques seraient variables en fonction du temps (203).

Ainsi, les modifications de taux d'insuline après stimulation par administration de glucose ont été évaluées dans une étude incluant des patients souffrant de schizophrénie traités par olanzapine. Après deux semaines, il était retrouvé une diminution de leurs taux d'insuline par rapport aux taux initiaux. À quatre semaines de traitement, les taux étaient similaires aux taux initiaux. Enfin à huit semaines de traitement, les taux d'insuline étaient augmentés par rapport aux taux initiaux (208).

Par ailleurs, les anomalies du métabolisme glucidique sous antipsychotiques surviendraient rapidement après l'initiation du traitement. L'olanzapine et la clozapine seraient particulièrement concernées par cet effet diabétogène précoce. Après cette phase initiale, les anomalies du métabolisme glucidique seraient surtout associées à une prise de poids significative. Seules la clozapine et l'olanzapine auraient un effet diabétogène prolongé indépendamment d'une prise de poids (125).

En reprenant l'ensemble des informations synthétisées ici, on pourrait classer l'ensemble des antipsychotiques en trois groupes:

- les antipsychotiques de seconde génération à risque élevé de perturbations du métabolisme glucidique et de diabète seraient l'olanzapine et la clozapine
- les antipsychotiques à risque moyen de perturbations du métabolisme glucidique et de diabète seraient la rispéridone, la quétiapine, l'amisupride, l'halopéridol et les antipsychotiques de première génération de faible puissance (chlorpromazine et thioridazine)
- les antipsychotiques à faible risque de perturbations du métabolisme glucidique et de diabète seraient l'aripiprazole, la ziprasidone, et les autres antipsychotiques de première génération

De plus, les modifications du métabolisme glucidique seraient plus importantes dans les premières semaines de prise du traitement.

Dans la plupart des cas, la diminution ou l'arrêt du traitement entraînerait une amélioration ou une disparition complète des anomalies glycémiques (195).

III) PERTURBATIONS DU MÉTABOLISME LIPIDIQUE

Actuellement, en comparaison avec l'étude du poids et des modifications glucidiques, il existe relativement peu de données concernant l'association entre psychotropes et modifications lipidiques.

Il a été suggéré précédemment que le phénomène de prise de poids accentuerait le risque d'apparition d'anomalies du métabolisme glucidique. Il semblerait que le métabolisme lipidique soit lui aussi influencé par les psychotropes au travers des modifications de poids induites par ceux-ci. Cependant il existerait des particularités spécifiques à certaines molécules.

Nous allons maintenant voir cela en détails pour chaque classe médicamenteuse.

III.1) Antidépresseurs

De manière générale, les traitements antidépresseurs ne sembleraient pas entraîner de modifications lipidiques ou des triglycérides, en dehors d'une prise de poids (125).

III.1.1) Antidépresseurs tricycliques

Les études chez l'humain étaient relativement rares.

Une étude incluant 200 individus comparait l'évolution des profils lipidiques de patients souffrant de dépression (critères ICD 10) à un groupe contrôle de sujets sains comparables en âge, sexe et poids. 89 patients étaient traités par divers ADT.

Les auteurs rapportaient que l'amélioration des symptômes dépressifs était associée à une augmentation des taux de cholestérol total et de LDL-c. Il n'était pas retrouvé de différence significative sur les taux d'HDL-c et de triglycérides entre les deux groupes (209).

Les revues de la littérature, évaluant l'influence des ADT sur le métabolisme lipidique, rapportaient toutes les mêmes conclusions: les données ne permettaient pas de mettre en évidence une association entre prise d'ADT et modification du métabolisme lipidique en

dehors d'une prise de poids associée (125, 210).

III.1.2) Inhibiteurs de la mono-amine oxydase

McIntyre et al (210) ne rapportaient pas d'effets notables du moclobémide sur le métabolisme lipidique.

Les données de la littérature, très restreintes, ne permettaient pas de conclure sur un lien entre traitement par IMAO et modification du métabolisme lipidique.

III.1.3) Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

Au vu de l'état actuel des connaissances, il semblerait que les effets sur le métabolisme lipidique des IRS soient peu importants en dehors d'une prise de poids associée.

En effet, l'effet des ISRS (fluoxétine, sertraline, fluvoxamine et citalopram) sur le métabolisme lipidique a été étudié chez des patients souffrant de dépression. Une revue de la littérature ne rapportait pas de différence significative, sur les taux de cholestérol total et de triglycérides, entre les patients avec dépression sous antidépresseurs et le groupe contrôle (210).

Au sujet de la fluoxétine, une méta-analyse étudiait ses effets métaboliques chez des adultes souffrant de diabète de type 2. Il n'y avait pas de différence significative sur l'évolution des taux de cholestérol total sous fluoxétine comparée au placebo (211). Les auteurs rapportaient même que la fluoxétine entraînait une baisse de 0,54 mmol/L des taux de triglycérides comparée au placebo. Cependant cet effet était cependant individualisable de la perte de poids associée, de plus de quatre kilos (211).

D'un autre côté, dans une étude la paroxétine a été administrée à 18 sujets sains. Après huit semaines de traitement, 16 sujets présentaient une augmentation de 11,5% de LDL-c par rapport aux taux initiaux. Il n'y avait pas de changement significatif concernant l'HDL-c et les taux de triglycérides. Ces résultats n'étaient pas ajustés en fonction du poids et les auteurs concluaient à une augmentation du LDL-c cliniquement non significative. Cependant, après arrêt du traitement, le taux de LDL-c semblait se normaliser (212).

Il semblerait donc que les ISRS n'exerceraient pas d'effet notable sur le métabolisme lipidique. La paroxétine et la fluoxétine pourraient entraîner des modifications, mais celles-ci sont difficilement individualisables des modifications du poids associées (108).

Plusieurs travaux ont étudié l'influence des ISRN sur le métabolisme lipidique. Les résultats étaient contradictoires.

Ainsi, Raskin et al (213) évaluaient la tolérance de 60 mg par jour duloxétine chez des patients diabétiques souffrant de neuropathies périphériques douloureuses comparée au placebo. Après un an de suivi, les patients sous duloxétine avaient des taux d'HDL-c significativement abaissés comparés aux patients sous placebo. Il n'était pas retrouvé de différence significative concernant les taux de LDL-c et de triglycérides.

De plus, dans une étude randomisée, contrôlée par placebo, la tolérance de la venlafaxine était évaluée chez des 361 patients souffrant de trouble panique (critères DSM IV).

Après dix semaines de traitement, les taux de cholestérol total et de LDL-c étaient significativement augmentés chez les patients sous venlafaxine par rapport aux taux initiaux. Les auteurs retrouvaient des taux significativement plus élevés de cholestérol total et de LDL-c sous venlafaxine comparée au placebo (214).

Cependant, il n'était pas retrouvé de différence significative sur l'évolution des taux de cholestérol total, HDL-c et LDL-c chez des patients souffrant de dépression (critères DSM IV) sous desvenlafaxine comparés aux patients sous placebo (215).

Au total, les données de la littérature concernant les effets des ISRN sur le métabolisme lipidique étaient rares. Il reste difficile d'affirmer que ces molécules exerceraient une influence sur le cholestérol ou les triglycérides (125).

III.1.4) Autres antidépresseurs

La mirtazapine a été associée dans plusieurs études à des altérations des paramètres lipidiques et des triglycérides. Cependant ces effets étaient systématiquement associés à une

prise de poids (210).

Dans la littérature, il était suggéré l'absence d'effet spécifique de la mirtazapine sur le métabolisme lipidique (125).

Enfin, plusieurs revues de la littérature suggéraient que le bupropion, la trazodone et la néfazodone ne modifieraient pas de façon notable les taux lipidiques sanguins (108, 125).

L'ensemble des données synthétisées ici, mettait en avant le manque de littérature sur l'influence des antidépresseurs sur le métabolisme lipidique. Les résultats suggéraient l'absence d'influence directe des antidépresseurs sur le cholestérol et les triglycérides.

Des anomalies lipidiques sous antidépresseurs seraient principalement retrouvées lors d'une prise de poids associée (125).

III.2) Thymorégulateurs

La littérature est pauvre sur ce sujet. Dans leur revue de la littérature, Correll et al (125) rapportaient des données variables en fonction des articles et des molécules.

III.2.1) Sels de lithium

L'exposition à ces thymorégulateurs ne semblait pas entraîner de modification du métabolisme lipidique.

En effet, une étude multicentrique randomisée en double aveugle de McIntyre et al (180) incluait des patients hospitalisés souffrant de trouble bipolaire (critères DSM IV-TR). Ils étaient traités par lithium ou aripiprazole. L'évolution des paramètres lipidiques et des triglycérides a été évaluée après 52 semaines de traitement.

Les auteurs ne rapportaient pas de changement notable chez les patients sous lithium. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes.

De plus, une revue de la littérature récente ne rapportait pas d'effet du lithium sur le

métabolisme lipidique (125).

Il pourrait y avoir une influence indirecte par la prise de poids et par la survenue d'une hypothyroïdie sous lithium (216).

III.2.2) Antiépileptiques

Deux types de populations ont été étudiés dans la littérature: les patients souffrant d'épilepsie et ceux souffrant de troubles psychiatriques.

De nombreuses études ont été menées chez des patients épileptiques.

Les résultats concernant l'association entre VPA et anomalies lipidiques étaient variables, souvent difficilement individualisables de la prise de poids induite par VPA.

Ainsi, une étude transversale récente a évalué l'association entre anomalie des paramètres lipidiques (cholestérol total, LDL-c, HDL-c et triglycérides) et traitement par antiépileptiques (VPA, carbamazépine, lamotrigine). 160 patients épileptiques traités depuis plus de deux ans et 60 sujets sains contrôles étaient inclus. La moyenne d'âge était de 33 ans.

Les résultats retrouvaient que les patients sous VPA présentaient uniquement un taux de triglycérides significativement augmenté par rapport au groupe contrôle. Cette association était difficilement individualisable d'une prise de poids associée (217).

D'autres études retrouvaient des altérations des taux de triglycérides et de LDL-c chez les patients traités par VPA (218-220). Là encore les associations retrouvées étaient difficilement individualisables d'une prise de poids associée.

Au contraire, Nikaloas et al (221) avaient réalisé une étude transversale similaire incluant 103 patients épileptiques et 103 sujets contrôles. Les patients étaient traités par VPA depuis au moins un an. Comparés au groupe contrôle, les patients sous VPA présentaient des taux significativement inférieurs de cholestérol total, de LDL-c et de triglycérides. Il n'était pas retrouvé de différence significative sur les taux d'HDL-c. Le poids des sujets n'était pas rapporté, rendant difficile l'interprétation des résultats.

Les données en population psychiatrique étaient plus rares.

Dans l'étude transversale de Chang et al (186), 77 patients souffrant de trouble bipolaire et 119 sujets sains étaient inclus. Il était retrouvé que, comparés aux sujets sains et aux patients non traités, les patients traités par VPA présentaient plus fréquemment un taux élevé de triglycérides et un taux abaissé d'HDL-c. De plus, les auteurs ne retrouvaient pas de différence significative entre les patients souffrant de trouble bipolaire sans traitement et les sujets contrôles.

L'ensemble des données synthétisées ici mettait en avant des résultats controversés concernant l'association entre VPA et modification du métabolisme lipidique (136).

Au sujet de la lamotrigine, dans l'étude transversale de Chuang et al (217), les auteurs ne retrouvaient aucune différence sur les paramètres lipidiques entre les patients sous lamotrigine et le groupe contrôle.

De même, dans une étude transversale antérieure incluait 212 patients épileptiques et 80 sujets contrôles âgés entre 18 et 45 ans les patients sous lamotrigine ne présentaient pas de modification significative de l'ensemble des paramètres lipidiques comparés au groupe contrôle. Ce résultat était d'autant plus robuste que les patients épileptiques avaient une activité physique significativement inférieure au groupe contrôle et que les femmes épileptiques avaient un IMC significativement supérieur au groupe contrôle (222).

La carbamazépine a été étudiée chez des patients épileptiques. L'exposition à cette molécule semblait entraîner une altération du métabolisme lipidique.

En effet, dans une étude prospective, 20 sujets sains ont reçu un traitement par carbamazépine à 800 mg/jour pendant 70 jours. À la fin du suivi, les taux de cholestérol total, de LDL-c et de triglycérides étaient significativement augmentés par rapport aux taux initiaux avant la prise de carbamazépine. Les taux d'HDL-c étaient comparables (223).

Plusieurs études précédemment citées incluait des patients épileptiques sous carbamazépine. Les auteurs rapportaient une association significative entre l'exposition à la carbamazépine et une augmentation des taux de cholestérol total, de LDL-c (217) mais aussi une augmentation des taux d'HDL-c (221). Des résultats similaires étaient retrouvés chez des enfants épileptiques traités par carbamazépine (222)

L'ensemble de ces résultats suggérait un effet délétère de la carbamazépine sur le métabolisme lipidique.

Concernant le topiramate, une étude en double aveugle randomisée contrôlée versus placebo a été réalisée en 2010 chez des patients en premier épisode psychotique (critères ICD 10). L'évolution des paramètres lipidiques était comparée entre un groupe sous olanzapine plus placebo et un groupe sous olanzapine plus topiramate.

Après 12 semaines, les patients sous olanzapine plus topiramate présentaient des taux significativement plus bas de triglycérides, de cholestérol total et de LDL-c comparés aux patients sous olanzapine plus placebo (224).

L'ensemble des données, synthétisé ici, suggérait l'absence d'association entre thymorégulateurs et modification du métabolisme lipidique en dehors d'une prise de poids associée. La carbamazépine semblerait cependant altérer les paramètres lipidiques chez les patients souffrant d'épilepsie.

III.3) Antipsychotiques de première et de seconde génération

III.3.1) Résultats généraux

Au vu de l'état actuel des connaissances, il semblerait que les effets sur le métabolisme lipidique induits par les antipsychotiques soient principalement en lien avec la prise de poids associée à ces molécules.

Ainsi, dans l'étude CATIE, après trois mois de traitement, l'olanzapine était associée à une augmentation du taux de triglycérides significativement supérieure aux modifications retrouvées sous ziprasidone (respectivement + 21,5 mg/dl et - 32,1 mg/dl). La quétiapine et la perphénazine étaient associées des augmentations notables du taux de triglycérides (respectivement + 11,9 mg/dl et + 11,5 mg/dl). La rispéridone était associée à une baisse du taux de triglycérides de 18,4 mg/dl. L'olanzapine, la quétiapine, la rispéridone, la ziprasidone et la perphénazine entraînaient toutes une baisse du taux d'HDL-c (respectivement - 2,3 mg/dl, - 1,0 mg/dl, - 0,7 mg/dl, - 0,1 mg/dl et - 0,1 mg/dl).

Ces changements du profil après seulement trois mois de traitement, notamment en ce qui concerne l'olanzapine, constituaient des modifications non négligeables sur le plan clinique selon les auteurs (149).

Des résultats similaires concernant l'olanzapine et la quétiapine étaient retrouvés dans l'étude RAISE (225).

De même, en population pédiatrique, l'étude de cohorte SATIETY conduite de 2002 à 2007 incluait 338 patients. La moyenne d'âge était de 14 ans. Tous étaient naïfs de traitement antipsychotique. 15 patients refusèrent la prise de traitement. Ces derniers servaient de groupe contrôle.

Après douze semaines de traitement, une dyslipidémie était développée chez 28,9 % des patients sous olanzapine, 19,4 % sous rispéridone, 8,8 % sous quétiapine, 7,3 % sous aripiprazole et 6,7 % dans le groupe contrôle. Les auteurs retrouvaient que sous olanzapine les taux de cholestérol, LDL-c et triglycérides étaient significativement augmentés par rapport au groupe placebo. Des résultats similaires étaient retrouvés chez les patients traités par quétiapine. Sous rispéridone, seul le taux de triglycérides était significativement augmenté par rapport au groupe contrôle. Il n'était pas retrouvé de différence entre les patients sous aripiprazole et le groupe contrôle. (226).

D'un autre côté, Fleischhacker et al (93) ne trouvaient pas de modification de la prévalence de l'hypertryglycémie ni d'anomalie du HDL-c chez des patients en premier épisode psychotique traités par olanzapine, quétiapine, ziprasidone, amisulpride ou halopéridol pendant un an.

Au sujet des antipsychotiques plus récents que sont l'asénapine, l'ilopéridone, la

lurasidone et la palipéridone, une revue de la littérature sur les effets métaboliques de ces molécules a été réalisée en 2012 (227). Les auteurs retrouvaient que, comparée au placebo, l'exposition à l'ilopéridone entraînait une altération significative des taux de cholestérol total, d'HDL-c et de LDL-c. Au contraire, sous lurasidone, l'évolution des taux d'HDL-c était significativement plus positive que sous placebo à douze semaines. L'asénapine uniquement prise au long cours entraînait une augmentation statistiquement significative du taux de cholestérol total par rapport au placebo. Enfin, la palipéridone n'entraînait pas de modification statistiquement significative des taux de cholestérol à court et long terme. Cependant cette molécule entraînait une augmentation significative des taux de triglycérides à court et long terme comparée au placebo.

L'ensemble de ces résultats, synthétisés ici, correspondait aux données parues dans les lignes directrices du consensus sur les antipsychotiques qui présentait l'olanzapine et la clozapine comme les molécules causant le plus de dyslipidémies. La ziprasidone et l'aripiprazole auraient un effet neutre sur le profil lipidique. Les données concernant la rispéridone, la quétiapine, ainsi que les molécules les plus récentes, étaient assez divergentes et ne permettaient pas de statuer quant à leur effet sur le profil lipidique (192).

La littérature s'accordait sur le fait que les antipsychotiques entraînant les modifications les plus importantes du profil métabolique étaient ceux à l'origine des modifications du poids les plus marquées (228, 229).

III.3.2) Modifications du profil lipidique indépendantes des variations du poids

Il a été suggéré que certains antipsychotiques pourraient entraîner des dyslipidémies précoces indépendamment d'une prise de poids associée (125, 230).

Deux molécules seraient concernées par cet effet: l'olanzapine et la clozapine.

En effet, une étude transversale incluait 242 sujets souffrant de troubles psychiatriques (schizophrénie, trouble bipolaire, dépression avec symptômes psychotiques). 80 patients étaient traités par olanzapine, 80 par clozapine, 80 sous autres antipsychotiques (rispéridone, quétiapine, amisulpride, aripiprazole, perphénazine, zuclopenthixol, flupenthixol,

chlorprothixène, lévomépromazine) et 82 sans traitements.

Malgré des IMC similaires, seuls les patients sous olanzapine et clozapine avaient des prévalences de dyslipidémie (taux de triglycérides augmentés et abaissement des taux d'HDL-c) significativement supérieures aux sujets sans traitement. Les patients sous olanzapine et clozapine présentaient des prévalences significativement supérieures d'anomalies du HDL-c comparés aux patients sous autres antipsychotiques (231).

De plus, au sujet de l'olanzapine, Koro et al (232) avaient retrouvé, en comparaison avec un placebo, une multiplication par cinq du risque de dyslipidémie (OR=4,65).

Une étude contrôlée par placebo et randomisée en double aveugle évaluait les effets métaboliques aigus (après trois jours) de l'olanzapine (10 mg/jour) chez 15 sujets sains âgés de 18 à 30 ans avec un IMC normal.

Les auteurs retrouvaient une augmentation significative des taux de triglycérides et une baisse significative des taux d'HDL-c chez les patients sous olanzapine comparés au patients sous placebo. Il n'était pas retrouvé de différence sur les taux de cholestérol total ni le LDL-c entre les deux groupes (198).

Ces données suggéreraient que l'olanzapine et la clozapine pourraient entraîner une altération précoce du profil lipidique et indépendante d'une prise de poids associée.

III.3.3) Différences entre antipsychotiques de première génération et antipsychotiques de seconde génération

Dans l'étude de cohorte de Koro et al (232), le risque de dyslipidémie était trois fois supérieur sous olanzapine comparée aux antipsychotiques de première génération (OR=3,36).

Plus récemment, une étude comparait les profils lipidiques d'une cohorte historique de patients sous antipsychotiques de première génération à forte puissance à ceux d'une cohorte actuelle de patients sous antipsychotiques de seconde génération.

Après trois ans de traitement, les taux d'HDL-c et de triglycérides étaient significativement altérés par rapport aux taux initiaux quelque soit le traitement antipsychotique. Cependant, l'augmentation des triglycérides étaient significativement plus fréquente chez les patients sous

antipsychotiques de seconde génération (201).

L'ensemble des données de la littérature ne suggérait pas de différence d'effet sur le profil lipidique entre antipsychotiques de première et de seconde génération. L'effet de prise de poids serait à l'origine de 75% des cas de dyslipidémie sous antipsychotiques. La clozapine et l'olanzapine pourraient faire exception et avoir un effet indépendant sur le profil lipidique (125).

IV) PRESSION ARTÉRIELLE

Actuellement, les données concernant l'association entre l'exposition aux psychotropes et les modifications de la pression artérielle restent relativement rares.

IV.1) Antidépresseurs

L'exposition aux antidépresseurs entraînerait une augmentation anormale des chiffres de pression artérielle.

En effet, dans une étude rétrospective incluant 165 826 individus souffrant de dépression (critères DSM IV), âgés de plus de 16 ans, les auteurs retrouvaient que le risque d'hypertension sous traitement antidépresseur était significativement augmenté par rapport aux patients traités par psychothérapie (RR=1,31) (233).

Des résultats similaires avaient été retrouvés auparavant dans la littérature (234). Cependant le risque d'hypertension en fonction du type d'antidépresseur utilisé n'était pas indiqué, bien que la littérature rapporte des disparités d'effets sur la pression artérielle entre les différentes molécules (108).

IV.1.1) Antidépresseurs tricycliques

Dans la littérature, les ADT étaient associés à la survenue d'hypotension artérielle et d'hypotension orthostatique.(235).

Cependant plusieurs études transversales retrouvaient une association entre l'exposition aux ADT et une hypertension artérielle.

Ainsi, une étude transversale néerlandaise comparait la prévalence d'anomalie de la tension artérielle chez 2618 sujets dont 1384 patients avec dépression (critères DSM IV) en traitement psychothérapeutique, 644 patients sous antidépresseurs et 590 sujets sains contrôles.

Comparés aux patients sans traitement, les utilisateurs d'ADT présentaient plus souvent une hypertension diastolique (respectivement 3,1 % et 6 %), une hypertension de stade 1 (respectivement 12,2 % et 20,9 %) et de stade 2 (respectivement 5,1 % et 13,4 %). L'utilisation d'ADT était associée à un risque significativement augmenté d'hypertension de stade 2 (OR=3,19) (236).

De même, dans une autre étude transversale récente, l'utilisation d'ADT chez des patients souffrant de dépression était associée à un risque significatif d'hypertension artérielle (OR=2,29) par rapport aux patients sans antidépresseurs. Cette association n'était pas retrouvée pour les ISRS (109).

IV.1.2) Inhibiteurs de la mono-amine oxydase

Il existait peu de données sur l'association entre les IMAO et les modifications de la pression artérielle.

Selon une revue de la littérature récente, les IMAO n'entraînaient pas de modifications notables de la tension artérielle mais le risque de crise hypertensive serait important lorsque les IMAO irréversibles ou le moclobémide étaient administrés avec d'autres agents entraînant une libération de noradrénaline comme par exemple les aliments riches en tyramine (108).

IV.1.3) Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

Au vu de l'état actuel des connaissances, il semblerait que les effets sur la pression artérielle induits par les IRS soient hétérogènes et dépendent des spécialités considérées.

L'exposition aux ISRS n'entraîneraient pas d'altération de la pression artérielle (109). En effet, une étude prospective évaluait l'effet de la fluoxétine (20 mg/jour) sur la pression artérielle chez 796 patients souffrant de dépression. La moyenne d'âge était de 40 ans. Après douze semaines de traitement, la fluoxétine n'entraînait pas de modifications notables de la pression artérielle. De plus, les chiffres de pression artérielle chez les patients souffrant d'hypertension artérielle à l'inclusion n'étaient pas modifiés sous fluoxétine (237).

Deux revues de la littérature récentes rapportaient des données similaires pour l'ensemble des ISRS (108, 125).

Parmi les IRS, les ISRN auraient un impact délétère sur la pression artérielle. Ainsi, l'étude de Licht et al (236) retrouvait que l'exposition aux ISRN était associée à un risque significativement augmenté d'hypertension de stade 1 (OR=1,72).

De plus, une étude contrôlée par placebo et randomisée en double aveugle évaluait l'effet de la desvenlafaxine sur la pression artérielle durant huit semaines.

À chaque mesure hebdomadaire, les patients sous desvenlafaxine présentaient des taux moyens de pression artérielle systolique et diastolique significativement supérieurs aux taux initiaux. Ces augmentations de pression artérielle systolique et diastolique étaient significativement plus importantes sous desvenlafaxine que sous placebo (215).

Au sujet de la venlafaxine, une méta-analyse évaluait l'effet de cette molécule sur la pression artérielle chez 3744 sujets souffrant de dépression.

Les auteurs rapportaient que la venlafaxine entraînerait de l'hypertension artérielle. Cet effet serait plus prononcé chez les patients âgés et chez les hommes. L'incidence d'augmentation de la pression artérielle diastolique (> 90 mmHg) était statistiquement et cliniquement significative pour des doses au dessus de 300 mg/jour (238).

Les données récentes de la littérature étaient en accord avec ces résultats (108, 125).

L'ensemble de ces données suggère que, parmi les IRS, seuls les ISRN seraient associés à une altération de la pression artérielle chez des sujets souffrant de dépression.

IV.1.4) Autres antidépresseurs

Concernant le bupropion, les études contrôlées et randomisées évaluant ses effets vasopresseurs dose-dépendants ne retrouvaient pas d'action notable sur la pression artérielle, que ce soit sur une population de patients obèses, souffrant de dépression ou de trouble déficit d'attention avec hyperactivité (239-241).

De même, la mirtazapine, la néfazodone et la trazodone exposeraient à des modifications de la pression artérielle cliniquement non significatives. Malgré tout, des cas d'hypotensions orthostatiques ont été plusieurs fois rapportés dans la littérature (235, 242).

Les données de la littérature, synthétisées ici, suggèrent que les ISRN entraîneraient une élévation de la pression artérielle. Cet effet se retrouverait de manière inconstante sous ADT. Les ISRS et le bupropion n'auraient aucun effet sur la pression artérielle. Enfin il était retrouvé des cas d'hypotensions orthostatiques sous ADT mais aussi sous mirtazapine.

IV.2) Thymorégulateurs

Durant ce travail de thèse, il n'a été retrouvé aucune donnée spécifique concernant l'association entre thymorégulateurs et modification de la pression artérielle.

Les cas d'hypotension et d'hypertension artérielle sous thymorégulateurs étaient à mettre en lien avec l'effet de ces molécules sur les modifications de poids (125, 243).

Par ailleurs le lithium pouvait induire une hypertension artérielle au travers d'une insuffisance rénale préalable (125).

IV.3) Antipsychotiques de première et de seconde génération

IV.3.1) Résultats généraux

Bien que les données de la littérature retrouvaient des prévalences significativement supérieures d'hypertension artérielle chez les patients souffrant de pathologies psychiatriques (schizophrénie, trouble bipolaire, trouble dépressif unipolaire) traités par antipsychotiques (125), il était suggéré que la prise de poids et les dyslipidémies induites par ces traitements pourraient expliquer ces prévalences.

Les antipsychotiques seraient uniquement associés à un effet de diminution de la pression artérielle et d'hypotension orthostatique.

Ainsi, une étude transversale évaluait les effets cardiovasculaires (dont la pression artérielle) de l'halopéridol, la rispéridone et l'olanzapine chez 59 patients en début de trouble schizophrénique. 18 patients sans traitement ainsi qu'un groupe contrôle de 75 sujets sains étaient inclus.

Les auteurs ne trouvaient pas de différence significative concernant les chiffres de pression artérielle entre les trois groupes de patients (244).

Des résultats similaires étaient récemment retrouvés dans une étude transversale évaluant les effets cardiovasculaires des antipsychotiques chez 55 patients souffrant de trouble bipolaire, après cinq ans d'exposition à ces traitements (245).

Par ailleurs, dans l'étude CATIE, 1125 patients avec schizophrénie traités par antipsychotiques (olanzapine, quétiapine, rispéridone, ziprasidone, perphénazine) étaient suivis pendant 18 mois. L'évolution de la prévalence de l'hypertension artérielle était évaluée à 18 mois.

Les auteurs trouvaient une prévalence diminuée de l'hypertension artérielle pour tous les traitements comparée à la prévalence initiale bien que cette différence n'était pas statistiquement significative. Les autres paramètres du syndrome métabolique tendaient à s'aggraver (246).

L'ensemble des données synthétisées ici, était en accord avec une revue de la littérature antérieure (247) retrouvant que l'exposition aux antipsychotiques pourrait entraîner une diminution des chiffres de pression artérielle ou une hypotension orthostatique.

Parmi les antipsychotiques de première génération, ceux à faible puissance, comme la chlorpromazine par exemple, étaient considérés comme entraînant le plus d'hypotension orthostatique (247).

IV.3.2) Effet spécifique de la clozapine?

La clozapine pourrait entraîner une hypertension artérielle indépendamment des autres perturbations métaboliques.

En effet, une étude rétrospective évaluait les effets sur la pression artérielle chez des patients avec schizophrénie traités par antipsychotiques. 82 patients étaient traités par clozapine, 56 patients étaient traités par antipsychotiques de première génération et 102 patients étaient sous antipsychotiques de seconde génération. L'âge moyen était de 36 ans et l'IMC moyen de 27 kg/m².

Les auteurs retrouvaient une prévalence significativement supérieure d'hypertension artérielle dans le groupe traité par clozapine (27%) comparé aux patients sous antipsychotiques de première génération (4%) et sous antipsychotiques de seconde génération (9%) (248).

Plus récemment, une étude rétrospective incluant 167 patients avec schizophrénie (critères DSM IV) retrouvait des résultats similaires.

Après huit semaines de traitement, les chiffres de pression artérielle diastolique et systolique étaient significativement augmentés sous clozapine par rapport aux chiffres initiaux. Au contraire, aucune différence n'était retrouvée après huit semaines sous olanzapine. De plus, après huit semaines, la prévalence de l'hypertension artérielle chez les patients traités par clozapine était significativement supérieure comparée à la prévalence sous olanzapine (respectivement 16,7 % contre 5,4 %) (249).

Cependant, une étude précédente comparait les données métaboliques entre 552 patients souffrant de schizophrénie sous clozapine et 2461 patients sous antipsychotiques de première génération.

Après deux ans de suivi, l'incidence d'hypertension artérielle n'était pas différente entre les deux groupes (250).

L'ensemble de ces données mettait en avant des résultats contradictoires concernant l'association entre l'exposition à la clozapine et l'hypertension artérielle.

Il ressort de ce chapitre que les antipsychotiques pourraient être à l'origine d'une baisse des chiffres de pression artérielle mais aussi de la survenue d'hypotension orthostatique. Quelques études suggéreraient une association entre la prise de clozapine et l'hypertension artérielle bien que les données restaient rares et contradictoires.

V) RÉSUMÉ DE LA PARTIE SYNDROME MÉTABOLIQUE ET PSYCHOTROPES

Il ressort de l'ensemble de la littérature que tous les psychotropes pourraient participer à la survenue d'un syndrome métabolique.

Il existe une grande hétérogénéité du profil cardio-vasculaire et métabolique parmi les antidépresseurs. Un résumé des effets des antidépresseurs est disponible à la fin de ce travail (cf Annexe 9, p.153) (108).

Les thymorégulateurs, particulièrement les sels de lithium et le VPA, induiraient une prise de poids importante à l'origine d'anomalies du métabolisme glucidique et lipidique.

Enfin les antipsychotiques apparaîtraient comme les molécules les plus à risque d'effets indésirables métaboliques. À l'exception de quelques molécules, telles que l'aripiprazole, les antipsychotiques de seconde génération et les antipsychotiques de première génération de faible puissances étaient les traitements les plus associés à une prise de poids, ainsi que des anomalies du métabolisme glucidique et lipidique.

Un résumé des effets métaboliques des antipsychotiques (cf Annexe 10, p.154) (195) ainsi qu'un récapitulatif du risque de syndrome métabolique associé aux antipsychotiques (cf Annexe 11, p.155) (251) sont disponible à la fin de ce travail.

DISCUSSION

D) LIMITES DE CE TRAVAIL

Ce travail comporte plusieurs limites que nous allons maintenant aborder.

La première étant que parmi les études sélectionnées dans cette la revue de la littérature, nous avons retrouvé peu d'études prospectives. Il était donc difficile de conclure sur la causalité des maladies mentales ou des psychotropes sur le syndrome métabolique. Pour autant, de nombreuses études transversales notaient une association forte entre les maladies mentales et le syndrome métabolique d'une part, et les psychotropes et le syndrome métabolique d'autre part.

Le second point est que, comme évoqué dans la première partie de ce travail, il existe deux définitions du syndrome métabolique fréquemment utilisées.

En effet, la distinction majeure entre les deux définitions porte sur l'obésité centrale, considérée comme obligatoire dans l'IDF pour diagnostiquer un syndrome métabolique, tandis qu'il s'agit d'un critère optionnel dans l'ATP-III .

Dans la majorité des études incluses dans ce travail, il n'était utilisé qu'une définition du syndrome métabolique pour le recueil des données.

Cette hétérogénéité méthodologique rend donc difficile la comparaison des résultats d'études n'utilisant pas la même définition du syndrome métabolique.

En ce qui concerne la partie sur les psychotropes, la durée d'exposition aux psychotropes était peu renseignée ou courte, d'une durée inférieure à un an, rendant difficile l'appréciation à long terme de la balance bénéfiques / risques de ces molécules sur les facteurs de risques cardio-vasculaire et métaboliques (125).

De plus, les traitements médicamenteux (psychotropes ou autres) suivis par les patients durant ces études n'étaient que très peu renseignés, tout comme les informations concernant les psychotropes reçus antérieurement à l'inclusion dans les études.

Or il est possible que ces médicaments aient participé à la présence de perturbations

métaboliques. De ce fait, et sachant que la majorité des études concernant l'association entre maladie mentale sévère et syndrome métabolique concernait des patients sous traitements, il faut rester prudent dans l'interprétation des données issues des parties précédentes.

Une dernière remarque importante est qu'une majorité des études incluses dans ce travail de thèse sont relativement récentes (dans les dix dernières années). Or, durant cette période, la prévalence du syndrome métabolique a augmenté dans la population générale. De ce fait, il pourrait être important de prendre en compte les modifications d'habitudes de vie et alimentaires afin d'éviter tout biais de confusion et conclusions hâtives.

Par ailleurs, il était fréquemment retrouvé un défaut de dépistage et de suivi des anomalies cardio-vasculaires et métaboliques chez les patients souffrant d'affections psychiatriques dans la littérature.

II) DÉPISTAGE, DIAGNOSTIC, SUIVI ET TRAITEMENT DES FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRE CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT DE MALADIES PSYCHIATRIQUES

II.1) État des lieux

Nous venons de voir que les patients souffrant de maladie mentale sévère sont considérés comme un groupe à haut risque de maladie cardio-vasculaire et métabolique.

Pour autant, il apparaît que ces patients, enfants et adultes, seraient moins souvent diagnostiqués et traités pour ces comorbidités (76, 252).

En effet, dans l'étude CATIE, sur les 1400 patients souffrant de schizophrénie, 30,2 % des cas de diabète, 62,4 % des cas d'hypertension artérielle et 88 % des cas de dyslipidémie n'étaient pas traités pour ces troubles (253).

Auparavant, une étude américaine nationale transversale retrouvaient que souffrir de schizophrénie ou de trouble bipolaire étaient associés à un risque accru de ne pas avoir d'examen de suivi d'HbA1c (OR= 1,23), d'évaluation du LDL-c (OR=1,25), d'examen oculaires (OR=1,07). En parallèle, ces patients étaient associés à un risque accru d'avoir un

mauvais contrôle glycémique (OR=1,17) et lipidique (OR=1,20) (254).

La réalisation du dépistage des comorbidités somatiques serait insuffisant de la part des médecins en contact avec ces patients (251, 255).

Ainsi, une méta-analyse récente évaluait l'évolution du suivi des facteurs de risque cardio-vasculaire chez les patients sous antipsychotiques avant et après la parution de guides de bonne pratique à ce sujet. 48 études réalisées dans cinq pays entre 2001 et 2011 étaient incluses, dont neuf études réalisées après la parution des guides. Après la parution des guides de bonne pratique, l'ensemble des taux de dépistage augmentait (256).

Donc, il semble qu'établir des recommandations permettrait d'améliorer les soins apportés aux patients, notamment en ce qui concerne le dépistage.

Par ailleurs, les patients souffrant de maladie mentale auraient une moins bonne connaissance sur les risques cardio-vasculaires que les sujets sains (257, 258).

Il paraîtrait donc important d'informer les patients sur ces troubles métaboliques, afin d'en améliorer leur dépistage et le suivi de ces comorbidités.

De même, et ce malgré les recommandations émises par les instances de santé publique, il semblerait que l'évaluation et la prise en charge des consommations de tabac dans les unités de soins psychiatriques soient insuffisantes (259).

On peut retenir de cette synthèse des données de la littérature divers points concernant les patients souffrant de maladies mentales sévères:

- une inégalité d'accès aux soins.
- une demande moins importante de soins et donc une moins bonne observance du suivi et des traitements.
- un dépistage des facteurs de risque cardio-vasculaire moins fréquent par les médecins en contact avec ces patients, malgré des recommandations internationales.
- une prise en charge et un suivi adapté de ces troubles cardio-vasculaires et métaboliques moins fréquents.
- une moins bonne connaissance des facteurs de risque cardio-vasculaire chez les patients souffrant de maladies psychiatriques.

II.2) Obstacles à la réalisation du dépistage et du suivi des facteurs de risque cardio-vasculaire

Malgré la connaissance du risque élevé de survenue de troubles métaboliques associés aux pathologies mentales et à leurs traitements pharmaco-thérapeutiques (notamment les antipsychotiques), le dépistage des critères du syndrome métabolique resterait insuffisant pour les patients bénéficiant de ces traitements.

Nous avons vu que ces patients accédaient moins aux professionnels de santé et avaient moins de demandes de soins. Mais cela n'est pas suffisant pour expliquer entièrement ce défaut de suivi somatique.

Une explication potentielle de cette sous-détection et de ce sous-traitement des facteurs de risques cardio-vasculaire et métaboliques, et ce, même après la publication de directives cliniques, serait liée au fait que ces mêmes directives seraient souvent trop générales et basées dans une trop faible mesure sur des résultats de recherches systématiques, comme le montrent plusieurs études (260-263) évaluant l'impact de plusieurs guides de bonne pratique.

Par ailleurs, il persisterait un certain nombre d'obstacles et de préjugés concernant la lutte contre le tabagisme en milieu psychiatrique. Fumer ne serait pas toujours considéré comme une question clinique importante. Il serait trop souvent admis que ces patients ne sont pas intéressés par un sevrage, ou qu'ils ne pourraient pas arrêter de fumer et qu'ils auraient besoin de fumer pour gérer leurs symptômes psychiatriques.

Les autres motifs invoqués pour justifier ces carences étaient l'absence de formation chez les soignants et le manque de temps (259).

Il serait donc important de remobiliser sur ces sujets les professionnels de santé en contact avec ces patients à risque.

Par ailleurs, une meilleure collaboration entre psychiatres et médecins généralistes paraît nécessaire dans l'intérêt du patient.

Un résumé des recommandations de dépistage et de suivi du syndrome métabolique est disponible en annexe (cf Annexe 12, p.156) (262, 263).

II.3) Hygiène de vie, maladies psychiatriques et syndrome métabolique

II.3.1) Association entre hygiène de vie, maladies psychiatriques et syndrome métabolique

En dehors des psychotropes, le lien entre syndrome métabolique et maladies mentales sévères pourrait être influencé par l'hygiène de vie des patients.

La sédentarité, une mauvaise hygiène alimentaire ainsi que le tabagisme sont reconnus comme étant des facteurs favorisant la survenue de perturbations métaboliques, cardiovasculaires et le développement d'une obésité en population générale (264).

Or, ces facteurs seraient plus fréquents chez les patients souffrant de maladies mentales sévères.

En effet, plusieurs études retrouvaient que, comparés aux sujets sains, les patients souffrant de troubles mentaux faisaient moins d'exercice physique (OR=0,49), avaient une alimentation moins riche en fibres (OR=0,46) et plus riche en graisses (OR=0,53). Ces résultats étaient stables malgré la prise en compte des différents traitements antipsychotiques et du statut socio-économique des sujets (83, 257).

De plus, les patients atteints de maladie mentale auraient une perception altérée de leurs capacités physiques (265) et nécessiteraient une aide motivationnelle pour la mise en place et le maintien d'une activité physique régulière (266, 267)

Ces données étaient corroborées par plusieurs revues de la littérature (14, 106, 258).

Plusieurs obstacles à la mise en place d'une activité physique, notamment chez les patients souffrant de schizophrénie, ont été retrouvés (268):

- la précarité financière.
- la surcharge pondérale et l'obésité.
- les effets secondaires des psychotropes.
- les symptômes (négatifs notamment) de la maladie psychiatrique.
- une mauvaise auto-perception des capacités physiques.

- une tendance à la dévalorisation et une humeur triste.
- un manque de motivation et de support social.
- une stigmatisation et une tendance à éviter les situations sociales.

De même, selon la revue de la littérature de Lett et al (269), les patients souffrant de dépression suivraient deux fois moins bien les conseils d'hygiène de vie que la population générale.

Au sujet du tabagisme, une méta-analyse portant sur 42 études menées dans vingt pays différents démontrait un lien entre schizophrénie et tabagisme. Par rapport à la population générale, les personnes atteintes de schizophrénie avaient cinq fois plus de risques d'être fumeurs et présentaient des taux d'arrêt du tabac beaucoup plus faibles (270). Un taux de tabagisme élevé était également retrouvé chez les patients en schizophrénie débutante (101). La dépression majeure a également été associée spécifiquement à la dépendance à la nicotine (271, 272).

L'ensemble des données synthétisées ici, suggère donc que les patients souffrant de maladies mentales sévères seraient plus à risque d'avoir une mauvaise hygiène de vie. L'impact de la sédentarité, de mauvaises habitudes alimentaires et du tabagisme (264) sur la santé des patients justifierait la mise place d'interventions spécifiques à ces problèmes.

II.3.2) Utilité de la mise en place d'interventions sur l'hygiène de vie des patients

Dans la littérature, il était fréquemment conseillé d'apporter une prise en charge aux patients sur le plan de l'hygiène alimentaire, de l'activité physique et du tabagisme notamment. Ces orientations de soins auraient de multiples avantages pour les patients en bénéficiant.

En effet, une évaluation systématique de la littérature portant sur l'impact de l'activité physique chez les patients souffrant de maladie mentale a été réalisée.

Il était retrouvé que l'activité physique, particulièrement la répétition quotidienne d'exercices

d'intensité modérée, était efficace pour obtenir une perte de poids et l'amélioration des paramètres cardiovasculaires et métaboliques.

De plus, un bénéfice significatif de l'activité physique sur la symptomatologie dépressive chez les patients souffrant de dépression et sur la symptomatologie négative chez les patients souffrant de schizophrénie était rapporté (273).

En plus de l'activité physique, les interventions sur l'hygiène de vie (sédentarité, habitudes alimentaires, connaissances des facteurs de risque cardio-vasculaire) auraient un effet significatif sur la perte de poids et sur la prévention de prise de poids (274). Cet effet persisterait plusieurs mois après la fin des interventions (274). Une autre revue de la littérature rapportait également une amélioration significative de l'obésité abdominale, des taux de triglycérides et de glycémie à jeun (275).

Enfin, le tabac interagit de manière importante avec la plupart des médicaments psychotropes. Par exemple, fumer diminuerait de 30 % les concentrations sériques de clozapine et d'halopéridol (276). Une augmentation de la posologie médicamenteuse pourrait donc être nécessaire chez les patients fumeurs, les exposant à plus d'effets secondaires notamment cardio-vasculaires et métaboliques. L'arrêt du tabac pourrait donc annuler ces effets d'induction enzymatique (277).

De plus, l'utilisation de traitements substitutifs nicotiques participerait à une diminution significative et rapide de l'agitation chez les fumeurs souffrant de schizophrénie (278).

L'ensemble des données synthétisées ici, met en évidence que la réalisation d'interventions sur l'hygiène alimentaire, l'activité physique et le tabagisme pourraient être bénéfiques à la fois sur les facteurs de risques cardio-vasculaire et métaboliques mais aussi sur la symptomatologie psychiatrique chez les patients souffrant d'affection psychiatrique.

Malgré les obstacles cités auparavant, les patients sembleraient réceptifs à ces propositions de soin.

En effet, la littérature montrait que la proposition d'activité physique serait bien acceptée par les patients souffrant de maladie mentale (273) et que l'attitude du thérapeute était fréquemment mentionnée dans l'aide à la mise en place d'une activité physique chez les patients (268). Par ailleurs, la motivation à arrêter le tabac serait similaire entre les fumeurs souffrant d'affection psychiatriques et les fumeurs en population générale (277).

L'utilisation de thérapie motivationnelle serait particulièrement pertinente (268, 279) (cf. Annexe 13, p.157).

III) ORIENTATION DE RECHERCHES CONCERNANT L'ASSOCIATION ENTRE SYNDROME MÉTABOLIQUE ET MALADIES PSYCHIATRIQUES

III.1) Recherches sur une physiopathologie commune

Une physiopathologie commune au syndrome métabolique et à la schizophrénie a été évoquée dans la littérature (100, 280). L'hypothèse d'une prédisposition génétique commune au syndrome métabolique et à la schizophrénie était également soulevée (106).

Dans une revue de la littérature récente, Mansur et al (281) reprenaient l'ensemble des données reliant les troubles de l'humeur aux troubles métaboliques, et évoquaient l'hypothèse de l'existence d'un "trouble de l'humeur métabolique" correspondant à une pathologie duelle.

Ces concepts sont en plein développement, orientant les protocoles de recherche vers l'utilisation de référentiels dimensionnels plutôt que catégoriels comme le fait le DSM-V, et l'emploi de méthodes intégratives, multidisciplinaires et multidimensionnelles.

III.2) Recherches sur les options de traitement des anomalies métaboliques

Plusieurs recommandations de prescription et de suivi des traitements psychotropes prévoient une conduite à tenir spécifique dans les cas de comorbidités cardio-vasculaires et métaboliques chez les patients souffrant de maladies psychiatriques sous traitements psychotropes (110, 282, 283, 284).

Les auteurs recommandaient fréquemment une modification précoce de molécule en cas de prise de poids ainsi que des interventions comportementales. En effet, lors de prise de poids induites par psychotropes, les diminutions de doses des psychotropes auraient peu

d'intérêt (110).

Dans une revue de la littérature récente, De Hert et al (261) proposaient un arbre décisionnel pour la gestion des maladies cardio-vasculaires chez les patients souffrant de pathologies psychiatriques (cf Annexe 14, p.158).

En plus de ces stratégies existantes, plusieurs molécules font actuellement l'objet d'un intérêt accru concernant le bénéfice qu'elles pourraient apporter chez les patients en surcharge pondérale ou présentant des perturbations métaboliques notamment glucidique.

Actuellement la metformine, antidiabétique oral de la famille des biguanides, et le topiramate sont les molécules les plus étudiées.

Leur intérêt dans une aide à la perte de poids, chez des patients obèses traités par antipsychotiques, a été rapportée dans trois méta-analyses(285-287).

De plus, l'exposition à la metformine entraînerait une amélioration de la résistance à l'insuline et du profil lipidique chez les patients traités par antipsychotiques (287).

Enfin, d'autres molécules telles que l'orlistat, la sibutramine, la reboxetine font également l'objet de recherche, cependant les niveaux de preuve restent actuellement insuffisants pour qu'une utilisation de ces traitements se généralise.

CONCLUSION

La synthèse des résultats disponibles dans la littérature, bien que rendue complexe par la multiplicité des outils de mesure et des définitions de chacun des troubles étudiés, suggère l'existence d'une association forte entre maladies psychiatriques sévères (dépression unipolaire, trouble bipolaire de l'humeur et schizophrénie) et syndrome métabolique.

Certains psychotropes, notamment les antipsychotiques de seconde génération, semblent aggraver, et parfois induire, les perturbations métaboliques retrouvées chez les patients souffrant de pathologies psychiatriques. Pour autant ces traitements restent nécessaires et bénéfiques dans la prise en charge de ces troubles.

En effet, deux études prospectives mettaient en évidence un excès de mortalité significatif chez les patients souffrant de schizophrénie sans traitement comparés aux patients souffrant de schizophrénie traités par antipsychotiques (104, 288).

Les associations, entre syndrome métabolique et maladies psychiatriques mais aussi avec les psychotropes, ont été rapportées par un grand nombre d'études, puis confirmées par plusieurs méta-analyses de qualité.

Elles doivent donc systématiquement être prises en considération dans la pratique clinique quotidienne de façon à améliorer le pronostic individuel.

Au vu de la prévalence élevée de cette comorbidité somatique, sa recherche systématique, dès lors qu'un des diagnostics est posé ou qu'un psychotrope inducteur d'anomalies cardiovasculaires et métaboliques est utilisé, paraît donc légitime en s'appuyant sur une surveillance étroite clinique et biologique.

Cette stratégie est d'autant plus recommandable que certains des résultats présentés tendent à montrer que l'amélioration du syndrome métabolique aurait un impact bénéfique sur les affections psychiatriques.

Plusieurs axes seront donc à développer, notamment sur la sensibilisation et la formation des professionnels de santé à la recherche et la prise en charge de cette comorbidité

mais aussi sur la mise en place d'interventions sur l'hygiène de vie des patients.

Enfin des études abordant la question de la physiopathologie commune de ces troubles s'avéreront nécessaires afin de contribuer à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques et au développement de nouvelles modalités thérapeutiques.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. WHO. World Health Statistics 2015 [Internet]. 2015. Available from:
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/fr/>
2. Osby U, Correia N, Brandt L, Ekblom A, Sparen P. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm country, Sweden. *Schizophrenia Research* 2000;45:21-8
3. Newcomer JW, and Hennekens CH. "Severe Mental Illness and Risk of Cardiovascular Disease." *JAMA* 298, no. 15 (October 17, 2007): 1794–96.
doi:10.1001/jama.298.15.1794.
4. Trevisan M, Liu J, Bahsas FB, Menotti A. Syndrome X and mortality: a population-based study. *Am J Epidemiol.* 1998;148(10):958–66.
5. Grundy SM. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation.* 2004 Jan 19;109(3):433–8.
6. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med.* 2006 Oct;119(10):812–9.
7. Jaggers JR, Sui X, Hooker SP, LaMonte MJ, Matthews CE, Hand GA, et al. Metabolic syndrome and risk of cancer mortality in men. *Eur J Cancer.* 2009 Jul;45(10):1831–8.
8. Han JH, Park HS, Shin CI, Chang HM, Yun KE, Cho SH, et al. Metabolic syndrome and quality of life (QOL) using generalised and obesity-specific QOL scales. *Int J Clin Pract.* 2009 May;63(5):735–41.
9. Lakka H, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA.* 2002 Dec 4;288(21):2709–16.
10. 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 Jan 16;287(3):356–9.

11. Gomila S. Epidémiologie du syndrome métabolique en France. *Médecine Nutr.* 2003;(39):89–94.
12. Balkau B, Vernay M, Mhamdi L, Novak M, Arondel D, Vol S, et al. The incidence and persistence of the NCEP (National Cholesterol Education Program) metabolic syndrome. The French D.E.S.I.R. study. *Diabetes Metab.* 2003 Nov;29(5):526–32.
13. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care.* 2005 Nov;28(11):2745–9.
14. Vancampfort, Davy, Brendon Stubbs, Alex J. Mitchell, Marc De Hert, Martien Wampers, Philip B. Ward, Simon Rosenbaum, and Christoph U. Correll. “Risk of Metabolic Syndrome and Its Components in People with Schizophrenia and Related Psychotic Disorders, Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *World Psychiatry* 14, no. 3 (October 1, 2015): 339–47. doi:10.1002/wps.20252.
15. Ruetsch O, Viala A, Bardou H, Martin P, Vacheron MN. [Psychotropic drugs induced weight gain: a review of the literature concerning epidemiological data, mechanisms and management]. *L'Encéphale.* 2005 Aug;31(4 Pt 1):507–16.
16. American Psychiatric Association, Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders, Fifth edition, Washington DC ; 2013
17. Organisation Mondiale de la Santé. Classification internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, Dixième révision. CIM-10,. Masson, Genève ; 1994.
18. Bromet E. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med* 2011 9 90 [Internet]. 2011 [cited 2015 May 30]; Available from: <http://repositori.upf.edu/handle/10230/23400>
19. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, editors. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-4. 4th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2000.
20. Lépine JP, Gastpar M, Mendlewicz J, Tylee A. Depression in the community: the first pan-European study DEPRES (Depression Research in European Society). *Int Clin Psychopharmacol.* 1997 Jan;12(1):19–29.
21. Tylee A, Gastpar M, Lépine JP, Mendlewicz J. DEPRES II (Depression Research in European

- Society II): a patient survey of the symptoms, disability and current management of depression in the community. DEPRES Steering Committee. *Int Clin Psychopharmacol*. 1999 May;14(3):139–51.
22. WHO. World Health Statistics 2012 [Internet]. 2012. Available from: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2012/en/
 23. Haute Autorité de Santé : Troubles bipolaires : repérage et diagnostic en premier recours [interne]. Juin 2014. Disponible sur: http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201406/troubles_bipolaires_reperage_et_diagnostic_en_premier_recours_-_note_de_cadrage_2014-06-13_10-53-16_714.pdf
 24. Marie-Odile Krebs, Mai 2014, Dossier Inserm [internet]. Disponible sur <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/schizophrenie>
 25. Hennekens, Charles H., Alissa R. Hennekens, Danielle Hollar, and Daniel E. Casey. “Schizophrenia and Increased Risks of Cardiovascular Disease.” *American Heart Journal* 150, no. 6 (December 2005): 1115–21. doi:10.1016/j.ahj.2005.02.007.
 26. Ösby U, Correia N, Brandt L et al. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophr Res* 2000;45:21-8.
 27. Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997;171:502-8.
 28. Sirdah M, Abu Ghali AS, Al Laham NA. The reliability of the National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III) and the International Diabetes Federation (IDF) definitions in diagnosing metabolic syndrome (MetS) among Gaza Strip Palestinians. *Diabetes & Metabolic Syndrome : Clinical Research & Reviews* 2012;6:4
 29. Eschwège E. Le syndrome métabolique : quelle(s) définition(s) pour quel(s) objectif(s) ? *Ann Endocrinol* 2005;66:32-44.
 30. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 1998 Jul;15(7):539–53.

31. Balkau B. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med.* 1999;(16):442–3.
32. Kaur J. A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiol Res Pract* 2014;2014:1-21.
33. National Cholesterol Education Program Coordinating Committee. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002; (106):3143–421.
34. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2006 May;23(5):469–80.
35. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. Available from http://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf 2006 Last accessed on July 5th, 2007. 2006;
36. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing Prevalence of the Metabolic Syndrome Among U.S. Adults. *Diabetes Care.* 2004 Oct 1;27(10):2444–9.
37. Vishram JKK, Borglykke A, Andreassen AH, Jeppesen J, Ibsen H, Jørgensen T, et al. Impact of age and gender on the prevalence and prognostic importance of the metabolic syndrome and its components in Europeans. The MORGAM Prospective Cohort Project. *PloS One.* 2014;9(9):e107294.
38. Greenberg PE, Fournier A-A, Sisitsky T, Pike CT, Kessler RC. The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010). *J Clin Psychiatry.* 2015 Feb;76(2):155–62.
39. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet Lond Engl.* 2007 Sep 8;370(9590):851–8.
40. Delhaye, Didier. “Etude des relations entre dépression majeure et syndrome métabolique : quelles

implications aujourd'hui sur le plan clinique et thérapeutique? : revue de la littérature,” 2015. http://babordplus.univ-bordeaux.fr/notice.php?q=auteurs_tous%3A%28%22Aouizerate%2C%20Bruno%22%29&spec_expand=&start=2.

41. Morvan Y, Prieto A, Briffault X, Blanchet A, Dardennes R, Rouillon F, et al. La dépression: prévalence, facteurs associés et consommation de soins. *Baromètre Santé 2005*. 2005;487–506.
42. Pannier B, Thomas F, Eschwège E, Bean K, Benetos A, Leocmach Y, et al. Cardiovascular risk markers associated with the metabolic syndrome in a large French population: the “SYMFONIE” study. *Diabetes Metab*. 2006 Nov;32(5 Pt 1):467–74.
43. Herva A. Co-occurrence of Metabolic Syndrome With Depression and Anxiety in Young Adults: The Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *Psychosom Med*. 2006 Mar 1;68(2):213–6.
44. Kinder LS. Depression and the Metabolic Syndrome in Young Adults: Findings From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Psychosom Med*. 2004 May 1;66(3):316–22.
45. Skilton MR, Moulin P, Terra J-L, Bonnet F. Associations Between Anxiety, Depression, and the Metabolic Syndrome. *Biol Psychiatry*. 2007 Dec;62(11):1251–7.
46. Heiskanen TH, Niskanen LK, Hintikka JJ, Koivumaa-Honkanen HT, Honkalampi KM, Haatainen KM, et al. Metabolic syndrome and depression: a cross-sectional analysis. *J Clin Psychiatry*. 2006 Sep;67(9):1422–7.
47. Vancampfort D, Correll CU, Wampers M, Sienaert P, Mitchell AJ, De Herdt A, et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of prevalences and moderating variables. *Psychol Med*. 2013 Nov 21;1–12.
48. Pan A, Keum N, Okereke OI, Sun Q, Kivimaki M, Rubin RR, Hu FB: Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes Care* 2012; 35:1171–1180 33.
49. Raikkonen K, Matthews KA, Kuller LH. Depressive symptoms and stressful life events predict metabolic syndrome among middle-aged women: A comparison of World Health Organization, Adult Treatment Panel III, and International Diabetes Foundation definitions. *Diabetes Care*

2007;30:872–877.

50. Goldbacher EM, Bromberger J, Matthews KA. Lifetime History of Major Depression Predicts the Development of the Metabolic Syndrome in Middle-Aged Women. *Psychosom Med.* 2009 Feb 2;71(3):266–72.
51. Vanhala M, Jokelainen J, Keinänen-Kiukaanniemi S, Kumpusalo E, Koponen H. Depressive symptoms predispose females to metabolic syndrome: a 7-year follow-up study. *Acta Psychiatr Scand.* 2009 Feb;119(2):137–42.
52. Marijnissen, Radboud M., Johanna E. M. P. Smits, Robert A. Schoevers, Rob H. S. van den Brink, Suzanne Holewijn, Barbara Franke, Jacqueline de Graaf, and Richard C. Oude Voshaar. “Association between Metabolic Syndrome and Depressive Symptom Profiles--Sex-Specific?” *Journal of Affective Disorders* 151, no. 3 (December 2013): 1138–42. doi:10.1016/j.jad.2013.07.029.
53. Luppino, Floriana S., Leonore M. de Wit, Paul F. Bouvy, Theo Stijnen, Pim Cuijpers, Brenda W. J. H. Penninx, and Frans G. Zitman. “Overweight, Obesity, and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies.” *Archives of General Psychiatry* 67, no. 3 (March 2010): 220–29. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.2.
54. Yu, Min, Xingliang Zhang, Feng Lu, and Le Fang. “Depression and Risk for Diabetes: A Meta-Analysis.” *Canadian Journal of Diabetes* 39, no. 4 (August 2015): 266–72. doi:10.1016/j.jcjd.2014.11.006.
55. Roshanaei-Moghaddam, Babak, and Wayne Katon. “Premature Mortality from General Medical Illnesses among Persons with Bipolar Disorder: A Review.” *Psychiatric Services (Washington, D.C.)* 60, no. 2 (February 2009): 147–56. doi:10.1176/appi.ps.60.2.147.
56. Vancampfort, Davy, Kristof Vansteelandt, Christoph U. Correll, Alex J. Mitchell, Amber De Herdt, Pascal Sienaert, Michel Probst, and Marc De Hert. “Metabolic Syndrome and Metabolic Abnormalities in Bipolar Disorder: A Meta-Analysis of Prevalence Rates and Moderators.” *American Journal of Psychiatry* 170, no. 3 (March 2013): 265–74. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12050620.
57. Fagiolini, A., Frank, E., Scott, J.A., Turkin, S., Kupfer, D.J., 2005. Metabolic syndrome in bipolar

- disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. *Bipolar Disord.* 7 (5), 424–430. October
58. Correll, C.U., Frederickson, A.M., Kane, J.M., Manu, P., 2008. Equally increased risk for metabolic syndrome in patients with bipolar disorder and schizophrenia treated with second-generation antipsychotics. *Bipolar Disord.* 10 (7), 788–797. November.
59. Fiedorowicz, J.G., Palagummi, N.M., Forman-Hoffman, V.L., Miller, D.D., Haynes, W.G., 2008. Elevated prevalence of obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular risk factors in bipolar disorder. *Ann. Clin. Psychiatry* 20 (3), 131–137. July.
60. Garcia-Portilla, M.P., Saiz, P.A., Benabarre, A., Sierra, P., Perez, J., Rodriguez, A., Livianos, L., Torres, P., Bobes, J., 2008. The prevalence of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 106 (1–2), 197–201. February.
61. Perez-Jimenez, F., Mora-Navarro, G., Diez-Espino, J., 2006. Epidemiologia. Impacto del síndrome metabólico en la salud pública en España. *Med. Clin. Monograf. (Barc.)* 7, 8–12.
62. Salvi, V., Albert, U., Chiarle, A., Soreca, I., Bogetto, F., Maina, G., 2008. Metabolic syndrome in Italian patients with bipolar disorder. *Gen. Hosp. Psychiatry* 30 (4), 318–323. July.
63. Miccoli R, Bianchi C, Odoguardi L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Italian adults according to ATP III definition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15(4):250–4.
64. Mancia G, Bombelli M, Corrao G, et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension* 2007;49(1):40–7.
65. van Winkel, R., Van, O.J., Celic, I., Van, E.D., Wampers, M., Scheen, A., Peuskens, J., De, H.M., 2008. Psychiatric diagnosis as an independent risk factor for metabolic disturbances: results from a comprehensive, naturalistic screening program. *J. Clin. Psychiatry* 69 (8), 1319–1327. August.
66. Sicras, A., Rejas, J., Navarro, R., Serrat, J., Blanca, M., 2008. Metabolic syndrome in bipolar disorder: a cross-sectional assessment of a Health Management Organization database. *Bipolar Disord.* 10 (5), 607–616. July.

67. Van Winkel, R., De Hert, A., Van Eyck, D., Hanssens, L., Wampers, M., Scheen, A., Peuskens, J., 2008. Prevalence of diabetes and the metabolic syndrome in a sample of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 10 (2), 342–348. March.
68. Rietzschel E, De Buyzere M, De Bacquer D et al. Metabolic syndrome, a map of the cardiovascular damage. Results from the asklepios study in 2528 apparently healthy 35–55 year old subjects. Abstracts from the Conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 110–111.
69. Chang, H.H., Chou, C.H., Chen, P.S., Gean, P.W., Huang, H.C., Lin, C.Y., Yang, Y. K., Lu, R.B., 2009. High prevalence of metabolic disturbances in patients with bipolar disorder in Taiwan. *J. Affect. Disord.* 117 (1–2), 124–129. September.
70. Hwang, L.-C., Bai, C.-H., Chen, C.-J., 2006. Prevalence of obesity and metabolic syndrome in Taiwan. *J. Formos. Med. Assoc.* 105, 626–635.
71. Godin, Ophélie, Bruno Etain, Chantal Henry, Thierry Bougerol, Philippe Courtet, Leroux Mayliss, Christine Passerieux, et al. “Metabolic Syndrome in a French Cohort of Patients With Bipolar Disorder: Results From the FACE-BD Cohort.” *The Journal of Clinical Psychiatry*, October 28, 2014, 1078–85. doi:10.4088/JCP.14m09038.
72. Lin, Heng-Ching, Shang-Ying Tsai, and Hsin-Chien Lee. “Increased Risk of Developing Stroke among Patients with Bipolar Disorder after an Acute Mood Episode: A Six-Year Follow-up Study.” *Journal of Affective Disorders* 100, no. 1–3 (June 2007): 49–54. doi:10.1016/j.jad.2006.09.016.
73. Callaghan, Russell C., and Anbreen Khizar. “The Incidence of Cardiovascular Morbidity among Patients with Bipolar Disorder: A Population-Based Longitudinal Study in Ontario, Canada.” *Journal of Affective Disorders* 122, no. 1–2 (April 2010): 118–23. doi:10.1016/j.jad.2009.06.029.
74. Crump, Casey, Kristina Sundquist, Marilyn A. Winkleby, and Jan Sundquist. “Comorbidities and Mortality in Bipolar Disorder: A Swedish National Cohort Study.” *JAMA Psychiatry* 70, no. 9 (September 2013): 931–39. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.1394.
75. Mozumdar, Arupendra, and Gary Liguori. “Persistent Increase of Prevalence of Metabolic Syndrome Among U.S. Adults: NHANES III to NHANES 1999–2006.” *Diabetes Care* 34, no.

1 (January 1, 2011): 216–19. doi:10.2337/dc10-0879.

76. De Hert, Marc, Christoph U. Correll, Julio Bobes, Marcelo Cetkovich-Bakmas, Dan Cohen, Itsuo Asai, Johan Detraux, et al. “Physical Illness in Patients with Severe Mental Disorders. I. Prevalence, Impact of Medications and Disparities in Health Care.” *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)* 10, no. 1 (February 2011): 52–77.
77. Osborn, David P. J., Christine A. Wright, Gus Levy, Michael B. King, Raman Deo, and Irwin Nazareth. “Relative Risk of Diabetes, Dyslipidaemia, Hypertension and the Metabolic Syndrome in People with Severe Mental Illnesses: Systematic Review and Metaanalysis.” *BMC Psychiatry* 8 (2008): 84. doi:10.1186/1471-244X-8-84.
78. Czepielewski, Leticia, Ledo Daruy Filho, Elisa Brietzke, and Rodrigo Grassi-Oliveira. “Bipolar Disorder and Metabolic Syndrome: A Systematic Review.” *Revista Brasileira De Psiquiatria (São Paulo, Brazil: 1999)* 35, no. 1 (March 2013): 88–93.
79. Taylor, Valerie, and Glenda MacQueen. “Associations between Bipolar Disorder and Metabolic Syndrome: A Review.” *The Journal of Clinical Psychiatry* 67, no. 7 (July 2006): 1034–41.
80. Saha, Sukanta, David Chant, and John McGrath. “A Systematic Review of Mortality in Schizophrenia: Is the Differential Mortality Gap Worsening over Time?” *Archives of General Psychiatry* 64, no. 10 (October 2007): 1123–31. doi:10.1001/archpsyc.64.10.1123.
81. Mitchell, Alex J., Davy Vancampfort, Kim Sweers, Ruud van Winkel, Weiping Yu, and Marc De Hert. “Prevalence of Metabolic Syndrome and Metabolic Abnormalities in Schizophrenia and Related Disorders--a Systematic Review and Meta-Analysis.” *Schizophrenia Bulletin* 39, no. 2 (March 2013): 306–18. doi:10.1093/schbul/sbr148.
82. McEvoy, Joseph P., Jonathan M. Meyer, Donald C. Goff, Henry A. Nasrallah, Sonia M. Davis, Lisa Sullivan, Herbert Y. Meltzer, John Hsiao, T. Scott Stroup, and Jeffrey A. Lieberman. “Prevalence of the Metabolic Syndrome in Patients with Schizophrenia: Baseline Results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Schizophrenia Trial and Comparison with National Estimates from NHANES III.” *Schizophrenia Research* 80, no. 1 (December 1, 2005): 19–32. doi:10.1016/j.schres.2005.07.014.
83. Meyer, Jonathan M., Henry A. Nasrallah, Joseph P. McEvoy, Donald C. Goff, Sonia M. Davis, Miranda Chakos, Jayendra K. Patel, Richard S. E. Keefe, T. Scott Stroup, and Jeffrey A.

- Lieberman. “The Clinical Antipsychotic Trials Of Intervention Effectiveness (CATIE) Schizophrenia Trial: Clinical Comparison of Subgroups with and without the Metabolic Syndrome.” *Schizophrenia Research* 80, no. 1 (December 1, 2005): 9–18. doi:10.1016/j.schres.2005.07.015.
84. Teixeira, Paulo José Ribeiro, and Fábio Lopes Rocha. “The Prevalence of Metabolic Syndrome among Psychiatric Inpatients in Brazil.” *Revista Brasileira De Psiquiatria (São Paulo, Brazil: 1999)* 29, no. 4 (December 2007): 330–36.
85. Cohn, Tony, Denis Prud’homme, David Streiner, Homa Kameh, and Gary Remington. “Characterizing Coronary Heart Disease Risk in Chronic Schizophrenia: High Prevalence of the Metabolic Syndrome.” *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie* 49, no. 11 (November 2004): 753–60.
86. Km, Saari, Lindeman Sm, Viilo Km, Isohanni Mk, Järvelin Mr, Laurén Lh, Savolainen Mj, and Koponen Hj. “A 4-Fold Risk of Metabolic Syndrome in Patients with Schizophrenia: The Northern Finland 1966 Birth Cohort Study.” *The Journal of Clinical Psychiatry* 66, no. 5 (May 2005): 559–63.
87. Sicras-Mainar, Antoni, Jorge Maurino, Elena Ruiz-Beato, and Ruth Navarro-Artieda. “Prevalence of Metabolic Syndrome according to the Presence of Negative Symptoms in Patients with Schizophrenia.” *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 11 (2015): 51–57. doi:10.2147/NDT.S75449.
88. Godin, O., M. Leboyer, A. Gaman, B. Aouizerate, F. Berna, L. Brunel, D. Capdevielle, et al. “Metabolic Syndrome, Abdominal Obesity and Hyperuricemia in Schizophrenia: Results from the FACE-SZ Cohort.” *Schizophrenia Research* 168, no. 1–2 (October 2015): 388–94. doi:10.1016/j.schres.2015.07.047.
89. Cerit, Cem, Eylem Ozten, and Mustafa Yildiz. “[The prevalence of metabolic syndrome and related factors in patients with schizophrenia].” *Türk Psikiyatri Dergisi = Turkish Journal of Psychiatry* 19, no. 2 (2008): 124–32.
90. De Hert, M., R. van Winkel, D. Van Eyck, L. Hanssens, M. Wampers, A. Scheen, and J. Peuskens. “Prevalence of Diabetes, Metabolic Syndrome and Metabolic Abnormalities in Schizophrenia over the Course of the Illness: A Cross-Sectional Study.” *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health: CP & EMH* 2 (2006): 14. doi:10.1186/1745-0179-2-14.

91. Gardner-Sood, P., J. Lally, S. Smith, Z. Atakan, K. Ismail, K. E. Greenwood, A. Keen, et al. "Cardiovascular Risk Factors and Metabolic Syndrome in People with Established Psychotic Illnesses: Baseline Data from the IMPaCT Randomized Controlled Trial." *Psychological Medicine* 45, no. 12 (September 2015): 2619–29. doi:10.1017/S0033291715000562.
92. Oud, Marian JT, and Betty Meyboom-de Jong. "Somatic Diseases in Patients with Schizophrenia in General Practice: Their Prevalence and Health Care." *BMC Family Practice* 10 (2009): 32. doi:10.1186/1471-2296-10-32.
93. Fleischhacker, W. Wolfgang, Cynthia O. Siu, Robert Bodén, Elizabeth Pappadopulos, Onur N. Karayal, René S. Kahn, and EUFEST study group. "Metabolic Risk Factors in First-Episode Schizophrenia: Baseline Prevalence and Course Analysed from the European First-Episode Schizophrenia Trial." *The International Journal of Neuropsychopharmacology / Official Scientific Journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)* 16, no. 5 (June 2013): 987–95. doi:10.1017/S1461145712001241.
94. Kroon, Marlou L. A. de, Carry M. Renders, Esther C. C. Kuipers, Jacobus P. van Wouwe, Stef van Buuren, Guus A. de Jonge, and Remy A. Hirasing. "Identifying Metabolic Syndrome without Blood Tests in Young adults—The Terneuzen Birth Cohort." *The European Journal of Public Health* 18, no. 6 (December 1, 2008): 656–60. doi:10.1093/eurpub/ckn056.
95. Phutane, Vivek H., Cenk Tek, Lydia Chwastiak, Joseph C. Ratliff, Banu Ozyuksel, Scott W. Woods, and Vinod H. Srihari. "Cardiovascular Risk in a First-Episode Psychosis Sample: A 'Critical Period' for Prevention?." *Schizophrenia Research* 127, no. 1–3 (April 2011): 257–61. doi:10.1016/j.schres.2010.12.008.
96. Enez Darcin, Aslı, Sercin Yalcin Cavus, Nesrin Dilbaz, Hasan Kaya, and Eylem Dogan. "Metabolic Syndrome in Drug-Naïve and Drug-Free Patients with Schizophrenia and in Their Siblings." *Schizophrenia Research* 166, no. 1–3 (August 2015): 201–6. doi:10.1016/j.schres.2015.05.004.
97. Padmavati, Ramachandran, Robin G. McCreadie, and Srinivasan Tirupati. "Low Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome in Never-Treated Chronic Schizophrenia." *Schizophrenia Research* 121, no. 1–3 (August 2010): 199–202. doi:10.1016/j.schres.2010.05.010.

98. De Hert, Marc, Vincent Schreurs, Davy Vancampfort, and Ruud VAN Winkel. "Metabolic Syndrome in People with Schizophrenia: A Review." *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)* 8, no. 1 (February 2009): 15–22.
99. Vancampfort, Davy, Martien Wampers, Alex J. Mitchell, Christoph U. Correll, Amber De Herdt, Michel Probst, and Marc De Hert. "A Meta-Analysis of Cardio-Metabolic Abnormalities in Drug Naïve, First-Episode and Multi-Episode Patients with Schizophrenia versus General Population Controls." *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)* 12, no. 3 (October 2013): 240–50. doi:10.1002/wps.20069.
100. Reddy, Singdha M., Calum T. Goudie, and Mark Agius. "The Metabolic Syndrome in Untreated Schizophrenia Patients: Prevalence and Putative Mechanisms." *Psychiatria Danubina* 25 Suppl 2 (September 2013): S94–98.
101. Mitchell, Alex J., Davy Vancampfort, Amber De Herdt, Weiping Yu, and Marc De Hert. "Is the Prevalence of Metabolic Syndrome and Metabolic Abnormalities Increased in Early Schizophrenia? A Comparative Meta-Analysis of First Episode, Untreated and Treated Patients." *Schizophrenia Bulletin* 39, no. 2 (March 2013): 295–305. doi:10.1093/schbul/sbs082.
102. Foley, Debra L., and Katherine I. Morley. "Systematic Review of Early Cardiometabolic Outcomes of the First Treated Episode of Psychosis." *Archives of General Psychiatry* 68, no. 6 (June 2011): 609–16. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.2.
103. Strassnig, Martin, Jean Miewald, Matcheri Keshavan, and Rohan Ganguli. "Weight Gain in Newly Diagnosed First-Episode Psychosis Patients and Healthy Comparisons: One-Year Analysis." *Schizophrenia Research* 93, no. 1–3 (July 2007): 90–98. doi:10.1016/j.schres.2007.02.024.
104. Crump, Casey, Marilyn A. Winkleby, Kristina Sundquist, and Jan Sundquist. "Comorbidities and Mortality in Persons with Schizophrenia: A Swedish National Cohort Study." *The American Journal of Psychiatry* 170, no. 3 (March 2013): 324–33. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12050599.
105. Fernandez-Egea, Emilio, Miguel Bernardo, Thomas Donner, Ignacio Conget, Eduard Parellada, Azucena Justicia, Enric Esmatjes, Clemente Garcia-Rizo, and Brian Kirkpatrick. "Metabolic Profile of Antipsychotic-Naive Individuals with Non-Affective Psychosis." *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 194, no. 5 (May 2009): 434–38. doi:10.1192/bjp.bp.108.052605.

106. Bou Khalil, Rami. “[Metabolic syndrome in patients with schizophrenia independently from atypical antipsychotics intake].” *Presse Médicale (Paris, France: 1983)* 41, no. 5 (May 2012): e238–43. doi:10.1016/j.lpm.2011.10.013.
107. Berken, G. H., D. O. Weinstein, and W. C. Stern. “Weight Gain. A Side-Effect of Tricyclic Antidepressants.” *Journal of Affective Disorders* 7, no. 2 (October 1984): 133–38.
108. McIntyre, Roger S., Ka Young Park, Candy W. Y. Law, Farah Sultan, Amanda Adams, Maria Teresa Lourenco, Aaron K. S. Lo, et al. “The Association between Conventional Antidepressants and the Metabolic Syndrome: A Review of the Evidence and Clinical Implications.” *CNS Drugs* 24, no. 9 (September 2010): 741–53. doi:10.2165/11533280-000000000-00000.
109. Van Reedt Dortland, A. K. B., E. J. Giltay, T. van Veen, F. G. Zitman, and B. W. J. H. Penninx. “Metabolic Syndrome Abnormalities Are Associated with Severity of Anxiety and Depression and with Tricyclic Antidepressant Use.” *Acta Psychiatrica Scandinavica* 122, no. 1 (July 2010): 30–39. doi:10.1111/j.1600-0447.2010.01565.x.
110. Zimmermann, Ulrich, Thomas Kraus, Hubertus Himmerich, Andreas Schuld, and Thomas Pollmächer. “Epidemiology, Implications and Mechanisms Underlying Drug-Induced Weight Gain in Psychiatric Patients.” *Journal of Psychiatric Research* 37, no. 3 (May 1, 2003): 193–220. doi:10.1016/S0022-3956(03)00018-9.
111. Garland, E. J., R. A. Remick, and A. P. Zis. “Weight Gain with Antidepressants and Lithium.” *Journal of Clinical Psychopharmacology* 8, no. 5 (October 1988): 323–30.
112. Serretti, Alessandro, and Laura Mandelli. “Antidepressants and Body Weight: A Comprehensive Review and Meta-Analysis.” *The Journal of Clinical Psychiatry* 71, no. 10 (October 15, 2010): 1259–72. doi:10.4088/JCP.09r05346blu.
113. Paradis, C. F., J. A. Stack, C. J. George, M. D. Miller, B. G. Pollock, A. H. Rifai, S. Mazumdar, J. M. Perel, and C. F. Reynolds. “Nortriptyline and Weight Change in Depressed Patients over 60.” *Journal of Clinical Psychopharmacology* 12, no. 4 (August 1992): 246–50.
114. Prince, J. B., T. E. Wilens, J. Biederman, T. J. Spencer, R. Millstein, D. A. Polisner, and J. Q. Bostic. “A Controlled Study of Nortriptyline in Children and Adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder.” *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 10, no.

- 3 (2000): 193–204. doi:10.1089/10445460050167304.
115. Gagiano, C. A., F. G. Müller, R. F. de Kock, and R. Schall. “Moclobemide in Continuation Treatment of Major Depressive Episodes: An Open Follow-up Study over Six Months.” *Journal of Clinical Psychopharmacology* 15, no. 4 Suppl 2 (August 1995): 46S – 50S.
116. Fava, M. “Weight Gain and Antidepressants.” *The Journal of Clinical Psychiatry* 61 Suppl 11 (2000): 37–41.
117. Kennedy SH, Lam RW, Cohen NL, et al. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders: IV. Medications and other biological treatments. *Can J Psychiatry* 2001 Jun; 46 Suppl. 1: 38S-58S
118. Sussman, N., D. L. Ginsberg, and J. Bikoff. “Effects of Nefazodone on Body Weight: A Pooled Analysis of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor- and Imipramine-Controlled Trials.” *The Journal of Clinical Psychiatry* 62, no. 4 (April 2001): 256–60.
119. Glazer G. “Long-Term Pharmacotherapy of Obesity 2000: A Review of Efficacy and Safety.” *Archives of Internal Medicine* 161, no. 15 (August 13, 2001): 1814–24. doi:10.1001/archinte.161.15.1814.
120. Fava M, Judge R, Hoog SL, et al. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: changes in weight with long-term treatment. *J Clin Psychiatry* 2000 Nov; 61 (11): 863-7
- 121 Goldstein, David J., Alvin H. Rampey, Paul J. Roback, Michael G. Wilson, Susan H. Hamilton, Mary E. Saylor, and Gary D. Tollefson. “Efficacy and Safety of Long-Term Fluoxetine Treatment of Obesity - Maximizing Success.” *Obesity Research* 3, no. S4 (November 1, 1995): 481S – 490S. doi:10.1002/j.1550-8528.1995.tb00216.x.
122. Sa, Montgomery, Reimitz Pe, and Zivkov M. “Mirtazapine versus Amitriptyline in the Long-Term Treatment of Depression: A Double-Blind Placebo-Controlled Study.” *International Clinical Psychopharmacology* 13, no. 2 (March 1998): 63–73.
123. Bet, Pierre M., Jacqueline G. Hugtenburg, Brenda W. J. H. Penninx, and Witte J. G. Hoogendijk. “Side Effects of Antidepressants during Long-Term Use in a Naturalistic Setting.” *European Neuropsychopharmacology* 23, no. 11 (November 2013): 1443–51.

doi:10.1016/j.euroneuro.2013.05.001.

124. Gadde, K. M., C. B. Parker, L. G. Maner, H. R. Wagner, E. J. Logue, M. K. Drezner, and K. R. Krishnan. "Bupropion for Weight Loss: An Investigation of Efficacy and Tolerability in Overweight and Obese Women." *Obesity Research* 9, no. 9 (September 2001): 544–51. doi:10.1038/oby.2001.71.
125. Correll, Christoph U., Johan Detraux, Jan De Lepeleire, and Marc De Hert. "Effects of Antipsychotics, Antidepressants and Mood Stabilizers on Risk for Physical Diseases in People with Schizophrenia, Depression and Bipolar Disorder." *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)* 14, no. 2 (June 2015): 119–36. doi:10.1002/wps.20204.
126. Bowden, C. L., J. R. Calabrese, S. L. McElroy, L. Gyulai, A. Wassef, F. Petty, H. G. Pope, et al. "A Randomized, Placebo-Controlled 12-Month Trial of Divalproex and Lithium in Treatment of Outpatients with Bipolar I Disorder. Divalproex Maintenance Study Group." *Archives of General Psychiatry* 57, no. 5 (May 2000): 481–89.
127. Peselow, E. D., D. L. Dunner, R. R. Fieve, and A. Lautin. "Lithium Carbonate and Weight Gain." *Journal of Affective Disorders* 2, no. 4 (December 1980): 303–10.
128. Schumann, C., G. Lenz, A. Berghöfer, and B. Müller-Oerlinghausen. "Non-Adherence with Long-Term Prophylaxis: A 6-Year Naturalistic Follow-up Study of Affectively Ill Patients." *Psychiatry Research* 89, no. 3 (December 27, 1999): 247–57.
129. Bowden, C.L., Calabrese, J.R., Ketter, T.A., Sachs, G.S., White, R.L., Thompson, T.R., 2006. Impact of lamotrigine and lithium on weight in obese and nonobese patients with bipolar I disorder. *American Journal of Psychiatry* 163, 1199–1201.
130. Aronne, Louis J., and Karen R. Segal. "Weight Gain in the Treatment of Mood Disorders." *The Journal of Clinical Psychiatry* 64 Suppl 8 (2003): 22–29.
131. Baptista, T., L. Teneud, Q. Contreras, T. Alastre, J. L. Burguera, M. de Burguera, E. de Baptista, S. Weiss, and L. Hernández. "Lithium and Body Weight Gain." *Pharmacopsychiatry* 28, no. 2 (March 1995): 35–44. doi:10.1055/s-2007-979586.
132. Keck, Paul E., and Susan L. McElroy. "Bipolar Disorder, Obesity, and Pharmacotherapy-

- Associated Weight Gain.” *The Journal of Clinical Psychiatry* 64, no. 12 (December 2003): 1426–35.
133. McKnight RF, Adida M, Budge K et al. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:721- 8.
134. Belcastro, Vincenzo, Claudia D’Egidio, Pasquale Striano, and Alberto Verrotti. “Metabolic and Endocrine Effects of Valproic Acid Chronic Treatment.” *Epilepsy Research* 107, no. 1–2 (November 2013): 1–8. doi:10.1016/j.eplepsyres.2013.08.016.
135. Elmslie, J. L., J. T. Silverstone, J. I. Mann, S. M. Williams, and S. E. Romans. “Prevalence of Overweight and Obesity in Bipolar Patients.” *The Journal of Clinical Psychiatry* 61, no. 3 (March 2000): 179–84.
136. Garland EJ. Pharmacotherapy of adolescent attention deficit hyperactivity disorder: challenges, choices and caveats. *J Psychopharmacol* 1998;12:385–95.
137. Mattson, R. H., J. A. Cramer, and J. F. Collins. “A Comparison of Valproate with Carbamazepine for the Treatment of Complex Partial Seizures and Secondarily Generalized Tonic-Clonic Seizures in Adults. The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study No. 264 Group.” *The New England Journal of Medicine* 327, no. 11 (September 10, 1992): 765–71. doi:10.1056/NEJM199209103271104.
138. Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Knip M, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllylä VV. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol* 1996; 39: 579– 584.
139. Verrotti, A., C. D’Egidio, A. Mohn, G. Coppola, and F. Chiarelli. “Weight Gain Following Treatment with Valproic Acid: Pathogenetic Mechanisms and Clinical Implications.” *Obesity Reviews* 12, no. 5 (May 1, 2011): e32–43. doi:10.1111/j.1467-789X.2010.00800.x.
140. El-Khatib F, Rauchenzauner M, Lechleitner M, Hoppichler F, Naser A, Waldmann M, Trinkla E, Unterberger I, Bauer G, Luef GJ. Valproate, weight gain and carbohydrate craving: a gender study. *Seizure* 2007; 16: 226–232.
141. Calabrese, J. R., T. Suppes, C. L. Bowden, G. S. Sachs, A. C. Swann, S. L. McElroy, V. Kusumakar, et al. “A Double-Blind, Placebo-Controlled, Prophylaxis Study of Lamotrigine in Rapid-Cycling Bipolar Disorder. Lamictal 614 Study Group.” *The Journal of Clinical*

Psychiatry 61, no. 11 (November 2000): 841–50.

142. Torrent, C., B. Amann, J. Sánchez-Moreno, F. Colom, M. Reinares, M. Comes, A. R. Rosa, J. Scott, and E. Vieta. “Weight Gain in Bipolar Disorder: Pharmacological Treatment as a Contributing Factor.” *Acta Psychiatrica Scandinavica* 118, no. 1 (July 1, 2008): 4–18. doi:10.1111/j.1600-0447.2008.01204.x.
143. Coxhead, N., T. Silverstone, and J. Cookson. “Carbamazepine versus Lithium in the Prophylaxis of Bipolar Affective Disorder.” *Acta Psychiatrica Scandinavica* 85, no. 2 (February 1992): 114–18.
144. Joffe, R. T., R. M. Post, and T. W. Uhde. “Effect of Carbamazepine on Body Weight in Affectively Ill Patients.” *The Journal of Clinical Psychiatry* 47, no. 6 (June 1986): 313–14.
145. Cl, Corman, Leung Nm, and Guberman Ah. “Weight Gain in Epileptic Patients during Treatment with Valproic Acid: A Retrospective Study.” *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques* 24, no. 3 (August 1997): 240–44.
146. Post, Robert M., Lori L. Altshuler, Mark A. Frye, Trisha Suppes, Susan McElroy, Paul E. Keck, Gabriele S. Leverich, Ralph Kupka, Willem A. Nolen, and Heinz Grunze. “New Findings from the Bipolar Collaborative Network: Clinical Implications for Therapeutics.” *Current Psychiatry Reports* 8, no. 6 (December 2006): 489–97.
147. Khanna, Vivek, Surendar Arumugam, Subhasis Roy, Shivani Mitra, and Vinay S. Bansal. “Topiramate and Type 2 Diabetes: An Old Wine in a New Bottle.” *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 12, no. 1 (January 2008): 81–90. doi:10.1517/14728222.12.1.81.
148. Allison, D. B., J. L. Mentore, M. Heo, L. P. Chandler, J. C. Cappelleri, M. C. Infante, and P. J. Weiden. “Antipsychotic-Induced Weight Gain: A Comprehensive Research Synthesis.” *The American Journal of Psychiatry* 156, no. 11 (November 1999): 1686–96.
149. J.M. Meyer, V.G. Davis, D.C. Goff, J.P. McEvoy, H.A. Nasrallah, S.M. Davis, R.A. Rosenheck, G.L. Daumit, J.Hsiaro, M.S. Swartz, T.S.Stroup, J.A. Lieberman Change in metabolic parameters with antipsychotic treatment in the CATIE schizophrenia trial : prospective date from phase 1 Schizophrenia Research 101 ; 2008 : 273-286
150. Parsons, Bruce, David B. Allison, Antony Loebel, Kathryn Williams, Earl Giller, Steven Romano,

- and Cynthia Siu. “Weight Effects Associated with Antipsychotics: A Comprehensive Database Analysis.” *Schizophrenia Research* 110, no. 1–3 (May 2009): 103–10. doi:10.1016/j.schres.2008.09.025.
151. Leucht S, Cipriani A, Spineli L et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013;382:951-62.
152. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2010;123:225-33.
153. V. Simon, van Winkel R, and De Hert M. “Are Weight Gain and Metabolic Side Effects of Atypical Antipsychotics Dose Dependent? A Literature Review.” *The Journal of Clinical Psychiatry* 70, no. 7 (July 2009): 1041–50.
154. M. De Hert, M. Mauri, K. Shaw, T. Wetterling, A. Doble, A. Giudicelli, B. Falissard The meteor study of diabetes and other metabolic disorders in patients with schizophrenia treated with antipsychotic drug. I. Methodology *International Journal of Methods in Psychiatric Research* 19 (4) ; 2010 : 195-210
155. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 31–41.
156. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, et al.; EUFEST study group. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008;371:1085–1097.
157. Patel JK, Buckley PF, Woolson S et al. Metabolic profiles of second-generation antipsychotics in early psychosis: findings from the CAFE study. *Schizophr Res* 2009;111:9-16.
158. Pramyothin, Pornpoj, and Lalita Khaodhjar. “Metabolic Syndrome with the Atypical Antipsychotics:” *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 17, no. 5 (October 2010): 460–66. doi:10.1097/MED.0b013e32833de61c.
159. Solida, E.Choong, C. Lechaire, C.B. Eap, P. Conus Syndrome métabolique et antipsychotiques atypiques : recommandations et prise en charge clinique *L'information psychiatrique* 87 (9) 2011 : 715-724

160. De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, Cohen D, Correll CU. Metabolic and endocrine adverse effects of second generation antipsychotics in children and adolescents: a systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry*. ; 2011;26:144–158.
161. Rubin, Richard R., Yong Ma, David G. Marrero, Mark Peyrot, Elizabeth L. Barrett-Connor, Steven E. Kahn, Steven M. Haffner, David W. Price, William C. Knowler, and Diabetes Prevention Program Research Group. “Elevated Depression Symptoms, Antidepressant Medicine Use, and Risk of Developing Diabetes during the Diabetes Prevention Program.” *Diabetes Care* 31, no. 3 (March 2008): 420–26. doi:10.2337/dc07-1827.
162. Andersohn, Frank, René Schade, Samy Suissa, and Edeltraut Garbe. “Long-Term Use of Antidepressants for Depressive Disorders and the Risk of Diabetes Mellitus.” *The American Journal of Psychiatry* 166, no. 5 (May 2009): 591–98. doi:10.1176/appi.ajp.2008.08071065.
163. Lustman, P. J., L. S. Griffith, R. E. Clouse, K. E. Freedland, S. A. Eisen, E. H. Rubin, R. M. Carney, and J. B. McGill. “Effects of Nortriptyline on Depression and Glycemic Control in Diabetes: Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.” *Psychosomatic Medicine* 59, no. 3 (June 1997): 241–50.
164. Khoza, S., J. C. Barner, T. M. Bohman, K. Rascati, K. Lawson, and J. P. Wilson. “Use of Antidepressant Agents and the Risk of Type 2 Diabetes.” *European Journal of Clinical Pharmacology* 68, no. 9 (November 26, 2011): 1295–1302. doi:10.1007/s00228-011-1168-3.
165. Pan, A., Q. Sun, O. I. Okereke, K. M. Rexrode, R. R. Rubin, M. Lucas, W. C. Willett, J. E. Manson, and F. B. Hu. “Use of Antidepressant Medication and Risk of Type 2 Diabetes: Results from Three Cohorts of US Adults.” *Diabetologia* 55, no. 1 (August 3, 2011): 63–72. doi:10.1007/s00125-011-2268-4.
166. Okamura, F., A. Tashiro, A. Utumi, T. Imai, T. Suchi, D. Tamura, Y. Sato, S. Suzuki, and M. Hongo. “Insulin Resistance in Patients with Depression and Its Changes during the Clinical Course of Depression: Minimal Model Analysis.” *Metabolism: Clinical and Experimental* 49, no. 10 (October 2000): 1255–60. doi:10.1053/meta.2000.9515.
167. Weber-Hamann, Bettina, Maria Gilles, Florian Lederbogen, Isabella Heuser, and Michael Deuschle. “Improved Insulin Sensitivity in 80 Nondiabetic Patients with MDD after Clinical Remission in a Double-Blind, Randomized Trial of Amitriptyline and Paroxetine.” *The Journal*

- of *Clinical Psychiatry* 67, no. 12 (December 2006): 1856–61.
168. Van Praag, H. M., and B. Leijnse. “The Influence of Some Antidepressives of the Hydrazine Type on the Glucose Metabolism in Depressed Patients.” *Clinica Chimica Acta* 8, no. 3 (May 1, 1963): 466–75. doi:10.1016/0009-8981(63)90088-3.
169. Maheux, P., F. Ducros, J. Bourque, J. Garon, and J. L. Chiasson. “Fluoxetine Improves Insulin Sensitivity in Obese Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus Independently of Weight Loss.” *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity* 21, no. 2 (February 1997): 97–102.
170. McIntyre, Roger S., Joanna K. Soczynska, Jakub Z. Konarski, and Sidney H. Kennedy. “The Effect of Antidepressants on Glucose Homeostasis and Insulin Sensitivity: Synthesis and Mechanisms.” *Expert Opinion on Drug Safety* 5, no. 1 (January 1, 2006): 157–68. doi:10.1517/14740338.5.1.157.
171. Lustman PJ, Clouse RE, Nix BD, and et al. “Sertraline for Prevention of Depression Recurrence in Diabetes Mellitus: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.” *Archives of General Psychiatry* 63, no. 5 (May 1, 2006): 521–29. doi:10.1001/archpsyc.63.5.521.
172. Hardy T, Sachson R, Shen S, et al. Does treatment with duloxetine for neuropathic pain impact glycemic control? *Diabetes Care* 2007 Jan; 30 (1): 21-6
173. Rowbotham, Michael C, Veeraindar Goli, Nadia R Kunz, and Dean Lei. “Venlafaxine Extended Release in the Treatment of Painful Diabetic Neuropathy: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study.” *Pain* 110, no. 3 (August 2004): 697–706. doi:10.1016/j.pain.2004.05.010.
174. Himmerich, Hubertus, Stephany Fulda, Ludwig Schaaf, Pierre A. Beitinger, Andreas Schuld, and Thomas Pollmächer. “Changes in Weight and Glucose Tolerance During Treatment With Mirtazapine.” *Diabetes Care* 29, no. 1 (January 1, 2006): 170–71. doi:10.2337/diacare.29.01.06.dc05-1762a.
175. Hennings, J. M., M. Ising, S. Grautoff, H. Himmerich, T. Pollmächer, and L. Schaaf. “Glucose Tolerance in Depressed Inpatients, under Treatment with Mirtazapine and in Healthy Controls.” *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes: Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association* 118, no. 2 (February 2010): 98–100. doi:10.1055/s-0029-1237361.

176. Jd, Vanderkooy, Kennedy Sh, and Bagby Rm. “Antidepressant Side Effects in Depression Patients Treated in a Naturalistic Setting: A Study of Bupropion, Moclobemide, Paroxetine, Sertraline, and Venlafaxine.” *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie* 47, no. 2 (March 2002): 174–80.
177. Jain, Adesh K., Roy A. Kaplan, Kishore M. Gadde, Thomas A. Wadden, David B. Allison, Edwin R. Brewer, Robert A. Leadbetter, et al. “Bupropion SR vs. Placebo for Weight Loss in Obese Patients with Depressive Symptoms.” *Obesity Research* 10, no. 10 (October 1, 2002): 1049–56. doi:10.1038/oby.2002.142.
178. Bhattacharjee, Sandipan, Rituparna Bhattacharya, George A. Kelley, and Usha Sambamoorthi. “Antidepressant Use and New-Onset Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 29, no. 4 (May 1, 2013): 273–84. doi:10.1002/dmrr.2393.
179. Yoon, Jae Moon, Eun-Geol Cho, Hyun-Ki Lee, and Sang Min Park. “Antidepressant Use and Diabetes Mellitus Risk: A Meta-Analysis.” *Korean Journal of Family Medicine* 34, no. 4 (July 2013): 228–40. doi:10.4082/kjfm.2013.34.4.228.
180. McIntyre, Roger S., Susan L. McElroy, James M. Eudicone, Robert A. Forbes, Berit X. Carlson, and Ross A. Baker. “A 52-Week, Double-Blind Evaluation of the Metabolic Effects of Aripiprazole and Lithium in Bipolar I Disorder.” *The Primary Care Companion to CNS Disorders* 13, no. 6 (2011). doi:10.4088/PCC.11m01182.
181. Svendal, Gjertrud, Ole Bernt Fasmer, Anders Engeland, Michael Berk, and Anders Lund. “Co-Prescription of Medication for Bipolar Disorder and Diabetes Mellitus: A Nationwide Population-Based Study with Focus on Gender Differences.” *BMC Medicine* 10 (2012): 148. doi:10.1186/1741-7015-10-148.
182. Isojärvi, Jouko I. T., Johanna Rättyä, Vilho V. Myllylä, Mikael Knip, Riitta Koivunen, Arto J. Pakarinen, Aydin Tekay, and Juha S. Tapanainen. “Valproate, Lamotrigine, and Insulin-Mediated Risks in Women with Epilepsy.” *Annals of Neurology* 43, no. 4 (April 1, 1998): 446–51. doi:10.1002/ana.410430406.
183. Pylvänen, Virpi, Mikael Knip, Arto Pakarinen, Mervi Kotila, Jukka Turkka, and Jouko I. T. Isojärvi. “Serum Insulin and Leptin Levels in Valproate-Associated Obesity.” *Epilepsia* 43, no. 5 (May 1, 2002): 514–17. doi:10.1046/j.1528-1157.2002.31501.x.

184. Kanemura, Hideaki, Fumikazu Sano, Yu-ichi Maeda, Kanji Sugita, and Masao Aihara. "Valproate Sodium Enhances Body Weight Gain in Patients with Childhood Epilepsy: A Pathogenic Mechanisms and Open-Label Clinical Trial of Behavior Therapy." *Seizure* 21, no. 7 (September 2012): 496–500. doi:10.1016/j.seizure.2012.05.001.
185. Kenna, Heather A., Bowen Jiang, and Natalie L. Rasgon. "Reproductive and Metabolic Abnormalities Associated with Bipolar Disorder and Its Treatment." *Harvard Review of Psychiatry* 17, no. 2 (January 1, 2009): 138–46. doi:10.1080/10673220902899722.
186. Chang, Hui Hua, Yen Kuang Yang, Po Wu Gean, Hui Chun Huang, Po See Chen, and Ru Band Lu. "The Role of Valproate in Metabolic Disturbances in Bipolar Disorder Patients." *Journal of Affective Disorders* 124, no. 3 (August 2010): 319–23. doi:10.1016/j.jad.2009.12.011.
187. Eisenberg, E., Y. Lurie, C. Braker, D. Daoud, and A. Ishay. "Lamotrigine Reduces Painful Diabetic Neuropathy A Randomized, Controlled Study." *Neurology* 57, no. 3 (August 14, 2001): 505–9. doi:10.1212/WNL.57.3.505.
188. Patel, Niral, Vishal Mishra, Prakruti Patel, and Ram K. Dikshit. "A Study of the Use of Carbamazepine, Pregabalin and Alpha Lipoic Acid in Patients of Diabetic Neuropathy." *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders* 13 (2014): 62. doi:10.1186/2251-6581-13-62.
189. Wilton, T. D. "Tegretol in the Treatment of Diabetic Neuropathy." *South African Medical Journal = Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde* 48, no. 20 (April 27, 1974): 869–72.
190. The Topiramate Diabetic Neuropathic Pain Study Group, U. Thienel, W. Neto, S. K. Schwabe, and U. Vijapurkar. "Topiramate in Painful Diabetic Polyneuropathy: Findings from Three Double-Blind Placebo-Controlled Trials." *Acta Neurologica Scandinavica* 110, no. 4 (October 1, 2004): 221–31. doi:10.1111/j.1600-0404.2004.00338.x.
191. Raskin, P., P. D. Donofrio, N. R. Rosenthal, D. J. Hewitt, D. M. Jordan, J. Xiang, A. I. Vinik, and for the CAPSS-141 Study Group. "Topiramate vs Placebo in Painful Diabetic Neuropathy Analgesic and Metabolic Effects." *Neurology* 63, no. 5 (September 14, 2004): 865–73. doi:10.1212/01.WNL.0000137341.89781.14.
192. "Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes." *Diabetes Care* 27, no. 2 (February 1, 2004): 596–601. doi:10.2337/diacare.27.2.596.

193. Ra, Baker, Pikalov A, Tran Qv, Kremenets T, Arani Rb, and Doraiswamy Pm. “Atypical Antipsychotic Drugs and Diabetes Mellitus in the US Food and Drug Administration Adverse Event Database: A Systematic Bayesian Signal Detection Analysis.” *Psychopharmacology Bulletin* 42, no. 1 (December 2008): 11–31.
194. Lieberman, Jeffrey A., T. Scott Stroup, Joseph P. McEvoy, Marvin S. Swartz, Robert A. Rosenheck, Diana O. Perkins, Richard S.E. Keefe, et al. “Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia.” *New England Journal of Medicine* 353, no. 12 (September 22, 2005): 1209–23. doi:10.1056/NEJMoa051688.
195. Flamand-Villeneuve, Joëlle. “Les Perturbations Métaboliques Liées À La Prise D’antipsychotiques de Seconde Génération: Revue de Littérature et Prise En Charge.” *Pharmactuel* 43, no. 2 (2010). <http://www.pharmactuel.com/sommaires%5C201002pt.pdf>
196. Bobo WV, Cooper WO, Stein C, and et al. “Antipsychotics and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Children and Youth.” *JAMA Psychiatry* 70, no. 10 (October 1, 2013): 1067–75. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.2053.
197. Teff, Karen L., Michael R. Rickels, Joanna Grudziak, Carissa Fuller, Huong-Lan Nguyen, and Karl Rickels. “Antipsychotic-Induced Insulin Resistance and Postprandial Hormonal Dysregulation Independent of Weight Gain or Psychiatric Disease.” *Diabetes* 62, no. 9 (September 1, 2013): 3232–40. doi:10.2337/db13-0430.
198. Albaugh, Vance L., Ravi Singareddy, David Mauger, and Christopher J. Lynch. “A Double Blind, Placebo-Controlled, Randomized Crossover Study of the Acute Metabolic Effects of Olanzapine in Healthy Volunteers.” *PLoS ONE* 6, no. 8 (August 9, 2011): e22662. doi:10.1371/journal.pone.0022662.
199. Manu, Peter, Christoph U. Correll, Martien Wampers, Ruud van Winkel, Weiping Yu, Daphna Shiffeldrim, John M. Kane, and Marc De Hert. “Insulin Secretion in Patients Receiving Clozapine, Olanzapine, Quetiapine and Risperidone.” *Schizophrenia Research* 143, no. 2–3 (February 2013): 358–62. doi:10.1016/j.schres.2012.11.016.
200. Sernyak, Michael J., Douglas L. Leslie, Renato D. Alarcon, Miklos F. Losonczy, and Robert Rosenheck. “Association of Diabetes Mellitus With Use of Atypical Neuroleptics in the Treatment of Schizophrenia.” *American Journal of Psychiatry* 159, no. 4 (April 1, 2002): 561–

66. doi:10.1176/appi.ajp.159.4.561.
201. De Hert, Marc, Vincent Schreurs, Kim Sweers, Dominique Van Eyck, Linda Hanssens, Sebastjan Šinko, Martien Wampers, Andre Scheen, Joseph Peuskens, and Ruud van Winkel. "Typical and Atypical Antipsychotics Differentially Affect Long-Term Incidence Rates of the Metabolic Syndrome in First-Episode Patients with Schizophrenia: A Retrospective Chart Review." *Schizophrenia Research* 101, no. 1–3 (April 2008): 295–303. doi:10.1016/j.schres.2008.01.028.
202. Yood, Marianne Ulcickas, Gerald deLorenze, Charles P. Quesenberry, Susan A. Oliveria, Ai-Lin Tsai, Vincent J. Willey, Robert McQuade, John Newcomer, and Gilbert L'Italien. "The Incidence of Diabetes in Atypical Antipsychotic Users Differs according to Agent—results from a Multisite Epidemiologic Study." *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 18, no. 9 (September 1, 2009): 791–99. doi:10.1002/pds.1781.
203. Deng, Chao. "Effects of Antipsychotic Medications on Appetite, Weight, and Insulin Resistance." *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, Endocrine and Neuropsychiatric Disorders, 42, no. 3 (September 2013): 545–63. doi:10.1016/j.ecl.2013.05.006.
204. Kessing, Lars Vedel, Anders Frøkjær Thomsen, Ulla Brasch Mogensen, and Per Kragh Andersen. "Treatment with Antipsychotics and the Risk of Diabetes in Clinical Practice." *The British Journal of Psychiatry* 197, no. 4 (October 1, 2010): 266–71. doi:10.1192/bjp.bp.109.076935.
205. Smith, M., D. Hopkins, R. C. Peveler, R. I. G. Holt, M. Woodward, and K. Ismail. "First- v. Second-Generation Antipsychotics and Risk for Diabetes in Schizophrenia: Systematic Review and Meta-Analysis." *The British Journal of Psychiatry* 192, no. 6 (June 1, 2008): 406–11. doi:10.1192/bjp.bp.107.037184.
206. Hartling, Lisa, Ahmed M. Abou-Setta, Serdar Dursun, Shima S. Mousavi, Dion Pasichnyk, and Amanda S. Newton. "Antipsychotics in Adults With Schizophrenia: Comparative Effectiveness of First-Generation Versus Second-Generation MedicationsA Systematic Review and Meta-Analysis." *Annals of Internal Medicine* 157, no. 7 (October 2, 2012): 498–511. doi:10.7326/0003-4819-157-7-201210020-00525.
207. Nielsen, Jimmi, Søren Skadhede, and Christoph U. Correll. "Antipsychotics Associated with the Development of Type 2 Diabetes in Antipsychotic-Naïve Schizophrenia Patients." *Neuropsychopharmacology* 35, no. 9 (August 2010): 1997–2004. doi:10.1038/npp.2010.78.

208. Chiu, Chih-Chiang, Chun-Hsin Chen, Bo-Yu Chen, Shu-Han Yu, and Mong-Liang Lu. "The Time-Dependent Change of Insulin Secretion in Schizophrenic Patients Treated with Olanzapine." *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 34, no. 6 (August 16, 2010): 866–70. doi:10.1016/j.pnpbp.2010.04.003.
209. Olusi, Samuel O., and Abduahi A. Fido. "Serum Lipid Concentrations in Patients with Major Depressive Disorder." *Biological Psychiatry* 40, no. 11 (December 1, 1996): 1128–31. doi:10.1016/S0006-3223(95)00599-4.
210. McIntyre, Roger S., Joanna K. Soczynska, Jakub Z. Konarski, and Sidney H. Kennedy. "The Effect of Antidepressants on Lipid Homeostasis: A Cardiac Safety Concern?" *Expert Opinion on Drug Safety* 5, no. 4 (July 1, 2006): 523–37. doi:10.1517/14740338.5.4.523.
211. Ye, Zi, Lili Chen, Zhen Yang, Qin Li, Ying Huang, Min He, Shuo Zhang, et al. "Metabolic Effects of Fluoxetine in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials." *PLoS ONE* 6, no. 7 (July 28, 2011): e21551. doi:10.1371/journal.pone.0021551.
212. Lara, Nathalie, Glen B. Baker, Stephen L. Archer, and Jean-Michel Le Mellédo. "Increased Cholesterol Levels during Paroxetine Administration in Healthy Men." *The Journal of Clinical Psychiatry* 64, no. 12 (December 2003): 1455–59.
213. Raskin, Joel, Timothy R. Smith, Kar Wong, Yili Lu Pritchett, Deborah N. D'souza, Smriti Iyengar, and J.f. Wernicke. "Duloxetine versus Routine Care in the Long-Term Management of Diabetic Peripheral Neuropathic Pain." *Journal of Palliative Medicine* 9, no. 1 (January 23, 2006): 29–40. doi:10.1089/jpm.2006.9.29.
214. Bradwejn, Jacques, Antti Ahokas, Dan J. Stein, Eliseo Salinas, Gerard Emilien, and Timothy Whitaker. "Venlafaxine Extended-Release Capsules in Panic Disorder." *The British Journal of Psychiatry* 187, no. 4 (October 1, 2005): 352–59. doi:10.1192/bjp.187.4.352.
215. Liebowitz, Michael R., Paul P. Yeung, and Richard Entsuah. "A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Desvenlafaxine Succinate in Adult Outpatients with Major Depressive Disorder." *The Journal of Clinical Psychiatry* 68, no. 11 (November 2007): 1663–72.
216. Ezzaher, Asma, Dhouha Haj Mouhamed, Anwar Mechri, Fadoua Neffati, Wahiba Douki, Lotfi

- Gaha, and Mohamed Fadhel Najjar. "Thyroid Function and Lipid Profile in Bipolar I Patients." *Asian Journal of Psychiatry* 4, no. 2 (June 2011): 139–43. doi:10.1016/j.ajp.2011.02.002.
217. Chuang, Yao-Chung, Hung-Yi Chuang, Tsu-Kung Lin, Chiung-Chih Chang, Cheng-Hsien Lu, Wen-Neng Chang, Shang-Der Chen, Teng-Yeow Tan, Chi-Ren Huang, and Samuel H. H. Chan. "Effects of Long-Term Antiepileptic Drug Monotherapy on Vascular Risk Factors and Atherosclerosis." *Epilepsia* 53, no. 1 (January 1, 2012): 120–28. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03316.x.
218. Tomoum, Hoda Yahya, Maha Mohammed Awadallah, Dina Adel Fouad, and Ahmed Hanafy Ali. "Lipid Profile, Apolipoproteins A and B in Children With Epilepsy." *Journal of Child Neurology* 23, no. 11 (November 1, 2008): 1275–81. doi:10.1177/0883073808318538.
219. Pylvänen, Virpi, Arto Pakarinen, Mikael Knip, and Jouko Isojärvi. "Insulin-Related Metabolic Changes during Treatment with Valproate in Patients with Epilepsy." *Epilepsy & Behavior* 8, no. 3 (May 2006): 643–48. doi:10.1016/j.yebeh.2006.02.008.
220. Abaci, Ayhan, Murat Saygi, Uluc Yis, Korcan Demir, Eray Dirik, and Ece Bober. "Metabolic Alterations During Valproic Acid Treatment: A Prospective Study." *Pediatric Neurology* 41, no. 6 (December 2009): 435–39. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2009.06.003.
221. Nikolaos, Triantafyllou, Gatzonis Stylianos, Nikolaou Chryssoula, Petropoulou Irini, Manolis Christos, Triantafyllou Dimitrios, Patsis Konstantinos, and Tsagaropoulos Antonis. "The Effect of Long-Term Antiepileptic Treatment on Serum Cholesterol (TC, HDL, LDL) and Triglyceride Levels in Adult Epileptic Patients on Monotherapy." *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research* 10, no. 4 (April 2004): MT50–52.
222. Svalheim, S., G. Luef, M. Rauchenzauner, L. Mørkrid, L. Gjerstad, and E. Taubøll. "Cardiovascular Risk Factors in Epilepsy Patients Taking Levetiracetam, Carbamazepine or Lamotrigine." *Acta Neurologica Scandinavica* 122 (July 1, 2010): 30–33. doi:10.1111/j.1600-0404.2010.01372.x.
223. Brämswig, Suzanne, Thomas Sudhop, Claus Luers, Klaus Von Bergmann, and Heiner K. Berthold. "Lipoprotein(a) Concentration Increases during Treatment with Carbamazepine." *Epilepsia* 44, no. 3 (March 1, 2003): 457–60. doi:10.1046/j.1528-1157.2003.44802.x.
224. Narula, Preeta Kaur, H. S. Rehan, K. E. S. Unni, and Neeraj Gupta. "Topiramate for Prevention

- of Olanzapine Associated Weight Gain and Metabolic Dysfunction in Schizophrenia: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.” *Schizophrenia Research* 118, no. 1–3 (May 2010): 218–23. doi:10.1016/j.schres.2010.02.001.
225. Correll CU, Robinson DG, Schooler NR, and et al. “Cardiometabolic Risk in Patients with First-Episode Schizophrenia Spectrum Disorders: Baseline Results from the Raise-Etp Study.” *JAMA Psychiatry* 71, no. 12 (December 1, 2014): 1350–63. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.1314.
226. Correll CU, Manu P, Olshanskiy V, Napolitano B, Kane JM, and Malhotra AK. “Cardiometabolic Risk of Second-Generation Antipsychotic Medications during First-Time Use in Children and Adolescents.” *JAMA* 302, no. 16 (October 28, 2009): 1765–73. doi:10.1001/jama.2009.1549.
227. Hert, Dr Marc De, Weiping Yu, Johan Detraux, Kim Sweers, Ruud van Winkel, and Christoph U. Correll. “Body Weight and Metabolic Adverse Effects of Asenapine, Iloperidone, Lurasidone and Paliperidone in the Treatment of Schizophrenia and Bipolar Disorder.” *CNS Drugs* 26, no. 9 (December 13, 2012): 733–59. doi:10.2165/11634500-000000000-00000.
228. Meyer, Jonathan M, and Carol E Koro. “The Effects of Antipsychotic Therapy on Serum Lipids: A Comprehensive Review.” *Schizophrenia Research* 70, no. 1 (September 1, 2004): 1–17. doi:10.1016/j.schres.2004.01.014.
229. Newcomer, John W. “Second-Generation (Atypical) Antipsychotics and Metabolic Effects.” *CNS Drugs* 19, no. 1 (August 29, 2012): 1–93. doi:10.2165/00023210-200519001-00001.
230. Stahl, S. M., L. Mignon, and J. M. Meyer. “Which Comes First: Atypical Antipsychotic Treatment or Cardiometabolic Risk?” *Acta Psychiatrica Scandinavica* 119, no. 3 (March 2009): 171–79. doi:10.1111/j.1600-0447.2008.01334.x.
231. Birkenaes, Astrid B., Kåre I. Birkeland, John A. Engh, Ann Faerden, Halldora Jonsdottir, Petter Andreas Ringen, Svein Friis, Stein Opjordsmoen, and Ole A. Andreassen. “Dyslipidemia Independent of Body Mass in Antipsychotic-Treated Patients under Real-Life Conditions.” *Journal of Clinical Psychopharmacology* 28, no. 2 (April 2008): 132–37. doi:10.1097/JCP.0b013e318166c4f7.
232. Koro CE, Fedder DO, L’Italien GJ, and et al. “AN Assessment of the Independent Effects of Olanzapine and Risperidone Exposure on the Risk of Hyperlipidemia in Schizophrenic

- Patients.” *Archives of General Psychiatry* 59, no. 11 (November 1, 2002): 1021–26. doi:10.1001/archpsyc.59.11.1021.
233. Loeb, Danielle F., Vahram Ghushchyan, Amy G. Huebschmann, Ingrid E. Lobo, and Elizabeth A. Bayliss. “Association of Treatment Modality for Depression and Burden of Comorbid Chronic Illness in a Nationally Representative Sample in the United States.” *General Hospital Psychiatry* 34, no. 6 (November 2012): 588–97. doi:10.1016/j.genhosppsy.2012.07.004.
234. Pyykkönen, Antti-Jussi, Katri Räikkönen, Tiinamaija Tuomi, Johan G. Eriksson, Leif Groop, and Bo Isomaa. “Association between Depressive Symptoms and Metabolic Syndrome Is Not Explained by Antidepressant Medication: Results from the PPP-Botnia Study.” *Annals of Medicine* 44, no. 3 (May 1, 2012): 279–88. doi:10.3109/07853890.2010.543921.
235. Canadian Pharmacist Association. *Compendium of pharmaceuticals and specialties*. Ottawa (ON): Canadian Pharmacist Association, 2007
236. Licht, Carmilla M. M., Eco J. C. de Geus, Adrie Seldenrijk, Hein P. J. van Hout, Frans G. Zitman, Richard van Dyck, and Brenda W. J. H. Penninx. “Depression Is Associated with Decreased Blood Pressure, but Antidepressant Use Increases the Risk for Hypertension.” *Hypertension* 53, no. 4 (April 2009): 631–38. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.126698.
237. Amsterdam, J. D., F. Garcia-Espana, J. Fawcett, F. M. Quitkin, F. W. Reimherr, J. F. Rosenbaum, and C. Beasley. “Blood Pressure Changes during Short-Term Fluoxetine Treatment.” *Journal of Clinical Psychopharmacology* 19, no. 1 (February 1999): 9–14.
238. Me, Thase. “Effects of Venlafaxine on Blood Pressure: A Meta-Analysis of Original Data from 3744 Depressed Patients.” *The Journal of Clinical Psychiatry* 59, no. 10 (October 1998): 502–8.
239. Anderson, James W., Frank L. Greenway, Ken Fujioka, Kishore M. Gadde, James McKenney, and Patrick M. O’Neil. “Bupropion SR Enhances Weight Loss: A 48-Week Double-Blind, Placebo- Controlled Trial.” *Obesity Research* 10, no. 7 (July 1, 2002): 633–41. doi:10.1038/oby.2002.86.
240. Wilens, Timothy E., Paul G. Hammerness, Joseph Biederman, Anne Kwon, Thomas J. Spencer, Sarah Clark, Megan Scott, et al. “Blood Pressure Changes Associated with Medication Treatment of Adults with Attention-Deficit/hyperactivity Disorder.” *The Journal of Clinical*

Psychiatry 66, no. 2 (February 2005): 253–59.

241. Thase, Michael E., Barbara R. Haight, Marty C. Johnson, Thomas Hunt, Alok Krishen, Richard J. Fleck, and Jack G. Modell. “A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Effect of Sustained-Release Bupropion on Blood Pressure in Individuals with Mild Untreated Hypertension.” *Journal of Clinical Psychopharmacology* 28, no. 3 (June 2008): 302–7. doi:10.1097/JCP.0b013e318172424e.
242. Kennedy SH, Lam RW, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults: introduction. *J Affect Disord* 2009 Oct; 117 Suppl. 1: S1-2
243. Tonstad, Serena, Andrzej Tykarski, Joshua Weissgarten, Alla Ivleva, Brian Levy, Ashish Kumar, and Martin Fitchet. “Efficacy and Safety of Topiramate in the Treatment of Obese Subjects With Essential Hypertension.” *The American Journal of Cardiology* 96, no. 2 (July 15, 2005): 243–51. doi:10.1016/j.amjcard.2005.03.053.
244. Hempel, R. J., J. H. M. Tulen, N. J. M. van Beveren, C. H. Röder, and M. W. Hengeveld. “Cardiovascular Variability during Treatment with Haloperidol, Olanzapine or Risperidone in Recent-Onset Schizophrenia.” *Journal of Psychopharmacology*, June 18, 2008. doi:10.1177/0269881108091254.
245. Linder, Jonathan R., Simrit K. Sodhi, William G. Haynes, and Jess G. Fiedorowicz. “Effects of Antipsychotic Drugs on Cardiovascular Variability in Participants with Bipolar Disorder.” *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 29, no. 2 (March 1, 2014): 145–51. doi:10.1002/hup.2380.
246. Daumit, Gail L., Donald C. Goff, Jonathan M. Meyer, Vicki G. Davis, Henry A. Nasrallah, Joseph P. McEvoy, Robert Rosenheck, et al. “Antipsychotic Effects on Estimated 10-Year Coronary Heart Disease Risk in the CATIE Schizophrenia Study.” *Schizophrenia Research* 105, no. 1–3 (October 2008): 175–87. doi:10.1016/j.schres.2008.07.006.
247. Gugger, Dr James J. “Antipsychotic Pharmacotherapy and Orthostatic Hypotension.” *CNS Drugs* 25, no. 8 (August 29, 2012): 659–71. doi:10.2165/11591710-000000000-00000.
248. Dc, Henderson, Daley Tb, Kunkel L, Rodrigues-Scott M, Koul P, and Hayden D. “Clozapine and Hypertension: A Chart Review of 82 Patients.” *The Journal of Clinical Psychiatry* 65, no. 5

(May 2004): 686–89.

249. Woo, Young Sup, Won Kim, Jeong-Ho Chae, Bo-Hyun Yoon, and Won-Myong Bahk. “Blood Pressure Changes during Clozapine or Olanzapine Treatment in Korean Schizophrenic Patients.” *The World Journal of Biological Psychiatry* 10, no. 4–2 (January 1, 2009): 420–25. doi:10.1080/15622970801910399.
250. Lund BC, Perry PJ, Brooks JM, and Arndt S. “Clozapine Use in Patients with Schizophrenia and the Risk of Diabetes, Hyperlipidemia, and Hypertension: A Claims-Based Approach.” *Archives of General Psychiatry* 58, no. 12 (December 1, 2001): 1172–76. doi:10.1001/archpsyc.58.12.1172.
251. De Hert, Marc, and Davy Vancampfort. "Risqué cardiométabolique, affections psychiatriques et antipsychotiques." *VCP Vaisseaux Coeur Poumons* 17.5 (2012): 1-6.
252. Bernardo, M., F. Cañas, J. R. Banegas, J. Casademont, Y. Riesgo, and C. Varela. “Prevalence and Awareness of Cardiovascular Risk Factors in Patients with Schizophrenia: A Cross-Sectional Study in a Low Cardiovascular Disease Risk Geographical Area.” *European Psychiatry* 24, no. 7 (October 2009): 431–41. doi:10.1016/j.eurpsy.2009.07.010.
253. Nasrallah, Henry A., Jonathan M. Meyer, Donald C. Goff, Joseph P. McEvoy, Sonia M. Davis, T. Scott Stroup, and Jeffrey A. Lieberman. “Low Rates of Treatment for Hypertension, Dyslipidemia and Diabetes in Schizophrenia: Data from the CATIE Schizophrenia Trial Sample at Baseline.” *Schizophrenia Research* 86, no. 1–3 (September 2006): 15–22. doi:10.1016/j.schres.2006.06.026.
254. Frayne SM, Halanych JH, Miller DR, and et al. “Disparities in Diabetes Care: Impact of Mental Illness.” *Archives of Internal Medicine* 165, no. 22 (December 12, 2005): 2631–38. doi:10.1001/archinte.165.22.2631.
255. Morrato EH, Nicol GE, Maahs D, and et al. “MEtabolic Screening in Children Receiving Antipsychotic Drug Treatment.” *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 164, no. 4 (April 1, 2010): 344–51. doi:10.1001/archpediatrics.2010.48.
256. Mitchell A, Delaffon V, Vancampfort D, Correll C, De Hert M. Guideline concordant monitoring of metabolic risk in people treated with antipsychotic medication: systematic review and meta-analysis of screening practices. *Psychol Med* 2012;42:125-47.

257. Osborn, David P. J., Irwin Nazareth, and Michael B. King. "Physical Activity, Dietary Habits and Coronary Heart Disease Risk Factor Knowledge amongst People with Severe Mental Illness." *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 42, no. 10 (August 24, 2007): 787–93. doi:10.1007/s00127-007-0247-3.
258. Robson, Debbie, and Richard Gray. "Serious Mental Illness and Physical Health Problems: A Discussion Paper." *International Journal of Nursing Studies*, MENTAL HEALTH SPECIAL ISSUE, 44, no. 3 (March 2007): 457–66. doi:10.1016/j.ijnurstu.2006.07.013.
259. Peyrelongue, Antoine. *Evaluation et Prise En Charge de La Dépendance Au Tabac Pour Les Patients Souffrant de Schizophrénie En Secteur Hospitalier*, 2014.
260. Hert, M. De, D. Vancampfort, C. U. Correll, V. Mercken, J. Peuskens, K. Sweers, R. van Winkel, and A. J. Mitchell. "Guidelines for Screening and Monitoring of Cardiometabolic Risk in Schizophrenia: Systematic Evaluation." *The British Journal of Psychiatry* 199, no. 2 (August 1, 2011): 99–105. doi:10.1192/bjp.bp.110.084665.
261. De Hert, M., J. M. Dekker, D. Wood, K. G. Kahl, R. I. G. Holt, and H. -J. Möller. "Cardiovascular Disease and Diabetes in People with Severe Mental Illness Position Statement from the European Psychiatric Association (EPA), Supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC)." *European Psychiatry*, Forensic psychiatry, 24, no. 6 (September 2009): 412–24. doi:10.1016/j.eurpsy.2009.01.005.
262. Saravane, D., B. Feve, Y. Frances, E. Corruble, C. Lancon, P. Chanson, P. Maison, J. -L. Terra, and J. -M. Azorin. "Élaboration de Recommandations Pour Le Suivi Somatique Des Patients Atteints de Pathologie Mentale Sévère." *L'Encéphale*, Schizophrénie, 35, no. 4 (September 2009): 330–39. doi:10.1016/j.encep.2008.10.014.
263. AFSSPAS 2010 : Suivi cardio-métabolique des patients traités par antipsychotiques. Mise au point. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6b3aa2489d62f9ee02e5e6200861b2e0.pdf
264. WHO. World Health Statistics 2015 [Internet]. 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr/>

265. Vancampfort, D., M. Probst, K. Sweers, K. Maurissen, J. Knapen, and M. De Hert. "Relationships between Obesity, Functional Exercise Capacity, Physical Activity Participation and Physical Self-Perception in People with Schizophrenia." *Acta Psychiatrica Scandinavica* 123, no. 6 (June 1, 2011): 423–30. doi:10.1111/j.1600-0447.2010.01666.x.
266. Vancampfort, Davy, Tomas Madou, Herman Moens, Tanja De Backer, Patrick Vanhalst, Chris Helon, Pieter Naert, Simon Rosenbaum, Brendon Stubbs, and Michel Probst. "Could Autonomous Motivation Hold the Key to Successfully Implementing Lifestyle Changes in Affective Disorders? A Multicentre Cross Sectional Study." *Psychiatry Research* 228, no. 1 (July 30, 2015): 100–106. doi:10.1016/j.psychres.2015.04.021.
267. Vancampfort, Davy, Brendon Stubbs, Sumanth Kumar Venigalla, and Michel Probst. "Adopting and Maintaining Physical Activity Behaviours in People with Severe Mental Illness: The Importance of Autonomous Motivation." *Preventive Medicine* 81 (December 2015): 216–20. doi:10.1016/j.ypmed.2015.09.006.
268. Vancampfort, Davy, Marc De Hert, Liv Helvik Skjerven, Amanda Lundvik Gyllensten, Anne Parker, Nathalie Mulders, Lene Nyboe, Felicity Spencer, and Michel Probst. "International Organization of Physical Therapy in Mental Health Consensus on Physical Activity within Multidisciplinary Rehabilitation Programmes for Minimising Cardio-Metabolic Risk in Patients with Schizophrenia." *Disability and Rehabilitation* 34, no. 1 (January 1, 2012): 1–12. doi:10.3109/09638288.2011.587090.
269. Lett, Heather S., James A. Blumenthal, Michael A. Babyak, Andrew Sherwood, Timothy Strauman, Clive Robins, and Mark F. Newman. "Depression as a Risk Factor for Coronary Artery Disease: Evidence, Mechanisms, and Treatment." *Psychosomatic Medicine* 66, no. 3 (June 2004): 305–15.
270. De Leon, Jose, and Francisco J. Diaz. "A Meta-Analysis of Worldwide Studies Demonstrates an Association between Schizophrenia and Tobacco Smoking Behaviors." *Schizophrenia Research* 76, no. 2–3 (July 15, 2005): 135–57. doi:10.1016/j.schres.2005.02.010.
271. Breslau N, Kilbey M, and Andreski P. "Nicotine Dependence, Major Depression, and Anxiety in Young Adults." *Archives of General Psychiatry* 48, no. 12 (December 1, 1991): 1069–74. doi:10.1001/archpsyc.1991.01810360033005.

272. Lasser K, Boyd J, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, and Bor DH. "Smoking and Mental Illness: A Population-Based Prevalence Study." *JAMA* 284, no. 20 (November 22, 2000): 2606–10. doi:10.1001/jama.284.20.2606.
273. Richardson, Caroline R., Guy Faulkner, Judith McDevitt, Gary S. Skrinar, Dori S. Hutchinson, and John D. Piette. "Integrating Physical Activity into Mental Health Services for Persons with Serious Mental Illness." *Psychiatric Services (Washington, D.C.)* 56, no. 3 (March 2005): 324–31. doi:10.1176/appi.ps.56.3.324.
274. Cabassa, Leopoldo J., Jerel M. Ezell, and Roberto Lewis-Fernández. "Lifestyle Interventions for Adults with Serious Mental Illness: A Systematic Literature Review." *Psychiatric Services (Washington, D.C.)* 61, no. 8 (August 2010): 774–82. doi:10.1176/ps.2010.61.8.774.
275. Bruins, Jozanneke, Frederike Jörg, Richard Bruggeman, Cees Slooff, Eva Corpeleijn, and Marieke Pijnenborg. "The Effects of Lifestyle Interventions on (long-Term) Weight Management, Cardiometabolic Risk and Depressive Symptoms in People with Psychotic Disorders: A Meta-Analysis." *PloS One* 9, no. 12 (2014): e112276. doi:10.1371/journal.pone.0112276.
276. Jr, Schein. "Cigarette Smoking and Clinically Significant Drug Interactions." *The Annals of Pharmacotherapy* 29, no. 11 (November 1995): 1139–48.
277. Addictions et Comorbidités - Amine Benyamina, CPNLF - 2014
278. Allen, Michael H., Martin Debanné, Coralie Lazignac, Eric Adam, L. Miriam Dickinson, and Cristian Damsa. "Effect of Nicotine Replacement Therapy on Agitation in Smokers with Schizophrenia: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study." *The American Journal of Psychiatry* 168, no. 4 (April 2011): 395–99. doi:10.1176/appi.ajp.2010.10040569.
279. Vancampfort, D., Knapen, J., Probst, M., & De Hert, M. (2011). Activité physique et schizophrénie: Preuves scientifiques et directives concrètes.
280. Meyer, J. M., and S. M. Stahl. "The Metabolic Syndrome and Schizophrenia." *Acta Psychiatrica Scandinavica* 119, no. 1 (January 1, 2009): 4–14. doi:10.1111/j.1600-0447.2008.01317.x.
281. Mansur, Rodrigo B., Elisa Brietzke, and Roger S. McIntyre. "Is There a 'metabolic-Mood Syndrome'? A Review of the Relationship between Obesity and Mood Disorders."

282. McIntyre, Roger S., Mohammad Alsuwaidan, Benjamin I. Goldstein, Valerie H. Taylor, Ayal Schaffer, Serge Beaulieu, David E. Kemp, and Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force. “The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force Recommendations for the Management of Patients with Mood Disorders and Comorbid Metabolic Disorders.” *Annals of Clinical Psychiatry: Official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists* 24, no. 1 (February 2012): 69–81.
283. Vieweg, W. Victor R., James R. Levy, Sonja K. Fredrickson, Stuart R. Chipkin, Mary Beatty-Brooks, Antony Fernandez, Mehrul Hasnain, and Anand K. Pandurangi. “Psychotropic Drug Considerations in Depressed Patients with Metabolic Disturbances.” *The American Journal of Medicine* 121, no. 8 (August 2008): 647–55. doi:10.1016/j.amjmed.2007.08.043.
284. Gothefors, Dan, Rolf Adolfsson, Stig Attvall, David Erlinge, Håkan Jarbin, Kjell Lindström, Yvonne Linné von Hauswolff-Juhlin, et al. “Swedish Clinical Guidelines--Prevention and Management of Metabolic Risk in Patients with Severe Psychiatric Disorders.” *Nordic Journal of Psychiatry* 64, no. 5 (October 2010): 294–302. doi:10.3109/08039488.2010.500397.
285. Maayan, Lawrence, Julia Vakhrusheva, and Christoph U. Correll. “Effectiveness of Medications Used to Attenuate Antipsychotic-Related Weight Gain and Metabolic Abnormalities: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Neuropsychopharmacology* 35, no. 7 (June 2010): 1520–30. doi:10.1038/npp.2010.21.
286. Fiedorowicz, Jess G., Del D. Miller, Jeffrey R. Bishop, Chadi A. Calarge, Vicki L. Ellingrod, and William G. Haynes. “Systematic Review and Meta-Analysis of Pharmacological Interventions for Weight Gain from Antipsychotics and Mood Stabilizers.” *Current Psychiatry Reviews* 8, no. 1 (February 1, 2012): 25–36. doi:10.2174/157340012798994867.
287. Mizuno, Yuya, Takefumi Suzuki, Atsuo Nakagawa, Kazunari Yoshida, Masaru Mimura, Walter Wolfgang Fleischhacker, and Hiroyuki Uchida. “Pharmacological Strategies to Counteract Antipsychotic-Induced Weight Gain and Metabolic Adverse Effects in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Schizophrenia Bulletin* 40, no. 6 (November 2014): 1385–1403. doi:10.1093/schbul/sbu030.
288. Tiihonen, Jari, Jouko Lönnqvist, Kristian Wahlbeck, Timo Klaukka, Leo Niskanen, Antti

Tanskanen, and Jari Haukka. "11-Year Follow-up of Mortality in Patients with Schizophrenia: A Population-Based Cohort Study (FIN11 Study)." *Lancet (London, England)* 374, no. 9690 (August 22, 2009): 620–27. doi:10.1016/S0140-6736(09)60742-X.

ANNEXES

Annexe 1 : Critères diagnostiques de l'épisode dépressif majeur selon le DSM V

Annexe 2 : Critères diagnostiques de l'épisode dépressif majeur selon la CIM-10

Annexe 3 : Critères diagnostiques du trouble bipolaire de l'humeur et de l'épisode maniaque selon le DSM V

Annexe 3 bis : Critères diagnostiques de l'épisode hypomaniaque selon le DSM V

Annexe 4 : Critères diagnostiques du trouble bipolaire de l'humeur selon la CIM-10

Annexe 5 : Critères diagnostiques de la schizophrénie selon le DSM V

Annexe 6 : Critères diagnostiques de la schizophrénie selon la CIM-10

Annexe 7 : Récapitulatif des critères diagnostiques selon les différentes définitions du syndrome métabolique

Annexe 8 : Effets des psychotropes sur les modifications du poids

Annexe 9 : Récapitulatif des effets métaboliques des antidépresseurs

Annexe 10 : Récapitulatif des effets métaboliques des antipsychotiques

Annexe 11 : Récapitulatif du risque de syndrome métabolique associé aux antipsychotiques

Annexe 12 : Recommandations de suivi pour les patients présentant un syndrome métabolique ou étant traités par antipsychotiques

Annexe 13 : Conseils aux praticiens pour favoriser la motivation à la mise en place d'une activité physique chez les patients souffrant de schizophrénie

Annexe 14 : Recommandations de prise en charge des maladies cardio-vasculaires (MCV) chez les patients souffrant de troubles psychiatriques graves

ANNEXE 1

Critères diagnostiques de l'épisode dépressif majeur selon le DSM V

A. Au moins 5 des symptômes suivants doivent être présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit 1) une humeur dépressive, soit 2) une perte d'intérêt ou de plaisir. NB : Ne pas inclure les symptômes manifestement attribuables à une autre affection médicale.

1) Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours signalée par le sujet (ex. : se sent vide ou triste ou désespéré) ou observée par les autres (ex. : pleure ou est au bord des larmes). NB : Eventuellement irritabilité chez l'enfant ou l'adolescent.

2) Diminution marquée du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

3) Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (ex : modification du poids corporel en 1 mois excédant 5 %) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. NB : Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue.

4) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.

5) Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constatés par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).

6) Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.

7) Sentiments de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).

8) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

9) Pensées de mort récurrentes (pas seulement la peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentatives de suicide ou plan précis pour se suicider.

B. Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.

C. Les symptômes ne sont pas attribuables à l'effet physiologique d'une substance ou d'une autre affection médicale.

NB : Les critères A à C caractérisent l'épisode dépressif majeur (ou épisode dépressif caractérisé). Les épisodes dépressifs majeurs sont courants dans le trouble bipolaire de type I mais ne sont pas nécessaires pour établir un diagnostic du trouble bipolaire de type I.

NB : La réaction à une perte significative (p. ex. décès, ruine financière, perte secondaire à une catastrophe naturelle, affection médicale ou handicap sévère) peut inclure une tristesse intense, des ruminations au sujet de cette perte, une insomnie, une perte d'appétit et une perte de poids notées au niveau du critère A, et peut ressembler à un épisode dépressif. Bien que ces symptômes puissent être compréhensibles ou considérés comme adaptés face à cette perte, la présence d'un épisode dépressif caractérisé associé à la réponse normale à cette perte doit aussi être envisagée. Cette décision demande que le jugement clinique tienne compte de l'histoire individuelle et des normes culturelles concernant l'expression de la souffrance dans un contexte de perte.

ANNEXE 2

Critères diagnostiques de l'épisode dépressif majeur selon la CIM-10

<p>F32 Épisodes dépressifs</p> <p>Dans les épisodes typiques de chacun des trois degrés de dépression : léger, moyen ou sévère, le sujet présente un abaissement de l'humeur, une réduction de l'énergie et une diminution de l'activité. Il existe une altération de la capacité à éprouver du plaisir, une perte d'intérêt, une diminution de l'aptitude à se concentrer, associées couramment à une fatigue importante, même après un effort minime.</p> <p>On observe habituellement des troubles du sommeil, et une diminution de l'appétit.</p> <p>Il existe presque toujours une diminution de l'estime de soi et de la confiance en soi et, fréquemment, des idées de culpabilité ou de dévalorisation, même dans les formes légères. L'humeur dépressive ne varie guère d'un jour à l'autre ou selon les circonstances, et peut s'accompagner de symptômes dits « somatiques », par exemple d'une perte d'intérêt ou de plaisir, d'un réveil matinal précoce, plusieurs heures avant l'heure habituelle, d'une aggravation matinale de la dépression, d'un ralentissement psychomoteur important, d'une agitation, d'une perte d'appétit, d'une perte de poids et d'une perte de la libido.</p> <p>Le nombre et la sévérité des symptômes permettent de déterminer trois degrés de sévérité d'un épisode dépressif : léger, moyen et sévère. Comprend : épisodes isolés de : dépression : psychogène, réactionnelle, réaction dépressive. À l'exclusion de : associés à un trouble des conduites en F91. (F92.0) trouble (de) : adaptation (F43.2), dépressif récurrent (F33.-).</p>
<p>F32.0 Episode dépressif léger</p> <p>Au moins deux ou trois des symptômes cités plus haut sont habituellement présents.</p> <p>Ces symptômes s'accompagnent généralement d'un sentiment de détresse, mais le sujet reste, le plus souvent, capable de poursuivre la plupart de ses activités.</p>
<p>F32.1 Episode dépressif moyen</p> <p>Au moins quatre des symptômes cités plus haut sont habituellement présents et le sujet éprouve des difficultés considérables à poursuivre ses activités usuelles.</p>
<p>F32.2 Episode dépressif sévère sans symptômes psychotiques</p> <p>Épisode dépressif dans lequel plusieurs des symptômes dépressifs mentionnés ci-dessus, concernant typiquement une perte de l'estime de soi et des idées de dévalorisation ou de culpabilité, sont marqués et pénibles. Les idées et les gestes suicidaires sont fréquents et plusieurs symptômes « somatiques » sont habituellement présents.</p>

ANNEXE 3

Critères diagnostiques du trouble bipolaire de l'humeur et de l'épisode maniaque selon le DSM V

DSM 5. Critères diagnostiques Trouble bipolaire de type I

A. Les critères (critères A à D de l'épisode maniaque) ont été respectés pour au moins un épisode maniaque.

B. L'occurrence d'un épisode maniaque et d'un épisode dépressif majeur n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou par un autre trouble psychotique.

L'épisode maniaque peut avoir été précédé et suivi par un épisode hypomaniaque ou par un épisode dépressif caractérisé.

DSM 5. Critères diagnostiques Trouble bipolaire de type II

A. Les critères (A à F) ont été respectés pour au moins un épisode hypomaniaque et pour au moins un épisode dépressif.

B. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque.

C. L'occurrence d'un épisode hypomaniaque et d'un épisode dépressif majeur n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou par un autre trouble psychotique.

Les symptômes de dépression ou le caractère imprévisible provoqué par l'alternance fréquente des périodes de dépression et des périodes d'hypomanie entraînent une détresse cliniquement significative ou une détérioration des activités sociales, du fonctionnement professionnel, ou dans d'autres domaines importants de fonctionnement.

Episode maniaque

DSM 5. Critères diagnostiques d'un épisode maniaque

A. Un épisode maniaque est défini comme une période nettement délimitée d'élévation de l'humeur ou d'humeur expansive ou irritable ou d'une augmentation de l'activité ou de l'énergie orientée vers un but. Cette période doit durer au moins une semaine, être présente tout le long de la journée presque tous les jours ou moins si une hospitalisation est nécessaire.

B. Au moins 3 des symptômes suivants doivent être présents à un degré significatif et constituent un changement notable du comportement habituel (4 symptômes si l'humeur est seulement irritable).

- Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur.
- Réduction du besoin de sommeil (se sentir reposé après seulement 3 heures de sommeil).
- Plus grande communicabilité que l'habitude ou le désir de parler constamment.
- Fuite des idées ou sensations subjectives que les pensées défilent.
- Distractibilité (l'attention est trop facilement attirée par des *stimuli* extérieurs sans importance ou insignifiants).
- Augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice.
- Engagement excessif dans les activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables (par exemple la personne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).
- Les symptômes ne répondent pas aux critères d'un épisode mixte.

C. La perturbation de l'humeur est suffisamment sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales, ou des relations interpersonnelles, ou, pour nécessiter l'hospitalisation afin de prévenir les conséquences dommageables pour le sujet ou pour autrui ou bien, s'il existe des caractéristiques psychotiques.

ANNEXE 3 BIS

Critères diagnostiques de l'épisode hypomaniaque selon le DSM V

Episode hypomaniaque

DSM 5. Critères diagnostiques d'un épisode hypomaniaque

A. Un épisode hypomaniaque est défini comme une période nettement délimitée d'élévation de l'humeur ou d'humeur expansive ou irritable et d'une augmentation persistante de l'activité ou de l'énergie. Cette période doit durer au moins 4 jours consécutifs et être présente toute la journée, presque tous les jours.

B. Durant la période de trouble de l'humeur et d'augmentation de l'énergie et de l'activité au moins 3 des symptômes suivants ont persisté, constituent un changement notable du comportement habituel (4 symptômes si l'humeur est seulement irritable) et ont été présents à un degré significatif.

- Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur.
- Réduction du besoin de sommeil (se sentir reposé après seulement 3 heures de sommeil).
- Plus grande communicabilité que l'habitude ou le désir de parler constamment.
- Fuite des idées ou sensations subjectives que les pensées défilent.
- Distractibilité (l'attention est trop facilement attirée par des *stimuli* extérieurs sans importance ou insignifiants).
- Augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice.
- Engagement excessif dans les activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables (par exemple la personne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).

L'épisode est associé sans équivoque à un fonctionnement qui est inhabituel chez l'individu quand il n'est pas symptomatique.

La perturbation de l'humeur et le changement du fonctionnement sont perceptibles par autrui.

C. La perturbation de l'humeur n'est pas assez sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales, ou des relations interpersonnelles, ou, pour nécessiter l'hospitalisation. S'il existe des caractéristiques psychotiques l'épisode est par définition considéré comme maniaque.

D. Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance (donnant lieu à un abus, médicament).

Les critères A à F constituent un épisode hypomaniaque. Les épisodes hypomaniaques sont courants dans le trouble bipolaire de type I mais ne sont pas nécessaires pour établir un diagnostic du trouble bipolaire de type I.

ANNEXE 4

Critères diagnostiques du trouble bipolaire de l'humeur selon la CIM-10

CIM 10. Critères diagnostiques
Troubles de l'humeur [affectifs] (F30-F39) Ce groupe réunit les troubles dans lesquels la perturbation fondamentale est un changement des affects ou de l'humeur, dans le sens d'une dépression (avec ou sans anxiété associée) ou d'une élévation. Le changement de l'humeur est habituellement accompagné d'une modification du niveau global d'activité, et la plupart des autres symptômes sont soit secondaires à ces changements de l'humeur et de l'activité, soit facilement compréhensibles dans leur contexte. La plupart de ces troubles ont tendance à être récurrents et la survenue des épisodes individuels peut souvent être mise en relation avec des situations ou des événements stressants.
Épisode maniaque Toutes les subdivisions de cette catégorie s'appliquent exclusivement à un épisode isolé. Un épisode hypomaniaque ou maniaque survenant chez un sujet ayant présenté un ou plusieurs épisodes affectifs dans le passé (dépressif, hypomaniaque, maniaque, ou mixte) doit conduire à un diagnostic de trouble affectif bipolaire.
CIM 10. Critères diagnostiques
F30.0 Hypomanie Trouble caractérisé par la présence d'une élévation légère, mais persistante de l'humeur, de l'énergie et de l'activité, associé habituellement à un sentiment intense de bien-être et d'efficacité physique et psychique. Il existe souvent une augmentation de la sociabilité, du désir de parler, de la familiarité, ou de l'énergie sexuelle et une réduction du besoin de sommeil ; ces symptômes ne sont toutefois pas assez marqués pour entraver le fonctionnement professionnel ou pour entraîner un rejet social. L'euphorie et la sociabilité sont parfois remplacées par une irritabilité ou des attitudes vaniteuses ou grossières. Les perturbations de l'humeur et du comportement ne sont pas accompagnées d'hallucinations ou d'idées délirantes.
F30.1 Manie sans symptômes psychotiques Présence d'une élévation de l'humeur hors de proportion avec la situation du sujet, pouvant aller d'une jovialité insouciance à une agitation pratiquement incontrôlable. Cette élévation s'accompagne d'une augmentation d'énergie, entraînant une hyperactivité, un désir de parler, et une réduction du besoin de sommeil. L'attention ne peut être soutenue et il existe souvent une distractibilité importante. Le sujet présente souvent une augmentation de l'estime de soi avec idées de grandeur et surestimation de ses capacités. La levée des inhibitions sociales normales peut entraîner des conduites imprudentes, déraisonnables, inappropriées ou déplacées.
F30.2 Manie avec symptômes psychotiques Présence, associée au tableau clinique décrit en F30.1, d'idées délirantes (habituellement de grandeur) ou d'hallucinations (habituellement à type de voix parlant directement au sujet), ou d'une agitation, d'une activité motrice excessive et d'une fuite des idées d'une gravité telle que le sujet devient incompréhensible ou hors d'état de communiquer normalement. Sont différenciées : manie avec symptômes psychotiques : congruents à l'humeur, non congruents à l'humeur, stupeur maniaque.
F31 Trouble affectif bipolaire Trouble caractérisé par deux ou plusieurs épisodes au cours desquels l'humeur et le niveau d'activité du sujet sont profondément perturbés, tantôt dans le sens d'une élévation de l'humeur et d'une augmentation de l'énergie et de l'activité (hypomanie ou manie), tantôt dans le sens d'un abaissement de l'humeur et d'une réduction de l'énergie et de l'activité (dépression). Les épisodes récurrents d'hypomanie ou de manie sont classés comme bipolaires (F31.8). Comprend : maladie, psychose, réaction maniaco-dépressive. À l'exclusion de : cyclothymie (F34.0).
F31.0 Trouble affectif bipolaire, épisode actuel hypomaniaque Le sujet est actuellement hypomaniaque, et a eu, dans le passé, au moins un autre épisode affectif (hypomaniaque, maniaque, dépressif, ou mixte).
F31.1 Trouble affectif bipolaire, épisode actuel maniaque sans symptômes psychotiques Le sujet est actuellement maniaque, sans symptômes psychotiques (comme sous F30.1), et a eu, dans le passé, au moins un autre épisode affectif (hypomaniaque, maniaque, dépressif, ou mixte).

ANNEXE 5

Critères diagnostiques de la schizophrénie selon le DSM V

A. Deux ou plus des symptômes suivants sont présents pendant une partie significative du temps sur une période d'un mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement). **Au moins l'un des symptômes doit être 1, 2 ou 3 :**

1. Idées délirantes

2. Hallucinations

3. Discours désorganisé (c.-à-d., coq-à-l'âne fréquents ou incohérence)

4. Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique

5. Symptômes négatifs (c.-à-d., **réduction de l'expression émotionnelle, aboulie**)

B. Pendant une partie significative du temps depuis la survenue le début du trouble, un ou plusieurs domaines majeurs du fonctionnement tels que le travail, les relations interpersonnelles, ou les soins personnels sont nettement inférieurs au niveau atteint avant la survenue de la perturbation (ou, en cas de survenue dans l'enfance ou dans l'adolescence, incapacité à éteindre le niveau de réalisation interpersonnelle, scolaire, ou dans d'autres activités auxquelles on aurait pu s'attendre).

C. Des signes permanents de la perturbation persistent pendant au moins 6 mois. Cette période de 6 mois doit comprendre au moins 1 mois de symptômes (ou moins quand ils répondent favorablement au traitement) qui répondent au critère A (c.-à-d. symptômes de la phase active), et peut comprendre des périodes de symptômes prodromiques ou résiduels. Pendant ces périodes prodromique et résiduelles, les signes de la perturbation peuvent se manifester uniquement par des symptômes négatifs ou par deux ou plus des symptômes figurants dans le critère A présents sous une forme atténuée (p.ex., croyances bizarres, perceptions inhabituelles).

D. Un trouble schizo-affectif et un trouble dépressif ou bipolaire avec caractéristiques psychotiques ont été éliminés soit 1) parce qu'aucun épisode dépressif majeur ou maniaque n'a été présent simultanément aux symptômes de la phase active, soit 2) parce que si des épisodes thymiques ont été présents pendant les symptômes de la phase active, ils ne l'ont été que pour une faible proportion de la durée des périodes actives et résiduelles.

E. La perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance (c.-à-d. une drogue donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale.

F. En cas d'antécédents d'un **trouble du spectre autistique ou d'un trouble de la communication débutant dans l'enfance**, le diagnostique additionnel de schizophrénie n'est fait que si les idées délirantes ou les hallucinations sont prononcées et sont présentes avec les autres symptômes requis pour le diagnostic pendant au moins 1 mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement).

ANNEXE 6

Critères diagnostiques de la schizophrénie selon la CIM-10

- **Symptômes caractéristiques** : ≥ 1 critère (1 à 4) ou ≥ 2 critères (5 à 8), pendant ≥ 1 mois, ou critère (9) pendant ≥ 12 mois (soit 1 an pour la schizophrénie simple), sans faire référence à une phase prodromique non psychotique :

- 1) Écho de la pensée, pensées imposées ou vol de la pensée, divulgation de la pensée.
- 2) Idées délirantes de contrôle, d'influence ou de passivité, se rapportant clairement à des mouvements corporels ou à des pensées, actions ou sensations spécifiques, ou perception délirante.
- 3) Hallucinations auditives dans lesquelles une ou plusieurs voix commentent en permanence le comportement du patient, ou parlent de lui ou autres types d'hallucinations auditives dans lesquelles une ou plusieurs voix émanent d'une partie du corps.
- 4) Autres idées délirantes persistantes, culturellement inadéquates ou invraisemblables, concernant p. ex. l'identité religieuse ou politique ou des pouvoirs surhumains (être capable de contrôler le temps, ou de communiquer avec des extraterrestres...).
- 5) Hallucinations persistantes de n'importe quel type, accompagnées soit d'idées délirantes fugaces ou à peine ébauchées, sans contenu affectif évident, soit d'idées surinvesties persistantes, ou hallucinations survenant quotidiennement pendant des semaines ou des mois d'affilée.
- 6) Interruptions ou altération par interpolations du cours de la pensée. Rendant le discours incohérent et hors de propos, ou néologismes.
- 7) Comportement catatonique : excitation, posture catatonique, flexibilité cireuse, négativisme, mutisme ou stupeur.
- 8) Symptômes "négatifs" : apathie importante, pauvreté du discours, émoussement affectif ou réponses affectives inadéquates (ces symptômes sont généralement responsables d'un retrait social et d'une altération des performances sociales). Il doit être clairement établi que ces symptômes ne sont pas dus à une dépression ou à un traitement neuroleptique.
- 9) Modification globale, persistante et significative de certains aspects du comportement, se manifestant par une perte d'intérêt, un comportement sans but, une inactivité, une attitude centrée sur soi-même, et un retrait social.

- Critères d'exclusion:

- 1) Symptômes dépressifs ou maniaques au premier plan, à moins d'être certain que les symptômes schizophréniques précédaient les troubles de l'humeur. Ou symptômes affectifs d'importance à peu près égale aux symptômes schizophréniques et se développant simultanément : trouble schizo-affectif (F25)
- 2) Atteinte cérébrale manifeste ou apparaissant au cours d'une épilepsie (F06.2)
- 3) Intoxication ou un sevrage à une substance psycho-active (F1x.5)

ANNEXE 7

Récapitulatif des critères diagnostiques selon les différentes définitions du syndrome métabolique

	OMS (1998)	EGIR (1999)	NCEP / ATP III (2001 et 2004)	IDF (2005)	IDF/AHA/NHLBI (2009)
Définition	Anomalies de la régulation du glucose et/ou Insulinorésistance associée à au moins deux des critères suivants	Insulino-résistance ou hyperinsulinémie à jeun, sans diagnostic de diabète, associée à au moins deux des critères suivants	Au moins trois des critères suivants	Tour de taille élevé associé à au moins deux des autres critères	Au moins trois des critères suivants
Rapport taille/hanche	> 0,90 : hommes > 0,85 : femmes ou IMC \geq 30	NA	NA	NA	NA
Albuminurie	> 20 μ g/min	NA	NA	NA	NA
Tour de taille élevé	NA	\geq 94 cm : hommes \geq 80 cm : femmes IMC non valide pour cette définition	\geq 102 cm : hommes \geq 88 cm : femmes ou IMC \geq 30	indispensable, seuils variant selon groupe ethnique. Europe : \geq 94 cm : hommes \geq 80 cm : femmes ou IMC \geq 30	Seuils variant selon groupes ethniques. Seuils IDF 2005 pour les non-européens. Choix entre seuils IDF et seuils NCEP/ATP III pour sujets d'origine européenne. Ou IMC \geq 30
TG élevés	> 1,5 g/L et/ou HDLc bas	> 1,75 g/L et/ou HDLc bas ou traitement	> 1,5 g/L ou traitement	> 1,5 g/L ou traitement	> 1,5 g/L ou traitement
HDLc bas	< 0,35 g/L : hommes < 0,39 g/L : femmes et/ou TG élevés	< 0,39 g/L et/ou TG élevés ou traitement	< 0,40 g/L : hommes < 0,50 g/L : femmes	< 0,40 g/L : hommes < 0,50 g/L : femmes	< 0,40 g/L : hommes < 0,50 g/L : femmes
PA élevées	PAS \geq 140 mm Hg et/ou PAD \geq 90 mm Hg ou traitement	PAS \geq 140 mm Hg et/ou PAD \geq 90 mm Hg ou traitement	PAS \geq 130 mm Hg et/ou PAD \geq 85 mm Hg ou traitement	PAS \geq 130 mm Hg et/ou PAD \geq 90 mm Hg ou traitement	PAS \geq 130 mm Hg et/ou PAD \geq 85 mm Hg ou traitement
Glycémie à jeun élevée	NA	\geq 1,1 g/L	\geq 1,1 g/L ou traitement (2001) \geq 1,0 g/L ou traitement (2004)	\geq 1,0 g/L ou traitement	\geq 1,0 g/L ou traitement

Abréviations : (OMS) Organisation Mondiale de la Santé, (EGIR) European Group for the study of Insulin Resistance, (NCEP / ATP III) National Cholestérol Education Program / Adult Treatment Panel troisième édition, (IDF) International Diabète Foundation, (AHA) American Heart Association, (NHLBI) National Heart Lung and Blood Institute, (IMC) Indice de Masse Corporelle, (TG) TriGlycéridémie, (HDLc) High Density Lipoprotein Cholestérol, (PA) Pression Artérielle, (PAS) Pression Artérielle Systolique, (PAD) Pression Artérielle Diastolique, (NA) Non Applicable.

ANNEXE 8

Effets des psychotropes sur les modifications du poids

Psychotropes	Perte de poids	Effet relativement neutre sur le poids	Prise de poids
Antidépresseurs	Bupropion	Citalopram	<i>Importante</i>
	Fluoxétine	Duloxétine	Amitriptyline
		Escitalopram	Imipramine
		Néfazodone	Mirtazapine
		Sertraline	<i>Modérée</i>
		Venlafaxine	Nortriptyline
		Paroxétine	
Anticonvulsivants/Thymorégulateurs	Topiramate	Lamotrigine	<i>Importante</i>
	Zonisamide	Oxcarbazépine	Lithium
			Valproate
			<i>Modérée</i>
			Carbamazépine
			Gabapentine
Antipsychotiques	Aripiprazole	Amisupride	<i>Importante</i>
	Molindone	Aripiprazole	Chlorpromazine
		Ziprasidone	Asénapine
		Fluphenazine	Olanzapine
		Halopéridol	<i>Modérée</i>
		Lurasidone	Ilopidone
		Perphenazine	Quétiapine
		Ziprasidone	Rispéridone
			Thioridazine
			Zotépine

ANNEXE 9

Récapitulatif des effets métaboliques des antidépresseurs

Classe Antidépresseur	Antidépresseur	Glycémie	Triglycérides	HDL-c	Pression Artérielle	Poids
Inhibiteur de la mono-amine oxydase (hydrazine)	Phenelzine/Isocarboxid	-	N/+	Ins	-	+
Inhibiteur de la mono-amine oxydase (non-hydrazine)	Tranylcypromine	-/N	N/+	Ins	-	+
Inhibiteur réversible de la mono-amine oxydase A	Moclobemide	N	N	N	N	N
Antidépresseur Tricyclique	Amine secondaire	+	+	N/+	-	+
	Amine tertiaire	N	+	N/+	-	+
Antagoniste récepteur 5-HT ₂ /Inhibiteur de la Recapture de la sérotonine	Néfazodone	N	N	N	N	N
	Trazodone	N/Ins	N/Ins	N/Ins	N	N
	Citalopram	N	N	N	N	N/+
Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine	Escitalopram	N	N	N	N	N/+
	Sertraline	N	N	N	N	N
	Fluoxétine	-	-	N	N	N/-
	Paroxétine	+	+	+	N	+
	Fluvoxamine	N	N	N	N	N/-
Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et De la noradréline	Venlafaxine	N/+	N/+	N/+	N/+	N
	Desvenlafaxine	N/+	N/+	N/+	N/+	N
	Duloxétine	N/+	N	N	N/+	N
	Mirtazapine	+	+	N	N	+
Antagoniste spécifique de la sérotonine et De la noradréline	Mirtazapine	+	+	N	N	+
Inhibiteur de la recapture de la dopamine et De la noradréline	Bupropion	-	N/-	N	N/+	N/-

Ins=données insuffisantes ; N=neutre ; - indique une diminution ; + indique une augmentation

ANNEXE 10

Récapitulatif des effets métaboliques des antipsychotiques

Molécule	APT/APA	Changements de poids	Incidence de diabète	Détérioration du profil lipidique
Thioridazine		>3kg en 40 mois		
Chlorpromazine	APT	(++)	-	-
Fluphénazine		>0,5 à 1kg en 40 mois		
Halopéridol	APT	(+)	-	-
Olanzapine		>6 à 10kg en 12 mois		
Clozapine	APA	(+++)	++	++
Risperidone		>2 à 3kg en 12 mois		
Quétiapine	APA	(++)	+/-	+/-
Ziprasidone		>+/-1kg en 12 mois		
Aripiprazole	APA	(+/-)	-	-

+/- résultats divergents; - indique effet minimal ou nul; APA: antipsychotique atypique; APT: antipsychotique typique ;
TG : triglycérides ; HDL : High Density Lipoprotein

ANNEXE 11

Récapitulatif du risque de syndrome métabolique associé aux antipsychotiques

Antipsychotiques	Risque de syndrome métabolique
Amisupride	Modéré
Aripiprazole	Faible
Asénapine	Faible (? données limitées)
Chlorpromazine	Elevé (? données limitées)
Clozapine	Elevé
Halopéridol	Faible
Ilopéridone	Modéré (? données limitées)
Lurasidone	Faible (? données limitées)
Olanzapine	Elevé
Perphénazine	Faible
Quétiapine	Modéré
Risperidone	Modéré
Sertindole	Modéré
Ziprasidone	Faible

ANNEXE 12

Recommandations de suivi pour les patients présentant un syndrome métabolique ou étant traités par antipsychotiques

Suivi somatique des patients atteints de pathologie mentale sévère

	TO	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
Evaluation lipidique	X			X		X
ECG	X	X				X
Pression artérielle	X			X		X

Principales recommandations publiées :

Surveillance continue et recommandations

Epreuves	Mont Sinai	Australie	ADA/APA	Belgique	Grande Bretagne	Canada
Glycémie à jeun	HbA1C annuel	Glycémie Capillaire pendant 6 mois puis 2 fois/an	A 3 mois puis annuel	A 6 et 12 semaines puis trimestriel	Glycémie capillaire et HbA1C à 4 mois puis par an	X
Signes et Symptômes du diabète	X					X
Poids	Chaque visite	Chaque visite	Par mois pendant 3 mois puis par trimestre			Régulièrement puis fréquemment pour les 12 à 16 semaines
Lipides	Tous les deux ans	Tous les 6 mois	A 3 mois puis à 5 ans			x
TA		Tous les 6 mois	A 3 mois puis par an	Chaque trimestre		x

Suivi cardio-métabolique des patients traités par antipsychotiques selon l'AFSSAPS :

	T0	M1	M3	Trimestriellement	Annuellement	Tous les 5 ans
Poids et IMC	X	X	X	X		
Périmètre Omphalique	X					
Glycémie à jeun	X		X		X	
Bilan lipidique	X		X			X
Pression artérielle	X		X		X	

T0 : avant le traitement / M1 : 1 mois après le début du traitement / M3 : 3 mois après le début du traitement

ANNEXE 13

Conseils aux praticiens pour favoriser la motivation à la mise en place d'une activité physique chez les patients souffrant de schizophrénie

- Évaluez l'expérience de l'activité physique et la motivation à en pratiquer une.
- Renseignez-vous sur les activités physiques préférées du patient.
- Donnez-lui des explications sur les effets psychiques, sociaux et physiques d'une activité physique régulière.
- Donnez-lui des explications sur les recommandations du groupe *Health Enhancing Physical Activity* (31) au sujet des activités physiques favorables à la santé.
- Vérifiez si un contrôle médico-sportif est nécessaire. Demandez conseil à un kinésithérapeute.
- Cherchez avec le patient des possibilités en vue d'intégrer des activités physiques dans sa vie quotidienne.
- Cherchez avec le patient des stimulants personnels sur les plans émotionnel, comportemental et interpersonnel.
- Si vous souhaitez avoir plus de conseils concrets en matière d'activité physique pour des personnes souffrant d'une affection chronique, demandez conseil à un kinésithérapeute.
- Vérifiez quels obstacles (symptômes négatifs, effets secondaires des médicaments, etc.) le patient ressent lorsqu'il pratique une activité physique.
- Basez-vous sur les possibilités physiques du patient, mais tenez également compte de ses limites. Demandez conseil à un kinésithérapeute ou à un thérapeute psychomoteur.

ANNEXE 14

Recommandations de prise en charge des maladies cardio-vasculaires (MCV) chez les patients souffrant de troubles psychiatriques graves

