



**HAL**  
open science

# Prévention et prise en charge du diabète de type 2 chez les patients souffrant de schizophrénie traités par antipsychotiques de seconde génération

Brian Grondier-Sorbara

► **To cite this version:**

Brian Grondier-Sorbara. Prévention et prise en charge du diabète de type 2 chez les patients souffrant de schizophrénie traités par antipsychotiques de seconde génération. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02498525

**HAL Id: dumas-02498525**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02498525>**

Submitted on 4 Mar 2020

**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.

**UNIVERSITE DE BORDEAUX**  
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES



Année 2020

Thèse N° 3001

Thèse d'exercice pour l'obtention du  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 16 Janvier 2020  
par

**Brian, Nicolas, Andréa SORBARA (GRONDIER-SORBARA)**  
Né le 12 décembre 1991 à Ste Foy-lès-Lyon (69)

**Prévention et prise en charge du diabète de type 2 chez les  
patients souffrant de schizophrénie traités par antipsychotiques  
de seconde génération**

Sous la direction de **Monsieur le Docteur David MISDRAHI**

Membres du Jury

**Monsieur le Professeur Bruno AOUIZERATE**  
**Madame la Professeur Françoise BORSON-CHAZOT**  
**Monsieur le Professeur Fabrice BERNA**  
**Madame la Docteur Clélia QUILLES**  
**Madame la Docteur Candice KEMBELLEC**  
**Monsieur le Docteur Michel SPODENKIEWICZ**

Président  
Juge  
Rapporteur  
Juge  
Juge  
Juge



## Remerciements

**Monsieur le Professeur Fabrice Berna**, *Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Docteur en Psychiatrie et en Sciences, Chef de service de Psychiatrie du CHRU de Strasbourg, membre du Collège Universitaire des Médecines Intégratives et Complémentaires, Responsable du Centre Expert Schizophrénie de Strasbourg et co-coordonateur du réseau national des Centres Experts Schizophrénie de la Fondation FondaMental*, je vous remercie d'avoir accepté sans hésitation d'être le rapporteur et de juger ce travail en votre qualité d'expert. Je vous prie de croire en ma profonde gratitude et mon profond respect.

**Madame la Professeur Françoise Borson-Chazot**, *Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Docteur en Endocrinologie et Diabétologie, chef de service du CHU de Lyon, Coordonnateur du registre des cancers thyroïdiens Rhône-Alpes, membre du réseau FRANCIM, Coordinateur adjoint du réseau des cancers rares TUTHYREF*, c'est un honneur de vous compter parmi les membres du jury. Votre regard d'experte en diabétologie dans ce travail est très précieux. Je vous remercie sincèrement de m'avoir accompagné en tant qu'étudiant de premier et deuxième cycles de mes études médicales sur la faculté de Lyon Est à l'université Claude Bernard Lyon 1. Le regard multidisciplinaire dans notre pratique est essentiel. Soyez assurée de toute ma reconnaissance et de mon respect.

**Monsieur le Professeur Bruno Aouizerate**, *Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Docteur en Psychiatrie, en Neurosciences et Pharmacologie, Coordonateur régional du DES de Psychiatrie, Responsable du Centre de référence régional des pathologies anxieuses et de la dépression du CH Charles Perrens, Coordinateur du réseau national des centres experts dépression résistante (Fondation FondaMental), co-coordonateur axe thématique « Psychiatrie » au sein du FHU « Talisment »*, vous me faites l'honneur de présider ce jury. J'ai eu la chance de bénéficier de la qualité pédagogique de votre enseignement et de votre accompagnement en tant que coordonateur de la formation des internes sur Bordeaux. C'est en votre qualité d'expert en Psychiatrie et Pharmacologie que je suis honoré de votre présidence dans ce Jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**Madame la Docteur Clélia Quiles**, *Praticien Hospitalier, Docteur en Psychiatrie et en Sciences Cognitives, Psychiatre responsable de l'unité d'ECT du CH Charles Perrens, Psychiatre référente du C2RP de la Tour de Gassies*, je vous remercie d'avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse. Je n'ai jamais eu la chance de travailler à vos côtés mais j'ai pu apprécier la qualité pédagogique de votre enseignement auprès des internes de DES ainsi que pour le DU « schizophrénie et troubles bipolaires : approches thérapeutiques ». Soyez assurée de toute ma reconnaissance et de l'intérêt que je porte à votre regard d'experte sur cette pathologie.

**Madame la Docteur Candice Kembellec**, *Praticien Hospitalier, Docteur en Médecine Générale, Service de Diabétologie du CHU Nord La Réunion*, je vous suis extrêmement reconnaissant de vous compter parmi les membres du Jury. Je vous remercie d'avoir accepté de lire et juger ce travail en votre qualité de praticienne hospitalière spécialisée en diabétologie. Je vous prie de bien vouloir accepter l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**Monsieur le Docteur Michel Spodenkiewicz**, *Maître des Conférences des Universités, Praticien Hospitalier, Docteur en Psychiatrie, Pedopsychiatre, coordonateur Océan Indien du DES de Psychiatrie, Responsable du Centre Expert du Syndrome de Gilles de la Tourette et des Maladies Rares à Expressions Psychiatriques (CESM)*, je te prie de bien vouloir accepter ma plus grande gratitude auprès de ce remerciement. Merci de mener avec dynamisme la formation de cette spécialité sur l'île de la Réunion et l'accompagnement des internes. Je suis très reconnaissant de la mission que tu mènes ainsi que de ton accompagnement tout au long de ce parcours. Je te pris de bien vouloir accepter le témoignage de mon profond respect et de ma reconnaissance.

**Monsieur le Docteur David Misdrahi**, *Praticien hospitalier, Docteur en Psychiatrie, Psychiatre du centre expert schizophrénie du CH Charles Perrens, Médecin co-coordonateur du réseau national des Centres Experts Schizophrénie de la Fondation FondaMental*, je vous remercie pour ce travail d'accompagnement, pour votre patience et votre capacité de synthèse. Merci d'avoir pris le temps de m'épauler dans ce travail et de me faire confiance. Merci pour vos précieux conseils et nécessaire éclairage dans ce projet. Merci de m'avoir poussé à me dépasser et avoir cru en moi. Trouvez ici le témoignage de toute ma reconnaissance.

### *Merci à ma famille*

A ma mère, merci pour ton soutien et ton amour indéfectible,

A mon frère, sans qui toi je ne serai pas là,

A mon père, toi qui es parti beaucoup trop tôt,

A mes grand-parents,

A mes très chers collègues de l'Océan Indien, Amélie, Séverine, Anne, Safia, de Bordeaux, et particulièrement Camille-Albane de Lyon, que j'ai eu la chance de rencontrer au décours de ma formation. A mes collègues et amis du DU de Clermont-Ferrand avec qui nous avons partagé de très agréables moments,

A ceux qui comptent pour moi,

A mes amis, aux ostis de calice, aux synapses, qui se reconnaîtront. Je vous remercie pour votre infaillible bienveillance.

### *Merci à ceux qui ont participé à ma formation*

Il me sera très difficile de remercier tout le monde car c'est grâce à l'aide de nombreuses personnes que j'ai pu mener cette thèse à son terme.

Au Pr Verdoux, Pr Tournier, Dr Quiles, Dr Vergnoles pour leur formation au DU de « Schizophrénie et troubles bipolaires, aspects thérapeutiques » de Bordeaux,

Au Pr Llorca, Dr. Geneste et Mme Robillard, pour leur formation au DU de « psychotraumatologie » de Clermont Ferrand,

Au Dr Spodenkiewicz, merci pour ton investissement et ta brillante gestion pédagogique dispensée aux internes qui souhaitent se spécialiser en Psychiatrie sur cette île, à 10000 km de la métropole,

Au Dr Pinto et à son équipe du CAP nord du CHU Felix Guyon,

Au Dr Gokalsing, pour la confiance en ses membres de la CUMP 974,

Au Dr Pujalte, Dr Tron, Dr Rustom, Dr Verda, Dr Garouty, Dr Fabre, Dr Teles, Dr Appavoupouille pour leurs équipes de l'EPSMR à La Réunion,

Au Dr Aubat, Dr Bisquey, Dr Douillard, Dr Dalomis, Dr Daoud, Dr Jacquiez, Dr Amant, Dr Zouri, Dr Guettat, Dr Cors, Dr Tandonnet ainsi qu'à leurs équipes du CHD La Candelie,

Au Dr Revol du CHU de l'Hopital Femme Mère Enfant à Lyon,

Au Dr Tourinel, Dr Thomas, Dr Calteau, Dr Py-Leroy de l'Hôpital d'Instruction des Armées de Robert Picqué,

Au Pr D'Amato, Pr Poulet, Pr Franck et Pr Terra pour m'avoir donné envie de poursuivre mon chemin en psychiatrie,

Aux soignants des différents services avec lesquels j'ai eu un immense plaisir à travailler.

« Face aux maladies, avoir deux choses à l'esprit : faire du bien, ou au moins ne pas faire de mal »

« ἀσκεῖν, περὶ τὰ νοσήματα, δύο, ὠφελῆειν, ἢ μὴ βλάπτειν »

*Épidémies* (I, 5), Hippocrate, 400 av. J.-C

## Table des matières

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>- 7 -</b>
1 - LA SCHIZOPHRENIE .....	- 7 -
1 - 1 - <i>Épidémiologie</i> .....	- 7 -
1 - 2 - <i>Morbi-mortalité</i> .....	- 8 -
1 - 3 - <i>Les critères diagnostics</i> .....	- 9 -
1 - 3 - 1 - Définition selon le <i>Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)</i> .....	- 9 -
1 - 3 - 2 - Définition ICD-10 « <i>International Classification of Diseases</i> » .....	- 9 -
1 - 3 - 3 - <i>Approche dimensionnelle et limite nosologique</i> .....	- 10 -
1 - 4 - <i>Hypothèses de neurotransmission</i> .....	- 10 -
1 - 4 - 1 - <i>Hypothèse dopaminergique</i> .....	- 10 -
1 - 4 - 2 - <i>Hypothèse sérotoninergique</i> .....	- 11 -
1 - 4 - 3 - <i>Hypothèse glutamatergique</i> .....	- 11 -
1 - 5 - <i>Rappel historique sur les antipsychotiques</i> .....	- 11 -
2 - DIABETE DE TYPE 2 .....	- 13 -
2 - 1 - <i>Épidémiologie</i> .....	- 13 -
2 - 2 - <i>Mortalité et facteurs de risque</i> .....	- 13 -
2 - 3 - <i>Diagnostic</i> .....	- 14 -
2 - 4 - <i>Phases évolutives : le stade de prédiabète et la phase infraclinique</i> .....	- 15 -
2 - 4 - 1 - <i>Le stade de prédiabète</i> .....	- 15 -
2 - 4 - 2 - <i>Phase infraclinique asymptomatique</i> .....	- 16 -
2 - 5 - <i>Physiopathologie : insulino-résistance et insulino-pénie</i> .....	- 16 -
2 - 6 - <i>Les complications</i> .....	- 16 -
2 - 6 - 1 - <i>Les complications vasculaires</i> .....	- 16 -
2 - 6 - 2 - <i>Les complications métaboliques du diabète</i> .....	- 17 -
3 - FACTEURS DE RISQUE DE DT2 DANS LA SCHIZOPHRENIE .....	- 17 -
3 - 1 - <i>Les facteurs intrinsèques</i> .....	- 17 -
3 - 2 - <i>Les facteurs extrinsèques : environnementaux et sociodémographiques</i> .....	- 18 -
<b>OBJECTIFS ET METHODES.....</b>	<b>- 21 -</b>
<b>RESULTATS.....</b>	<b>- 22 -</b>
1 - ASSOCIATION ENTRE AP2 ET DT2 .....	- 22 -
1 - 1 - <i>Associations entre AP2, prise pondérale et dysrégulation glucidique</i> .....	- 22 -
1 - 2 - <i>Association selon le grade des recommandations et niveaux de preuves selon l'HAS</i> .....	- 22 -
1 - 2 - 1 - <i>Faible niveau de preuve scientifique</i> .....	- 23 -
1 - 2 - 2 - <i>Présomption scientifique et preuve scientifique établie</i> .....	- 24 -
1 - 2 - 2 - 1 - <i>AP2 et prise pondérale : adiposité et insulino-résistance</i> .....	- 24 -
1 - 3 - 2 - 2 - <i>AP2 et dysrégulation glucidique</i> .....	- 25 -
2 - LES HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES DES LIENS ENTRE AP2 ET DT2.....	- 27 -
2 - 1 - <i>Hypothèses d'action indirecte des AP2 sur le DT2 par la prise pondérale</i> .....	- 27 -
2 - 1 - 1 - <i>Antagonisme anticholinergique muscarinique de type 1</i> .....	- 27 -
2 - 1 - 2 - <i>Antagonisme des récepteurs histaminergiques de type 1 et AMP-Kinase</i> .....	- 28 -
2 - 1 - 3 - <i>La leptine</i> .....	- 28 -
2 - 1 - 4 - <i>Antagonisme sérotoninergique de type 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub></i> .....	- 28 -
2 - 2 - <i>Hypothèse d'action directe des AP2 sur l'insulinosécrétion</i> .....	- 29 -
2 - 2 - 1 - <i>Action incrétinique : le glucagon</i> .....	- 30 -
2 - 2 - 2 - <i>Antagonisme des récepteurs muscariniques de type 3</i> .....	- 30 -
3 - LES STRATEGIES DE PRISE EN CHARGE DU DT2.....	- 31 -
3 - 1 - <i>La prévention primaire</i> .....	- 31 -
3 - 1 - 1 - <i>Choix de la thérapeutique AP2 dans la prévention du DT2</i> .....	- 31 -
3 - 1 - 2 - <i>Bilan préthérapeutique</i> .....	- 32 -
	- 5 -

3 - 1 - 3 - Les recommandations sur la surveillance imposée par la prescription d'un AP2 (monitoring).....	- 32 -
3 - 2 - <i>Les Règles Hygiéno-Diététiques</i> .....	- 35 -
3 - 2 - 1 - Éducation thérapeutique sur l'alimentation.....	- 35 -
3 - 2 - 2 - Éducation thérapeutique sur l'activité .....	- 36 -
3 - 2 - 3 - Éducation thérapeutique sur l'addiction au tabac et au cannabis .....	- 36 -
3 - 2 - 4 Prévention secondaire du DT2 par les RHD.....	- 37 -
3 - 3 - <i>Les interventions structurées (« Lifestyle Thérapie »)</i> .....	- 37 -
3 - 3 - 1 - <i>Les programmes cognitivo-comportementaux structurés</i> .....	- 37 -
3 - 3 - 2 - Les programmes diététiques structurés : .....	- 40 -
4 - LE CHANGEMENT DE TRAITEMENT (« SWITCHING »).....	- 41 -
4 - 1 - <i>Introduction sur les risques de la modification pharmacologique</i> .....	- 41 -
4 - 2 - <i>Les techniques de modification pharmacologique</i> .....	- 41 -
4 - 3 - <i>Evaluation de la possibilité d'une modification de l'AP2</i> .....	- 41 -
4 - 5 - <i>Tolérance et surveillance de la modification thérapeutique</i> .....	- 42 -
5 - THERAPEUTIQUES SPECIFIQUES .....	- 43 -
5 - 1 - <i>Antagoniste des récepteurs histaminergiques de type 2 (anti-H2)</i> .....	- 43 -
5 - 2 - <i>La sibutramine</i> .....	- 44 -
5 - 3 - <i>Le topiramate</i> .....	- 45 -
5 - 4 - <i>L'amantadine</i> .....	- 46 -
5 - 5 - <i>La reboxetine</i> .....	- 47 -
5 - 6 - <i>La metformine</i> .....	- 48 -
5 - 7 - <i>L'aripiprazole</i> .....	- 52 -
5 - 8 - <i>L'orlistat</i> .....	- 53 -
5 - 9 - <i>L'acarbose</i> .....	- 54 -
5 - 10 - <i>Le Glucagon Like Peptide 1 (GLP-1)</i> .....	- 55 -
<b>DISSCUSSION</b> .....	- 57 -
<b>STRATEGIES THERAPEUTIQUES CHEZ LES PATIENTS A HAUT RISQUE DE DT2 TRAITES PAR AP2 ..</b>	- 60 -
<b>CONCLUSION</b> .....	- 63 -
<b>ANNEXES</b> .....	- 73 -

# Introduction

Les patients souffrant de schizophrénie ont une réduction de l'espérance de vie objectivée de 20 ans comparé à la population générale.(1) Celle-ci est attribuable aux morts violentes (suicide, mort accidentel) et morts naturelles dont les troubles cardiovasculaires sont la première cause de décès.(2)(3) Les causes de décès prématurés sont liées à une majoration des facteurs de risque chez les patients souffrant de troubles mentaux. Cela inclut, l'obésité, l'hypertension artérielle, l'entité du syndrome métabolique mais aussi le diabète de type 2 (DT2).(4) La prescription d'antipsychotiques à pour but de réduire les symptômes qui sont à l'origine d'une souffrance pour le patient, mais également d'améliorer la qualité de vie et son insertion sociale et professionnelle. Depuis les années 80, les antipsychotiques atypiques ou de seconde génération (AP2), ont pris une place importante dans les prescriptions pharmacologiques en psychiatrie pour en devenir le traitement curatif et prophylactique de première intention dans la schizophrénie. Ces nouvelles thérapeutiques ont permis une réduction des effets extrapyramidaux iatrogènes, au détriment d'une incidence plus importante de la morbidité liée à l'obésité, le DT2 et les comas acidocétosiques qui émergent dans une population dont la pathologie mentale semble prédisposer à une vulnérabilité et un risque plus élevé de développer des complications métaboliques. Cette iatrogénie métabolique est un risque important pour le patient au même titre que les effets neurologiques extrapyramidaux.

Prévenir et traiter la prise de poids et le DT2 devrait être une préoccupation constante de la prescription d'antipsychotiques atypiques pour réduire les risques de morbi-mortalité, le retentissement sur la qualité de vie et la mauvaise observance thérapeutique.(5)(6) L'importance pour le clinicien de considérer spécifiquement les effets métaboliques lors de l'instauration d'un traitement par AP2 dans la schizophrénie, ainsi qu'adopter des stratégies thérapeutiques individuelles préventives et curatives, sont des éléments essentiels pour aider les patients à maintenir une « bonne santé » comme définis par l'OMS : *« la santé est un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité. »*

## 1 - La schizophrénie

### 1 - 1 - Épidémiologie

La schizophrénie est une pathologie chronique appartenant aux troubles mentaux sévères dénommés psychoses. Son étymologie provient du grec « σχίζειν » (schizein), signifiant fractionnement, et « φρήν » (phrèn), désignant l'esprit. Elle est « ubiquitaire », fréquente et la prévalence globale en population générale reste à ce jour élevée. Sur les derniers rapports de l'OMS en 2000, on note une prévalence variant de 0.5 à 1%. Cela représente environ 21 millions de personnes dans le monde et 600 000 personnes en France. Elle est plus fréquente chez l'homme (12 millions) que chez la femme (9 millions). L'incidence dans la population varie selon les sources, mais on retrouve une évaluation statistique du risque qui est globalement aux alentours d'un nouveau cas pour 1000 personnes et par an ce qui représente près de 3 millions de sujets atteints et 90000 nouveaux cas par an en Europe (7). La pathologie débute en général avant 25 ans - entre 15 et 25 ans - soit de manière insidieuse, soit de manière brutale. Le retard diagnostic est



généralement de 5 ans dans les formes insidieuses. L'âge de début de la maladie est généralement plus tardif chez la femme que chez l'homme, d'environ 5 ans. Avant 18 ans, la schizophrénie peut être qualifiée de schizophrénie à début précoce (« *Childhood Onset Schizophrenia* ») voir très précoce (« *Very Early Onset Schizophrenia* ») si celle-ci se développe avant la puberté ou bien l'âge de 12 ans - selon certains auteurs.(8) Elle devient alors une maladie rare. (9) A l'opposé, les schizophrénies à début tardif (« *very late-onset schizophrenia-like* »), appelées dans la nosographie française, les psychoses hallucinatoires chroniques (PHC) décrites par le psychiatre Gilbert Ballet en 1911, débutent le plus souvent chez la femme après l'âge de 35 ans.

## 1 - 2 - Morbi-mortalité

Une morbi-mortalité majeure ainsi qu'une espérance de vie réduite de 15 à 25 ans par rapport à la population générale, sont mis en avant par les études chez les patients souffrant de schizophrénie. (1)(2)(3) Une étude de cohorte sur 25 ans menée par Brown et al.(10) s'intéresse à la mortalité dans la schizophrénie et évoque une similitude avec les causes de décès en population générale. Chez les patients souffrant de schizophrénie le taux de mortalité est entre deux et trois fois plus élevé que dans la population générale avec une plus forte fréquence des causes d'origine cardiovasculaires au décours de l'étude ( $p=0,053$ ). Les causes de décès non naturelle, c'est-à-dire principalement par **mort violente tel que le suicide abouti, est surtout concentré sur les 5 premières années du suivi.** L'ANNEXE 1 résume les différentes causes de mortalité entre 1981 et 2006 chez 370 patients souffrant de schizophrénie. (11) Les causes cardio-vasculaires représentent 37 patients sur 370 et le diabète 4 patients sur 370 patients alors que le suicide abouti 14 patients sur 164 décès. Une autre étude finlandaise (12), qui explore la mortalité des patients avec un diagnostic de schizophrénie durant la période de 1973 à 1995, objective des résultats qui confirment une augmentation de la mortalité chez les patients souffrant de schizophrénie indépendamment du sexe. Les morts dites naturelles sont les principales causes de mortalité avec, plus de la moitié du taux de mortalité chez la femme et presque la moitié chez l'homme. La première cause de mortalité spécifique retrouvée est **le suicide chez l'homme**, tandis que **chez la femme les pathologies cardiovasculaires** sont principalement retrouvées. Le ratio standardisé de mortalité (SMR) est augmenté dans les causes naturelles et non naturelles, 2,8% pour les hommes et 2,4% pour les femmes tout décès confondus. Concernant les suicides, le risque est plus élevé avec 15,7% chez l'homme et 19,7% chez la femme, ainsi qu'environ 10% concernant les autres morts violentes, tout sexe confondu.

Dans une étude rétrospective Australienne de 1985 à 2005 (13), l'écart d'espérance de vie entre les patients souffrant de schizophrénie et la population générale présente une augmentation de 13,5 à 15,9 années pour les hommes et de 10,4 à 12,0 années pour les femmes. La majorité, c'est à dire 77,7% des décès, sont attribués **aux pathologies somatiques telles que les pathologies cardiovasculaires (29,9%) et le cancer (13,5%)**. Les morts violentes par suicide se retrouvent à 13,9 % dans cette étude. Ainsi, le diabète ressort à 3,3% des causes de décès et 16,2% pour les événements cardiovasculaires. Une méta-analyse objective que la plupart des catégories de causes des décès étaient significativement augmentées au cours de ces dernières décennies et un « gap » entre la mortalité en population générale et la population atteinte de schizophrénie semble s'être creusé.(14)

Dans une étude de cohorte sur 11 ans entre 1996 et 2006, la mortalité de 66 881 patients souffrant de schizophrénie dans les pays scandinaves est comparée à celle de la population générale de 5.2 millions d'individus, provenant des registres nationaux finlandais. Les premiers résultats confirment que le taux de mortalité est significativement plus bas chez les patients traités par antipsychotiques comparés aux patients sans traitement et cela, quelque soit la classe des antipsychotiques (AP1 et AP2). Les AP2 semblent avoir un profil plus hétérogène que les AP1, dont la clozapine objective dans les résultats, le taux de mortalité le plus bas (0.74, 0.60-0.91 ; p=0,0045). (3)

### 1 - 3 - Les critères diagnostics

#### 1 - 3 - 1 - Définition selon le *Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)*

La Classification de l'American Psychiatric Association (APA), reste à ce jour sur le plan international, l'ouvrage de référence nosologique concernant la pathologie mentale. Les troubles plutôt que les maladies, sont caractérisés par un ensemble de symptômes qui sont rassemblés de façon statistiquement significative et qui co-évoluent de façons cohérentes à travers le temps. La définition nosographique actuelle de la schizophrénie est décrite dans le DSM-5 qui est la dernière et cinquième version publiée par l'APA, d'abord aux États-Unis, le 18 mai 2013 puis traduit en France en 2015.(15) Cette version remplace l'édition précédente révisée, datant de 2000, le DSM-IV TR.

Pour porter un diagnostic de schizophrénie, deux ou plus des symptômes suivants doivent être 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**)

Par rapport à l'ancienne version, on retrouve principalement, une élimination du critère de bizarrerie, des idées délirantes et de la nature des hallucinations. Les sous-types de schizophrénie (paranoïde, désorganisé, catatonique, indifférencié et résiduel) ont par ailleurs aussi été enlevés. Par ailleurs, la désorganisation du comportement et la présence de symptômes négatifs seuls ne sont plus suffisants pour réaliser un diagnostic.

#### 1 - 3 - 2 - Définition ICD-10 « *International Classification of Diseases* »

La Classification internationale des maladies (CIM) est une classification médicale codifiée classifiant les pathologies et une très vaste variété de signes, symptômes, lésions traumatiques, empoisonnements, circonstances sociales et causes externes de blessures ou de maladies.

Sa dernière version est la CIM-10. La CIM-11 serait en prévision pour mai 2019 pour rentrer en application à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2022. Elle est publiée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et est **mondialement utilisée**

**pour l'enregistrement des taux de morbidité et des taux de mortalité** touchant le domaine de la médecine. La schizophrénie, trouble schizotypique et troubles délirants sont classés de F20 à F29.

Les troubles schizophréniques se caractérisent habituellement par des distorsions fondamentales et caractéristiques de la pensée et de la perception, ainsi que par des affects inappropriés ou émoussés. La clarté de l'état de conscience et les capacités intellectuelles sont habituellement préservées, bien que certains déficits des fonctions cognitives puissent apparaître au cours de l'évolution. Les phénomènes psychopathologiques les plus importants sont : l'écho de la pensée, les pensées imposées et le vol de la pensée, la divulgation de la pensée, la perception délirante, les idées délirantes de contrôle, d'influence ou de passivité, les hallucinations dans lesquelles des voix parlent ou discutent du sujet à la troisième personne, les troubles du cours de la pensée et les symptômes négatifs. L'évolution des troubles schizophréniques peut être continue, épisodique avec survenue d'un déficit progressif ou stable, ou bien elle peut comporter un ou plusieurs épisodes suivis d'une rémission complète ou incomplète (symptômes résiduels).

### *1 - 3 - 3 - Approche dimensionnelle et limite nosologique*

Malgré des critères consensuels proposés pour une psychiatrie catégorielle, la nosologie est en perpétuelle évolution ainsi que les critères diagnostics de la schizophrénie. La définition catégorielle davantage accessible pour le patient et son entourage présente cependant ces limites. Le DSM 5 se rapproche d'une vision plus dimensionnelle de la psychiatrie et des troubles psychotiques en particulier. Une approche dimensionnelle a été développée, pour tenter de modéliser cette variété connue de l'expression clinique du spectre schizophrénique, et qui tend à converger sur certaines dimensions vers celle du spectre bipolaire, c'est-à-dire d'un certain continuum psychotique. Elle rend compte de la complexité nosologique de ce trouble mental, où le trouble schizo-affectif discrimine son hétérogénéité.

(16)

## 1- 4 - Hypothèses de neurotransmission

### *1 - 4 - 1 - Hypothèse dopaminergique*

La tyrosine est un acide aminé non essentiel apportée principalement par l'alimentation. Hydroxylée en DOPA par la tyrosine-hydroxylase, puis transformée en dopamine sous l'action de la DOPA décarboxylase, la dopamine est inactivée dans la fente synaptique par deux enzymes : la chlo-ortho-méthyl-transférase (COMT) et la mono-amine-oxydase (MAO). Les sites de production dopaminergique sont classiquement les quatre voies nigriostriées, tubéro-infundibulaire, mésocorticale et mésolimbique, ces deux dernières étant plus impliquées dans la neurophysiopathologie de la schizophrénie. La voie mésolimbique est reliée au système limbique (amygdale, noyau *accumbens*, noyaux du septum latéral, au cortex piriforme) et intervient dans la régulation de la vie émotionnelle, dans le contrôle de la motivation, de l'attention ainsi que l'association des actions et de leurs conséquences. La voie mésocorticale est reliée au cortex frontal, cingulaire et les régions septo-hippocampiques et favorise les performances cognitives du lobe préfrontal, c'est-à-dire tout ce qui concerne les fonctions exécutives, activités mnésiques et processus attentionnels (symptômes négatifs et cognitifs).

La découverte empirique de l'efficacité de la chlorpromazine date du début des années 1950, avec l'enrichissement expérimentale de cette hypothèse par Cornell en 1958 en lien avec certaines substances qui favoriseraient la libération

de dopamine (amphétamines ou cocaïne) et d'autres qui aggraveraient le délire ou les hallucinations chez les sujets psychotiques ou encore qui, pourraient générer de tels symptômes chez les sujets sains. En 1963, Arvid et Carlsson en association avec Lindqvist émettent l'hypothèse que les antipsychotiques engendrent une augmentation des concentrations intracérébrales des métabolites de la dopamine et la notion de dysrégulation dopaminergique sera proposée par Weinberger en 1987.

#### *1 - 4 - 2 - Hypothèse sérotoninergique*

Le tryptophane est hydroxylé en 5-hydroxytryptophane (5HTP) par le tryptophane hydroxylase, puis décarboxylé pour donner la sérotonine qui est produite dans le tronc cérébral et la muqueuse gastro-intestinale, puis libérée dans la fente synaptique. Chez l'adulte, la sérotonine est impliquée dans une variété de fonctions somatiques et comportementales : perception, attention, humeur, impulsivité, agressivité, comportements sexuels, motricité, sommeil, dont les phénomènes de satiété et de prise alimentaire. La plupart des AP2 ont une forte affinité antagoniste sur les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub> qui pourrait être un mécanisme explicatif de la prise de poids.

#### *1 - 4 - 3 - Hypothèse glutamatergique*

Le glutamate, dérivé de la glutamine, est un acide aminé non essentiel et est un précurseur de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Le glutamate est le neurotransmetteur excitateur principal du système nerveux central et de la neurotransmission glutamatergique impliquée dans la plupart des voies sensori-motrices, cognitives, nociceptives et de la régulation autonome du système nerveux central. Une expression anormale des protéines intracellulaires associée au récepteur glutamatergique de type NMDA (R-GLU) a été observée dans le cerveau des patients souffrant de schizophrénie.

### 1 - 5 - Rappel historique sur les antipsychotiques

La découverte des neuroleptiques a marqué le commencement d'une nouvelle ère thérapeutique pour les troubles psychiatriques et l'émergence de la psychopharmacologie. Auparavant, les soignants ne disposaient que de la contention physique ou chimique avec divers sédatifs. L'objectif était de contenir l'agitation et d'altérer la vigilance le temps nécessaire pour que s'atténuent les manifestations aiguës. L'intérêt d'un traitement de fond réduisant le risque de rechute, sans pour autant chercher le versant sédatif d'un traitement, n'était alors pas envisageable. Le développement de la chimiothérapie psychiatrique remonte aux années 1950 où la contribution française a été déterminante par la synthèse du premier neuroleptique développé par Laborit et al en collaboration avec les laboratoires Rhône-Poulenc : la chlorpromazine. En effet, son utilisation a été rapide dès 1952 en cocktail anesthésique en association aux barbituriques (pethidine) et aux antihistaminiques (prométhazine) par les psychiatres militaires du Val de Grace. Ces auteurs ont observé un effet psychique de désintéressement et suggèrent cette molécule comme outil contre certaines manifestations psychiatriques. Delay et Deniker ont mis au point son utilisation en monothérapie pouvant réduire les symptômes psychotiques.

Caractéristiques psychophysiologiques des neuroleptiques signifiant littéralement « qui prend le nerf » selon Delay et Deniker  
(1957)

Création d'un état d'indifférence psychomotrice.

Efficacité vis-à-vis des états d'excitation et d'agitation.

Réduction progressive des troubles psychotiques aigus et chroniques. Production de symptômes extrapyramidaux et végétatifs.

Effets sous-corticaux prédominants.

Dès lors, la généralisation de la prescription des neuroleptiques a permis à de nombreux patients de sortir des hôpitaux et a contribué au développement de structures extrahospitalières en transformant les hôpitaux psychiatriques, autrefois lieux de vie, en services de soins.

Les antipsychotiques conventionnels, typiques ou bien neuroleptiques, ou AP1, englobent quatre principales classes que sont les **phénothiazines**, à visée sédatrice (chlorpromazine, levomepromazine, et cyamemazine), les **butyphérones** (chef de file est l'halopéridol), les **benzamides** (dont le chef de file est le sulpiride), et les **thioxanthenes** (clopixol, fluanaxol).

Les antipsychotiques de seconde génération (AP2) peuvent être classés selon leur structure chimique : les **dibenzodiazépines** proche des phénothiazines (la clozapine, l'olanzapine et la quetiapine) ; les **bensisoxazoles** (la risperidone et la paliperidone) ; les **aminobenzamides** (l'amisulpride) ; les **dihydroquinolones** (l'aripiprazole) ; les **benzothiazoles** (la ziprazidone). La meilleure tolérance des AP2 sur le plan neurologique (dyskinésie aigues, syndrome extrapyramidal) en fait une prescription de choix en première intention comparativement aux AP1 mais le risque métabolique de ces traitements doit également être pris en compte.

La clozapine est le premier AP2 introduit en Europe en 1972, mais assez rapidement retiré du marché en 1975 en raison d'une dizaine d'agranulocytoses mortelles dans les pays scandinaves. Par la suite, la Food and Drug Administration (FDA) accepte son utilisation dès 1988 dans une indication spécifique, soutenue par les travaux sur la schizophrénie résistante de Kane et al, 1988. D'un point de vue pharmacologique, les AP2 se définissent comme des antagonistes dopaminergiques et sérotoninergiques ainsi qu'agonistes sérotoninergiques. Certaines molécules comme l'amisulpride (Solian®), molécule d'origine française, entraîne peu d'effets neurologiques, alors qu'elle n'agit que sur les récepteurs D2 et D3. Elle est de structure chimique très proche du sulpiride (Dogmatil®) appartenant à la classe des AP1. À l'inverse, la chlorpromazine (Largactil®) et la pipampérone (Dipiperon®) ont également des effets inhibiteurs des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>, sans être des antipsychotiques atypiques. Le degré d'antagonisme des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> ne constitue donc pas un facteur suffisant pour considérer un antipsychotique comme atypique.

Depuis le début des années 2000 : le groupe des « pips » est à considérer comme une nouvelle génération d'AP2 représentant les agonistes dopaminergiques partiels. L'aripiprazole en est le chef de file. L'ANNEXE 2 résume les différentes classes d'antipsychotiques selon les dates d'AMM en France.

## 2 - Diabète de type 2

### 2 - 1 - Épidémiologie

Le diabète de type 2 représente 80 à 90 % de l'ensemble des formes de diabètes. Sa prévalence est de 2,78 % de la population dépendant du régime général de la sécurité sociale (traitement par hypoglycémifiants oraux et/ou insuline). La prévalence extrapolée à la population générale est de 3,95 % (2007) et augmente avec l'âge. Un total de 0,41 % sont traités par l'insuline seule. En 2011, la prévalence du diabète traité a été estimée à 4,6 %, soit plus de 3 millions de personnes. Selon les données de l'étude Entred menée en 2007, 92 % des personnes traitées pour un diabète avaient un diabète de type 2.(17) La prévalence du diabète augmente avec l'âge et, à âge égal, elle est plus élevée chez l'homme que chez la femme en métropole. Sur les dix dernières années, le nombre de personnes traitées pour un diabète a augmenté en moyenne de 5 % par an (HAS 2011) et la prévalence du diabète n'a cessé d'augmenter entre 2001 et 2011. Cette évolution serait liée à l'augmentation du surpoids et de l'obésité, au vieillissement de la population, à l'amélioration de l'espérance de vie des personnes traitées pour diabète et à l'intensification du dépistage. (18) En France, l'accroissement de la prévalence serait de 5,7 % par an (Cnam 2000-2007). À âge égal, elle était plus élevée chez l'homme que chez la femme, excepté dans les départements d'Outre-mer (DOM) (données 2009). (18)

En 2014, le diabète affectait 422 millions de personnes au niveau mondial (dont près de 5 millions en France), alors qu'il ne concernait que 108 millions de patients dans le monde (800 000 en France) en 1980 et que les premières prévisions de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et de l'International Diabetes Federation (IDF) s'inquiétaient en 1990 du risque de voir le diabète affecter 240 millions de personnes en 2025 voir 370 millions en 2030. Les prévisions actuelles de ces deux organismes sont autrement plus préoccupantes qu'elles annoncent 550 millions de patients diabétiques pour 2025 et 642 pour 2040 : **1 adulte sur 10 sera concerné par le diabète dans un avenir très proche**, sans compter que près de 50 % des diabétiques ne sont pas diagnostiqués au niveau mondial (40 % au niveau européen). Sur le plan d'économie de la santé, le diabète représente un coût de 16,7 d'euros milliards en France et 591,7 milliards d'euros dans le monde, soit en moyenne 12,5% des dépenses de santé dans le monde.

### 2 - 2 - Mortalité et facteurs de risque

Au cours de l'année 2009, le taux de mortalité des personnes traitées pour un diabète était de 29,5 pour 1 000 personnes (hommes = 31,6 ‰ ; femmes = 27,2 ‰) (19) : à âge égal, le taux de mortalité était 1,5 fois plus élevé chez les hommes que chez les femmes ; l'âge moyen au décès était de 74,6 ans pour les hommes et 79,6 ans pour les femmes. Dans l'étude Obépi, la prévalence du diabète était plus élevée chez les sujets en surpoids (prévalence multipliée par 3) et obèses (prévalence multipliée par 7). Ainsi, 40 % des hommes et 47 % des femmes diabétiques de type 2 étaient obèses. La prévalence du diabète augmentait avec les difficultés financières déclarées. (18) Globalement, les facteurs de risque sont celles en surcharge pondérale (surpoids ou obésité), l'adiposité abdominale, l'inactivité, l'alimentation, l'âge, les antécédents familiaux, ainsi que les certaines ethnies (ethnies noirs, hispaniques).

Ces facteurs de risque du DT2 sont présentés dans les ANNEXE 3 et ANNEXE 4 qui sont des outils d'évaluation. (20)

Le TABLEAU 1 permet une évaluation du risque de DT2 chez les patients selon certains critères.

**Tableau 3. Formulaire d'évaluation du risque de diabète de type 2<sup>63</sup>**

Critère		Valeur du critère	Critère		Valeur du critère
Âge	Moins de 45 ans	0	Indice de masse corporelle (kg/m <sup>2</sup> )	< 25	0
	45-54 ans	2		25-30	1
	55-64 ans	3		> 30	3
	Plus de 64 ans	4			
Tour de taille (cm)* Hommes	< 94	0	Tour de taille (cm)* Femmes	< 80	0
	94-102	3		80-88	3
	> 102	4		>88	4
Activités physique (30 min/j)	Oui	0	Part des légumes verts dans l'alimentation	Non	2
	Non	2		Tous les jours	0
				Pas tous les jours	1
ATCD de traitement anti-HTA	Non	0	ATCD de glycémie supérieure à la normale	Non	0
	Oui	2		Oui	5
ATCD familial de diabète	Non	0			
	Oui (grands parents, tante, oncle, cousins)	3			
<b>Calcul du score de risque de diabète dans les 10 ans</b>					
→ somme = 7 ; risque faible (= 1 %) → 1 personne sur 100 développera un diabète.					
→ somme = 7-11 ; risque légèrement élevé (= 4 %) → 1 personne sur 25 développera un diabète.					
→ somme = 12-14 ; risque modéré (= 17 %) → 1 personne sur 6 développera un diabète.					
→ somme = 15-20 ; risque élevé (= 33 %) → 1 personne sur 3 développera un diabète.					
→ somme > 20 ; risque très élevé (= 50 %) → 1 personne sur 2 développera un diabète.					
* mesuré sous les côtes, au niveau du nombril ; ATCD = Antécédent ; HTA = Hypertension artérielle.					

**TABLEAU 1 - Evaluation du risque de DT2 (HAS 2018) à partir du FINDRISC. Lindstrom et al 2003 (20)**

## 2 - 3 - Diagnostic

Le DT2 est défini par une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l, selon les critères proposés par l'American Diabetes Association (ADA) en 1997 et retenus par Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) en 1999.

Le DT2 est défini par l'OMS par :

- Glycémie à jeun  $\geq 1,26$  g/l (constatée à deux reprises), car seuil d'apparition de la microangiopathie diabétique (rétinopathie) dans de grandes cohortes ;
- Glycémie aléatoire  $\geq 2$  g/l et signes cliniques d'hyperglycémie (polyurie, polydipsie, amaigrissement)
- Glycémie (sur plasma veineux)  $\geq 2$  g/l (11,1 mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose.

L'HbA1c est le reflet biologique le plus spécifique d'une fixation non enzymatique (glycation d'une protéine par la réaction de Maillard) et irréversible du glucose sur l'hémoglobine. L'objectif pour le diabétique adulte (hors grossesse) est une valeur d'HbA1c < 7 %. L'HbA1c peut-être faussée en cas de grossesse, d'hémoglobinopathie, de

sphérocytose héréditaire, de cancer, d'hépatite chronique sévère, de maladie rénale. Cependant l'HAS recommande en 2013 un objectif personnalisé et modulé selon le profil du patient soit dit « vigoureux », « fragile » ou « malade ». Une surveillance trimestrielle est essentielle pour l'évaluation du risque de complications chez un patient atteint de DT2. La mesure du taux d'HbA1C est considérée comme une attirante alternative pour poser le diagnostic de DT2 en raison d'avantages indéniables tels que la possibilité pour le patient de ne pas être à jeun et un profil glycémique lissé sur les 3 derniers mois. Le diagnostic de DT2 sur le dosage de l'HbA1c avec une valeur seuil de 6,5 % proposée par l'OMS en 2011, n'est pas recommandé en France. En effet, l'HbA1c ne semble pas être un examen biologique suffisamment sensible pour être utilisé comme seul indicateur dans le cadre du dépistage d'un stade prédiabétique dans la population générale. En effet, une certaine proportion d'IFG est non ciblée par cet indice biologique et son augmentation intriquée avec d'autres facteurs (âge, tabagisme actif, ethnologie africaine ou Asie du sud).

## 2 - 4 - Phases évolutives : le stade de prédiabète et la phase infraclinique

### 2 - 4 - 1 - Le stade de prédiabète

**Le prédiabète ou intolérance au glucose**, correspond à une hyperglycémie modérée, c'est-à-dire n'atteignant pas le seuil diagnostique de diabète, mais associée à une augmentation du risque de progression vers un DT2. Il est défini, selon les critères proposés en 2006 par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) par :

- **Une hyperglycémie modérée à jeun** (IFG ou *impaired fasting glucose*) : glycémie plasmatique entre 1,10 g/l (6,1mmol/l) et 1,25g/l (6,9mmol/l) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises. La glycémie à jeun normale est < 1,10 g/l. L'*American Diabetes Association* (ADA) propose fourchette plus basse comprise entre 5,6 et 6.9 mmol/L.

- **Une intolérance au glucose** (IGT ou *impaired glucose tolerance*) : glycémie plasmatique comprise entre 1,4 g/l (7,8 mmol/l) et 1,99 g/l (11,0 mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose.

- **L'HbA1c** est aussi utilisée pour déterminer un stade de prédiabète selon certaines recommandations. L'ADA utilise une valeur comprise entre 5,7 et 6,4% (39-47 mmol/mol), alors que la *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) utilise une valeur comprise entre 6,0 et 6,4% (42-47 mmol/mol).

La phase pendant laquelle la glycémie est au-dessus des valeurs considérées comme normales (> 1,10 g/l ou 6,0 mmol/l) mais au-deçà du seuil défini pour DT2 (1,26 g/l ou 7,0 mmol/l) est décrite comme une phase de troubles de la glycorégulation ou état de prédiabète. **Ces anomalies de la glycorégulation ont été identifiées comme étant un facteur de risque de diabète.** La *Federation Internationale du Diabète* (IDF) évoque une plus forte association de l'IGT par rapport l'IFG sur le risque d'hypertension et de dyslipidémie. L'IGT et l'IFG sont tous les deux associés à une majoration du risque de DT2 et potentialisent le risque lorsqu'ils sont réunis. Il n'y a pas de consensus clair indiquant que ces deux paramètres pourraient être considérés comme des pathologies, mais ils représentent un facteur de risque, un marqueur cardiovasculaire et de DT2 certain, ce qui amène au bénéfice d'une action préventive. (21)



Le prédiabète, défini à partir de la valeur HbA1c, est associé à un risque accru d'évènement cardiovasculaire dont le risque relatif est de 1,21 à 1,25 en fonction des valeurs seuil (NICE, ADA). (22)

#### 2 - 4 - 2 - Phase infraclinique asymptomatique

La phase asymptomatique est caractérisée par une glycémie supérieure à la normale, associée à une absence de complications. Elle évolue sur une période relativement longue (une dizaine d'années) au cours de laquelle le diagnostic ne peut être réalisé que par le dépistage.

#### 2 - 5 - Physiopathologie : insulino-résistance et insulino-pénie

**L'insulino-résistance** se caractérise par l'incapacité de l'insuline à obtenir une réponse maximale au niveau de ses organes cibles. Ainsi, lors d'une charge glucosique, il en résulte un défaut de captation du glucose au niveau du muscle. Par ailleurs, cette inadéquation de la réponse à l'insuline entraîne un accroissement de la production hépatique de glucose à l'origine de l'hyperglycémie à jeun. L'index HOMA-IR permet d'établir une relation entre la glycémie et l'insuline afin de calculer le degré d'insulino-résistance chez les patients non atteints de DT2. Celle-ci est calculée à partir des valeurs de l'insuline et de la glycémie après 12 heures de jeûne. La formule de calcul est la suivante : «  $HOMA = \frac{Insuline \times Glucose}{22,5}$  ». **Le surpoids et l'obésité, surtout abdominale** (tour de taille >94cm chez l'homme et >80cm chez la femme) **sont des facteurs majeurs d'insulino-résistance.**

**L'insulino-pénie** relative est caractérisée par une insuffisance de sécrétion d'insuline par rapport au niveau de la glycémie plasmatique. Ce trouble, qui est présent dès le début de la maladie, est évolutif, inéluctable et s'aggrave avec le temps. Le DT2 devient ainsi insulino-requérant dans la majorité des cas et la thérapeutique médicamenteuse évolue, des antidiabétiques oraux (ADO) vers l'insuline injectable. Cette insulino-pénie s'aggrave selon l'équilibre glycémique (glucotoxicité et lipotoxicité) décrit dans **l'ANNEXE 4**. L'hyperglycémie aggrave le déficit de l'insulinosécrétion pancréatique ainsi que l'insulino-résistance, notamment par l'élévation du seuil du « glucose sensor » des cellules bêta des îlots de Langerhans. Cette augmentation des acides gras libres augmente le « seuil sensor » de l'insulinosécrétion et aggrave la diminution de l'insulinosécrétion.

#### 2 - 6 - Les complications

##### 2 - 6 - 1 - Les complications vasculaires

La souffrance vasculaire, liée à l'hyperglycémie chronique au cours du diabète, concerne l'intégralité des vaisseaux de l'organisme, quels que soient leur taille et les tissus qu'ils irriguent. Cette souffrance a parfois une traduction clinique : on distingue classiquement les complications microangiopathiques (rein, œil, nerf) des complications macroangiopathiques, qui consistent en une athérosclérose spécifique accélérée. Sur le plan rénale, les néphropathies avec atteintes glomérulaires liées au DT2, sont en 2011 la seconde cause de dialyse en France. Selon l'OMS, 30% de rétinopathies évoluent à 20 ans et 30% des patients développent une cécité visuelle. La présence d'un diabète augmente considérablement le risque d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (augmentation de 6 à 10 fois), de coronaropathie (augmentation de 2 à 4 fois) et/ou d'accident vasculaire cérébral ischémique (2 fois). On

rappellera la place du spécialiste en diabétologie, pour une maladie difficile à prendre en charge qui intéresse les médecins généralistes en premier lieu. **Pour rappel, l'avis du diabétologue est recommandé en cas de complications du diabète selon le Guide Parcours de soins de l'HAS 2014.**

### *2 - 6 - 2 - Les complications métaboliques du diabète*

**L'acidocétose** ou « coma » cétoacidosique est rare, inférieur à 10 % et dont l'incidence est de 2 à 4 % par an et par patient. La définition est la suivante :

- Acétonurie « ++ » sur la bandelette urinaire
- Glycosurie supérieure à « ++ » sur la bandelette urinaire
- Glycémie > ou = 2,5 g/l ;
- pH veineux < 7,25 ;
- Bicarbonate < 15 mEq/l

**Le coma hyperosmolaire** induit 20 à 40 % de mortalité chez le sujet âgé. Il s'agit de la décompensation classique du sujet âgé souffrant de DT2, ou inaugurale du diabète, lorsque la polyurie a été compensée par des boissons sucrées ou insuffisamment compensée. Les signes cliniques sont la déshydratation intense avec des troubles de la vigilance qui sont parfois révélateurs d'un diabète de type 2 méconnu.

## 3 - Facteurs de risque de DT2 dans la schizophrénie

L'association entre le DT2 et la schizophrénie est complexe et d'origine multifactorielle. En 2003, la CDA (Canadian Diabetes Association) inclut la schizophrénie comme un facteur de risque de DT2. Dans ce cadre, un dépistage est recommandé chez tous les patients souffrant de schizophrénie, et cela, indépendamment du traitement antipsychotique.

La prévalence exacte du DT2 chez les patients souffrant de schizophrénie est difficile à établir et semble être une pathologie sous-diagnostiquée dans cette population. Dans une revue de la littérature menée par Martha Ward et al (23), la prévalence du DT2 chez les patients souffrant de schizophrénie est comprise entre 1,26% à 50%, avec une médiane de 13%. Des études longitudinales sur 18 mois objectivent une prévalence du diabète dans la schizophrénie autour de 10 à 15 %, soit 3 fois plus fréquente que dans la population générale. (24)(25) Dans l'étude CATIE à l'inclusion et avant randomisation, les patients souffrant de schizophrénie avaient une prévalence du diabète de 12 %. (26) Au total, la prévalence du DT2 chez les patients souffrant de schizophrénie est très élevée. (27) Plusieurs hypothèses existent pour expliquer cette forte prévalence que nous allons maintenant détailler.

### 3 - 1 - Les facteurs intrinsèques

Des preuves vont dans le sens d'une augmentation du risque de DT2, directement associé à la schizophrénie elle-même. Deux hypothèses pourraient expliquer cette association : des causes génétiques communes à ce trouble psychotique et au DT2, ou bien l'implication des hormones hyperglycémiantes du stress. (28)

**Les facteurs génétiques :** Dans ce cadre héréditaire, il est rapporté que **17 à 70% des patients souffrant de schizophrénie ont un antécédent familial de DT2 versus 10 à 30 % chez un apparenté au premier degré dans la population générale.** (29) L'hypothèse d'un lien génétique entre le DT2 et la schizophrénie a été émise devant l'augmentation de la prévalence du DT2, chez les patients apparentés au premier degré à une personne souffrant de schizophrénie. Par la suite, la détermination de régions du génome en lien avec un risque majoré de DT2 a pu être observé, par exemple « 1q21–42 », ainsi que leurs associations avec les pathologies mentales sévères dont la schizophrénie.(30) Parmi les nombreux gènes impliqués dans le DT2 et la schizophrénie, il est identifié au moins 37 gènes communs augmentant à la fois le risque de DT2 et de schizophrénie.(31) Par exemple, des gènes régulant à la fois le métabolisme glucidique et les fonctions cognitives, tel que *GSK3* (qui encode la Glycogene Synthase Kinase 3), pourraient à la fois majorer le risque de DT2 et de schizophrénie. (32) Un autre exemple, est le gène *TCF7L2*, ayant un rôle dans le fonctionnement des cellules bêta pancréatiques et dans le développement du système nerveux central, pourrait permettre d'établir un lien entre le DT2 et la schizophrénie. (33)

**Les facteurs neuroendocriniens et l'adaptation au stress :** L'adaptation et la réaction neuroendocrinienne (axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien) au stress chez les patients souffrant de schizophrénie semblent être plus intenses que dans la population générale. Une modélisation développée par Dinan et al (28), propose l'hypothèse que certains patients atteints de schizophrénie présentent une augmentation inadaptée et persistante de l'activation du système hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) et du système nerveux périphérique sympathomimétique. **La stimulation du cortisol surrénalien**, hormone hyperglycémiant, est activée lors d'une réponse adaptative au stress et provient du système HHS. Le médiateur dans cette jonction étant la dehydroépiandrosterone (DHEA) et l'ACTH. On retrouve aussi dans une étude menée par Walder et al (34), une augmentation significative du dosage de cortisol salivaire dans de multiples échantillons de patients souffrant de schizophrénie qui est en corrélation avec l'intensité symptomatique. Enfin des IRMs cérébraux chez des patients avec un diagnostic de premier Episode Psychotique Bref (FEP) montrent une augmentation du volume des glandes pituitaires. (35) **Le système sympathomimétique**, dont l'augmentation est corrélée au niveau de stress, entraîne une augmentation de la concentration d'adrénaline et de noradrénaline. **L'impact hyperglycémiant de l'adrénaline**, ayant une affinité spécifique pour les récepteurs bêta-1 et bêta-2, stimule la production hépatique de glucose, tout en limitant son élimination. **La noradrénaline entraîne une action hyperglycémiant**, ayant une affinité particulière pour les récepteurs alpha. Kemali et al (1985) et Barbeito et al (1984) ont montré que ces hormones et neurotransmetteurs étaient augmentés chez les patients souffrant de schizophrénie en rupture thérapeutique. (36) Dans ce même sens, une étude transversale menée par Ryan et al en 2003 (37), rapporte que les patients naïfs de toute thérapeutique pharmacologique présentant un FEP, avaient une IFG et une résistance à l'insuline plus élevée selon l'index HOMA-IR ainsi qu'une concentration plasmatique de glucose, d'insuline et de cortisol plus élevée comparé à des sujets sains, indépendamment de tout traitement pharmacologique.

3 - 2 - Les facteurs extrinsèques : environnementaux et sociodémographiques

**Le mode de vie** sédentaire, le tabagisme, le régime alimentaire trop riche en graisses ou globalement déséquilibré, favorisent le développement d'un DT2 chez les patients atteints de schizophrénie.

**Le régime alimentaire** déséquilibré des individus atteints de schizophrénie, entraîne la consommation d'une alimentation plus riche en graisse et plus pauvre en fibre que la population générale. (38) Une étude menée sur 146 patients atteints de troubles psychotiques à partir des données collectées de la population générale de « the National Health and Nutrition Examination Survey » (NHANES) objectivent une consommation plus importante de matière grasse et de glucose.(39) Par ailleurs, une étude sur 1 286 individus montre que 74% des patients souffrant de psychose consomment moins de 4 fruits et légumes par jour.(40) Les patients sont aussi plus amenés à consommer des repas « fast food » au moins trois fois par semaine, dans leur résidence. (41) Un rapport de taille sur hanche supérieur à 1 est un facteur prédictif important de DT2 chez les patients souffrant de schizophrénie (OR 3.22 [95% CI 1.13–9.17]) (42) Allant dans ce même sens, une étude prospective française chez les patients souffrant de schizophrénie montre qu'un IMC supérieur à 29 kg/m<sup>2</sup> était associé à un risque de DT2 préexistant ou de nouveaux cas de DT2. (43)

**Les toxiques** consommés par les patients atteints de schizophrénie semblent avoir un impact dans la prise de poids et l'insulinorésistance. La consommation de cannabis peut atteindre 75% des patients souffrant de schizophrénie. Le cannabis est orexigène et diminue la dépense énergétique. L'alcool majore aussi la prise de poids.(44) L'incidence du tabagisme chez les patients souffrant de schizophrénie est très élevée : elle atteint en effet 80 à 90 %.(45) Le tabac augmente le risque d'insulinorésistance. (46)

**L'inactivité** s'inscrit davantage dans un mode de vie sédentaire chez les patients souffrant de schizophrénie. Ce mode de vie peut être en lien avec une dimension négative mais, peut aussi être secondaire à la sédation associée à la thérapeutique médicamenteuse. Une étude (METEOR study) met en avant que 30 % des patients ne quittent pas leur domicile quotidiennement et que le visionnage de la télévision est l'activité quotidienne la plus fréquemment retrouvée.(47) Il est aussi retrouvé une moindre fréquence d'activité de haute intensité tels que le cyclisme, le jogging ou le sport en compétition.

**Le niveau socio-économique** désavantageux chez les patients souffrant de trouble mentaux sévères est aussi un point crucial au carrefour de la désocialisation et de difficultés d'insertion professionnelle à l'origine d'une précarité et d'une mauvaise hygiène de vie.(48) Les facteurs sociodémographiques jouent un rôle important d'autant plus dans l'accès aux soins chez ces patients dans la prévention primaire et secondaire pour le DT2.(49)

La thérapeutique pharmacologique, et en particulier les AP2, ont été incriminés dans le développement d'un DT2 chez les patients souffrants de schizophrénie.

La **FIGURE 1** résume les facteurs de risque de DT2 retrouvés chez les patients atteints de schizophrénie. (23)

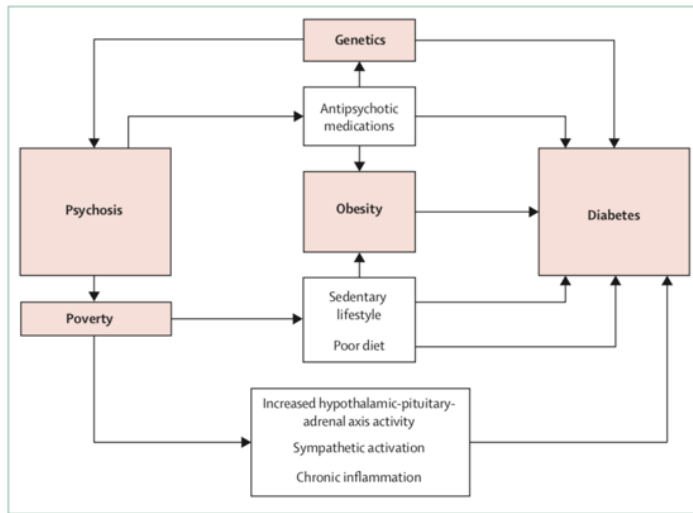


Figure 2: Multifactorial risk of diabetes in patients with psychosis

**FIGURE 1** - Aspect multifactoriel du risque de DT2 chez les patients atteints de schizophrénie. (23)

## Objectifs et Méthodes

A travers une synthèse de la littérature, nous avons dans ce travail de thèse ciblé deux objectifs : (i) **explorer les liens entre la prescription d'AP2 et le diagnostic de DT2**, (ii) **étudier les stratégies thérapeutiques pharmacologiques et non pharmacologiques préventives et curatives du DT2 chez les patients souffrant de schizophrénie et traités par un AP2**. Une première étape a été d'explorer sur le moteur de recherche PUBMED, par l'intermédiaire du site <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, les publications scientifiques répondants aux mots clés suivants : « antipsychotic - diabetes mellitus - strategy », « antipsychotic - diabetes mellitus - prevention », « diabetes mellitus - schizophrenia - strategy ». Aucune restriction n'a été faite sur l'année de publication des articles. A ces mots clés, un total de 714 publications a été trouvé. Après lecture du titre puis de l'abstract, 37 publications permettant de répondre spécifiquement aux objectifs de cette thèse ont été retenus. A ces 37 publications, 166 références ont été ajoutées pour recueillir des informations plus générales sur la schizophrénie et le diabète. C'est donc sur un total de 203 publications scientifiques que notre travail s'est concentré. D'autres données ont été collectées dans des ouvrages de référence. (50)(51)(52)(44)

Pour répondre au **premier objectif**, nous étudierons l'association entre les AP2 et le DT2 à partir des études sélectionnées et de leur niveau de preuve scientifique, en dissociant la prise de poids secondaire associée aux AP2, facteur de risque fort d'insulinorésistance, des autres associations entre AP2 et dysrégulation glucidique. Nous tenterons de clarifier les hypothèses physiopathologiques de cette association. Pour le **second objectif**, nous ferons une synthèse des stratégies thérapeutiques pour prévenir et traiter le DT2 dans cette population avec une proposition d'arbre décisionnel pour le choix de l'AP2 le plus approprié chez les patients à haut risque d'évolution vers un DT2 ainsi que la conduite à tenir. Nous proposerons une synthèse, d'une part des stratégies pour la prévention primaire de la prise de poids et du DT2, et d'autre part des stratégies pharmacologiques telles que les modifications pharmacologiques et les traitements spécifiques (ou adjuvant pharmacologique).

# Résultats

## 1 - Association entre AP2 et DT2

Les premiers liens entre psychotropes et DT2 ont été rapportés en 1956 par Hiles. L'association de dysrégulations métaboliques et de troubles psychiatriques a été rapportée, nommée « endocrine psychosyndrome » par Bleuer en 1944 et publiée par son fils en 1951. De nombreux rapports de cas relatent l'observation de DT2 induit par la chlorpromazine et autres psychotropes neuroleptiques par Korenyci en 1968. (53) Certaines études mettent par ailleurs en avant les effets de la chlorpromazine sur le taux de glucose sanguin et l'insuline plasmatique chez l'homme. (54) Dans les années soixante, il y avait une acceptation générale que les traitements neuroleptiques induisaient des diabètes et la notion de « phénothiazine diabète » a été évoquée. L'introduction des phénothiazines a en effet multiplié par quatre l'incidence du diabète chez les patients hospitalisés en psychiatrie et cette tendance diabétogène du Largactil®, sera confirmée par la suite par Melkersson et Dahl en 2004. (55)

### 1 - 1 - Associations entre AP2, prise pondérale et dysrégulation glucidique

La prise de poids est fréquente avec les AP2. Elle débute en général dès l'instauration du traitement, le poids pouvant se stabiliser ou même décroître après un an. L'hyperglycémie s'observerait généralement dès 6 semaines après l'instauration de l'AP2. (56) Dans la plupart des cas de perturbation de novo, l'homéostasie glucidique sont réversible après l'arrêt de l'AP2. Nous allons nous intéresser aux AP2 et à la prise pondérale secondaire, facteur indirect de DT2 par l'intermédiaire de l'insulinorésistance. La relation entre obésité et DT2 étant extrêmement forte.(57) L'association entre la posologie et les effets iatrogènes métaboliques n'est pas clairement mise en évidence dans la littérature. Dans une étude randomisée contrôlée sur un an, de faibles posologies (1 mg par jour d'olanzapine) étaient liés à une prise de poids inférieure de 3 kg par rapport à des posologies plus élevées (12,5 à 17,5mg par jour) avec une prise de poids de 5 kg. (58) Une étude rapporte une association entre la concentration plasmatique 13,3 mg/dl, mais pas le dosage d'olanzapine et la prise de poids de 7 % et plus. (59) Dans deux autres études, le dosage ne semble pas être prédictif de la prise de poids associé à l'olanzapine. (60)(61) En conclusion, **le dosage de l'antipsychotique ne semble pas avoir d'impact significatif sur la prise de poids.**

Les études épidémiologiques ont largement confirmé l'association de DT2 de novo avec l'utilisation des AP2. Cependant, les données de la littérature sont divergentes quant au potentiel diabétogène des différents AP2, malgré une convergence globale vers un risque plus important pour l'olanzapine et la clozapine. Une revue de la littérature a été réalisée par Meyer en 2004. (62)

### 1 - 2 - Association selon le grade des recommandations et niveaux de preuves selon l'HAS

Afin d'illustrer et de réaliser un rappel sur la preuve scientifique des différentes études présentées dans ce travail, un rappel des grades de recommandations de la Haute Autorité de Santé est consultable en **ANNEXE 5**.

### *1 - 2 - 1 - Faible niveau de preuve scientifique*

Depuis l'introduction des AP2, plusieurs rapports de cas de nouveaux diabètes et kétoacidocétose ont été publiés dont 27 pour la clozapine, 39 pour l'olanzapine, 4 pour la rispéridone et 3 pour la quétiapine. Ces rapports de cas ont alimenté un questionnement de la part de la communauté scientifique sur la tolérance de ces molécules. Une analyse de 69 rapports de cas (63) évoque une association entre la quétiapine, l'hyperglycémie et le DT2. Dès 2001, de nombreuses cohortes rétrospectives ont examiné le risque de DT2 associé aux AP2. Une étude rétrospective menée par Lund et al en 2001 (64), objective un risque augmenté de 2.5, uniquement pour la tranche d'âge de 20 à 34 ans chez 552 patients souffrant de schizophrénie traités par **clozapine** comparé à 2 461 patients traités par d'autres AP2. Biswasl et al. (65) met en évidence, à partir des données du National Health Service Data au Royaume Uni, 8 858 nouveaux cas de DT2 chez des patients traités par de l'**olanzapine sur la période** de 1996 à 1998. Une étude rétrospective, « Veterans Health Administration of the Department of Veterans Affairs » aux États-Unis, réalisée par Sernyak et al en 2002 (66), montre un risque de 9 % de développer un DT2 sur une population de 38 632 patients souffrant de schizophrénie. Ce risque est majoré **pour la clozapine, l'olanzapine et la quétiapine**. Dans une étude menée par Gianfrancesco et al en 2002 (67), à partir d'une base de données de 2,5 millions de patients, les résultats objectivent un total de 101 nouveaux cas de DT2 sur 4 308 patients, principalement chez les patients traités par **olanzapine et clozapine avec des odds ratio (OR) respectivement de 3.1 et 7,44**). Une étude cas-témoin réalisée par Koro et al (68) met en évidence 471 cas de nouveaux DT2 sur 19.637 patients souffrant de schizophrénie, avec un risque significativement majoré chez des patients traités de **l'olanzapine par rapport à ceux traités par AP1 (OR 2,2, 0,9 to 5,2) ou ceux sans traitement (OR 5,8, 2,0 à 16,7)**. La **rispéridone ne rapportait pas de résultats significatifs** en comparaison aux patients traités par des AP1 (OR 1,6, 0,7 à 3,8) ou ceux sans traitement (OR 2,2, 0,9 à 5,2). Dans l'étude de Caro et al en 2002 (69), les résultats mettent en avant une augmentation du risque de DT2 de 20 % pour l'olanzapine en comparaison à la rispéridone (95% CI = 0% à 43%, p = .05) soit **319 patients sur 19153 traités par olanzapine et 217 sur 14 479 traités par rispéridone**. Une étude de cohorte rétrospective menée par Farwaell et al en 2004 sur 3 115 patients recevant un antipsychotique en monothérapie pendant une durée d'une année, objective des résultats de 8 % de nouveaux cas de DT2 avec l'olanzapine (OR, 1.9; 95% CI, 1.1 to 3.3; p = .03) en comparaison au 3 % (non significatif) avec la rispéridone (OR, 0.7; 95% CI, 0.4 to 1.4; p = .3). Dans une revue de la littérature menée par Newcomer (70), l'ensemble des données rétrospectives, les rapports de cas et d'études sur le niveau glucidique suggèrent que la rispéridone n'est pas associée à un risque important de développer un DT2. Les données concernant la quétiapine sont limitées mais les études rétrospectives semblent davantage en faveur d'une possible augmentation du risque de DT2 et la prise de poids associée semble supérieure à celle associée à la rispéridone.

**Pour synthétiser : Sur l'ensemble des données de ces études rétrospectives, nous pouvons retenir que (i) les AP2 sont un facteur de risque de DT2. (ii) Les AP2 ne sont pas équivalents en termes de risque de DT2 avec un risque par ordre de fréquence plus important pour la clozapine, l'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone.**



## *1 - 2 - 2 - Présomption scientifique et preuve scientifique établie*

### *1 - 2 - 2 - 1 - AP2 et prise pondérale : adiposité et insulino-résistance*

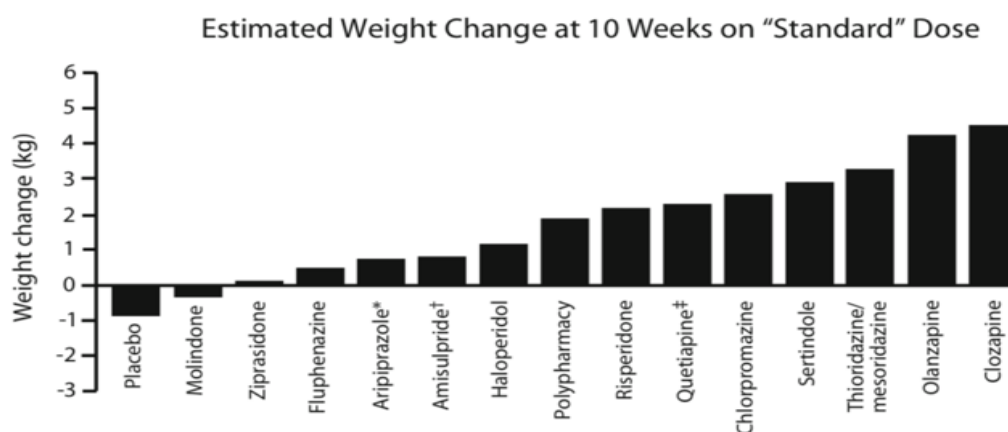
La méta-analyse d'Allison et al en 1999 (71), inclut différentes études comparant la prise de poids sur 10 semaines associée à la clozapine, l'olanzapine, la rispéridone et la ziprasidone. Après 10 semaines de traitement aux doses usuelles, la ziprasidone n'entraîne pas de prise de poids significative, alors que la clozapine entraîne une prise de 4,45 kg, l'olanzapine 4,15 kg et la rispéridone 2,10 kg. La quétiapine entraîne une prise de poids modérée et non dose-dépendante : en moyenne 3 kg durant les premiers mois, le poids restant stable ultérieurement. L'aripiprazole semble associé à une prise de poids moyenne minimale, inférieure à 1 kg, comparable aux données sur l'halopéridol (moins de 1 kg). **La prise de poids liée à la quétiapine reste encore controversée** (certains auteurs, rapportent l'observation de prise de poids de 2 à 6 kg à long terme).

La palipéridone, existe en France uniquement sous forme de palmitate de paliperidone et possède une structure assez proche de la rispéridone. Une prise de poids de 0,5 kg par rapport au placebo (IC 95% : 0,22-0,78) est rapportée. (72)

Les résultats d'une étude prospective menée par Leucht et al, d'une durée de 10 semaines objectivent une prise pondérale de 0,8kg (CI 95 0.48-1.18) sous amisulpride à la posologie de 50-1200 mg/jour avec une posologie moyenne de 400mg/jour. (73)

Sur 1 493 patients provenant de l'étude CATIE (Clinical Antipsychotic Trials in Intervention Effectiveness), étude de cohorte en double aveugle, multicentrique, randomisée, une **prise de poids supérieure à 7% était observée chez 30% des patients traités par l'olanzapine, 16% avec la quétiapine, 14% avec la rispéridone, et 7% avec la ziprasidone. La prise de poids moyenne était de 0,909 kg par mois pour l'olanzapine, 0,227 kg par mois pour la quétiapine et de 0,182 kg pour la rispéridone.** Cette étude met en évidence l'hétérogénéité de la prise pondérale dépendante de la variabilité individuelle de la tolérance métabolique des AP2. Par exemple pour l'olanzapine, la variation de poids pouvait être comprise entre une perte pondérale de 0,636 kg et une prise pondérale de 4,32 kg sur la durée de l'étude.

Une revue de la littérature, menée par Newcomer en 2005 (4), s'est intéressée à l'association de la prise de poids et du DT2 pour huit AP2 : clozapine, olanzapine, rispéridone, quétiapine, amisulpride, zotépine, ziprasidone et aripiprazole. **La clozapine et l'olanzapine étaient associées à un risque élevé de prise de poids, tandis que, la quétiapine, la rispéridone, amisulpride étaient associés à un risque faible à modéré. La ziprasidone et l'aripiprazole se situant à un risque minimal. (FIGURE 2)**



**Fig. 1.** Mean change in bodyweight with antipsychotic therapy. Adapted from Allison et al., Leucht et al.<sup>†</sup> (amisulpride), Jones et al.<sup>‡</sup> (quetiapine) and Marder et al.<sup>\*</sup> (aripiprazole).<sup>[59,74-76]</sup>

**FIGURE 2** - Prise de poids sous AP2 à 10 semaines, adaptée de Allison et al, Leucht et al, Jones et al et Marder et al de Newcomer et al 2005.(74)

L'ANNEXE 6 présente la prise de poids significative supérieure ou égale à 7% selon les différents AP2.

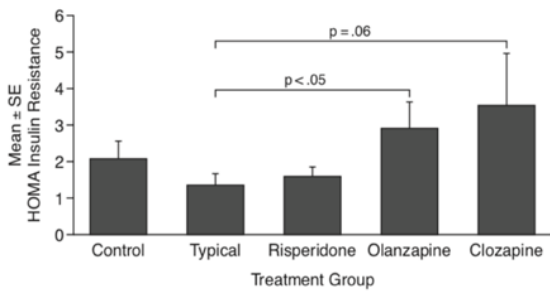
### 1 - 3 - 2 - 2 - AP2 et dysrégulation glucidique

Dans la revue de la littérature de Newcomer et al (4), l'**olanzapine** augmentait significativement le risque de DT2 comparé au placebo. Trois études montraient un risque majoré de DT2 chez les patients traités par olanzapine comparé à la risperidone. Dans 50 % des cas, l'apparition du DT2 se développait dans les 3 mois après l'instauration du traitement et 70 % dans les 6 premiers mois. Les résultats concernant la **clozapine** étaient en faveur d'un risque très augmenté de développer un DT2. Plus de 25 % des cas de DT2 de novo étaient identifiés dès le premier mois après l'instauration et, plus de 50 % dans les trois mois. En ce qui concerne l'**amisulpride**, cet AP2 est associé à une prise de poids faible mais, les données disponibles sont limitées ce qui ne permet pas de conclusion définitive. Une étude prospective sur une faible population de patients durant 16 semaines traités par amisulpride ne montre pas d'augmentation significative de la glycémie plasmatique dans le groupe traité par amisulpride comparée à la clozapine. (75) Un essai randomisé d'une durée de 6 mois, menée par Koro et al en 2002 (68), comparant le poids et la mesure de la glycémie, chez 377 patients traités par amisulpride (200–800 mg/jour) ou olanzapine (5–20 mg/jour), objective une augmentation significative de la glycémie ( $p= 0.0066$ ) dans le groupe traité par olanzapine (4,42 mg/dl) en comparaison avec le groupe traité par amisulpride (2,82 mg/dl). Concernant l'**aripiprazole**, les données de la glycémie à jeun à court terme (6 semaines) ou à long terme (26 semaines) n'objectivent pas de différence comparée au placebo. (76) (77)

Une étude transversale menée par Henderson et al (78), a analysé des échantillons de tests de tolérance au glucose intraveineux sur une population de 36 patients souffrant de schizophrénie, traités par clozapine, olanzapine et risperidone respectivement pour une durée moyenne d'environ 68.3 mois (clozapine), 29.5 mois (olanzapine), et 40.9 (risperidone). L'insulinémie ( $p = .047$ ), l'index de sensibilité à l'insuline ( $p<.001$ ), l'HOMA-IR ( $p = .01$ ), étaient

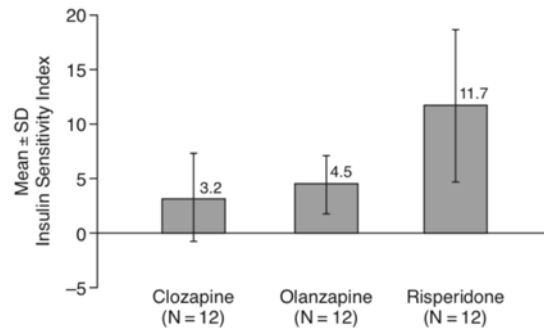
significativement différents avec dans l'ordre la clozapine, l'olanzapine et la rispéridone. Dans cette étude, une altération significative de la résistance à l'insuline et de l'intolérance au glucose chez les patients traités par la clozapine ou olanzapine, indépendamment du statut pondéral est retrouvée, comparé aux sujets traités par rispéridone. Les **FIGURE 3** et **FIGURE 4** montrent l'HOMA-IR et l'Index de Sensibilité à l'Insuline (ISI) chez des patients atteints de schizophrénie traités par AP2.

Figure 9. HOMA Insulin Resistance in Treated Patients With Schizophrenia<sup>a</sup>



<sup>a</sup>Reprinted with permission from Newcomer et al.<sup>22</sup>  
Abbreviation: HOMA = homeostasis model assessment.

Figure 10. Insulin Sensitivity Index in Antipsychotic-Treated Patients With Schizophrenia<sup>a</sup>



<sup>a</sup>Data from Henderson et al.<sup>23</sup>

**FIGURE 3** - HOMAR-IR et AP2. Newcomer et al et **FIGURE 4** - Index de sensibilité à l'insuline chez les patients traités par AP2. Henderson et al

Une étude longitudinale d'une durée de 3 ans, menée par Nielsen et al en 2010 (79) auprès de 7 193 patients atteints de schizophrénie, objectivent le développement de 307 DT2. Les traitements par olanzapine et clozapine, **étaient associées à un risque accru de développer un diabète dans les trois mois après l'instauration du traitement (respectivement OR=1,52 ; OR=1,44 ; OR=1,67)**. A contrario, la prise d'aripiprazole était associée à une diminution du risque de DT2 (OR=0,51). Dans une autre étude pharmaco-épidémiologique multisites menée par Yood et al en 2009, 357 cas de nouveau DT2 sur 55 287 patients (bases automatisées de 60.4 millions personnes assurées aux États-Unis) ont été retrouvés. Le risque était plus important avec l'**olanzapine (aHR 1.71, 95%CI, 1.12-2.61)** et la **clozapine (aHR 2.58, 95%CI, 0.76-8.80)** qu'avec l'**aripiprazole (aHR 0.93, 95% CI 0.50-1.76)**, la **quétiapine (aHR 1.04, 95%CI, 0.67-1.62)**, la **rispéridone (aHR 0.85, 95%CI, 0.54-1.36)** ou la ziprazidone (aHR 1.05, 95%CI, 0.54-2.08). Dans une étude de cohorte, menée par Lambert et al en 2006 (80), au sein d'une population de 15 767 patients, un risque augmenté de DT2 chez les moins de 50 ans était associé à la **quétiapine (HR 1.67, CI : 1.01, 2.76)**, l'**olanzapine (HR 1.64, CI : 1.22, 2.19)**, et la **rispéridone (HR 1.60, CI : 1.19, 2.14)**. Cette dernière étude rapporte une association plus importante entre la quétiapine et le DT2, qui pourrait être expliquée par les limites de distinction entre les patients naïfs de tout traitement psychotrope ainsi que des critères d'exclusion des patients atteints de DT2.

L'incidence cumulée des nouveaux cas de DT2 chez les patients recevant de la clozapine était évaluée à 43% à 10 ans, avec la moitié des cas rapportés à 3 mois de l'instauration. (81)(82)

**Au total**, les études de grades supérieurs (HAS) viennent confirmer que les AP2 augmentent le risque DT2 par l'intermédiaire de la prise pondérale mais aussi de façon spécifique par une insulino-résistance et une dysrégulation

glucidique iatrogène et indépendante de la prise de poids. Les AP2 ne sont pas équivalent en termes de risque diabétogène : la clozapine et l’olanzapine sont les deux AP2 les plus à risque pour le DT2 de novo. Les données sur la rispéridone et la quétiapine, malgré une prise de poids modérée, restent non concluante. La quétiapine présente plus de risque de prise pondérale que la rispéridone et donc indirectement de DT2. L’amisulpride, aurait un faible potentiel diabétogène et ne semblerait pas induire une prise de poids significative. Cependant, le délai d’émergence d’un DT2 de novo parfois peut-être court et sans prise de poids nécessairement associée. (3 mois).

L’évaluation du risque à long terme d’intolérance au glucose et l’évolution vers un DT2 chez les patients traités par AP2, nécessiterait davantage d’études longitudinales sur de longues périodes d’observation. Le **TABLEAU 2** permet de faire une synthèse des effets secondaires métaboliques des différents AP2.

<b>Table 1 Atypical antipsychotics and metabolic side effects</b>			
<b>Atypical antipsychotic</b>	<b>Weight gain</b>	<b>Risk for diabetes</b>	<b>Dyslipidaemia</b>
Clozapine	+++	+	+
Olanzapine	+++	+	+
Risperidone	++	IR	IR
Quetiapine	++	IR	IR
Aripiprazole	+/-	-	-
Ziprasidone	+/-	-	-
Amisulpride	-	-	-

+ , increasing effect; - , no effect; IR, inconclusive results.  
Reproduced and modified from ref. no. (2).

**TABLEAU 2** – Effets secondaires métaboliques et AP2, Tschoner et al 2007, tiré de ADA/APA consensus, 2004

## 2 - Les hypothèses physiopathologiques des liens entre AP2 et DT2

### 2 - 1 - Hypothèses d’action indirecte des AP2 sur le DT2 par la prise pondérale

Les mécanismes qui médient l’adiposité associée aux AP2 semblent jouer un rôle crucial dans l’insulinorésistance secondaire. Dans ce même sens, un patient peut être atteint de DT2 sans être nécessairement atteint d’insulinorésistance (insulinosensibilité), mais par une altération de l’insulinosécrétion (hyperglycémie plasmatique). Cette dernière forme clinique se rapproche davantage de la physiopathologie du diabète de type 1. (83) L’hypothèse d’un impact des AP2 sur l’insulinosécrétion pourrait expliquer la survenue d’un DT2 sans prise de poids, chez des sujets atteints de schizophrénie. (84)

#### 2 - 1 - 1 - Antagonisme anticholinergique muscarinique de type 1

Les AP2 (la clozapine, l’olanzapine, la quétiapine) par leur action antagoniste sur les récepteurs anticholinergiques de type M1 inhibent la sécrétion salivaire (sauf la clozapine pour laquelle une hypersialorrhée est plus fréquente du fait de son effet adrénolytique alpha-2). La sécheresse buccale peut être à l’origine des consommations importantes de liquides très caloriques telles que les boissons sucrées.

### *2 - 1 - 2 - Antagonisme des récepteurs histaminergiques de type 1 et AMP-Kinase*

L'antagonisme histaminergique (antagonisme-H1), en cause dans les effets sédatifs induit par les AP2, est aussi un facteur de prise de poids. Il a été montré une corrélation positive entre l'affinité de la molécule pour les récepteurs H1 de l'hypothalamus ventromédian (HVM) et la prise de poids. (85) **La densité de ces récepteurs diminue après administration d'olanzapine chez le rat, ce qui n'a pas été observé avec l'halopéridol, ni avec l'aripiprazole.** (86) L'histamine jouerait un rôle dans la dépense énergétique du corps via la thermogénèse et la lipolyse à partir du tissu adipeux brun et blanc et, peut-être de la lipogénèse à partir du tissu adipeux blanc, en stimulant la balance énergétique centrale en faveur d'une majoration de l'appétit et d'une prise de poids. (87)

Wirshing et al (88) évoque une robuste corrélation entre l'affinité de certains AP2 pour les récepteurs histaminergiques et la prise de poids associée. L'antagonisme-H1 agit sur l'hypothalamus et sa fonction de régulation de la prise alimentaire et du métabolisme basal par l'augmentation de l'AMP kinase (AMP-K). L'AMP-K augmente la prise alimentaire en s'opposant à l'action de la leptine. Une étude chez des rongeurs présentant une délétion des récepteurs histaminergiques H1 montre que la stimulation de l'orexie et la prise de poids associées à certains AP2 sont liées à l'activation de l'AMP-K. (1) Les AP2 orexigènes, stimulent et potentialisent spécifiquement l'AMP-K qui agit sur la régulation de la prise alimentaire, et inversent l'action d'hormone anorexigène comme la leptine. (89)

### *2 - 1 - 3 - La leptine*

**La leptine** est une hormone anorexigène sécrétée majoritairement par les adipocytes. Son taux plasmatique est corrélé à la masse adipeuse de l'organisme et donc à l'IMC. Elle régule normalement à la baisse la sécrétion d'insuline, la prise alimentaire et augmente la dépense énergétique. La leptine se lie aux récepteurs membranaires de l'HVM au niveau central et aux cellules périphériques (foie, muscle squelettique et cellules bêta des îlots de Langerhans). **Le taux de leptine est augmenté chez les patients traités par AP2, en particulier par l'olanzapine ou la clozapine** (90) Une étude menée par Reynolds et al en 2006, a mis en évidence un polymorphisme du récepteur commun 5-HT<sub>2C</sub>, associé au taux de leptine circulante, au poids de sujets au diagnostic de FEP. (1) Par ailleurs, il existe une forte corrélation entre le récepteur à la leptine rs8179183 et une prise de poids importante. (92) Au total, la leptine inhibe la prise alimentaire et augmente la dépense énergétique en augmentant la thermogénèse. Si le rôle exact des AP2 sur cette hormone reste controversé, un déficit de sécrétion ou d'efficacité de la leptine pourrait favoriser la prise de poids induite par les AP2.

### *2 - 1 - 4 - Antagonisme sérotoninergique de type 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub>*

Un autre mécanisme à l'origine de la prise de poids est l'antagonisme sérotoninergique, dont l'action semble être distincte entre les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub>. Les souris présentant une délétion sur le récepteur 5-HT<sub>2C</sub> développent une résistance à l'insuline et une IGT liée à un gain de poids. (93) La stimulation du récepteur 5-HT<sub>2C</sub> est associée à la satiété et à la diminution de la prise alimentaire. L'administration chronique de clozapine a été associée à la réduction des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> dans plusieurs aires cérébrales. Chez la souris, une mutation des

récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> entraîne une hyperglycémie, une hyperinsulinémie et une hyperleptinémie. (94) Dans une étude animale, l'administration d'un agoniste 5-HT<sub>2A/2C</sub> entraîne un blocage des effets d'un peptide orexigène, le neuropeptide Y (NPY) et **l'exposition à l'olanzapine**, pendant 36 jours, diminue sa régulation. (95) Le blocage continu des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et l'hypersecretion du NPY associé serait en cause dans la perturbation de la régulation centrale de l'appétit. L'antagonisme par la clozapine des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> conduit par ailleurs à la diminution de la recapture du glucose au niveau des muscles squelettiques et à la stimulation de la production de glucose et de cortisol par le foie. L'équipe de Wirshing (88) propose un modèle sérotoninergique, basé sur l'expérimentation animale, associant les mécanismes d'actions entre l'association d'un DT2, de la clozapine et de l'olanzapine. L'antagonisme 5-HT<sub>2A</sub> diminuerait la réponse à l'insuline, ce qui entraînerait une diminution de l'insulinosécrétion et de la glycémie plasmatique. Un travail chez des volontaires sains a montré que l'antagonisme 5-HT<sub>2A</sub> pouvait diminuer significativement la sensibilité à l'insuline comparé au placebo (p=0,047) et pouvait avoir un effet possible sur la recapture du glucose au niveau du muscle squelettique, médié par la suppression du récepteur 5-HT<sub>2A</sub>. (87)(96) **L'antagonisme du récepteur 5-HT<sub>2A</sub> serait donc responsable d'une augmentation de la prise alimentaire, d'une diminution de la sensibilité à l'insuline (insulinorésistance) et d'une augmentation de la production de glucose hépatique tandis que la stimulation du récepteur 5-HT<sub>2C</sub> serait associée à la satiété et à la diminution de la prise alimentaire.**

## 2 - 2 - Hypothèse d'action directe des AP2 sur l'insulinosécrétion

L'adiposité n'est pas le seul mécanisme explicatif du DT2 secondaire à la prise d'AP2. **Dans 25 % des cas, le DT2 survient sans prise pondérale.** Un mécanisme d'action directe des AP2 sur la dysrégulation glucidique du système neuroendocrinien est évoqué. (97)

Dans 50% des cas, l'hyperglycémie inaugurale apparaît dans les 3 mois après l'instauration d'un AP2. **La normalisation de l'hyperglycémie provoquée après l'arrêt de la thérapeutique par AP2 soulève l'hypothèse d'un mécanisme d'action directe des AP2 sur la régulation glucidique.** (98) Il a aussi été montré que **des patients non-obèses sous clozapine ou olanzapine, peuvent présenter une résistance à l'insuline significative.** (81) Les **cas de décompensation diabétique sévère rapide**, avec acidocétose, coma et décès sont des exemples illustrant une action directe des AP2. L'acidocétose est un indicateur typique du déficit d'insulinosécrétion, et est davantage assimilable à la physiopathologie du DT1 que du DT2. L'acidocétose est un événement inaugural rare du DT2 pouvant apparaître dans des phases plus tardives, à l'instar d'une insulinorésistance et d'une hyperinsulinémie entraînant une dysfonction progressive des cellules beta des îlots de Langerhans. Deux études ne rapportent pas de corrélation entre la prise de poids et le niveau de glycémie plasmatique qui pourrait soutenir l'hypothèse d'une action directe sur les cellules beta pancréatiques. (99)(100) Des cas de **pancréatites aiguës** ont été décrits récemment dans plusieurs grandes séries et interrogent sur l'action directe des AP2. (101) Ainsi, une revue systématique récente fait état de pancréatites aiguës dans les 6 mois après instauration d'un AP2 : 192 cas dont 40% sous clozapine, 33% sous olanzapine et 16% sous rispéridone. (102) Melkersson et al en 2001(103) ont montré dans une étude in vitro sur des cellules bêta, une augmentation de l'insuline basale avec la clozapine. L'équipe de Tulipano et al. (104) a mis en

évidence une altération de l'homéostasie et de la sensibilité insulinique chez des rongeurs traités par clozapine. Deux autres études sur l'animal objectivent que **l'olanzapine et la clozapine n'induisent pas directement de résistance à l'insuline périphérique mais, entraînent une augmentation de la production de glucose hépatique** L'étude préclinique sur des chiens sains menée par Ader et al, en 2005, objective une dysfonction des cellules bêta induite par l'olanzapine mais pas pour la rispéridone et indépendamment de la prise de poids. (105) Chez les rongeurs, les concentrations circulantes de glucose et de ghréline étaient élevées à 30 et 60 mn ( $p < 0.05$ ) après l'injection intrapéritonéale de clozapine (10 mg/kg). (106)

### *2 - 2 - 1 - Action incrétinique : le glucagon*

Les incrétines, glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP) et glucagon-like peptide-1 (GLP-1), sont des hormones secrétées par les cellules endocrines de la muqueuse gastro-intestinale (K-cell et L-cell) dont l'ingestion alimentaire est un puissant stimulus positif de sécrétion. Celle-ci jouent un rôle crucial dans la modulation insulinique. L'étude sur des rongeurs, menée par Smith et al, en 2008 (105), montre que la quétiapine et la clozapine induisent une IGT (altération de l'insulinosécrétion) indépendamment de l'insulinorésistance, liée à une suppression des niveaux de glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et une augmentation des niveaux de glucagon. Il est connu que la forme activée du **glucagon-like peptide-1 (GLP-1)** pourrait bloquer la sécrétion de glucagon. (107)

### *2 - 2 - 2 - Antagonisme des récepteurs muscariniques de type 3*

Les récepteurs muscariniques M3 sont très présents dans les cellules bêta-pancréatiques et jouent un rôle primordial dans la régulation glucidique, par la modulation de l'acétylcholine (ACh) et de l'insulinosécrétion. (108) L'antagonisme-M3 altérerait la sécrétion d'insuline mais ne provoquerait pas en soi une hyperglycémie. Une expérience avec des souris « knock-out » pour le récepteur M3 a montré une diminution du taux d'insuline plasmatique après une épreuve de charge en glucose. **L'antagonisme M3 diminuerait la capacité des cellules bêta pancréatique dans la réponse à une hyperglycémie mais ne modifierait pas la sécrétion basale d'insuline.** (108) Les travaux de Silvestre et Prous (108) montrent que les AP2 à forte affinité pour les récepteurs M3, sont un facteur prédictif de développement d'un DT2. Johnson et al (109), ont aussi mis en évidence que des faibles concentrations d'olanzapine et de clozapine (mais pas de rispéridone et de ziprazidone), pouvaient sélectivement diminuer la stimulation d'ACh et la sécrétion d'insuline en bloquant le récepteur muscarinique M3 dans des cellules d'îlots de Langerhans de rongeurs. Il est possible que l'antagonisme des récepteurs M3 soit seulement un facteur précipitant chez les patients prédisposés au DT2, tels que les patients souffrant de schizophrénie. (109)

Les ANNEXE 7 et ANNEXE 8 résument l'affinité des différents AP2 pour les différents récepteurs et l'impact sur la prise de poids et le DT2.

### 3 - Les stratégies de prise en charge du DT2

#### 3 - 1 - La prévention primaire

##### 3 - 1 - 1 - Choix de la thérapeutique AP2 dans la prévention du DT2

Le choix de l'AP2 ne repose pas seulement sur l'efficacité (sauf pour l'indication de la clozapine) mais aussi sur la tolérance et les effets secondaires. En outre, la supériorité de l'efficacité (versus AP1) de l'olanzapine et de la rispéridone semble, d'après certaines études, plus évidente pour la symptomatologie positive.(110) L'équipe de Leucht (74) compare l'efficacité (PANSS et BPRS) des AP2 entre eux dans une méta-analyse de 78 études incluant 13 558 patients souffrant de schizophrénie. L'ANNEXE 9 permet d'illustrer l'efficacité des différents AP2 versus placebo. La clozapine ne représente pas un choix pertinent pour la schizophrénie non résistante. En effet, son indication est réservée pour les schizophrénies résistantes, soit après 3 essais d'une durée de 6 à 8 semaines de 2 AP2 dont 1 AP1.

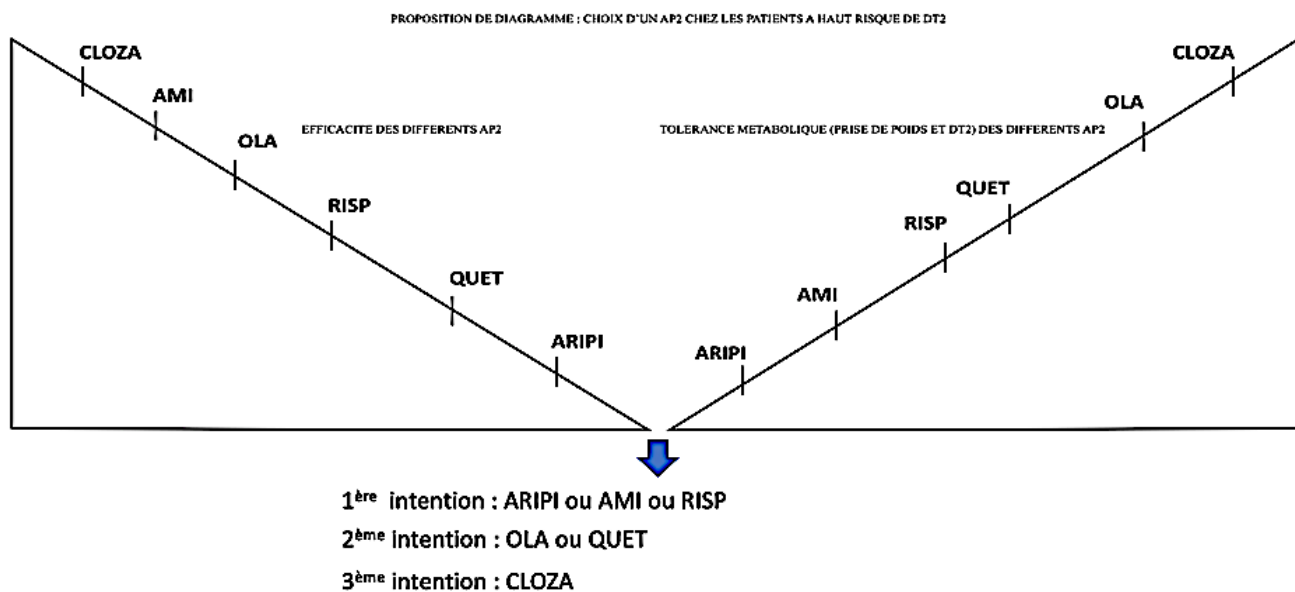
Le choix de l'AP2 est important chez les patients à haut risque de développer un DT2. De Hert et al. (111) proposent une grille des facteurs cliniques et démographiques prédictifs de la prise de poids sous AP2 dans le **TABLEAU 3**. Un IMC faible et un âge jeune à l'instauration du traitement par AP2 sont des facteurs de risque de prise de poids pouvant orienter le prescripteur vers le choix d'un AP2 à faible risque métabolique. Les enfants, adolescents et les patients développant un premier épisode psychotique semblent plus à risque de développer une prise de poids associée au traitement antipsychotique.(112)

<b>Facteurs cliniques</b>	<b>Facteurs démographiques</b>
Choix de l'antipsychotique	Jeune âge
Premier épisode psychotique	IMC initial bas
Co-médication (antidépresseurs, lithium, valproate)	Histoire familiale d'obésité Histoire personnelle d'obésité
Diagnostic de trouble schizo-affectif	Genre (femmes)

**TABLEAU 3 – Facteurs de risques prédictifs cliniques et démographiques de la prise de poids, (111)**

Sur l'ensemble des éléments précédents, la **FIGURE 5** est une proposition de diagramme thérapeutique sur le choix d'un AP2 chez les patients atteints de schizophrénie avec un haut risque de développer un DT2.





**FIGURE 5 – PROPOSITION DE DIAGRAMME :** choix d'un AP2 en fonction de l'efficacité et tolérance métabolique chez les patients à haut risque de DT2

CLOZA : Clozapine // OLA : Olanzapine / QUET : Quetiapine / RISP : Risperidone / AMI : Amisulpride / ARIPI : Aripiprazole  
Données sur l'efficacité à partir de Leucht et al. 2013 mesurées sur PANSS et BPRS (121)

### 3 - 1 - 2 - Bilan préthérapeutique

Une conférence de consensus, menée par De Nayert, propose une conduite à tenir pour la prévention du DT2 à l'instauration d'un AP2.(113) Principalement, le recueil d'informations focalisées sur les comorbidités métaboliques, antécédents personnels et familiaux de DT2, de surpoids et d'obésité ; l'histoire pondérale du patient et son mode de vie alimentaire ; la pratique d'une activité physique ou sportive, sa fréquence et son intensité ; l'évaluation des co-prescriptions de traitements pharmacologiques pouvant majorer la prise pondérale et la glycémie. L'évaluation du risque cardiovasculaire du patients (HTA, tabagisme actif, obésité, dyslipidémie et antécédent familial de pathologies cardiovasculaires) ; les consommations de toxiques (tabac, alcool, cannabis) (**ANNEXE 10**). Ces recommandations font la distinction entre les patients pris en charge en hospitalisation complète et ceux hospitalisés en ambulatoire. Ainsi, la mesure pondérale et de la circonférence abdominale sont recommandées de manière hebdomadaire dans le premier cas et de manière mensuelle dans le second. **Les auteurs évoquent une augmentation de la fréquence de la mesure glycémique en fonction des facteurs de risques individuels de DT2 et de prise pondérale et de potentiel métabolique de l'AP2 instauré.** La mesure de la glycémie plasmatique à jeun est recommandée mensuellement si une prise pondérale est cliniquement observable ou une glycémie capillaire élevée. Sinon, une mesure de la glycémie à jeun est recommandée à 6 semaines puis de façon trimestrielle.

### 3 - 1 - 3 - Les recommandations sur la surveillance imposée par la prescription d'un AP2 (monitoring)

Le monitoring des paramètres cliniques et paracliniques après l'instauration d'un AP2 est un élément important en particulier lors de l'utilisation de la clozapine, l'olanzapine et la quetiapine (117). Dans ce domaine, les recommandations de l'AFSSAPS de 2010 (**FIGURE 6**) sont actuellement les plus à jour. (114)

Ces recommandations sont résumées dans le tableau ci-dessous :

	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

**FIGURE 6** – Recommandations de monitoring de l'AFSSAPS chez les patients traités par AP2 (2010)

Les recommandations de l'ADA (American Diabète Association) (115), reprises par Tschoner en 2007 en ANNEXE 11 (116) proposent une surveillance du poids, de l'IMC et de la glycémie à jeun, une fois toutes les 4 semaines les 3 premiers mois, puis une fois tous les 3 mois, puis annuellement, puis tous les 5 ans. Le périmètre ombilical devrait aussi être surveillé annuellement après une première mesure de base lors de l'instauration, puis tous les 5 ans. **Selon l'ADA, une majoration pondérale de 5% du poids de base doit alerter le prescripteur, 7% selon les recommandations de l'AFSSAPS, et conduire à vérifier l'absence d'un diabète.**

Les recommandations pour le monitoring des troubles métaboliques provenant du « Mont Sinai Conference of the Pharmacotherapy of Schizophrenia » (117) ne proposent pas de distinction dans la surveillance en fonction des différents AP2 a contrario des autres recommandations. Une surveillance pondérale à 3 mois puis à intervalle libre annuel est laissée à l'évaluation du clinicien et en fonction des objectifs fixés. La glycémie plasmatique est réalisée dès l'instauration du traitement puis, si la prise pondérale est supérieure de 7 %. La mesure de la glycémie est ainsi à réévaluer par le clinicien à intervalle libre annuellement.

La NICE (*National Institute for Clinical Excellence*) recommande (118) une mesure pondérale à 6 semaines, puis à 12 semaines, puis tous les 6 mois. La circonférence abdominale est mesurée tous les 6 mois. La glycémie plasmatique à jeun et l'HbA1c est mesurée à 12 semaines puis tous les 6 mois (NICE guideline CG155).

Certains paramètres ne font pas partie des protocoles standards de dépistage d'un DT2 mais restent cependant pertinents. La surveillance **par HbA1c** devrait être introduite dans les pratiques courantes de monitoring pour cette population déjà vulnérable sur le plan métabolique, d'autant plus avec un facteur de risque non modifiable comme un traitement pharmacologique par AP2. (72) Les recommandations actuelles de l'ADA englobent la population atteinte de schizophrénie comme à haut risque de DT2. Malgré des limites que nous avons évoqué pour cet outil dans le dépistage du DT2, le monitoring de l'HbA1c est un paramètre biologique de surveillance trimestriel qui mérite d'être réalisé.

Le développement de signes de prédiabète (IGT ou IGF) doit alerter le prescripteur qui peut alors majorer la surveillance ainsi que la mise en place de stratégies de prévention primaire. Si une **IFG** (*glycémie à jeun entre 1,10 et 1,26 g/l soit 6,0 et 7,0 mmol/l*) est détectée et confirmée sur un deuxième prélèvement, la fréquence de la

surveillance des paramètres biologiques et cliniques doit être augmentée, une intensification des règles hygiéno-diététiques et un lien avec un endocrinologue spécialisé en diabétologie peut être réalisé. Pour améliorer le dépistage du DT2, **l'insuline plasmatique à jeun** peut aussi être mesurée afin de calculer l'index d'insulinorésistance HOMA-IR qui est comme vu précédemment, un facteur prédictif important de développement vers un DT2. (113)

Par ailleurs, il convient d'être attentif à des symptômes précurseurs d'acidocétose (polyuro-polydipsie, amaigrissement récent, déshydratation, douleurs abdominales inexplicables, vomissements incoercibles, hyperpnée, troubles de la vigilance) qui peuvent se présenter rapidement de par les mécanismes physiopathologiques sur l'action des AP2 sur l'insulinosécrétion sans prise de poids associée. Des symptômes de ce type doivent faire procéder à un contrôle glycémique (avec éventuellement recherche de cétonurie par une bandelette urinaire) et, en cas d'hyperglycémie franche, doit amener à instaurer une insulinothérapie en urgence. (115)

Une synthèse de l'ensemble des différents paramètres à surveiller selon les recommandations internationales sont présentés dans le **TABLEAU 4**.

	AFFSAPS	ADA	MSCPS*	De Nayert	NICE
IMC / POIDS	T0/M1/M3/T3	T0/4S/8S/12S/T3 /AN/5ANS	T0/M3/AN	/S si Hospitalisé /M si ambulatoire	T0/6S/3M/6M
CIRCONFERENCE ABDOMINALE	T0	T0/AN/5ANS		/S si Hospitalisé /M si ambulatoire	T0/6M
GLYCEMIE A JEUN	T0/M3/AN	T0/4S/8S/12S/3 M/AN/5ANS	T0/AN	T0/M si FDR T0/6S puis 12S si pas de FRD	T0/12S/6M
HbA1C					T0/12S/M6/AN

**TABLEAU 4** – Synthèse des recommandations de monitoring métabolique chez les patients traités par AP2

(T0 : à l'introduction / M mois / S semaine / T3 par trimestre / 6M par semestre / AN par année / 5ANS par 5 années)

(115)(117)(119)(118)

\*MSCPS « *Mont Sinai Conference of the Pharmacotherapy of Schizophrenia* »

Selon l'ensemble des recommandations, le médecin doit initier et poursuivre le dépistage du DT2 par l'intermédiaire d'un monitoring adapté aux risques individuels du patient et au risque diabétogène de l'AP2 instauré. Si le monitoring révèle des anomalies, une collaboration multidisciplinaire avec un médecin endocrinologue ou un médecin interniste spécialisé dans le DT2 semble nécessaire pour adopter la conduite à tenir la plus adaptée.

### 3 - 2 - Les Règles Hygiéno-Diététiques

En complément du monitoring et de la surveillance biologique, la surveillance clinique demeure un élément crucial. En effet, d'après le rapport du « Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabète Consensus Panel », il est primordial de prodiguer des conseils nutritionnels, et d'encourager une activité sportive pour les patients en surpoids (IMC > 25) ou obèses (IMC >30), en particulier après l'instauration d'un AP2 tel que l'olanzapine, la clozapine, et la quétiapine dans une moindre mesure. (115) Les règles hygiéno-diététiques (RDH) comportent une évaluation et une éducation thérapeutique sur l'alimentation, l'activité physique, les rythmes de vie (cycle veille-sommeil), les toxiques et les risques liés à la thérapeutique médicamenteuse.

#### 3 - 2 - 1 - *Éducation thérapeutique sur l'alimentation*

Comprendre les représentations du patient sur les apports alimentaires et le risque de DT2 est nécessaire pour aider le patient à devenir acteur de son changement. Promouvoir la prévention en informant sur les bénéfices d'une majoration de l'apport de fibres et la réduction d'acides gras saturés permet de réduire le risque de développement d'un DT2. Ainsi, l'incitation à augmenter les aliments riches en fibres (céréales, légumineuses, fruits et légumes), choisir des aliments pauvres en graisses saturés (huile végétale, évincer les sauces, laitage peu calorique, diminuer les encas sucrés) et diminuer les aliments à haut index glycémique est essentielle. (120) Les résultats d'une méta-analyse de 8 RCTs d'une durée de 6 mois chez des individus à haut risque de développer un DT2 objectivent une réduction à 0,84 mmol/L (95% CI 0.39–1.29) 2 heures après une hyperglycémie provoquée par voie orale chez les personnes bénéficiants de RDH par rapport à un groupe contrôle.(121) Après 1 an, l'incidence du diabète était réduite de 50% (RR 0.55, 95% CI 0.44 – 0.69) comparée au groupe contrôle. Malgré un critère d'évaluation primaire étant l'hyperglycémie après une HGPO, et non le développement d'un DT2, cette étude reste très encourageante sur les **bénéfices des effets des RHD dans les populations à haut risque de transition diabétique.**

En 2018, l'ADA (American Diabète Association) et l'EASD (European Association for the Study of Prévention), ont publié une nouvelle approche de soin sur la prise en charge de l'hyperglycémie chez les patients diabétiques de type 2 : « une stratégie centrée sur le patient ». L'alimentation et l'éducation thérapeutique restent la base du traitement du DT2 en impactant sur la prise de poids mais, l'individualisation du traitement en devient la pierre angulaire. **Les régimes alimentaires restrictifs et spécifiques hypoglycémiques ou de répartition idéale de macronutriments universels, sont « délaissés » pour une préconisation de programme d'alimentation individualisés.**

L'antagonisme anticholinergique muscarinique de type 1 à l'origine de l'hyposialorrhée nécessite d'être corrigé, d'où l'importance des substituts salivaires (Artisial®, Aequasyl®), correcteur d'insuffisance de sécrétion salivaire (Sulfarlem®) ou de stimulation mécanique de la salivation par des gommes à mâcher sans sucre.

### *3 - 2 - 2 - Éducation thérapeutique sur l'activité*

Dans la population atteinte de schizophrénie, plusieurs obstacles ont été retrouvés à la mise en place d'une activité physique : 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, sont autant d'éléments retrouvés pouvant être des obstacles à une activité physique.(122) Un exercice physique d'au moins 10 à 15 minutes par jour (123), idéalement 30 minutes par jour est recommandé. (124)

### *3 - 2 - 3 - Éducation thérapeutique sur l'addiction au tabac et au cannabis*

Le dépistage et la prise en charge de ces comorbidités addictives doivent être systématiquement proposés aux patients. En effet, le tabac majore le risque d'insulinorésistance et est par ailleurs un inducteur enzymatique puissant pouvant interférer avec la posologie cible de l'AP2. Le cannabis majore l'orexie. Comme le système endocannabinoïde est lié à l'augmentation de l'appétit et l'antagonisme des récepteurs cannabinoïdes peut induire une perte de poids, la consommation de cannabis peut potentialiser la prise de poids associée au AP2. Une consommation de cannabis est très fréquemment associée à une consommation tabagique, qu'il est nécessaire de prendre en charge. Un entretien motivationnel afin de susciter ou de renforcer la motivation au changement devrait être associé à une psychothérapie de soutien lors du sevrage. La consommation de tabac est évaluée en Paquet-Année (PA) et présente une utilité pour évaluer la dépendance nicotinique avec l'aide complémentaire du test de Fagerstrom ou bien du questionnaire Heaviness of Smoking Index (HSI), dans le but de proposer un substitut pharmacologique adapté diminuant « le craving ». Les traitements substitutifs nicotiques (patch transdermique Nicopatch®, gomme, ; inhalateur, spray buccaux, comprimés, varrénicline - Champix®, bupropion - Zyban®) seront alors proposés ainsi qu'une prise en charge de ces comorbidités auprès de spécialistes addictologues si nécessaire.

**Au total**, si l'ensemble des RDH est compliqué à instaurer, il est nécessaire de maintenir l'idée d'une approche individualisée, amenant le patient à maintenir une motivation dans le temps avec le soutien du clinicien. De petites étapes de changement diététique et physique quotidien, associés à la diminution de la prise alimentaire et l'augmentation de l'activité physique (équivalent à environ 100 kcal/ jour) sont essentiels. Par exemple, diminuer une boisson sucrée (distributeurs automatiques dans les services hospitaliers) et encourager le patient à réaliser 2000 pas ou 1 km de marche, sont d'infimes changements quotidiens, mais qui peuvent être bénéfique sur la prévention ou la diminution de la prise de poids. En cas d'échec, un travail multidisciplinaire avec des professionnels spécialisés en nutrition, diététique ou éducation sportive semble primordial.

### 3 - 2 - 4 Prévention secondaire du DT2 par les RHD

Un essai randomisé a été mené auprès de 298 adultes atteints de DT2 dans 49 cabinets de médecine générale. (125) L'intervention consistait dans la modification complète de l'alimentation avec le passage à 825–853 kcal/jour (59 % de glucides, 13 % de lipides, 26 % de protéines) pendant 3 à 5 mois, puis une réintroduction structurée des aliments (environ 50 % de glucides, 35 % de lipides et 15 % de protéines) sur une période de deux à huit semaines, puis des visites mensuelles pour le maintien de la perte de poids. Tous les antihypertenseurs et les hypoglycémiant par voie orale ont été arrêtés avec l'intervention et réintroduits si nécessaire. Finalement, une rémission du diabète (taux de HbA1c < 6,5 % deux mois ou plus après avoir arrêté tous les médicaments hypoglycémiant) a été constatée chez 46 % des patients contre 4 %, respectivement. La perte de poids moyenne a été de 10,0 kg contre 1,0 kg, respectivement et le taux moyen d'HbA1c a diminué de 0,9 % dans le groupe d'intervention et a augmenté de 0,1 % dans le groupe témoin. A 12 mois, une rémission du diabète a été constatée chez 0 % des patients ne présentant aucune perte de poids, chez 7 % des patients ayant perdu entre 0 et 5 kg, chez 34 % des patients ayant perdu entre 5 et 10 kg, chez 57 % des patients ayant perdu entre 10 et 15 kg et chez 86 % des patients ayant perdu au moins 15 kg. **La rémission du diabète de type 2 semble donc être possible par une prise en charge intensive du poids avec une remodulation de l'alimentation et un accompagnement rapproché.**

### 3 - 3 - Les interventions structurées (« Lifestyle Thérapie »)

#### 3 - 3 - 1 - Les programmes cognitivo-comportementaux structurés

Six revues de la littérature sur ce sujet ont été trouvées

Selon *“The Practical Guide : Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults”* du NIH : la prévention de la prise de poids par les thérapies structurées est indiquée chez les patients avec un IMC à 25 kg/m<sup>2</sup>. La perte de poids est indiquée chez tous les patients avec un IMC à 30 kg/m<sup>2</sup> ou un IMC de 25 kg/m<sup>2</sup> à 29.9 kg/m<sup>2</sup> avec deux facteurs de risque ou une circonférence abdominale > 88 cm (femme) ou > 102 cm (homme). Le guide indique que la décision d'une prévention de la prise de poids peut être un premier objectif fixé par le patient et le clinicien. Les interventions structurées s'inscrivent dans un programme qui comportent 3 composantes majeures ayant pour objectif une perte de poids : **les conseils diététiques, l'augmentation de l'activité physique et les thérapies comportementales** telles que l'auto-surveillance, la gestion du stress, le contrôle des stimulus, la résolution de problème, la restructuration cognitive et le soutien social. L'ensemble est communément appelé « **lifestyle therapie** ». Si celle-ci est débutée, elle doit être poursuivie pour une durée de 6 mois, selon les objectifs « personnalisés » du patient, avant de se diriger vers une stratégie pharmacologique. La plupart des programmes structurés semi-directifs ou commerciaux objectivent une perte de 5% du poids de base. (126) Des RCTs comparant ces interventions non pharmacologiques chez les patients souffrant de schizophrénie sont variées dans leur méthode. La plupart des interventions varie par l'approche comportementale (TCC, programme commercial, programme de psychoéducation), par leur durée, leur nombre de sessions et l'efficacité sur la prise de poids.

Les stratégies visant la perte de poids utilisant les mesures diététiques, l'activité physique et les interventions comportementales diminuent significativement le poids chez les personnes atteintes de prédiabètes et l'incidence du DT2. (38) En ce qui concerne la gestion de la surcharge pondérale, une revue Cochrane menée par Shaw (41) retrouve qu'une intervention diététique combinée à une activité physique combinée et associée à une thérapie cognitivo-comportementale (CBT) objective une perte de poids chez les patients obèses de 4,9 kg (95%CI, -7.3 à -2.4), comparé aux RDH simples.

Dans une revue de la littérature menée par Faulkner et al (127) concernant les stratégies non pharmacologiques, un total de 4 RCTs d'interventions structurées sont retrouvées. Au total, 208 patients (98 hommes et 110 femmes) ont été inclus avec une moyenne d'âge de 36,14 ans et une moyenne de 87,99 kg au début de l'étude. Les patients étaient traités par olanzapine dans 3 études sur 4 pour une durée allant de 14 semaines à 3 mois. 3 études sur 4, s'intéressaient à un bras d'intervention comportant une thérapie cognitivo-comportementale incorporant de l'éducation thérapeutique sur l'hygiène alimentaire et l'activité physique, et une étude s'intéressait à l'efficacité d'un accompagnement diététique individuel. Les 4 RCTs dans cette revue de la littérature objectivent des résultats positifs en faveur d'une perte de poids sont des exemples d'interventions structurées. Par exemple, une session de groupe d'une heure d'éducation sur l'activité et l'alimentation par semaine sur une durée de 16 semaines comparée au RDH classique. Un autre exemple est un nombre de six sessions individuelles d'éducation nutritionnelle sur une durée de trois mois, comparé aux RHD classiques. Changer un comportement alimentaire et physique est difficile et nécessite un renforcement fréquent. La prise en charge et l'accompagnement vers ce changement chez les patients souffrant de schizophrénie semblent être plus efficaces avec l'approche d'un « coaching » et de programmes structurés comme décrit ci-dessus.

Une autre revue de la littérature menée par Faulkner et al (128) analyse 5 RCTs comportant une intervention cognitive et comportementale, dont 2 objectivent une efficacité dans la prévention de la prise de poids chez les patient traités par AP2 (n=104, 2 RCTs, WMD -3.38 kg CI -4.2 à -2.0). En ce qui concerne la prise de poids, une réduction significative du poids était retrouvée dans le groupe d'intervention cognitive et comportementale (n=129, 3 RCTs, WMD -1.69 kg CI -2.8 à -0.6) en comparaison au groupe traités par RDH.

Dans la revue de la littérature de Tschoner et al (123), une étude d'une durée de 12 semaines chez les participants bénéficiant d'une intervention structurée objective une diminution de leur poids de 2,7 kg et de leur IMC de 0,98 kg/m<sup>2</sup> en comparaison au groupe contrôle dont le poids s'est majoré de 2,9 kg et l'IMC de 1,2 kg/m<sup>2</sup>. (60) L'utilisation d'un programme intensif de nutrition, d'activité et d'éducation chez des patients traités par AP2 présentant une prise de poids de plus de 4,5 kg permet une perte de poids de 6,0 kg et de l'IMC de 5,7 % à 24 semaines. (129) Les résultats chez des patients traités par olanzapine et poursuivant une intervention structurée de 12 semaines focalisée sur la nutrition et l'activité physique objectivent une réduction significative de 3,94 kg contre 1,48 kg chez les patients recevant des RDH classiques. (130) Dans une RCTs, l'efficacité du *Diabètes Prévention Project* (DPP) à 16 semaines montre que dans le groupe bénéficiant de l'intervention structurée, une diminution du poids de 2,9 kg en comparaison à 0,6 kg dans le groupe bénéficiant des RDH classiques. (131)

En ce qui concerne la prévention du DT2, une méta-analyse rapporte une réduction de 50% (RR 0.55 ; 95% CI, 0.44 à 0.69) à un an sur l'incidence de DT2 dans le groupe bénéficiant d'une intervention structurée par rapport au groupe contrôle.(1)

Une revue de la littérature menée par Loh et al (132) compte un total de 23 publications entre 1963 et 2004, soit 701 patients traités par des interventions structurées ayant pour objectif une perte de poids chez les patients atteints de schizophrénie traités par AP2. Sur 19 rapports de cas et 4 RCT, 179 patients étaient des femmes, et 329 des hommes, avec un âge moyen de 37,78 ans. Trois études examinaient l'efficacité des modifications comportementales seules, trois études examinaient l'efficacité de la restriction calorique seule, dix études examinaient l'efficacité de la psychoéducation seule, quatre études examinaient la restriction calorique en association à la psychoéducation ou des modifications comportementales et une étude examinait l'efficacité de l'association des modifications comportementales avec la psychoéducation. La plus fréquente des modifications comportementales était l'économie de token, suivi de la réponse cost (punition négative) puis du renforcement social. La restriction calorique était de 1000 à 2500 calories par jour. L'intervention de psychoéducation consistait en l'information, la pratique fréquente d'exercice diététique, le maintien de la perte de poids dans des modalités en groupe ou individuel. Les modifications comportementales les plus efficaces retrouvées sont celles de l'économie de token (conditionnement positif) ou la response cost, qui objective la perte de poids la plus importante (- 18,1 kg, CI 95 % -3,2 kg ; - 46,2 kg). Les études évaluant la restriction calorique montraient des résultats contrastés, l'association avec les modifications comportementales objectivait l'efficacité la plus importante (moyenne -23,3 kg). Les résultats concernant la psychoéducation étaient contrastés avec une variation de poids pouvant aller de +1,3 kg à -4,1 kg. Une seule étude rapporte des résultats positifs sur l'association des modifications comportementales et de la psychoéducation avec une perte de poids moyenne de -3,2 kg.

Le **Diabetes Prevention Project (DPP)**, est une intervention comportementale structurée type qui est associée à une efficacité plus importante pour la perte de poids et la prévention du diabète comparée aux stratégies pharmacologiques comme la metformine, troglitazone ou le placebo. L'intervention structurée du DPP est basée sur une approche empirique en nutrition, activité et comportement de contrôle du poids, spécialement conçue pour la prévention du DT2 dans divers groupes ethniques. Cette intervention est construite de manière à **maintenir une perte de 7 % du poids de base et une diminution de 700 calories par semaine d'activité physique**. Pour viser ces objectifs, l'intervention a été conçue pour être intensive en incluant des particularités comme une gestion individuelle, des contacts fréquents dans le programme de **16 sessions initiales types avec une poursuite par des sessions de maintenance individualisées** ainsi que des outils et stratégies pour aider les patients en difficulté de participation, dont les principaux axes sont présentés dans la **FIGURE 7**. Cette stratégie a montré une réduction de 58 % de l'incidence du DT2. (133) Un exemple des 16 sessions de base est visible sur l'**ANNEXE 12**. Une étude pilote menée par Weber et al (131) en 2006, examine l'efficacité du DPP programme, sur la prise de poids, l'IMC et la glycémie capillaire, chez des individus souffrant de schizophrénie ou trouble schizo-affectif avec un IMC moyen à 33 et traités par AP2. Les résultats objectivent une diminution de 2,6 kg soit 2,9% de la masse totale dans le groupe participant comparé à 0,6 kg soit 0,6% de la masse totale dans le groupe contrôle (sans pour autant montrer de diminution des glycémie capillaire).



**Table 1**  
**Key aspects of the DPP lifestyle protocol**

- Clearly defined weight loss and physical activity goals
  - Individual case managers or “lifestyle coaches”
  - Intensive, ongoing intervention
- Initial core curriculum to achieve standardization of the intervention
- Supervised exercise sessions offered at least two times per week throughout the trial
- A flexible maintenance program with supplemental group classes, motivational campaigns, and restart opportunities
- Individualization through a “toolbox” of adherence strategies
  - Materials and strategies that addressed the needs of an ethnically diverse population
  - An extensive local and national network of training, feedback, and clinical support

**FIGURE 7 - Principaux axes de l'intervention structurée du DPP (133)**

Une étude prospective de 52 semaines menée par Menza et al 2004 (134), évalue l'impact d'un programme de contrôle de poids multimodal (conseils nutritionnels, des exercices et des interventions comportementales) chez les patients souffrant de schizophrénie qui présentent une prise de poids suite à l'instauration d'un AP2. Sur les 20 patients ayant terminé le programme, une amélioration significative est objectivée dans le groupe d'intervention sur le poids ( $p < .02$ ), l'IMC ( $p < .02$ ), l'HbA1c ( $p < .001$ ), les tensions artérielles, le niveau d'exercice physique ( $p < .003$ ), et les connaissances nutritionnelles ( $p < .0001$ ).

### 3 -3 - 2 - Les programmes diététiques structurés :

La revue de la littérature de Citrome et Vreeland (135) a étudié l'intérêt des programmes diététiques commerciaux structurés.

Nous pouvons relever 4 grands régimes diététiques en population générale. Une étude menée par Dansinger et al (136), évalue l'efficacité et l'adhésion de quatre régimes populaires appliqués individuellement chez 160 patients souffrant de pathologie mentale : **Atkins, Zone, Weight Watchers et Omish**. Après 1 an, 50% à 65% de ceux ayant maintenu l'adhésion au régime présentent en moyenne une perte de poids de 2.1 à 3.3 kg. Une étude a évalué l'efficacité du programme **Weight Watchers**, qui est un programme supervisé, pour les patients souffrant de schizophrénie traités par l'olanzapine et ayant une prise de poids supérieure à 7 % de leur poids pré-thérapeutique. Ce programme semble être bénéfique significativement chez les hommes (**2.3 kg vs 0.2 kg**) sans altération de la symptomatologie psychiatrique.(137) Le programme « **Healthy Living** » qui consiste en des interventions de nutrition, d'activité et de comportement, semble présenter des bénéfices sur la perte de poids chez les patients souffrant de schizophrénie après une prise de poids. Après 1 an, l'adhésion était de 69% et la perte de poids de 3,7 kg pour ceux ayant complété le programme. Un autre programme, sponsorisé par Eli Lilly and Compagny® et nommé « **Team Solutions and Solutions for Wellness** » ® est disponible en deux versions, la première

personnalisée et la seconde généralisée. La version personnalisée a été évaluée sur 7188 patients souffrant d'une pathologie mentale (dont 83% souffraient d'obésité ou de surpoids) et objective une perte de poids de 2.77 kg et de l'IMC de 0.93kg/m<sup>2</sup>. (138)

**Au total, les interventions structurées précoces promouvant la motivation et induisant des stratégies de modification cognitivo-comportementale, de l'alimentation et de l'activité sur le modèle de la DPP, après l'initiation d'un AP2 permettent (i) une prévention de la prise de poids et (ii) une réduction du poids comparé aux RHD surtout chez les patients à haut risque métabolique, un IMC élevé ou une prise de poids rapide. (iii) Les interventions diététiques pharmacologiques utilisées en population générale peuvent être applicables chez les patients souffrant de schizophrénie.**

#### 4 - Le changement de traitement (« switching »)

##### 4 - 1 - Introduction sur les risques de la modification pharmacologique

Dans les stratégies pharmacologiques, le choix de l'AP2 et la stratégie de changement pharmacologique semblent avoir l'impact le plus significatif sur la prévention ou la diminution du poids.

Nous nous intéresserons dans cette partie au « switching » dans le but de réduire l'impact de la prise de poids induite par les AP2. Peu d'études se sont intéressées aux modifications thérapeutiques d'antipsychotiques chez les patients ayant développé un DT2 après instauration d'un AP2, avec ou sans prise de poids.

##### 4 - 2 - Les techniques de modification pharmacologique

Une stratégie de switch consiste à arrêter immédiatement l'ancien AP2 pour instaurer directement le nouvel AP2 à la posologie cible recommandée. (140) Ce type de switch ne semble seulement recommandé que pour l'aripiprazole vers un autre AP2. Un autre type de switch est la méthode relais par « cross over » (« gradual » et « wait and gradual »). Pour plus de précisions sur les modifications pharmacologiques, des propositions de recommandations sont accessibles sur <http://wiki.psychiatrienet.nl/index.php/SwitchAntipsychotics>.

##### 4 - 3 - Evaluation de la possibilité d'une modification de l'AP2

Une revue de la littérature réalisée par Weiden et Buckley et al en 2007 (141), identifie six étapes pour évaluer la possibilité d'un switch.

1 - La prise de poids est attribuée à la thérapeutique par AP2 (par exemple association avec des thymorégulateurs tels que le valproate de sodium (Depakote® Depamide®) ou le sel de lithium (Teralithe®))

2 - Comprendre les conséquences des effets métaboliques présents et les risques futurs pour l'individu

- 3 - Comprendre les risques potentiels et les bénéfices d'intervention autre que le switch
- 4 - Etablir les effets secondaires potentiels de l'AP2 cible ainsi que l'efficacité de changer d'AP2 pour d'autres effets secondaires
- 5 - Calculer le risque sur les effets secondaires induit par le switch
- 6 - Calculer le risque sur l'efficacité induit par le switch

Dans une revue de la littérature, Mukundan et al (142) montrent pour **un switch de l'olanzapine vers l'aripiprazole ou la quétiapine (n= 636 patients), une perte de poids de 1,94 kg** (2RCT, n = 282, CI 95 -3,9 à 0,08), de l'IMC (1 RCT, n = 129, MD -0.52 CI 95 -1.26 à 0.22) et une diminution de la glycémie à jeun (2 RCT, MD -2.53 n = 280 CI -2.94 to -2.11) sans différence significative concernant l'état psychique globale comparé au groupe contrôle. En 2003, dans une étude randomisée ouverte menée par l'équipe de Casey (143) incluant 311 patients, un switch d'un AP2 vers **l'aripiprazole** sur une durée de 6 semaines en monothérapie a entraîné une perte de poids significative (1,3 à 1,7 kg). Les résultats objectivent une perte pondérale de 2 kg ( $p < 0,001$ ) chez les patients qui étaient traités par olanzapine, une perte pondérale de 0,7 kg ( $p=0,07$ ) chez les patients qui étaient traités par rispéridone. Une étude multicentrique ouverte sur une durée de 20 semaines (6 semaines de switch et 14 semaines de stabilisation) menée par Meyer et al s'intéresse en 2005 (144) à **la rispéridone** comme thérapeutique cible d'un switch de l'olanzapine chez les patients obèses ou en surpoids souffrant de schizophrénie. Une amélioration significative était retrouvée sur le poids ( $p = 0.031$ ), l'IMC et la circonférence abdominale ( $p = 0.003$ ). L'amélioration de l'insulinorésistance et du fonctionnement des cellules beta pancréatique dans une étude chez 40 patients souffrant de schizophrénie était observée pour un switch de l'olanzapine vers la rispéridone. (145) La rispéridone semble être une thérapeutique de switch intéressante pour diminuer la prise de poids, améliorer la tolérance métabolique et le risque d'évolution vers un DT2 tout en permettant de maintenir une efficacité sur la symptomatologie psychotique.

**La quétiapine** pourrait être une alternative intéressante mais les résultats restent limités par le faible nombre d'études réalisées. La quétiapine est un traitement qui semble cependant moins efficace dans le traitement de la schizophrénie. (75). Concernant **l'amisulpride**, les études disponibles sont limitées.

**Au total, l'aripiprazole reste le traitement cible de premier choix comme traitement cible d'un changement pharmacologique pour limiter le risque métabolique. La rispéridone et l'amisulpride sembleraient aussi être deux traitements pharmacologiques intéressants.**

#### 4 - 5 - Tolérance et surveillance de la modification thérapeutique

Weiden, Buckley et son équipe s'intéressent particulièrement au changement pharmacologique comme une stratégie thérapeutique pour la réduction du poids induit par les AP2 et de la diminution de l'insulinorésistance et du DT2. (141) Ces auteurs proposent la stratégie du « **Watchful Waiting** » ou surveillance active des paramètres de base pré-switch et post-switch, qui consiste à mesurer de manière répétitive la dynamique évolutive des effets métaboliques au décours d'un changement pharmacologique. Un exemple permet d'illustrer cette méthode. Si une personne majore son poids de 13,6 kg soit 3 points d'IMC en modifiant un traitement A vers un traitement B, puis perd 4,5 kg, soit 1

point d'IMC après un programme diététique ou exercice, il serait inadapté de considérer la stratégie thérapeutique comme un succès. Dans cet exemple, la persistance des risques associés à la poursuite du traitement B peut être estimée en utilisant les 2 unités d'IMC comme le risque additionnel à long terme. L'équipe de Weiden et Buckley rapportent en 2007 deux **effets secondaires notables** survenus lors d'une intervention de changement pharmacologique : l'insomnie dû à l'activité antagoniste H1 de l'olanzapine, et les nausées observables chez 10,7% des patients. Le switch présente aussi un risque d'absence d'amélioration métabolique et de rechute de la symptomatologie psychotique.

**Au total, la modification pharmacologique vers un AP2 à plus faible risque métabolique semble une stratégie thérapeutique efficace chez les patients qui présentent une prise de poids, un DT2 évoluant (stade de prédiabète), la non compliance au traitement liée à la prise de poids, et l'inefficacité des RDH et des stratégies structurées sur 6 mois (impossibilité de les mettre en place). L'aripirazole semble être le meilleur traitement cible suivi de la rispéridone, l'amisulpride et enfin la quétiapine.**

## 5 - Thérapeutiques spécifiques

Quand les stratégies non pharmacologiques seules sont insuffisantes et la modification du traitement antipsychotique de fond n'est pas envisageable, la mise en place de traitements spécifiques pour réduire les effets métaboliques ou le risque de DT2 pourrait être discuté. L'objectif des adjuvants pharmacologiques est (i) **une perte de 5 à 10 % du poids initial en 3 à 6 mois**. Si aucune perte de poids n'est observée durant cette période, le traitement doit être arrêté. (117) (ii) **la prévention de la prise de poids ou la réduction pondérale après l'instauration d'un AP2.**

### 5 - 1 - Antagoniste des récepteurs histaminergiques de type 2 (anti-H2)

Plusieurs études montrent une perte de poids liée à l'antagonisme du récepteur histamine de type 2 (H2). Les anti-H2 bloquent l'action de l'histamine sur ses récepteurs situés sur la cellule antrale inhibant la stimulation de la pompe à proton (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase) située sur le pôle apical de la cellule pariétale fundique. La libération d'histamine par les cellules entérochromaffines-like (ECL) est la voie d'action principale de la gastrine, hormone stimulant l'appétit et sécrétée par l'antré. En plus du traitement de l'ulcère, les anti-H2 sont d'utilisation simple et prescrits dans la dyspepsie non ulcéreuse et les œsophagites par reflux gastro-œsophagien. La nitazidine et la famotidine sont commercialisés sous le nom de NIZAXID® et FAMOTIDINE EG®.

La revue de la littérature de Citrome et Vreeland (136) retrouve 4 RCT s'intéressant à la nitazidine et n'objective qu'une seule étude significative menée par Atmaca et al en 2003 (146). Chez 35 patients traités par olanzapine associé à de la nitazidine à la posologie de 150 mg par jour et dont les résultats rapportent à 8 semaines une perte de poids

moyenne de - 4,5 kg versus + 2,3 kg. En 2004, la même équipe a étudié la nitazidine (150 à 300 mg/jour) versus placebo chez 28 patients traités par quétiapine sans mesurer d'efficacité de l'adjuvant de ce traitement. Assucao et al (147) n'objective aucune différence significative chez 54 patients traités par olanzapine (5 à 20 mg/j) associée à 600 mg de nitazidine. Dans une étude plus large en double aveugle menée par Cavazzoni et al (148), les résultats n'objectivent aucune différence significative entre les trois groupes (placebo, nitazidine à 150mg par jour, ou nitazidine 300mg par jour) chez 175 patients souffrant de schizophrénie traités par olanzapine, à 4 semaines ou 16 semaines.

La revue de la littérature de Tschoner et al (117), **ne recommande par la nitazidine** comme traitement de choix en adjuvant pharmacologique. La revue de la littérature menée par Faulkner et al (129), retrouve des résultats peu concluants et **ne recommandent pas** non plus ce traitement.

Les résultats de la méta-analyse de Mizuno et al, (149) objective une efficacité sur la perte de poids de 2,03 kg (95% CI -4,53, 0,47) et **recommande les anti-H2 comme un des traitements de seconde intention** en adjuvant pharmacologique. La méta-analyse de Fiedorowicz et al. (150) sur 5 RCTs concernant la nitazidine et la famotidine, objective des résultats en faveur d'une perte de poids de 1,78 kg (95 % CI - 0,5 à 4,06 p=0,13). La méta-analyse menée par Faulkner et al,(151) objective des résultats non significatifs à court terme (n=14, RR 2.40 kg CI -6.1 to 10.9) et moyen terme (n=113, WMD -2.40 CI 95 % -7.8 ; + 3.0) versus placebo. La meta-analyse de Mayaan objective des résultats non significatifs (n = 56, - 3,52 CI 95 % -8,07 ; + 1,03) et **ne recommande pas ce traitement**.

Concernant la tolérance, la littérature rapporte un cas d'hépatite fulminante. (117)

**Au total, la nitazidine ne semble pas être une thérapeutique préventive efficace et recommandée de la prise de poids et du DT2 associée aux AP2.**

## 5 - 2 - La sibutramine

La sibutramine, est un inhibiteur sérotoninergique, noradrénergique et dopaminergique qui était à l'origine un antidépresseur, mais reconnu et commercialisé dans un deuxième temps pour son action bénéfique sur le poids sous le nom de SIBUTRAL®. La sibutramine augmenterait la concentration en dopamine dans la fente synaptique.(152) Les résultats d'une étude menée par Henderson et al en 2005 (153) chez 31 patients traités par olanzapine associé à la sibutramine (15 mg/jour) objectivent à 12 semaines une perte de poids significative versus placebo de 3,8 kg versus 0,8 kg. Malgré des effets secondaires à type d'augmentation de la pression artérielle systolique (3.5 mm Hg), l'apparition d'effets collatéraux anticholinergiques et d'insomnies, il y avait une amélioration significative de l'HbA1c. Une autre étude menée par les mêmes auteurs (154), ne retrouve pas de différence significative à 12 semaines chez 18 patients traités par clozapine associée à de la sibutramine versus placebo (1.9 vs. 0.5 kg).

Celle-ci a été retirée du marché d'abord aux U.S.A, Canada, Europe et Australie sur des preuves montrant une augmentation du risque d'événements cardio-vasculaires, ainsi que des effets secondaires sur la pression artérielle. (155) Les résultats de l'étude SCOUT (Sibutramine Cardiovasculars Outcomes Trials) et leurs analyses, mettent en évidence que la sibutramine n'est plus recommandée en raison de ses effets secondaires et est retirée du marché en France depuis 2010. (156)

La méta-analyse menée par Fiederowicz et al (150) ainsi que celle de Mizuno et al. (149) **ne recommandent pas** ce traitement en thérapie adjuvante.

Malgré une étude prometteuse sur l'efficacité de ce principe actif dans la prévention secondaire du DT2 en diminuant la prise de poids associées aux AP2, la sibutramine a été retirée du marché.

**Au total, cette stratégie thérapeutique n'est donc plus adaptée et ni recommandée.**

### 5 - 3 - Le topiramate

Grâce à son effet antagoniste des récepteurs AMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole) à glutamate, le topiramate (EPITOMAX®) est un agent anticonvulsivant aux propriétés thymorégulatrices.(157) Plusieurs mécanismes d'actions semblent entraîner une perte pondérale par une médiation périphérique : la stimulation de la lipoprotéine lipase et inhibition de l'anhydrase carbonique et la diminution du seuil de satiété. Cet agent semble être une thérapie prometteuse en adjuvant dans la perte de poids et l'amélioration des symptômes psychotiques et anxieux. (158)

Une RCT menée par Nickel et al (159) sur 43 femmes traitées par olanzapine a objectivé une amélioration significative à 10 semaines de la prise de poids pour ceux traités en adjonction par topiramate à la posologie de 250 mg par jour comparé au placebo (- 4.4 kg vs. 1.2 kg). Une autre étude menée par Ko et al (160) objective une perte de poids à 12 semaines de -1.7, -5.4 kg, et -0.3 (respectivement associé à 100 mg par jour, 200mg par jour de topiramate contre placebo) chez 66 patients souffrant de schizophrénie en surcharge pondérale traités par AP2. Une RCT menée par Kim (160) sur 60 patients traités par olanzapine en association à 50 mg par jour de topiramate objective une atténuation significative de la prise de poids qui est de 2,66 kg versus 4,02 kg à 12 semaine. Une RCT menée par Dursun et al (161) ,sur 18 mois, conclue à une perte de 9,4 kg versus 5,5 kg. Dans un rapport de cas, des patients traités par une adjonction de 125 mg par jour de topiramate avec la clozapine présentaient une perte de poids. Une RCT menée par Narula et al (162), sur une population de patients développant un premier épisode psychotique traité par olanzapine, rapportait une action préventive significative à 12 semaines sur la prise pondérale par l'adjuvant de 100 mg par jour de topiramate (perte de 1.3 kg contre une prise de 6.0 kg avec placebo) ainsi qu'une diminution significative de la glycémie à jeun. Dans une RCT menée par Afshar et al (157), les résultats étaient en faveur d'une efficacité sur les symptômes psychotiques (réduction de 20 % de la PANSS), sur la dimension négative et sur la prise pondérale associées aux AP2.

Dans la revue de la littérature de Tschoner et al (117), le topiramate est **recommandé en première intention**. La revue de la littérature de Faulkner et al (151) **recommande le topiramate** à la posologie de 200 mg en première intention.

Dans la méta-analyse de Fiedorowicz sur les 4 RCTs précédentes, les résultats objectivent une perte de poids de 3,95 kg (95 % CI 1,77 à 6,12 p=0,0004) ainsi qu'une amélioration de la PANSS et **recommandent ce traitement en première intention** dans la stratégie d'adjuvant pharmacologique. Dans la méta-analyse de Mizuno, les résultats objectivent une perte de poids significative et **recommandent cette stratégie thérapeutique en deuxième intention**. Dans la méta-analyse de Mayaan, les résultats montrent sur un total de 3 RCT, une réduction pondérale de -2,52 (CI 95 % - 4,87, - 0,16) sur 70 patients et **recommandent ce traitement en deuxième intention par manque d'études**. Dans la méta-analyse de Faulkner, les résultats objectivent une perte de poids significative de -1,36 kg (n=60, CI -2.5 to -0.3) associée à l'utilisation du topiramate et **recommande ce traitement en première intention** à la posologie de 200 mg par jour malgré le manque d'étude.

Les principaux effets secondaires rapportés par les observations cliniques sur le topiramate sont les paresthésies, les céphalées, l'hypersialorrhée, les vertiges, les troubles cognitifs légers et le ralentissement psychomoteur. (163) Dans la littérature, des néphrolithiases ont été rapportées à hauteur de 1,5 %. (117) Cependant, certains cas d'agitation et de comportement d'agressivité ont pu être documentés et les cliniciens doivent rester vigilants sur ces comportements secondaires. (164)

**Au total, le topiramate semble être une thérapeutique intéressante sur la prévention de la prise de pondérale et la perte pondérale associée aux AP2.**

#### 5 - 4 - L'amantadine

L'amantadine (MANTADIX®) est un antagoniste des récepteurs dopaminergiques utilisé pour le traitement des symptômes extrapyramidaux, le parkinsonisme idiopathique et la grippe. L'intérêt pour l'amantadine dans le traitement des effets neuro-endocriniens liés aux neuroleptiques, surtout l'hyperprolactinémie, a débuté un peu avant la réintroduction des AP2 sur le marché français.(165) Ce principe actif semblerait augmenter la concentration de dopamine en exerçant un effet sur l'inhibition de la recapture de la dopamine, de la noradrenaline et l'antagonisme des récepteurs NMDA.(166)(167) L'action dopaminergique de l'amantadine pourrait en théorie déstabiliser la symptomatologie chez un patient souffrant de schizophrénie. Cependant, Deberdt et al (168) ne révèlent pas de détérioration sur la BPRS et Graham et al (166) ne mettent pas en évidence une détérioration de la dimension négative ou positive par l'évaluation de la PANSS versus placebo. L'étude menée par Silver et al (167), en 1996 va également dans ce sens.

Dans la revue de la littérature de Citrome et Vreeland, 2 RCTs ont constatés des résultats positifs sur la perte de poids chez les patients traités par olanzapine. Dans une RCT d'une durée de 12 semaines menée par Graham et al (166), les résultats objectivent une perte pondérale de 0,4 kg et une prise de 4 kg chez 21 patients traités par olanzapine et l'adjuvant d'amantadine à 300 mg par jour versus placebo chez des patients ayant déjà majoré leur poids de 2,3 kg à l'inclusion. Dans une RCT menée par Debert et al (168), une posologie moins importante d'amantadine (en moyenne 236 mg/j) montre une efficacité significative sur la perte de poids chez 125 patients traités par olanzapine avec perte de 0.2 kg versus une prise de 1.3 kg avec placebo à 16 semaines mais non significative à 24 semaines. Un adjuvant d'amantadine à la posologie de 100 à 300 mg par jour pour une durée de 3 à 6 mois montre chez 12 patients traités par olanzapine une perte pondérale de 3,5 kg en moyenne. (169)

Dans la revue de la littérature menée par Tschoner (117), l'amantadine semble induire une perte de poids chez les patients dont l'IMC est > 30 alors qu'elle limite la prise de poids chez les patients dont l'IMC est compris entre 25 et 30, suggérant que celle-ci pourrait être efficace dans l'atténuation de la prise de poids. Dans la revue de la littérature de Faulkner (128), les auteurs rapportent des résultats positifs en faveur de l'amantadine.

Dans la méta-analyse de Mizuno (149), de Maayan et de Fiederowicz, les auteurs retrouvent des résultats positifs mais non significatifs sur la perte de poids chez les patients traités par AP2 (n = 73 ; -2,27 kg CI 95 % -4,77, 0,23) **et ne recommandent pas ce traitement.** Dans la revue de la revue de la littérature de Faulkner (151), les auteurs rapportent une perte de poids significative chez les patients traités par amantadine (n=89, 2 RCTs, WMD -2.30 kg CI -4.2 à -0.4) mais ne peuvent tirer de conclusion devant la faible taille des échantillons.

Les effets secondaires décrits dans la littérature sont l'agitation, les hallucinations visuelles et un rash cutané dans 30 % des cas, associé à une livedo réticulaire. (164)

**Au total, l'amantadine ne semble pas être efficace dans la perte de poids mais davantage dans la stabilisation pondérale. Son action semble aussi très limitée sur la glycémie. De plus il existe un risque d'aggravation du trouble psychotique.**

## 5 - 5 - La reboxetine

La reboxetine (EDRONAX®) est le premier inhibiteur de la recapture de la noradrénaline, qui ait été commercialisé de la classe des antidépresseurs. Il a été commercialisé dans plusieurs pays d'Europe en 1997 mais son autorisation de mise sur le marché a été refusée aux États-Unis en 2001 et n'est pas commercialisée en France. Il n'a pas prouvé son efficacité en cas de dépression sévère. Ils semblent induire une perte de poids par la réduction de l'appétit au travers de l'action hypothalamique et peut-être même en majorant la dépense énergétique.

Dans la revue de la littérature de Citrome et Vreeland (136), une RCT menée par Poyurovsky et al (170) étudie l'efficacité de la réboxétine à la posologie de 4 mg par jour sur 26 patients développant un premier épisode psychotique traités par olanzapine et objective des résultats en faveur d'une diminution de la prise de poids comparé



au placebo (2,5 kg versus 5,5 kg.) La même équipe (171) mène une RCT sur l'efficacité de la réboxétine (4mg par jour) chez 60 patients développant un premier épisode psychotique et traités par 10 mg par jour d'olanzapine. Les résultats rapportent une diminution significative de la prise de poids (+3,31 kg) versus placebo (+4,91 kg). Sur ces deux RCTs, la tolérance de la réboxétine à cette posologie était acceptable.

La méta-analyse de Fiederowicz et al (150) objective des résultats (2 RCTs réboxétine et 1 RCT atomoxétine) significatifs en faveur d'une perte de poids de 1.30 kg (95% C.I. -0.06 à 2.66, p=0.06, I<sup>2</sup>=56%) comparé au placebo. Les auteurs soulignent l'efficacité très limitée sur la prise de poids et les effets iatrogènes cardiovasculaires à type d'hypertension artérielle et d'augmentation de la fréquence cardiaque.

Dans la méta-analyse de Mizuno et al (149), les auteurs **recommandent cette stratégie thérapeutique en deuxième intention**. Dans la méta-analyse de Maayan (172), la réboxétine était associée à une perte de poids significative versus placebo (N = 2, n =70 WMD = -1,90 kg ; CI 95 % - 3,07, - 0,72) et de l'IMC et **recommande ce traitement en seconde intention**.

Les effets secondaires sont l'augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque.

**Au total, bien qu'elle ne soit pas commercialisée en France, la reboxetine semble présenter une efficacité dans la prévention de la prise de poids associée aux AP2 mais davantage d'études sur de plus longues durées sont nécessaires.**

## 5 - 6 - La metformine

Extraite du lilas, la metformine est un antidiabétique oral de première ligne de la classe des biguanides. Ce principe actif est commercialisé au Royaume Uni en 1958, au Canada en 1972 et aux USA par la FDA en 1995 avant d'atteindre le marché français en 1979 sous le nom de GLUCOPHAGE®. C'est l'un des médicaments les plus prescrits aux USA avec environ 37 millions de prescriptions en 2007. Son autorisation de mise sur le marché (AMM) n'est à ce jour réservé que dans le traitement du DT2. Ce principe actif aurait aussi montré son efficacité dans certaines indications du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) dès 1994, car il a été mis en évidence dans 50 à 70% une association avec une insulino-résistance et une hyperinsulinémie. La metformine inhibe la néoglucogénèse hépatique et améliore la sensibilité à l'insuline des muscles squelettiques par l'augmentation de l'adénosine monophosphate kinase. Son principale mode d'action est d'améliorer l'insulino-résistance. Comme certains autres agents antidiabétiques, un effet inattendu de la metformine serait une perte de poids. L'hypothèse que la metformine augmente la sensibilité à l'insuline en augmentant la recapture et l'utilisation périphérique du glucose, participerait à la perte de poids. La dose usuelle d'instauration est généralement de 500 mg, deux fois par jour et qui peut être augmentée de manière hebdomadaire pour atteindre la dose cible et de tolérance acceptables. En général, en dessous de 1500 mg par jour, la posologie ne montre pas de bénéfice chez l'adulte et la posologie maximale recommandée chez l'adulte aux USA est de 2550 mg. Les effets secondaires principaux sont les effets secondaires gastro-intestinaux

à type de nausées, ballonnements, diarrhées et un goût métallique dans la bouche. Une instauration progressive, ou alors la réduction des posologies, permet généralement de diminuer ces effets iatrogènes. L'introduction se fait sous contrôle de la fonction rénale puis d'un contrôle une fois par an chez les patients dont la fonction rénale est normale. Le contrôle de la fonction rénale peut se faire tous les 3 à 6 mois chez les patients insuffisants rénaux (ANSM 2018). De plus, à la différence de certains autres antidiabétiques, la metformine n'est pas associée à des hypoglycémies, ce qui en fait un traitement d'utilisation plus simple pour le non spécialiste. Les contre-indications sont l'insuffisance rénale et les pathologies cardiovasculaires. La grossesse n'est pas une contre-indication. Selon le « Centre de Référence des Agents Tératogènes » (CRAT), l'ensemble des données publiées chez la femme enceinte sont nombreuses et rassurantes. La metformine a été associée avec des cas d'acidose lactique, et doit être utilisée avec précaution chez les patients avec un haut-risque d'hypoxie tissulaire, incluant les dysfonctions cardiorespiratoires, l'insuffisance rénale et les prises massives d'alcool. Pour minorer au maximum les risques d'acidose lactique, un traitement par metformine doit être arrêté lors d'une injection de produit de contraste pour la réalisation d'une imagerie et cela pour une durée de 48h. L'optimisation de la posologie devrait prendre en compte le monitoring du poids, de l'IMC, de la mesure de la glycémie à jeun, de la glycémie post-prandiale ainsi que l'index d'HbA1c tous les 6 à 8 mois de traitement. La metformine ne guérit pas l'insulinorésistance et un retour des anomalies métaboliques après l'arrêt de cet agent est habituellement observable.

La revue de la littérature a été réalisée par Andrad et al en 2016. (173) La metformine est l'agent le plus étudié pour lutter contre l'induction de poids en association aux AP2. La majorité des études rapportent une perte de poids significative en association aux RHD, avec une perte de poids de 3,17 kg (95% CI : 4.44 à 1.90 kg) comparé au placebo associé à une amélioration de l'insulinorésistance. (149)

La revue de la littérature menée par Citrome et Vreeland (136), retrouve 3 RCTs positives et 3 RCTs négatives sur l'efficacité de la metformine en traitement adjuvant dans la prise de poids associée aux AP2. Dans une RCT menée par Baptista et al en 2006 (174), la metformine (850 à 1700 mg par jour) ne semblait pas prévenir de la prise de poids et l'index HOMA-IR de manière significative chez 40 patients traités par olanzapine à la posologie de 10 mg par jour versus placebo sur une durée de 14 semaines. En 2007, les résultats d'une nouvelle RCT multicentrique menée par la même équipe (175) s'intéresse à l'adjonction de metformine (850 à 2250 mg par jour) chez 80 patients prenant l'olanzapine à la posologie de 5 à 20 mg par jour depuis 4 mois versus placebo sur une durée de 12 semaines et objective des résultats non significatifs sur la perte de poids comparé au groupe placebo (1,4kg versus 0,2 kg). Une RCT menée par Wu et al (176), chez 40 patients développant un premier épisode psychotique (FEP) et traité par olanzapine associée à 500 mg par jour de metformine objective des résultats significatif d'une perte de poids à 12 semaines versus placebo (1,9 kg vs 6,87 kg). Une autre RCT menée par les mêmes auteurs (177), objective chez 128 patients traités par AP2 ayant majoré leur poids de 10 %, une diminution significative de l'IMC de 1,2 kg/m<sup>2</sup>, de 3,2kg et de la circonférence abdominale de 1,3 cm comparé au groupe placebo (+ 1,2 kg/m<sup>2</sup>, + 3,1 kg + 2,2 cm de circonférence abdominale). L'association entre les interventions structurées et la metformine objectivait des résultats significatifs une diminution de l'IMC de 1,82 kg/m<sup>2</sup>, de 4,7 kg et de 2,2 cm de la circonférence abdominale comparé au placebo. Une autre RCT menée par Klein et al (178), objective une stabilisation significative du poids à

16 semaines chez 39 patients traités par AP2 ayant majoré leur poids de 10 % dans le groupe traité par metformine (500 à 850 mg par jour) versus placebo (prise de 0,3 kg par semaine). Dans cette revue de la littérature, la metformine est l'agent le plus recommandé en prévention et pour la perte de poids associée aux AP2.

Une méta-analyse menée par Praharaaj et al (179), incluant 12 études objective un effet positif sur la prise de poids avec une perte pondérale de 5.02 kg (95% CI 3.93, 6.10) chez les patients traités par metformine à 12 semaines en adjuvant d'un traitement par olanzapine comparé au placebo.

Dans la revue de la littérature de Tschoner et al (117), la metformine n'est **pas recommandée** par manque de preuve et à cause du risque iatrogène lié à cette prescription, si celle-ci n'est pas monitorée. La revue de la littérature de Faulkner et al (128) rapporte un manque d'études concernant ce traitement et ne le recommande pas non plus.

Devant l'hétérogénéité des données sur la diminution de la prise de poids et de l'insulinorésistance, Ehret et al (180) réalisent en 2010 une méta-analyse sur 6 études, dont les résultats objectivent une réduction du poids significative dans le groupe traité par metformine (3,16 kg ; p=0,0002), l'IMC (1,21 kg/m<sup>2</sup> ; p=0,0001), la circonférence abdominale (1,99 cm ; p=0,005), et l'HOMAR-IR (1,71 ; p = 0,004) comparé au placebo. Cependant la réduction du risque de DT2 n'était pas significative (RR, 0,30 ; p=0,13).

Salpeter et al (181), ont réalisé une méta-analyse sur l'efficacité de la metformine en traitement préventif du DT2 chez les patients à haut risque de développer un DT2. Les auteurs concluent à l'efficacité de la metformine en prévention primaire du DT2 chez les personnes à risque en améliorant le poids, la résistance à l'insuline et en diminuant l'incidence de DT2 de 40 % (odds ratio 0.6; CI, 0.5-0.8) avec une réduction du risque absolu de 6% (CI, 4 -8) pour une durée d'étude de 1,8 années. Knowler et al étudient en 2002, l'efficacité de la metformine en prévention d'un développement d'un DT2 dans une population non diabétique avec une hyperglycémie à jeun et après une HGPO, c'est-à-dire d'une population à haut risque de transition diabétique comme dans la schizophrénie. Sur un total de 3234 sujets, d'une moyenne d'âge de 51 ans, après un suivi moyen de 2,8 ans, l'incidence de DT2 était respectivement 11% dans le groupe placebo, 7% dans le groupe metformine et 4,8% dans le groupe des règles hygiéno-diététiques. L'incidence du DT2 était réduite de 58% (IC 95 : 48% - 66%) dans le groupe « lifestyle » et 31% (IC 95 : 17%-43%) dans le groupe metformine comparé au placebo. (125). A contrario, Levri et al s'intéressent déjà dans une revue systématisée de la littérature à l'efficacité de la metformine sur le surpoids et l'obésité. Parmi les 57 études retrouvées entre 1970 et 2002, ils ne retrouvent pas de preuves justifiant la prescription de metformine chez les individus sans DT2 ou SOPK. (182)

Une méta-analyse de 10 études, réalisées par Mizuno et al (149), sur l'efficacité de la metformine objective une perte de poids de 3.17 kg (95% CI : -4.44 à -1.90 kg) significative comparé au placebo et **recommande cette stratégie thérapeutique en première intention**. La plupart des études se focalisent chez les patients adultes bénéficiant d'un traitement par clozapine ou olanzapine. Une étude négative a été retrouvée chez les adolescents traité par rispéridone. (149)

Dans la méta-analyse de Fiederowic et al (150), sur 7 études d'une durée de 12 à 16 semaines utilisant des posologies moyennes de 750 à 2250 mg par jour de metformine, objectivent une perte pondérale de 2,93 kg ((95% C.I. 0.97 à 4.89,  $p=0.003$ ,  $I^2=91\%$ ) comparé au placebo et **recommandent ce traitement en première intention** dans les stratégies d'adjuvantes médicamenteuse. La metformine était aussi associée à une réduction de la glycémie, de l'HbA1c et de l'insulinorésistance. Cependant, peu d'études se sont intéressées à l'efficacité à long terme sur la réduction pondérale ainsi que les potentiels bénéfiques sur les événements cardio-vasculaires.

Dans la méta-analyse de Mayaan (172), la metformine est associée à la perte de poids significative de 2,94 kg ( $N=7$  ;  $n = 334$  CI 95 % -4,89 ; -0,99) comparée au placebo après une prise de poids associée au AP2 mais n'était pas significative lors de l'initiation de l'AP2. Sont observés, une diminution de l'IMC, de l'insuline ( $N = 4$ ,  $n = 220$ ) (WMD = 7.22 uIU/ml ; CI : -12.55, - 1.89,  $p = 0.008$ ) et de l'HOMA-IR ( $N=1$ ,  $n=29$ , WMD = -2.80 ; CI : -5.19, - 0.41,  $p = 0.02$ ) par rapport au placebo. Malgré les résultats positifs de la metformine, les auteurs **ne recommandent pas** son utilisation en pratique courante devant le faible nombre d'études, et du risque bénéfice-risque.

L'équipe de Siskind et al en 2018 (183), s'intéresse à l'instauration de metformine (environ 2000 mg/j) dès l'introduction de la clozapine chez les patients atteints de schizophrénie. Cette étude randomisée sur 80 patients objective sur 24 semaines des résultats significatifs en faveur de l'utilisation de la metformine avec une réduction de la prise pondérale (-1,4 +/- 3,2 kg) versus placebo (- 0,18 +/- 2,8 kg). Cette stabilité pondérale dans le groupe placebo pourrait s'expliquer par le poids atteint par les thérapeutiques antérieures à la clozapine qui reste un traitement pharmacologique de la schizophrénie résistante.

Dans une revue de la littérature menée par Hasnain et al, la metformine semble être un stratégie thérapeutique intéressante dans la diminution de la prise de poids et la dysrégulation métabolique associée au AP2. Les auteurs proposent des recommandations pouvant faciliter la prise de décision concernant l'instauration de metformine. L'outil proposé au travers du **TABLEAU 5** prend en compte soit l'IMC, la circonférence abdominale, les antécédents de DT2 familial et l'IGT (avant et après l'instauration de l'AP2). Les patients qui obtiennent 4 points pourraient être des candidats à l'instauration de metformine dès l'introduction du traitement par AP2, en fonction de son potentiel métabolique.

**Table II.** A proposed 'point system' for metformin therapy. Patients with a total score of four or more are considered candidates for a trial of metformin. For body mass index (BMI) and waist circumference (WC) values predictive of cardiovascular risk clustering in adolescents, see table III

Features	Points
<b>Baseline features</b>	
Family history of diabetes mellitus or cardiovascular disease	1
Current BMI within normal range (18.5–24.9 kg/m <sup>2</sup> ) but previous history of overweight or obesity	1
Current overweight (BMI 25.0–29.9 kg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	2
Current class I obesity (BMI 30.0–34.9 kg/m <sup>2</sup> ) <u>OR</u> current WC ≥102 cm for men and ≥88 cm for women irrespective of BMI <sup>a,b</sup>	3
Current class II/class III obesity (BMI ≥35 kg/m <sup>2</sup> )	4
Current hyperglycaemia <u>OR</u> impaired glucose tolerance	5
<b>Features developing after initiation of antipsychotic therapy</b>	
Progression from normal BMI at baseline to overweight	2
Progression from normal BMI or overweight at baseline to class I obesity <u>OR</u> an increase in WC to ≥102 cm for men and ≥88 cm for women irrespective of BMI <sup>a,b</sup>	3
Progression from normal BMI or overweight at baseline to class II/class III obesity	4
New-onset hyperglycaemia <u>OR</u> impaired glucose tolerance	5
a Suggested BMI values for Asians are: overweight ≥23.0 to 24.9, obesity ≥25.0; and for WC are: >90 cm for men and >80 cm for women. <sup>[70]</sup>	
b International Diabetes Federation (IDF) <sup>[71]</sup> defines central obesity for European male individuals as WC ≥94 cm and ≥80 cm for female individuals.	

**TABLEAU 5 - Recommandations sur l'adjonction de metformine à l'introduction ou après introduction d'un traitement par AP2 si le score > ou = à 4, Hasnain et al. (184)**

**Au total, la metformine est une stratégie thérapeutique éprouvée dont la prescription devrait davantage être envisagée par les psychiatres. La littérature rapporte des preuves sur son efficacité comme thérapie adjuvante dans le traitement et la prévention de la prise de poids dès l'initiation d'un traitement par olanzapine ou clozapine. Chez les patients ayant pris du poids avec un AP2, la metformine est associée à une stabilisation de l'HOMA-IR et d'une diminution de l'incidence du DT2. En revanche, l'association avec une diminution de l'HbA1c n'est pas retrouvée dans la littérature. Bien qu'il soit clairement établi que la prescription de metformine est une indication en prévention secondaire, son utilisation en prévention primaire du DT2 reste encore floue. La metformine n'est à ce jour approuvée par aucune autorité de santé dans le traitement de l'insulino-résistance ou le surpoids.**

## 5 - 7 - L'aripiprazole

L'aripiprazole (ABILIFY®) géré par deux laboratoires, développé par Otsuka Pharmaceutical (OP) et commercialisé par Bristol-Myers Squibb (BMS), est le plus récent des AP2 sur le marché français. L'aripiprazole exerce une action

antagoniste dopaminergique sur la voie mésolimbique mais aussi une activité agoniste partielle sur la voie mésocorticale. Par ailleurs, il exerce une forte activité antagoniste sur le récepteur 5-HT<sub>2A</sub>, et de la même manière que la ziprazidone, une activité antagoniste sur le récepteur 5-HT<sub>1A</sub>. A la différence des autres AP<sub>2</sub>, l'aripiprazole possède une plus faible affinité pour les récepteurs alpha-1 adrénergiques, histaminergiques (H<sub>1</sub>) et muscariniques (M<sub>1</sub>). Les effets secondaires, les plus retrouvés, (sommolence, nausée et dyspepsie) disparaissent en moyenne une semaine après son introduction ainsi que l'insomnie, l'anxiété, les céphalées et l'agitation.(185) Les effets secondaires à type d'akathisie (dans 30 % des cas), s'atténuent dans la majorité des cas dans les 15 jours ou par la majoration des posologies.(186) On retrouve dans la littérature, une RCT concernant l'adjonction d'aripiprazole en bithérapie après instauration d'un AP<sub>2</sub> à haut risque métabolique. L'association d'aripiprazole de 5 à 15 mg par jour associé à une dose stable de clozapine sur une durée de 16 semaines, permet une perte de poids plus importante de -2.53 kg en comparaison à la clozapine associée à un placebo -0.38 kg (p<0.001) sans altérer l'efficacité antipsychotique.(187) L'équipe d'Henderson et al (188) s'intéresse à l'association de 15 mg par jour d'aripiprazole en bithérapie chez des patients en surpoids ou obèses souffrant de schizophrénie et traités par olanzapine. Dans cette étude de 10 semaines, durant les 4 semaines de traitement par aripiprazole, une diminution significative était rapportée pour le poids (p=0,003), l'IMC (p=0,004) comparé aux placebo (olanzapine associée au placebo). Les résultats sur la glycémie à jeun, l'HOMA-IR et l'HbA<sub>1c</sub> n'étaient pas significatifs. Dans ces études, l'adjonction d'aripiprazole semble bien tolérée et montre une amélioration significative de la prise de poids des patients traités par clozapine et olanzapine.

La méta-analyse de Mizuno et al, les résultats des trois études rapportent une efficacité sur la perte de poids de l'adjonction d'aripiprazole en association à un AP<sub>2</sub> de -2.13 kg (95% CI : -2.87 to -1.39 kg) comparé au placebo. Ces auteurs recommandent ce traitement en seconde intention dans les stratégies d'adjuvant pharmacologique.

Les autres revues de la littérature et méta-analyse ne s'intéressent pas à cette molécule comme thérapie adjuvante.

**Au total, l'adjonction d'aripiprazole pour la diminution de la prise pondérale semble être efficace surtout en association à l'olanzapine et à la clozapine.**

## 5 - 8 - L'orlistat

L'orlistat (ALLI® OU XENICAL®) est un inhibiteur puissant, spécifique et d'action prolongée des lipases gastriques et pancréatiques agissant dans la lumière de l'estomac et de l'intestin grêle. L'enzyme inactivée ne peut donc plus hydrolyser les tryglycérides d'origines alimentaires en acides gras libres et monoglycérides absorbables et réduit l'absorption intestinale de 30 %.

En 2001, Dinan et al (189) communiquent deux rapports de cas efficaces sur cette stratégie thérapeutique. Dans une RCT (XENICAL) (190) menée en 2004 sur une durée de 4 ans, Torgeson et al s'intéressent à l'adjonction d'orlistat (120 mg trois fois par jour) en plus des RDH dans la prévention du DT2 chez 3305 patients obèses ou avec un IGT en population générale. L'incidence cumulée de DT2 à la fin de l'étude était de 9.0% pour le placebo contre 6.2% pour l'orlistat, correspondant à une réduction de risque de 37.3% ( $p=0.0032$ ) et était uniquement observée dans le groupe avec un IGT. Une perte de poids significative a été objectivée à 4 ans dans le bras traité par orlistat soit 5.8 vs. 3.0 kg avec placebo ( $p=0.001$ ). Dans une autre RCT, Joffe et al (191) ont observé chez 62 patients en surpoids ou obèses traités par olanzapine ou clozapine, une perte de poids de plus de 5% du poids chez 16% des patients traités par adjonction d'orlistat en comparaison à 6% par placebo, mais ces résultats ne sont pas significatifs. Dans la revue de la littérature menée par Tschoner (117), trois études sur de faibles populations s'intéressent à ce traitement. Une RCT sur 8 patients rapporte une perte de poids (120 mg trois fois par jour) de 6,1 % à 8 semaines chez 8 patients traités par AP2. La tolérance du traitement semble correcte malgré des effets secondaires fréquemment rapportés à type d'événements gastro-intestinaux (flatulences, les diarrhées et la stéatorrhée), si trop d'acide gras sont consommés, à l'initiation du traitement. Une réévaluation du rapport bénéfice-risque est en cours depuis 2011 par la pharmacovigilance devant des cas d'hépatites graves.

**Au total, l'orlistat semble être une thérapeutique adjuvante qui pourrait être intéressante en prévention du DT2 mais davantage d'études longitudinales sont nécessaires.**

#### 5 - 9 - L'acarbose

L'acarbose (GLUCOR®) est aussi une thérapeutique pharmacologique adjuvante intéressante en prévention du DT2 chez les patients souffrant de schizophrénie, traités par des AP2 à haut potentiel métabolique. En population générale, l'étude ACE (Acarbose Cardiovascular Evaluation) (192), parue dans *The Lancet* en 2017, évalue l' $\alpha$ -glucosidase inhibiteur acarbose (50 mg trois fois par jour) versus placebo, sur les événements cardiovasculaires et chez les patients souffrant de maladie cardiovasculaire et d'intolérance au glucose dans une population de patients d'ethnie chinoise. L'acarbose n'objective pas de diminution du risque d'événements cardiovasculaires graves mais semble diminuer l'incidence du DT2. Dans une RCT multicentrique, menée par Chiasson et al en 2002 (193), sur une population de 714 patients présentant une IGT, traité par 100 mg d'ascarbose trois fois par jour, un total de 221 patients soit 32 % des patients ont développé un DT2 contre 285 soit 42% des patients avec placebo ([95% CI 0.63-0.90];  $p=0.0015$ ). De plus, l'acarbose augmentait significativement la normalisation de l'altération de la tolérance au glucose ( $p<0.0001$ ). Les effets secondaires principalement retrouvés étaient la diarrhée et les flatulences.

**Au total, l'acarbose semble constituer un traitement adjuvant intéressant en association aux RDH dans la prévention du DT2 chez les patients présentant une IGT. Cependant, à notre connaissance aucune étude ne s'est intéressée à ce jour à son efficacité en association aux AP2.**

## 5 - 10 - Le Glucagon Like Peptide 1 (GLP-1)

Le glucagon like peptide (VICTOZA®: 0.6 à 1.8 mg/jour) est prescrit dans le DT2 et disponible pour le traitement de l'excès de poids (SAXENDA®: 3mg/jour) depuis son approbation par la FDA dans cette indication depuis décembre 2014. Les posologies utilisées dans le DT2 permettent le contrôle de la glycémie par la régulation de la sécrétion de l'insuline et du glucagon alors que les posologies dans la perte de poids semblent associées à la réduction de l'appétit. La GLP-1 est un peptide endogène sécrété par *les cellules L entéro-endocriniennes* de la muqueuse gastrique (194). Encore non élucidée, une hypothèse évoque la limitation des effets secondaires métaboliques de la clozapine – qui a la plus haute affinité envers le récepteur muscarinique (195) - par la sécrétion de GLP-1 au travers de l'antagonisme des récepteurs muscariniques M1 et M2. La GLP-1 est essentielle pour la normalisation glycémique, et contribue à l'augmentation de la sécrétion d'insuline en réponse à la prise alimentaire et la perte de poids, tant dans une modélisation chez l'animale que chez l'homme. (196) (197) En comparaison avec les gliptines, les agonistes récepteurs GLP-1 semblent permettre un contrôle du poids et de la glycémie, supérieur aux gliptines. (198)

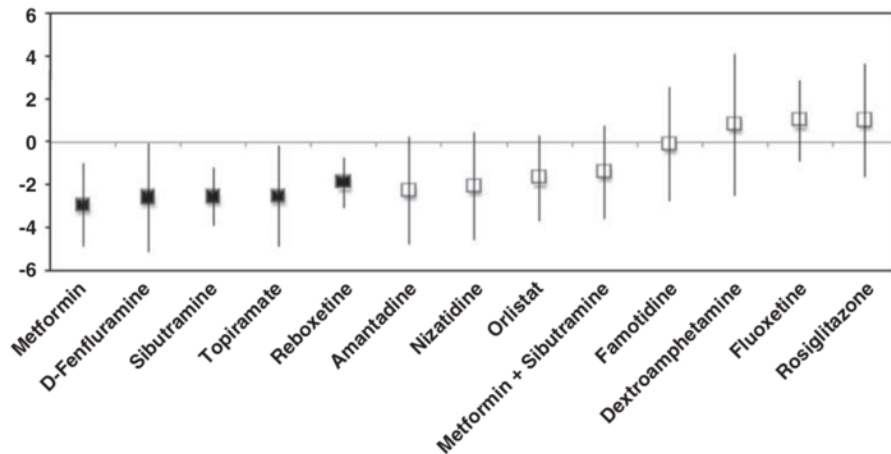
Une étude réalisée par Brend et al (199) sur des rongeurs traités par un posologie stable de clozapine sur une durée de 4 mois objective des résultats en faveur d'une diminution histologique de l'apoptose induit par la clozapine sur les cellules bêta des îlots de Langherans. Sur le plan de la tolérance, des troubles gastro-intestinaux sont retrouvés dans 20% des cas, incluant nausée et vomissement, qui semblent spontanément résolutifs dans la majorité des cas à 4 à 8 semaines. (1) Concernant l'hypothèse d'une majoration du risque de pancréatite, les résultats d'une méta-analyse menée par Monami en 2014 (201) ne retrouvent pas de différence entre la GLP-1RA et le groupe contrôle. (MH-OR : 1.01[0.37 ; 2.76] ; p = 0.99)

**Au total, les données actuelles montrent les bénéfices de la GLP-1RA chez les rats traités par AP2. Ainsi la GLP1-RA semble être une thérapeutique intéressante pour diminuer les risques d'obésité et de DT2 surtout liée à la clozapine.(83) Les pistes restent cependant à explorer par des RCTs concernant cette stratégie thérapeutique.**

**Pour résumer, les preuves actuelles dans la littérature soutiennent que l'adjonction de topiramate et la metformine sont les deux traitements adjuvants pouvant être proposés avec un niveau de preuve suffisant. L'aripiprazole est aussi une stratégie efficace en association avec l'olanzapine et la clozapine.** On peut rajouter suite à nos recherches, un intérêt particulier dans l'ordre pour l'adjonction de l'orlistat, de la GLP-1 mais dont davantage d'études sont nécessaires chez les patients traités par AP2. L'acarbose a montré une efficacité dans la prévention du DT2 dans les populations atteintes d'IGT. Des pistes de recherches semblent aussi intéressantes concernant le rimonabant et un antagoniste sélectif des récepteurs cannabinoïdes CB1.

Le **FIGURE 8** issu de la méta-analyse de Mayaan, résume l'efficacité sur l'évolution pondérale des différents traitements spécifiques étudiés versus placebo. (172) Le **TABLEAU 7** synthétise les recommandations de la WFSBP (*World Federation of Societies of Biological Psychiatry*). (203)





**Figure 3** WMD with 95% confidence interval of weight change in kilograms between pharmacologic treatment and placebo. Shaded boxes indicate agents that separated from placebo.

**FIGURE 8 –**Différence pondérale entre les traitements spécifiques adjuvants versus placebo, associés aux AP2, Mayaan et al (173)

Recommendation Table II. Recommendations for the psychosocial and pharmacological intervention to reduce weight gain and other metabolic side effects associated with antipsychotic treatment.

Intervention/Drug	Category of evidence <sup>a</sup>	Recommendation <sup>b</sup>
Psychosocial intervention	C	4 <sup>1</sup>
Switch to aripiprazole	A	2 <sup>2</sup>
Switch to ziprasidone	B	3 <sup>2</sup>
Amantadine	C	4
H2-receptor antagonists	C	4
Metformin	D	5
Modafinil	F	—
Orlistat	F	—
Rosiglitazone	F	—
Rosiglitazone + clozapine	C	4
Sibutramine	F	—
Sibutramine + olanzapine	C	4
Topiramate	C	4
Topiramate + olanzapine	B	3

<sup>a</sup>Category of evidence: Category of evidence where A = full evidence from controlled studies (see Table I).

<sup>b</sup>Safety rating = recommendation grade derived from categories of evidence and additional aspects of safety, tolerability, and interaction potential.

<sup>1</sup>Due to the lacking studies the category of evidence for psychosocial interventions is only C, however, they should be recommended due to their good tolerability.

<sup>2</sup>Switching antipsychotics carry the risk of symptom worsening and psychotic relapse. Please see main text for specific switching strategies.

**TABLEAU 7 -** Recommandations actuelle de la WFSBP des interventions non pharmacologiques et pharmacologiques de réduction de la prise pondérale associées aux AP2, Hasan et al. 2013 (202)

## Discussion

Ce travail de thèse a pour premier objectif d'explorer les liens entre la prescription d'AP2 et le risque de DT2 chez les patients souffrant de schizophrénie. De cette synthèse de la littérature, plusieurs résultats sont à retenir : (i) **Les AP2 constituent une classe thérapeutique hétérogène. Le risque de DT2 est plus important, par ordre de fréquence, pour la clozapine, l'olanzapine, la quétiapine puis la rispéridone.** Dans les études avec un niveau de preuves élevées, selon les recommandations de l'HAS, la clozapine et l'olanzapine sont associées à un risque élevé de prise de poids, d'adiposité et d'insulinorésistance. La quétiapine, la rispéridone et l'amisulpride sont associés quant à eux à un risque faible à modéré. C'est l'aripiprazole le seul AP2 qui présente un risque minimal. La clozapine et l'olanzapine sont les deux AP2 les plus à risque pour le DT2. Ce risque est précoce dès 3 mois après l'instauration. Peu d'études concernant l'amisulpride évaluent le risque de prise de poids et de dysrégulation glucidique. Cette molécule est accessible en France depuis 1988, et bien qu'elle soit disponible depuis 1997 dans d'autres pays d'Europe, elle reste indisponible aux États-Unis, ce qui a probablement limité le nombre d'études. (ii) **Plusieurs hypothèses physiopathologiques rendent compte du lien entre les AP2 et le DT2. Il existe un mécanisme indirect avec la prise pondérale (par l'intermédiaire de l'antagonisme anticholinergique muscarinique de type 1, histaminergique de type 1 et AMP-Kinase, la leptine et l'antagonisme sérotoninergique de type 5HT2A et 5HT2C) et une action directe sur l'insulinosécrétion.** Cette action directe semble en lien avec les 25 % de DT2 sans prise de poids, des cas de décompensation acidocétosique et des pancréatites aiguës à l'instauration de l'AP2. Une augmentation de la sensibilité insulinaire, une augmentation de la production hépatique de glucose et un dysfonctionnement des cellules pancréatiques sont associés à la prescription d'olanzapine et de clozapine. La prise de poids associée aux AP2 débute généralement dès l'instauration de l'AP2 tandis que l'hyperglycémie survient le plus fréquemment dans les 3 mois après le début du traitement. **La variation de dosage ne semble pas avoir d'impact significatif sur la prise de poids associée aux AP2** alors que le risque d'aggravation ou de rechute du trouble psychotique lors des variations posologiques n'est pas négligeable. Le faible nombre d'études aux résultats contradictoires, principalement des études concernant les variations posologiques de l'olanzapine rend toute conclusion définitive difficile. Aussi, l'obésité par l'augmentation de l'IMC et la sensation subjective de détresse liées à la prise de poids sont des facteurs de mauvaise observance médicamenteuse. Les patients avec un score d'IMC élevé sont deux fois plus à risque de mauvaise observance médicamenteuse.

Le deuxième objectif est d'étudier les stratégies thérapeutiques non pharmacologiques et pharmacologiques préventives et curatives du DT2 chez les patients souffrant de schizophrénie, traités par un AP2. **Le choix de la thérapeutique par AP2 est primordial. C'est le bilan préthérapeutique prenant en compte les comorbidités métaboliques, les antécédents personnels et familiaux de DT2, le surpoids et l'obésité, le risque cardiovasculaire qui permet d'établir les facteurs de risque métabolique et de guider le choix thérapeutique (pharmacologique et non pharmacologique).** L'histoire pondérale de la vie du patient et sa pratique d'une activité physique, sa fréquence et son intensité sont aussi des éléments à rechercher à l'interrogatoire comme l'évaluation des

co-prescriptions et des consommations de toxiques. Le choix de l'AP2 chez les patients avec un risque élevé de prise pondérale ou de DT2 pourrait être réalisé par la proposition du diagramme (**FIGURE 5 à la page 32**). Nous pouvons cependant rappeler les limites statistiques de la méta-analyse évaluant l'efficacité des différents AP2 (BPRS et la PANSS). Concernant la clozapine, celle-ci étant réservée aux patients souffrant de schizophrénie résistante, elle n'est pas un traitement de première intention et son utilisation succède généralement à une évaluation sur les bénéfices sur le plan psychiatrique malgré l'évaluation du risque métabolique après échec d'autres AP2. Les résultats vont dans le sens d'éviter l'instauration d'un traitement par olanzapine en première intention chez les patients à haut risque métabolique ainsi que pour les patients jeunes avec un diagnostic de premier épisode psychotique et avec des facteurs de risque de prise de poids. Une autre question pourrait aussi être l'utilisation d'un AP1, en remplacement d'un AP2 qui semble moins à risque sur le plan métabolique, mais les résultats manquent du fait que moins d'études ont été réalisées sur ce sujet. Bien que les AP1 ne soient pas recommandés en première intention dans la schizophrénie, la place de cette classe pharmacologique pourrait éventuellement se repositionner chez les patients souffrant de DT2 ou à haut risque de DT2.

En prévention primaire, la proposition de synthèse des recommandations internationales sur la surveillance métabolique associée aux AP2 (**TABLEAU 4 page 34**) permet de guider le prescripteur sur les surveillances cliniques et paracliniques. Le développement d'une IGT ou une IFT impose une intensification des surveillances. L'insuline plasmatique à jeun peut aussi être dosée afin de calculer l'HOMA-IR laissé à l'appréciation du clinicien. La mise en place de RHD doit être systématique lors de la prescription d'un AP2 et cela, d'autant plus que l'AP2 prescrit est à haut risque métabolique : clozapine, olanzapine ou risque intermédiaire quétiapine. Les RDH comprennent une éducation sur l'alimentation (sans régime restrictif ou hypoglycémique), l'activité physique, les rythmes veille-sommeil et les consommations de toxiques (surtout la prise en charge du tabac qui est un facteur d'insulinorésistance par l'évaluation par l'HSI et le test de Fagerstrom). La prise en charge médicamenteuse de l'hyposialorrhée est aussi un point important car la prise de boisson sucrée est une stratégie souvent adoptée par le patient pour diminuer cette sensation.

Si le clinicien procède à l'introduction d'olanzapine ou de clozapine, chez des patients à haut risque d'évolution vers un DT2, si une prise de poids rapide de plus de 7 % après l'introduction est mesurable ou si l'IMC chez un patient est supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup> avant la mise en place du traitement, l'indication d'une intervention structurée pour une durée de 6 mois est recommandée. Les programmes cognitivo-comportementaux structurés comportent par exemple une session de groupe d'une heure d'éducation sur l'activité et l'alimentation par semaine sur une durée de 16 semaines ou bien six sessions individuelles d'éducation nutritionnelles sur une durée de trois mois. Un autre programme structuré est celui de la DPP comportant 16 sessions avec un objectif de perte de 7 % du poids de base et une diminution de 700 calories par semaine. Les limites de l'ensemble de ces études sont leur ciblage sur la réduction pondérale ou la prévention de la prise de poids après l'instauration d'un AP2 et peu de focalisation sur la réduction du risque de DT2 chez les patients traités par AP2. Dans les programmes diététiques supervisés, les régimes « Weight Watchers », « Healthy Leaving » et programmes diététiques structurés tel que le « Team Solutions and Solutions for Wellness® » montrent une efficacité robuste. Au-delà de la prise en charge pharmacologique

endocrinologique du DT2 selon une dynamique multidisciplinaire, l'obtention d'une rémission du DT2 semble possible par une prise en charge intensive ciblée sur le poids avec une adaptation de l'alimentation et un accompagnement rapproché.

**Le changement pharmacologique** - après évaluation de la possibilité d'un switch - montre des résultats efficaces sur la perte de poids pour l'aripiprazole en traitement cible. La rispéridone et l'amisulpride seraient aussi deux traitements de choix comme traitement cible d'un switch. Les limites sont des résultats en faveur d'une perte de poids et peu d'études positives confirment la diminution de l'IFG ou la réduction du risque de DT2).

**En cas d'inefficacité du switch ou d'impossibilité** au vu d'un rapport bénéfice-risque défavorable, la mise en place d'une thérapeutique spécifique est recommandée avec pour objectif une perte pondérale initiale de 5 à 10 % en 3 à 6 mois. Parmi les thérapeutiques spécifiques comme la nitazidine, l'amantadine, la sibutramine, la reboxetine, l'orlistat, les GLP-1, l'acarbose, ce sont la metformine et le topiramate, qui semblent les plus efficaces. Le topiramate est recommandé par la WSBP sur la perte de poids et la dimension anxieuse en association avec l'olanzapine. La metformine est recommandée sur la diminution de la prise pondérale, de l'IMC, de la circonférence abdominale et de l'HOMA-IR. Certaines études rapportent une prévention de la prise de poids par la metformine dès l'introduction de l'AP2, en association avec l'olanzapine et la clozapine. Les études concernant la metformine rapportent aussi une action préventive chez les patients à haut risque de DT2. On peut noter de nombreuses études qui sont réalisées chez des patients traités par olanzapine et clozapine mais aussi l'absence de paramètres spécifiques du DT2 mesurés tels que la glycémie ou d'HbA1c comme objectif primaire dans beaucoup d'études. L'adjonction d'aripiprazole semble aussi être un traitement efficace en bithérapie dans la perte de poids ou la prévention de la prise de poids en association avec l'olanzapine ou la clozapine. Sa faible action antagoniste histaminergique et son agonisme 5-HT<sub>2C</sub> permettrait de diminuer la posologie de l'AP2 principal instauré afin d'obtenir une posologie efficace plus faible sur la symptomatologie psychotique. Les adjuvants thérapeutiques actuellement retrouvés dans la littérature concernant la perte de poids associée aux AP2 semble être efficace après un échec des RHD, interventions structurées et l'impossibilité d'un switch ou son inefficacité. Cependant, la mise en place d'un traitement adjonctif en immédiat après l'instauration d'un AP2 chez les patients à haut risque de DT2 n'est pas validée de façon robuste dans la littérature.

**Bilan préthérapeutique et aide à la décision (De Nayer et al):**

- Histoire familial de DT2, de surpoids ou d'obésité
- Histoire activité physique
- Comportements alimentaires et nutritionnels
- Co-médication
- Comorbidité addictologique ( tabac, alcool, cannabis)
- Facteurs de risque cardiovasculaires (HTA, tabac, obésité, dyslipidémie, histoire familiale)
- Glycémie à jeun, HbA1c, circonférence abdominale, poids, IMC
- +/- Dosage insuline plasmatique (Calcul HOMA-IR)

**Facteur de risque de prise de poids (De Hert et al) :**

- Jeune âge
- IMC initial bas
- Histoire d'obésité familiale ou personnelle
- Femmes
- Co-médication / diagnostic de trouble schizo-affectif
- Premier Episode Psychoique (FEP)

**Calcul du score FINDRISC (risque de DT2 dans les 10 ans) :**

- Age (0 à 4)
- Tour de taille Homme et Femme (0 à 4)
- Activité physique 30 minutes par jour (0 à 2)
- Antéc de traitement anti-HTA (0 ou 2)
- Antéc familial de DT2 (1er, 2ème et 3ème degré) (0 ou 3)
- IMC (0 à 3)
- Légumes vert dans alimentation (0 à 2)
- Antécédent d'hyperglycémie modérée à jeun (IFG) (0 à 5)

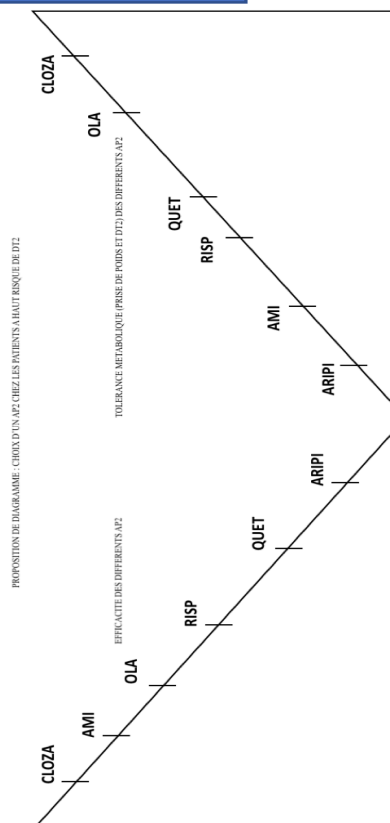
Si plusieurs facteurs = risque de prise de poids sous AP2

Si score supérieur à 15 ou 20 = risque élevé ou très élevé d'évolution vers un DT2

Choix de l'AP2 adapté chez les patients à haut risque métabolique

**1ère intention :** aripiprazole ou risperidone ou amisulpride  
**2ème intention :** olanzapine ou quetiapine  
**3ème intention :** clozapine

CLOZA : Clozapine / AMI : Amisulpride / OLA : Olanzapine / RISP : Risperidone / QUET : Quetiapine / ARIPI : Aripiprazole



Lindstrom et al, 2003  
 De Nayer et al, 2007  
 De Hert et al, 2009  
 Leucht et al, 2013

*1 - Calcul du risque de prise de poids et de DT2 pour une aide aux choix de l'instauration d'un AP2 chez les patients à haut risque métabolique*

**Proposition de synthèse des recommandations de monitoring**

	T0	M1	M3	/3 mois	/ 6 mois ou par an	/ semaine si hospitalisé
IMC/Poids	X	X	X	X	X	X
Circonférence abdominale	X				X	X
Glycémie à jeun	X	X	X		X	
HbA1c	X		X		X	

Prévention primaire si AP2 efficace (indépendamment du risque métabolique individuel) :

+/- Dosage insuline plasmatique à jeun pour calcul de l'HOMA-IR

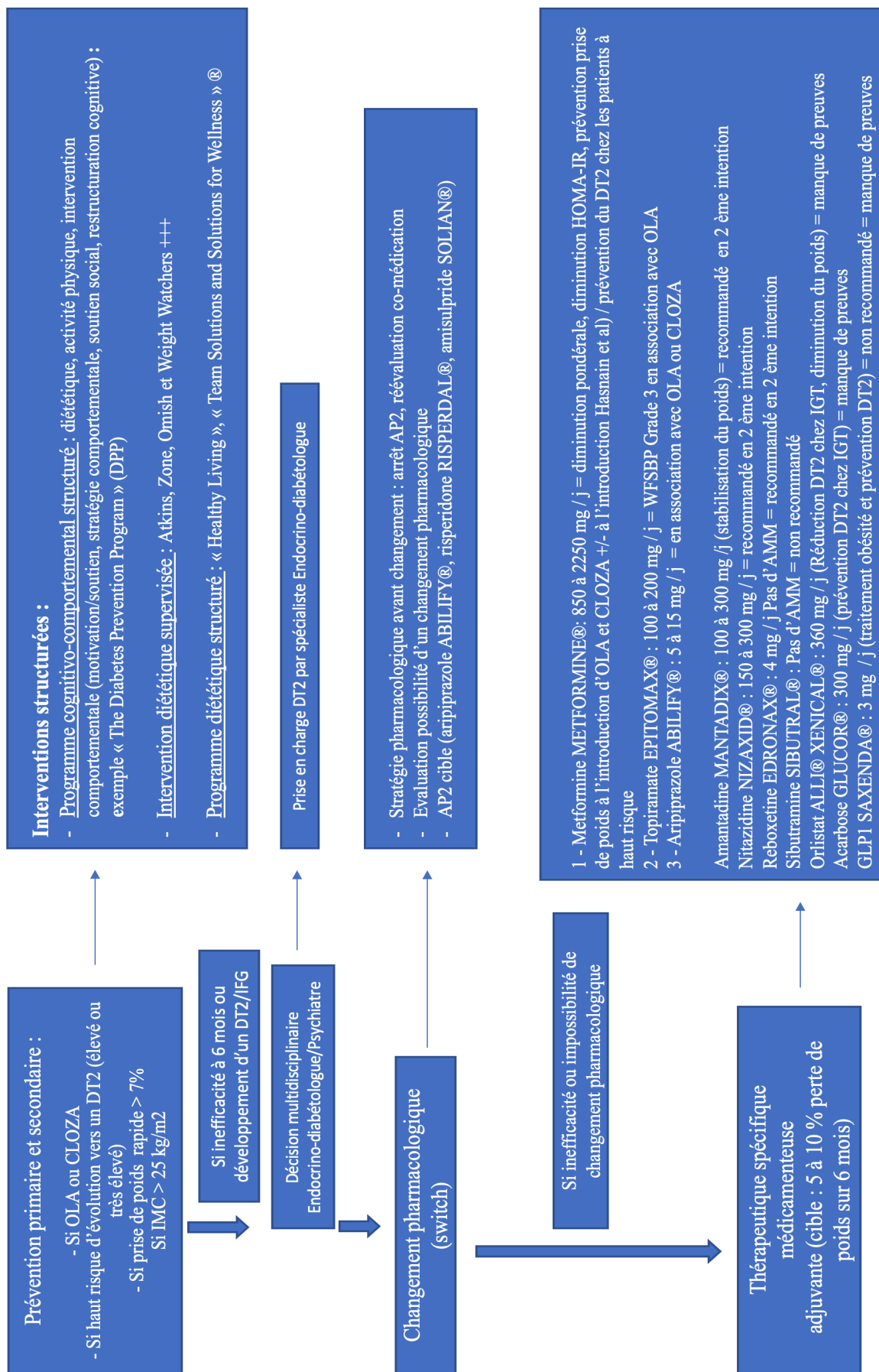
**RHD individualisées :**

- Education thérapeutique activité physique
- Education thérapeutique nutritionnelle
- Education thérapeutique rythme de vie - cycle Veille-Sommeil
- Accompagnement au sevrage de toxiques
- +/- Intervention diététique 1h/15 jours, supervision physique et facilité d'accès
- Traitement de l'hyposialorrhée (Artisial®, Aequasyl®, Sulfarlem®, stimulation mécanique)

AFFSAPS, 2010  
 ADA, APA, 2004  
 MSCPS, 2002  
 De Nayer, 2005  
 NICE, guideline CG155 1.3.16

2 - Prévention non pharmacologique primaire des patients traités par AP2

Proposition de synthèse des recommandations à partir du TABLEAU 4 / Exemple de DPP : ANNEXE 12 / Haut risque d'évolution vers un DT2 : se référer au diagramme page 60  
 Si prise de poids > 7 % du poids de base : glycémie à jeun



3 - Prévention pharmacologique primaire et secondaire des patients à haut risque métabolique ou présentant une prise de poids et traités par AP2

## Conclusion

Ce travail est une synthèse de la littérature concernant la prévention et la prise en charge du diabète de type 2 chez les patients souffrant de schizophrénie et traités par antipsychotiques de seconde génération. Indépendamment du traitement, la schizophrénie est une maladie qui constitue à elle seule un risque de survenue de DT2. Les données issues de cette synthèse de la littérature confirment des données robustes concernant les liens entre AP2 et DT2. Ces résultats doivent conduire tout médecin prescripteur d'un antipsychotique de seconde génération à une évaluation pré-térapeuthique et une surveillance régulière des risques iatrogènes de ces traitements. Le premier objectif permet d'établir la non-équivalence des AP2 dans leur association au risque métabolique. L'évaluation des facteurs de risque métabolique afin de déterminer le risque de transition vers un DT2 ou vers une prise de poids (adiposité), facteur majeur de l'insulino-résistance, devrait être une conduite indispensable et préalable au choix de la prescription d'un AP2. Le deuxième objectif permet d'établir les stratégies non pharmacologiques et pharmacologiques chez les patients à haut risque métabolique. Les RHD sont essentielles, ainsi qu'une surveillance clinique et paraclinique rigoureuse indépendamment de l'AP2 sélectionné. Les patients à haut risque d'évolution vers un DT2, nécessitent une prise en charge par des interventions cognitivo-comportementales et diététiques structurées. En cas d'échec de celles-ci et en cas d'impossibilité de changement pharmacologique vers un traitement moins à risque sur le plan métabolique, la mise en place d'un traitement médicamenteux adjuvant tels que la metformine, le topiramate, et l'aripiprazole sont indiqués. Ce travail de thèse permet d'aboutir sur la proposition des diagrammes présentés dans la discussion. Des recommandations existent, qui doivent guider le clinicien vers une prise en charge individualisée efficace et minimisant les risques.



## Bibliographie

1. Parks J, Svendsen D, Singer P, Foti M. Morbidity and mortality in people with serious mental illness. National Association of State Mental Health Program Directors (NASMHPD) Medical Directors Council, (accessed Sept 1, 2008).
2. Colton CW, Manderscheid RW. Congruencies in increased mortality rates, years of potential life lost, and causes of death among public mental health clients in eight states. *Prev Chronic Dis.* avr 2006;3(2):A42.
3. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet Lond Engl.* 22 août 2009;374(9690):620-7.
4. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs.* 2005;19 Suppl 1:1-93.
5. Allison DB, Mackell JA, McDonnell DD. The impact of weight gain on quality of life among persons with schizophrenia. *Psychiatr Serv Wash DC.* avr 2003;54(4):565-7.
6. Weiden PJ, Mackell JA, McDonnell DD. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. *Schizophr Res.* 1 janv 2004;66(1):51-7.
7. Llorca P.M: La schizophrénie. Encyclopédie Orphanet, janvier 2004.
8. Russell AT. The clinical presentation of childhood-onset schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1994;20(4):631-46.
9. Présentation Psychose Emergente, congrès SIP, Pr Cohen D.
10. Brown S, Kim M, Mitchell C, Inskip H. Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* févr 2010;196(2):116-21.
11. Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* sept 2000;177:212-7.
12. Osby U, Correia N, Brandt L, Ekbohm A, Sparén P. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophr Res.* 29 sept 2000;45(1-2):21-8.
13. Lawrence D, Hancock KJ, Kisely S. The gap in life expectancy from preventable physical illness in psychiatric patients in Western Australia: retrospective analysis of population based registers. *BMJ.* 21 mai 2013;346:f2539.
14. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry.* oct 2007;64(10):1123-31.
15. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (« Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders »), publié par l'American Psychiatric Association en 2013.
16. Keshavan MS, Morris DW, Sweeney JA, Pearlson G, Thaker G, Seidman LJ, et al. A dimensional approach to the psychosis spectrum between bipolar disorder and schizophrenia: the Schizo-Bipolar Scale. *Schizophr Res.* déc 2011;133(1-3):250-4.
17. "Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques " ENTRED, 2007, InVS.
18. Institut national de la santé et de la recherche médicale, Kantar Health, Roche. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. *ObEpi 2012.* Neuilly-sur-Seine: Roche; 2012.
19. Institut de veille sanitaire, Ricci P, Blotière PO, Simon D, Tuppin P, Ricordeau P, et al. Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France ? *BEH 2010;*(42-43):425-32.
20. Lindström J, Tuomilehto J. The diabetes risk score. A practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003;26(3):725-31.
21. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KGMM. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* sept 2002;19(9):708-23.
22. Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 23 nov 2016;355:i5953.
23. Ward M, Druss B. The epidemiology of diabetes in psychotic disorders. *Lancet Psychiatry.* mai 2015;2(5):431-51.
24. Lamberti JS, Crilly JF, Maharaj K, Olson D, Wiener K, Dvorin S, et al. Prevalence of diabetes mellitus among outpatients with severe mental disorders receiving atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry.* mai 2004;65(5):702-6.
25. Susce MT, Villanueva N, Diaz FJ, de Leon J. Obesity and associated complications in patients with severe mental illnesses: a cross-sectional survey. *J Clin Psychiatry.* févr 2005;66(2):167-73.
26. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 22 sept 2005;353(12):1209-23.

27. Reist C, Mintz J, Albers LJ, Jamal MM, Szabo S, Ozdemir V. Second-generation antipsychotic exposure and metabolic-related disorders in patients with schizophrenia: an observational pharmacoepidemiology study from 1988 to 2002. *J Clin Psychopharmacol*. févr 2007;27(1):46-51.
28. Dinan TG. Stress and the genesis of diabetes mellitus in schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl*. avr 2004;47:S72-75.
29. Mukherjee S, Schnur DB, Reddy R. Family history of type 2 diabetes in schizophrenic patients. *Lancet Lond Engl*. 4 mars 1989;1(8636):495.
30. Gough SCL, O'Donovan MC. Clustering of metabolic comorbidity in schizophrenia: a genetic contribution? *J Psychopharmacol Oxf Engl*. nov 2005;19(6 Suppl):47-55.
31. Lin PI, Shuldiner AR. Rethinking the genetic basis for comorbidity of schizophrenia and type 2 diabetes. *Schizophr Res*. nov 2010;123(2-3):234-43.
32. Lovestone S, Killick R, Di Forti M, Murray R. Schizophrenia as a GSK-3 dysregulation disorder. *Trends Neurosci*. avr 2007;30(4):142-9.
33. Liu Y, Li Z, Zhang M, Deng Y, Yi Z, Shi T. Exploring the pathogenetic association between schizophrenia and type 2 diabetes mellitus diseases based on pathway analysis. *BMC Med Genomics*. 2013;6 Suppl 1:S17.
34. Walder DJ, Walker EF, Lewine RJ. Cognitive functioning, cortisol release, and symptom severity in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 15 déc 2000;48(12):1121-32.
35. Mondelli V, Pariante CM. Hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis and metabolic abnormalities in first-episode psychosis. *Curr Psychiatry Rev* 2008; 4: 185–89.
36. Shiloah E, Witz S, Abramovitch Y, Cohen O, Buchs A, Ramot Y, et al. Effect of acute psychotic stress in nondiabetic subjects on beta-cell function and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. mai 2003;26(5):1462-7.
37. Ryan MCM, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. févr 2003;160(2):284-9.
38. Brown S, Birtwistle J, Roe L, Thompson C. The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. *Psychol Med*. mai 1999;29(3):697-701.
39. Strassnig M, Brar JS, Ganguli R. Nutritional assessment of patients with schizophrenia: a preliminary study. *Schizophr Bull*. 2003;29(2):393-7.
40. Hahn LA, Galletly CA, Foley DL, Mackinnon A, Watts GF, Castle DJ, et al. Inadequate fruit and vegetable intake in people with psychosis. *Aust N Z J Psychiatry*. nov 2014;48(11):1025-35.
41. Gupta A, Craig TKJ. Diet, smoking and cardiovascular risk in schizophrenia in high and low care supported housing. *Epidemiol Psychiatr Soc*. sept 2009;18(3):200-7.
42. Argo T, Carnahan R, Barnett M, Holman TL, Perry PJ. Diabetes prevalence estimates in schizophrenia and risk factor assessment. *Ann Clin Psychiatry Off J Am Acad Clin Psychiatr*. mai 2011;23(2):117-24.
43. Philippe A, Vaiva G, Casadebaig F. Data on diabetes from the French cohort study in schizophrenia. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. déc 2005;20 Suppl 4:S340-344.
44. Stahl, S.-M. *Psychopharmacologie essentielle : Bases neuroscientifiques et applications pratiques*. (Médecine Sciences Publications, 2010).
45. Ripoll N, Bronnec M, Bourin M. Nicotinic receptors and schizophrenia. *Curr Med Res Opin*. juill 2004;20(7):1057-74.
46. Megna JL, Schwartz TL, Siddiqui UA, Herrera Rojas M. Obesity in adults with serious and persistent mental illness: a review of postulated mechanisms and current interventions. *Ann Clin Psychiatry Off J Am Acad Clin Psychiatr*. mai 2011;23(2):131-40.
47. De Hert M, Mauri M, Shaw K, Wetterling T, Doble A, Giudicelli A, et al. The METEOR study of diabetes and other metabolic disorders in patients with schizophrenia treated with antipsychotic drugs. I. Methodology. *Int J Methods Psychiatr Res*. déc 2010;19(4):195-210.
48. Muntaner C, Eaton WW, Miech R, O'Campo P. Socioeconomic position and major mental disorders. *Epidemiol Rev*. 2004;26:53-62.
49. Newcomer JW. Metabolic syndrome and mental illness. *Am J Manag Care*. nov 2007;13(7 Suppl):S170-177.
49. Mukherjee S, Decina P, Bocola V, Saraceni F, Scapicchio PL. Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr Psychiatry*. févr 1996;37(1):68-73.
50. Prescrire les antipsychotiques: Propriétés et modalités d'utilisation de Nicolas FRANCK (Auteur), Fabien Fromager (Auteur), Florence Thibaut (Auteur), Laura CUISSSET (Sous la direction de).
51. La schizophrénie de l'adulte, Mohamed Saoud, Thierry D'Amato, 08/2006, Masson.
52. Prescrire les psychotropes, Bruno MILLET, Jean-Marie VANELLE, ELSEVIER / MASSON, 11/2014 (2ème édition).
53. Keskiner A, el-Toumi A, Bousquet T. Psychotropic drugs, diabetes and chronic mental patients.

Psychosomatics. juin 1973;14(3):176-81.

54. Erle G, Basso M, Federspil G, Sicolo N, Scandellari C. Effect of chlorpromazine on blood glucose and plasma insulin in man. *Eur J Clin Pharmacol.* 1977;11(1):15-8.
55. Melkersson K, Dahl M-L. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics: literature review and clinical implications. *Drugs.* 2004;64(7):701-23.
56. Cohen D. Atypical antipsychotics and new onset diabetes mellitus. An overview of the literature. *Pharmacopsychiatry.* janv 2004;37(1):1-11.
57. Scheen AJ. Current management strategies for coexisting diabetes mellitus and obesity. *Drugs.* 2003;63(12):1165-84.
58. Nemeroff CB. Dosing the antipsychotic medication olanzapine. *J Clin Psychiatry.* 1997;58 Suppl 10:45-9.
59. Perry PJ, Argo TR, Carnahan RM, Lund BC, Holman TL, Ellingrod VL, et al. The association of weight gain and olanzapine plasma concentrations. *J Clin Psychopharmacol.* juin 2005;25(3):250-4.
60. Kinon BJ, Basson BR, Gilmore JA, Tollefson GD. Long-term olanzapine treatment: weight change and weight-related health factors in schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* févr 2001;62(2):92-100.
61. Kinon BJ, Volavka J, Stauffer V, Edwards SE, Liu-Seifert H, Chen L, et al. Standard and higher dose of olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, fixed-dose study. *J Clin Psychopharmacol.* août 2008;28(4):392-400.
62. Meyer JM, Koro CE. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. *Schizophr Res.* 1 sept 2004;70(1):1-17.
63. Koller EA, Weber J, Doraiswamy PM, Schneider BS. A survey of reports of quetiapine-associated hyperglycemia and diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry.* juin 2004;65(6):857-63.
64. Lund BC, Perry PJ, Brooks JM, Arndt S. Clozapine use in patients with schizophrenia and the risk of diabetes, hyperlipidemia, and hypertension: a claims-based approach. *Arch Gen Psychiatry.* déc 2001;58(12):1172-6.
65. Biswasl PN, Wilton LV, Pearcel GL, Freemantle S, Shakir SA. The pharmacovigilance of olanzapine: results of a post-marketing surveillance study on 8858 patients in England. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* déc 2001;15(4):265-71.
66. Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry.* avr 2002;159(4):561-6.
67. Gianfrancesco FD, Grogg AL, Mahmoud RA, Wang R, Nasrallah HA. Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine, and conventional antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan database. *J Clin Psychiatry.* oct 2002;63(10):920-30.
68. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss SS, Magder LS, Kreyenbuhl J, et al. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ.* 3 août 2002;325(7358):243.
69. Caro JJ, Ward A, Levinton C, Robinson K. The risk of diabetes during olanzapine use compared with risperidone use: a retrospective database analysis. *J Clin Psychiatry.* déc 2002;63(12):1135-9.
70. Farwell WR, Stump TE, Wang J, Tafesse E, L'Italien G, Tierney WM. Weight gain and new onset diabetes associated with olanzapine and risperidone. *J Gen Intern Med.* déc 2004;19(12):1200-5.
71. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs.* 2005;19 Suppl 1:1-93.
72. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry.* nov 1999;156(11):1686-96.
73. De Hert M, Yu W, Detraux J, Sweers K, van Winkel R, Correll CU. Body weight and metabolic adverse effects of asenapine, iloperidone, lurasidone and paliperidone in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis. *CNS Drugs.* 1 sept 2012;26(9):733-59.
74. Leucht S, Wagenpfeil S, Hamann J, Kissling W. Amisulpride is an « atypical » antipsychotic associated with low weight gain. *Psychopharmacology (Berl).* avr 2004;173(1-2):112-5.
75. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 14 sept 2013;382(9896):951-62.
76. Rettenbacher MA, Hummer M, Hofer A, Baumgartner S, Ebenbichler C, Edlinger M, et al. Alterations of glucose metabolism during treatment with clozapine or amisulpride: results from a prospective 16-week study. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* juin 2007;21(4):400-4.
77. Marder SR, McQuade RD, Stock E, Kaplita S, Marcus R, Safferman AZ, et al. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. *Schizophr Res.* 1 juin 2003;61(2-3):123-36.

78. Pigott TA, Carson WH, Saha AR, Torbeyns AF, Stock EG, Ingenito GG, et al. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. *J Clin Psychiatry*. sept 2003;64(9):1048-56.
79. David C. Henderson, MD; Enrico Cagliero, MD; Paul M. Copeland, MD; Christina P. Borba, BS, MPH; Anne Eden Evins, MD; Doug Hayden, MA; Mary T. Weber, PhD, APRN, BC, PMHNP; Ellen J. Anderson, MS, RD, LDN; David B. Allison, PhD; Tara B. Daley, BS, MPH; David Schoenfeld, PhD; Donald C. Goff, MD. Glucose Metabolism in Patients With Schizophrenia Treated With Atypical Antipsychotic Agents A Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test and Minimal Model Analysis. 2005.
80. Nielsen J, Skadhede S, Correll CU. Antipsychotics associated with the development of type 2 diabetes in antipsychotic-naïve schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. août 2010;35(9):1997-2004.
81. Lambert BL, Cunningham FE, Miller DR, Dalack GW, Hur K. Diabetes risk associated with use of olanzapine, quetiapine, and risperidone in veterans health administration patients with schizophrenia. *Am J Epidemiol*. 1 oct 2006;164(7):672-81.
82. Henderson DC, Nguyen DD, Copeland PM, Hayden DL, Borba CP, Louie PM, et al. Clozapine, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and cardiovascular risks and mortality: results of a 10-year naturalistic study. *J Clin Psychiatry*. sept 2005;66(9):1116-21.
83. Mayfield K, Siskind D, Winckel K, Russell AW, Kisely S, Smith G, et al. Glucagon-like peptide-1 agonists combating clozapine-associated obesity and diabetes. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. mars 2016;30(3):227-36.
84. Scheen AJ. Pathophysiology of type 2 diabetes. *Acta Clin Belg*. déc 2003;58(6):335-41.
85. Scheen AJ. Pathophysiology of insulin secretion. *Ann Endocrinol*. févr 2004;65(1):29-36.
86. Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, Renock SM, Steinberg S, Ernsberger P, et al. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. mars 2003;28(3):519-26.
87. Han M, Deng C, Burne THJ, Newell KA, Huang X-F. Short- and long-term effects of antipsychotic drug treatment on weight gain and H1 receptor expression. *Psychoneuroendocrinology*. juin 2008;33(5):569-80.
88. Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdag J, et al. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry*. juin 1999;60(6):358-63.
89. Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdag J, et al. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry*. juin 1999;60(6):358-63.
90. McIntyre RS, Mancini DA, Basile VS. Mechanisms of antipsychotic-induced weight gain. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 23:23-9.
91. Jin H, Meyer JM, Mudaliar S, Jeste DV. Impact of atypical antipsychotic therapy on leptin, ghrelin, and adiponectin. *Schizophr Res*. mars 2008;100(1-3):70-85.
92. Reynolds GP, Hill MJ, Kirk SL. The 5-HT<sub>2C</sub> receptor and antipsychotic-induced weight gain - mechanisms and genetics. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. juill 2006;20(4 Suppl):15-8.
93. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Atypical antipsychotics and glucose dysregulation: a systematic review. *Schizophr Res*. 1 déc 2004;71(2-3):195-212.
94. Nonogaki K, Strack AM, Dallman MF, Tecott LH. Leptin-independent hyperphagia and type 2 diabetes in mice with a mutated serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor gene. *Nat Med*. oct 1998;4(10):1152-6.
95. Rueter LE, Tecott LH, Blier P. In vivo electrophysiological examination of 5-HT<sub>2</sub> responses in 5-HT<sub>2C</sub> receptor mutant mice. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. mai 2000;361(5):484-91.
96. Tecott LH, Sun LM, Akana SF, Strack AM, Lowenstein DH, Dallman MF, et al. Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT<sub>2c</sub> serotonin receptors. *Nature*. 6 avr 1995;374(6522):542-6.
97. Gilles M, Wilke A, Kopf D, Nonell A, Lehnert H, Deuschle M. Antagonism of the serotonin (5-HT)-2 receptor and insulin sensitivity: implications for atypical antipsychotics. *Psychosom Med*. oct 2005;67(5):748-51.
98. Newcomer JW, Haupt DW. The metabolic effects of antipsychotic medications. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. juill 2006;51(8):480-91.
99. Koller EA, Doraiswamy PM. Olanzapine-associated diabetes mellitus. *Pharmacotherapy*. juill 2002;22(7):841-52.
100. Lindenmayer J-P, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP, et al. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry*. févr 2003;160(2):290-6.
101. Meyer JM. A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year. *J Clin Psychiatry*. mai 2002;63(5):425-33.
102. Wilson DR, D'Souza L, Sarkar N, Newton M, Hammond C. New-onset diabetes and ketoacidosis with atypical antipsychotics. *Schizophr Res*. 1 janv 2003;59(1):1-6.

103. Koller EA, Cross JT, Doraiswamy PM, Malozowski SN. Pancreatitis associated with atypical antipsychotics: from the Food and Drug Administration's MedWatch surveillance system and published reports. *Pharmacotherapy*. sept 2003;23(9):1123-30.
104. Melkersson K, Khan A, Hilding A, Hulting AL. Different effects of antipsychotic drugs on insulin release in vitro. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. oct 2001;11(5):327-32.
105. Tulipano G, Rizzetti C, Bianchi I, Fanzani A, Spano P, Cocchi D. Clozapine-induced alteration of glucose homeostasis in the rat: the contribution of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation. *Neuroendocrinology*. 2007;85(2):61-70.
106. Smith GC, Vickers MH, Cognard E, Shepherd PR. Clozapine and quetiapine acutely reduce glucagon-like peptide-1 production and increase glucagon release in obese rats: implications for glucose metabolism and food choice behaviour. *Schizophr Res*. nov 2009;115(1):30-40.
107. Ader M, Kim SP, Catalano KJ, Ionut V, Hucking K, Richey JM, et al. Metabolic dysregulation with atypical antipsychotics occurs in the absence of underlying disease: a placebo-controlled study of olanzapine and risperidone in dogs. *Diabetes*. mars 2005;54(3):862-71.
108. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. nov 2004;27(11):2628-35.
109. Silvestre JS, Prous J. Research on adverse drug events. I. Muscarinic M3 receptor binding affinity could predict the risk of antipsychotics to induce type 2 diabetes. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. juin 2005;27(5):289-304.
110. Johnson DE, Nedza FM, Spracklin DK, Ward KM, Schmidt AW, Iredale PA, et al. The role of muscarinic receptor antagonism in antipsychotic-induced hippocampal acetylcholine release. *Eur J Pharmacol*. 4 janv 2005;506(3):209-19.
111. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*. juin 2003;60(6):553-64.
112. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RIG, Möller H-J. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. sept 2009;24(6):412-24.
113. Strassnig M, Miewald J, Keshavan M, Ganguli R. Weight gain in newly diagnosed first-episode psychosis patients and healthy comparisons: one-year analysis. *Schizophr Res*. juill 2007;93(1-3):90-8.
114. De Nayer A, De Hert M, Scheen A, Van Gaal L, Peuskens J. [Conference report: Belgian consensus on metabolic problems associated with atypical antipsychotics]. *L'Encephale*. avr 2007;33(2):197-202.
115. <https://www.anism.sante.fr/content/download/25598/339205/version/2/file/map-antipsychotiques.pdf>.
116. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*. févr 2004;27(2):596-601.
117. Tschoner A, Engl J, Laimer M, Kaser S, Rettenbacher M, Fleischhacker WW, et al. Metabolic side effects of antipsychotic medication. *Int J Clin Pract*. août 2007;61(8):1356-70.
118. The Mount Sinai Conference on the Pharmacotherapy of Schizophrenia by Stephen R. Marder, Susan M. Essock, Alexander L. Miller, Robert W. Buchanan, John M. Davis, John M. Kane, Jeffrey Lieberman, and Nina R. Schooler, *Schizophrenia Bulletin*, Vol. 28, No. 1, 2002.
119. <https://www.nice.org.uk/guidance/qs102/chapter/Quality-statement-6-Monitoring-for-side-effects-of-antipsychotic-medication>.
120. Belgian consensus on metabolic problems associated with atypical antipsychotics, A. DE NAYER<sup>1</sup>, M. DE HERT<sup>2</sup>, A. SCHEEN<sup>3</sup>, L. VAN GAAL<sup>4</sup> & J PEUSKENS<sup>2</sup> on behalf of the Consensus Group, *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 2005; 9(2): 130137.
121. <https://www.nice.org.uk/guidance/ph38/resources/surveillance-report-2018-type-2-diabetes-prevention-population-and-community-level-interventions-2011-nice-guideline-ph35-and-type-2-diabetes-prevention-in-people-at-high-risk-2012-nice-guideline-ph38-4788639619/chapter/Surveillance-decision?tab=evidence>.
122. Yamaoka K, Tango T. Efficacy of lifestyle education to prevent type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. nov 2005;28(11):2780-6.
123. Vancampfort D, De Hert M, Skjerven LH, Gyllenstein AL, Parker A, Mulders N, et al. 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. *Disabil Rehabil*. 2012;34(1):1-12.
124. Gough S, Peveler R. Diabetes and its prevention: pragmatic solutions for people with schizophrenia. *Br J*

Psychiatry Suppl. avr 2004;47:S106-111.

125. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 7 févr 2002;346(6):393-403.
126. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 10 2018;391(10120):541-51.
127. Tsai AG, Wadden TA, Womble LG, Byrne KJ. Commercial and self-help programs for weight control. *Psychiatr Clin North Am.* mars 2005;28(1):171-92, ix.
128. Faulkner G, Cohn TA. Pharmacologic and nonpharmacologic strategies for weight gain and metabolic disturbance in patients treated with antipsychotic medications. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* juill 2006;51(8):502-11.
129. Faulkner G, Soundy AA, Lloyd K. Schizophrenia and weight management: a systematic review of interventions to control weight. *Acta Psychiatr Scand.* nov 2003;108(5):324-32.
130. Centorrino F, Wurtman JJ, Duca KA, Fellman VH, Fogarty KV, Berry JM, et al. Weight loss in overweight patients maintained on atypical antipsychotic agents. *Int J Obes.* juin 2006;30(6):1011-6.
131. Kwon JS, Choi J-S, Bahk W-M, Yoon Kim C, Hyung Kim C, Chul Shin Y, et al. Weight management program for treatment-emergent weight gain in olanzapine-treated patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: A 12-week randomized controlled clinical trial. *J Clin Psychiatry.* avr 2006;67(4):547-53.
132. Weber M, Wyne K. A cognitive/behavioral group intervention for weight loss in patients treated with atypical antipsychotics. *Schizophr Res.* mars 2006;83(1):95-101.
133. Loh C, Meyer JM, Leckband SG. A comprehensive review of behavioral interventions for weight management in schizophrenia. *Ann Clin Psychiatry Off J Am Acad Clin Psychiatr.* mars 2006;18(1):23-31.
134. The Diabetes Prevention Program (DPP). *Diabetes Care.* déc 2002;25(12):2165-71.
135. Menza M, Vreeland B, Minsky S, Gara M, Radler DR, Sakowitz M. Managing atypical antipsychotic-associated weight gain: 12-month data on a multimodal weight control program. *J Clin Psychiatry.* avr 2004;65(4):471-7.
136. Citrome L, Vreeland B. Schizophrenia, obesity, and antipsychotic medications: what can we do? *Postgrad Med.* juill 2008;120(2):18-33.
137. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA.* 5 janv 2005;293(1):43-53.
138. Ball MP, Coons VB, Buchanan RW. A program for treating olanzapine-related weight gain. *Psychiatr Serv Wash DC.* juill 2001;52(7):967-9.
139. Cook JA, Jonikas JA, Hamilton MM, Goldrick V, Steigman PJ, Grey DD, et al. Impact of Wellness Recovery Action Planning on service utilization and need in a randomized controlled trial. *Psychiatr Rehabil J.* 2013;36(4):250-7.
140. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry.* juin 2010;167(6):686-93.
141. Weiden PJ, Buckley PF. Reducing the burden of side effects during long-term antipsychotic therapy: the role of « switching » medications. *J Clin Psychiatry.* 2007;68 Suppl 6:14-23.
142. Mukundan A, Faulkner G, Cohn T, Remington G. Antipsychotic switching for people with schizophrenia who have neuroleptic-induced weight or metabolic problems. *Cochrane Database Syst Rev.* 8 déc 2010;(12):CD006629.
143. Casey DE, Carson WH, Saha AR, Liebeskind A, Ali MW, Jody D, et al. Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multicenter randomized study. *Psychopharmacology (Berl).* avr 2003;166(4):391-9.
144. Meyer JM, Pandina G, Bossie CA, Turkoz I, Greenspan A. Effects of switching from olanzapine to risperidone on the prevalence of the metabolic syndrome in overweight or obese patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: analysis of a multicenter, rater-blinded, open-label study. *Clin Ther.* déc 2005;27(12):1930-41.
145. Berry S, Mahmoud R. Improvement of insulin indices after switch from olanzapine to risperidone [abstract]. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12 Suppl 3: S316, P.2.148.
146. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B. Nizatidine treatment and its relationship with leptin levels in patients with olanzapine-induced weight gain. *Hum Psychopharmacol.* août 2003;18(6):457-61.
147. Assunção SSM, Ruschel SI, Rosa L de CR, Campos JAO, Alves MJO, Bracco OL, et al. Weight gain management in patients with schizophrenia during treatment with olanzapine in association with nizatidine. *Rev Bras Psiquiatr Sao Paulo Braz* 1999. déc 2006;28(4):270-6.

148. Cavazzoni P, Tanaka Y, Roychowdhury SM, Breier A, Allison DB. Nizatidine for prevention of weight gain with olanzapine: a double-blind placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* mars 2003;13(2):81-5.
149. Mizuno Y, Suzuki T, Nakagawa A, Yoshida K, Mimura M, Fleischhacker WW, et al. Pharmacological strategies to counteract antipsychotic-induced weight gain and metabolic adverse effects in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull.* nov 2014;40(6):1385-403.
150. Fiedorowicz JG, Miller DD, Bishop JR, Calarge CA, Ellingrod VL, Haynes WG. Systematic Review and Meta-analysis of Pharmacological Interventions for Weight Gain from Antipsychotics and Mood Stabilizers. *Curr Psychiatry Rev.* 1 févr 2012;8(1):25-36.
151. Faulkner G, Cohn T, Remington G. Interventions to reduce weight gain in schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 24 janv 2007;(1):CD005148.
152. Ukai K, Nakagawa T, Ohyama T, Nakanishi H. Sibutramine induces potential-dependent exocytotic release but not carrier-mediated release of dopamine and 5-hydroxytryptamine. *Eur J Pharmacol.* 26 janv 2004;484(2-3):209-15.
153. Henderson DC, Copeland PM, Daley TB, Borba CP, Cather C, Nguyen DD, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of sibutramine for olanzapine-associated weight gain. *Am J Psychiatry.* mai 2005;162(5):954-62.
154. Henderson DC, Fan X, Copeland PM, Borba CP, Daley TB, Nguyen DD, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of sibutramine for clozapine-associated weight gain. *Acta Psychiatr Scand.* févr 2007;115(2):101-5.
155. James WPT, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med.* 2 sept 2010;363(10):905-17.
156. Sharma AM, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal L, Maggioni AP, et al. Blood pressure changes associated with sibutramine and weight management - an analysis from the 6-week lead-in period of the sibutramine cardiovascular outcomes trial (SCOUT). *Diabetes Obes Metab.* mars 2009;11(3):239-50.
157. Afshar H, Roohafza H, Mousavi G, Golchin S, Toghianifar N, Sadeghi M, et al. Topiramate add-on treatment in schizophrenia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* mars 2009;23(2):157-62.
158. Gordon A, Price LH. Mood stabilization and weight loss with topiramate. *Am J Psychiatry.* juin 1999;156(6):968-9.
159. Nickel MK, Nickel C, Muehlbacher M, Leiberich PK, Kaplan P, Lahmann C, et al. Influence of topiramate on olanzapine-related adiposity in women: a random, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol.* juin 2005;25(3):211-7.
160. Ko Y-H, Joe S-H, Jung I-K, Kim S-H. Topiramate as an adjuvant treatment with atypical antipsychotics in schizophrenic patients experiencing weight gain. *Clin Neuropharmacol.* août 2005;28(4):169-75.
161. Dursun SM, Devarajan S. Clozapine weight gain, plus topiramate weight loss. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* mars 2000;45(2):198.
162. Narula PK, Rehan HS, Unni KES, Gupta N. Topiramate for prevention of olanzapine associated weight gain and metabolic dysfunction in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res.* mai 2010;118(1-3):218-23.
163. Egger C, Muehlbacher M, Schatz M, Nickel M. Influence of topiramate on olanzapine-related weight gain in women: an 18-month follow-up observation. *J Clin Psychopharmacol.* oct 2007;27(5):475-8.
164. Farinde A. The impact of topiramate (Topamax®) therapy on the development of aggressive and/or agitated behavior. *J Pharm Pract.* déc 2011;24(6):568-70.
165. Correa N, Opler LA, Kay SR, Birmaher B. Amantadine in the treatment of neuroendocrine side effects of neuroleptics. *J Clin Psychopharmacol.* avr 1987;7(2):91-5.
166. Graham KA, Gu H, Lieberman JA, Harp JB, Perkins DO. Double-blind, placebo-controlled investigation of amantadine for weight loss in subjects who gained weight with olanzapine. *Am J Psychiatry.* sept 2005;162(9):1744-6.
167. Silver H, Geraisy N. Amantadine does not exacerbate positive symptoms in medicated, chronic schizophrenic patients: evidence from a double-blind crossover study. *J Clin Psychopharmacol.* déc 1996;16(6):463-4.
168. Deberdt W, Winokur A, Cavazzoni PA, Trzaskoma QN, Carlson CD, Bymaster FP, et al. Amantadine for weight gain associated with olanzapine treatment. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* janv 2005;15(1):13-21.
169. Floris M, Lejeune J, Deberdt W. Effect of amantadine on weight gain during olanzapine treatment. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* avr 2001;11(2):181-2.
170. Poyurovsky M, Isaacs I, Fuchs C, Schneidman M, Faragian S, Weizman R, et al. Attenuation of olanzapine-induced weight gain with reboxetine in patients with schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled

- study. *Am J Psychiatry*. févr 2003;160(2):297-302.
171. Poyurovsky M, Fuchs C, Pashinian A, Levi A, Faragian S, Maayan R, et al. Attenuating effect of reboxetine on appetite and weight gain in olanzapine-treated schizophrenia patients: a double-blind placebo-controlled study. *Psychopharmacology (Berl)*. juin 2007;192(3):441-8.
172. Maayan L, Vakhrusheva J, Correll CU. Effectiveness of medications used to attenuate antipsychotic-related weight gain and metabolic abnormalities: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. juin 2010;35(7):1520-30.
173. Andrade C. Use of Metformin for Cardiometabolic Risks in Psychiatric Practice: Need-to-Know Safety Issues. *J Clin Psychiatry*. nov 2016;77(11):e1491-4.
174. Baptista T, Martínez J, Lacruz A, Rangel N, Beaulieu S, Serrano A, et al. Metformin for prevention of weight gain and insulin resistance with olanzapine: a double-blind placebo-controlled trial. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. mars 2006;51(3):192-6.
175. Baptista T, Rangel N, Fernández V, Carrizo E, El Fakih Y, Uzcátegui E, et al. Metformin as an adjunctive treatment to control body weight and metabolic dysfunction during olanzapine administration: a multicentric, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res*. juill 2007;93(1-3):99-108.
176. Wu R-R, Zhao J-P, Guo X-F, He Y-Q, Fang M-S, Guo W-B, et al. Metformin addition attenuates olanzapine-induced weight gain in drug-naïve first-episode schizophrenia patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. mars 2008;165(3):352-8.
177. Wu R-R, Zhao J-P, Jin H, Shao P, Fang M-S, Guo X-F, et al. Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized controlled trial. *JAMA*. 9 janv 2008;299(2):185-93.
178. Klein DJ, Cottingham EM, Sorter M, Barton BA, Morrison JA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of metformin treatment of weight gain associated with initiation of atypical antipsychotic therapy in children and adolescents. *Am J Psychiatry*. déc 2006;163(12):2072-9.
179. Praharaaj SK, Jana AK, Goyal N, Sinha VK. Metformin for olanzapine-induced weight gain: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. mars 2011;71(3):377-82.
180. Ehret M, Goethe J, Lanosa M, Coleman CI. The effect of metformin on anthropometrics and insulin resistance in patients receiving atypical antipsychotic agents: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. oct 2010;71(10):1286-92.
181. Salpeter SR, Buckley NS, Kahn JA, Salpeter EE. Meta-analysis: metformin treatment in persons at risk for diabetes mellitus. *Am J Med*. févr 2008;121(2):149-157.e2.
182. Levri KM, Slaymaker E, Last A, Yeh J, Ference J, D'Amico F, et al. Metformin as treatment for overweight and obese adults: a systematic review. *Ann Fam Med*. oct 2005;3(5):457-61.
183. Siskind D, Friend N, Russell A, McGrath JJ, Lim C, Patterson S, et al. CoMET: a protocol for a randomised controlled trial of co-commencement of METformin as an adjunctive treatment to attenuate weight gain and metabolic syndrome in patients with schizophrenia newly commenced on clozapine. *BMJ Open*. 02 2018;8(3):e021000.
184. Hasnain M, Vieweg WVR, Fredrickson SK. Metformin for atypical antipsychotic-induced weight gain and glucose metabolism dysregulation: review of the literature and clinical suggestions. *CNS Drugs*. mars 2010;24(3):193-206.
185. Swainston Harrison T, Perry CM. Aripiprazole: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Drugs*. 2004;64(15):1715-36.
186. El-Sayeh HG, Morganti C. Aripiprazole for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD004578.
187. Fleischhacker WW, Heikkinen ME, Olié J-P, Landsberg W, Dewaele P, McQuade RD, et al. Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol*. sept 2010;13(8):1115-25.
188. Henderson DC, Fan X, Copeland PM, Sharma B, Borba CP, Boxill R, et al. Aripiprazole added to Overweight and Obese Olanzapine-treated Schizophrenia Patients. *J Clin Psychopharmacol*. avr 2009;29(2):165-9.
189. « Orlistat in the treatment of antipsychotic induced weight gain: Two case reports » Dinan TG, Tobin A; (2001) « Orlistat in the treatment of antipsychotic induced weight gain: Two case reports ». 7 (\*):14-15.
190. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. janv 2004;27(1):155-61.
191. Joffe G, Takala P, Tchoukhine E, Hakko H, Raidma M, Putkonen H, et al. Orlistat in clozapine- or olanzapine-treated patients with overweight or obesity: a 16-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. mai 2008;69(5):706-11.



192. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, Chiasson J-L, Feng H, Ge J, et al. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(11):877-86.
193. Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 15 juin 2002;359(9323):2072-7.
194. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet Lond Engl.* 11 nov 2006;368(9548):1696-705.
195. Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry.* janv 2008;13(1):27-35.
196. Iepsen EW, Torekov SS, Holst JJ. Therapies for inter-relating diabetes and obesity - GLP-1 and obesity. *Expert Opin Pharmacother.* déc 2014;15(17):2487-500.
197. Ritzel RA, Kleine N, Holst JJ, Willms B, Schmiegel W, Nauck MA. Preserved GLP-1 effects in a diabetic patient with Cushing's disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc.* févr 2007;115(2):146-50.
198. Deacon CF. Is endogenous GLP-1 the only important enhancer of glucose-induced insulin secretion in type 2 diabetes? *Diabetes.* sept 2012;61(9):2219-20.
199. Hsu BR-S, Fu S-H. GLP-1 receptor agonist exenatide restores atypical antipsychotic clozapine treatment-associated glucose dysregulation and damage of pancreatic islet beta cells in mice. *Toxicol Rep.* 27 avr 2016;3:458-63.
200. Harris KB, McCarty DJ. Efficacy and tolerability of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ther Adv Endocrinol Metab.* févr 2015;6(1):3-18.
201. Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiordelli I, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Res Clin Pract.* févr 2014;103(2):269-75.
202. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry.* févr 2013;14(1):2-44.
203. The Diabetes Prevention Program Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP): Description of lifestyle intervention. *Diabetes Care.* 1 déc 2002;25(12):2165-71.

# Annexes

## ANNEXE 1

**Table 2**

Mortality between 1981 and 2006 of a community cohort of 370 people with schizophrenia, by cause of death (ICD-9<sup>1</sup> and ICD-10<sup>2</sup>), showing observed deaths, SMRs and 95% CIs, for those diseases where there were three or more deaths.

Cause of death	ICD-9 <sup>1</sup>	ICD-10 <sup>2</sup>	Observed	SMR (95% CI)
Lung cancer	162	C33-C34	13	265 (141-453)
Breast cancer (females)	174	C50	4	196 (54-503)
Diabetes mellitus	250	E10-E14	4	614 (167-1573)
Cardiovascular disease	390-429	I00-I52	37	225 (159-311)
Cerebrovascular disease	430-438	I60-I69	13	308 (164-527)
Pneumonia	480-487	J09-J18	15	835 467-1377
Chronic obstructive airways disease	490-494, 496	J40-J47	11	394 197-705
Accident	E800-949	V01-X59	4	307 (84-786)
Suicide	E950-959	X60-X84	14	1818 (994-3051)
Undetermined	E980-989	Y10-Y34	3	928 (191-2713)

<sup>1</sup> World Health Organisation, 1977.

<sup>2</sup> World Health Organisation, 2007.

Mortalité entre 1981 et 2006 dans une population de 370 patients atteint de schizophrénie, (11)

## ANNEXE 2

CATEGORIE	D.C.I	Spécialités	Date de l'AMM
Phénothiazines	Chlorpromazine	Lagactil®	1952
	Lévomépromazine	Nozinan®	1956
	Cymémazine	Tercian®	1971
	Fluphénazine	Modécate®, Moditen®	1971
	Propériciazine	Neuleptil®	1963
	Pipotiazine	Piportil®	1972
	Sulpiride	Dogmatil®	1968
	Amisulpride	Solian®	1986
	Tiapride	Tiapridal®	1974
Butyphérones	Halopéridol	Haldol®	1960
	Dropéridol	Droleptan®	1998
	Pipampérone	Dipipéron®	1965
	Pimozide	Orap®	1971
Aminobenzamides	Amisulpride	Solian®	1986
	Tiapride	Tiapridal®	1974
Thioxanthenes	Flupenthixol	Fluxanolc®	1983
	Zuclopenthixol	Clopixol®	1987
Bibenzodiazepines	Clozapine	Léponex®	1991
	Olanzapine	Zyprexa®, Zypadhéra®	1996
	Quétiapine	Xéroquel®	2010
Benzisoxazoles	Rispéridone	Risperdal®, Risperdal Consta®	1995
	Papipéridone	Xéplion®	2011
Dihydroquinolone	Aripiprazole	Abilify®, Abilify maintena®	2014
Benzothiazoles		Ziprazidone Geodo®	

Synthèse des différentes classes et molécule d'AP2 et d'AP1 avec leur date d'AMM en France

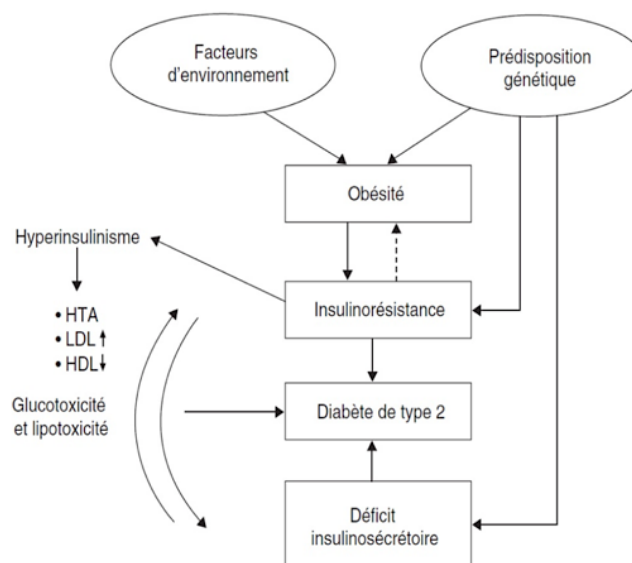
## ANNEXE 3

**Tableau 22.7.** Fréquence estimée du diabète de type 2 chez les apparentés de diabétiques

Population générale française	2 à 4 %
Jumeaux vrais	90 à 100 %
Deux parents diabétiques	30 à 60 %
Un apparenté au premier degré	10 à 30 %

Fréquence estimée du DT2 chez les apparentés de diabétiques, Collège des Enseignants d'Endocrinologie, 2011

## ANNEXE 4



Mécanisme physiopathologique du DT2. Collège des Enseignants d'Endocrinologie, 2011

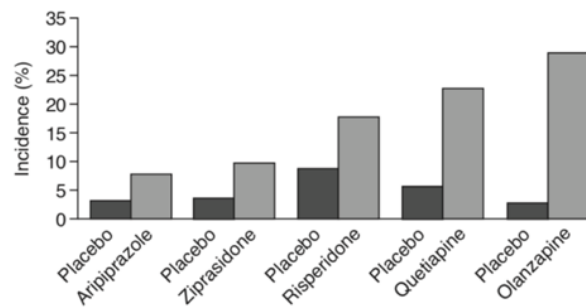
## ANNEXE 5

<b>Tableau 1. Grade des recommandations</b>	
<b>A</b>	<p style="text-align: center;"><b>Preuve scientifique établie</b></p> Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées
<b>B</b>	<p style="text-align: center;"><b>Présomption scientifique</b></p> Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
<b>C</b>	<p style="text-align: center;"><b>Faible niveau de preuve</b></p> Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
<b>AE</b>	<p style="text-align: center;"><b>Accord d'experts</b></p> En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

Grade scientifique des recommandations de l'« Evidence Based Medicine » (EBM), Haute Autorité de Santé (HAS)

## ANNEXE 6

**Figure 4. Clinically Significant ( $\geq 7\%$ ) Weight Gain During Antipsychotic Treatment<sup>a</sup>**



<sup>a</sup>Data from the package inserts for the drugs listed.<sup>9-13</sup>

Prise de poids significative > ou = à 7% lors d'un traitement par AP2, Newcomer et al, 2005 et al (4)

## ANNEXE 7

**Table 2** Summary of receptors and associated side effects

<i>Receptor activity</i>	<i>Side effect(s)</i>
Serotonin 5-HT <sub>2C</sub> antagonism	Weight gain, diabetes <sup>55,57,58</sup>
Serotonin 5-HT <sub>1A</sub>	Weight gain <sup>55</sup>
Histamine H <sub>1</sub> antagonism	Weight gain, diabetes, sedation <sup>51-55,59</sup>
Dopamine D <sub>2</sub> antagonism	EPS, weight gain, endocrine effects <sup>59-61</sup>
Muscarinic M <sub>1</sub> antagonism	Anticholinergic (dry mouth, blurred vision, constipation) <sup>12-14</sup>
Muscarinic M <sub>3</sub> antagonism	Diabetes <sup>62</sup>

Résumé des différents récepteurs et association d'effets secondaires, Nasrallah et al (195)

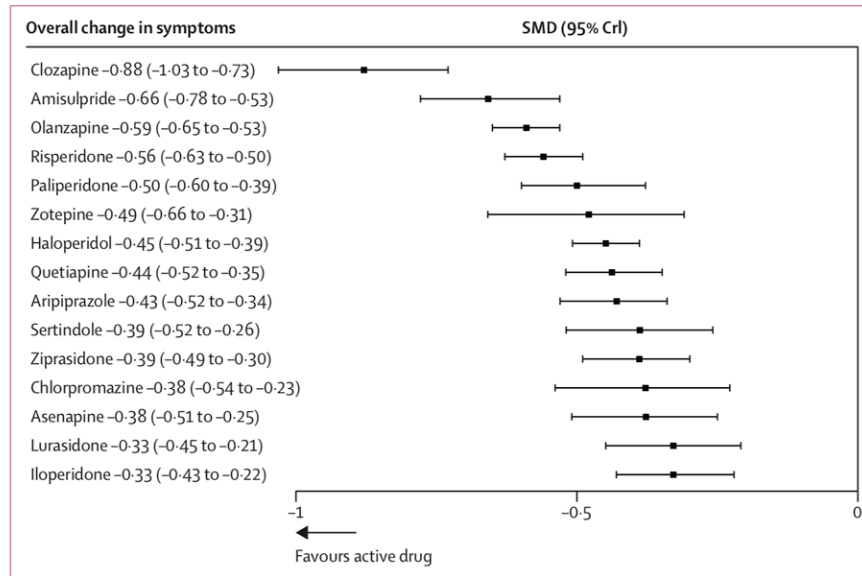
## ANNEXE 8

**Tableau 1: Comparaison de l'affinité des récepteurs**

Récepteurs	Clozapine	Olanzapine	Quétiapine	Risperidone	Halopéridol	Ziprasidone
D2	+	++	+	++++	++++	++++
5-HT1A	+	0	+	+	0	++++
5-HT1D	0	+	0	+	0	++++
5-HT2A	++++	++++	+	++++	+	++++
5-HT2C	++	++++	0	++++	0	++++
$\alpha$ 1	++++	++	++	++++	++++	++
H1	++++	++++	++++	++	+	++
M1	++++	++++	++	0	0	0
5-HT uptake	0	0	0	0	0	++
NA uptake	+	0	+	0	0	++
Prise de poids	+++	+++	++	++	+	+/-

Comparaison de l'affinité des récepteurs pour les différents AP2 et l'Haldol, Schmidt et al, 1998 (195)

## ANNEXE 9



**Figure 3: Forest plot for efficacy of antipsychotics drugs compared with placebo**  
Treatments are ranked according to their surface under the cumulative ranking (SUCRA) values (appendix p 98).  
SMD=standardised mean difference. CrI=credible interval.

### Efficacité des différents AP2 et AP1 versus placebo, Leucht et al 2013 (75)

## ANNEXE 10

Table IV. Components of the visit before prescription of SGA.

- Medical history, focussing on metabolic problems and on family history
- Symptoms, results of laboratory tests, and special examinations, if any, related to the diagnosis of diabetes
  - Prior fasting blood glucose, OGTT, or HbA1c records
  - Family history of diabetes or overweight/obesity
  - Eating patterns, nutritional status, weight history
  - Exercise history
  - Other medications or drugs affecting blood glucose levels (valproate, lithium, etc.)
  - Risk factors for atherosclerosis: smoking, hypertension, obesity, dyslipidemia, and family history
  - Prior nutrition education, attitudes, and health beliefs
  - Tobacco, alcohol abuse and/or controlled substance use
- Physical examination
- Measurement of height and weight, calculation of Body Mass Index
  - Waist circumference\*
  - In-depth physical examination
  - Blood pressure
- Laboratory examination
- Fasting plasma glucose
  - Fasting lipid profile (total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides)
- Counselling
- on the diabetic risk associated with the underlying disease and with SGA
  - on signs of ketoacidosis and other diabetic complications
  - on life styles issues (smoking cessation, nutrition, self-monitoring of weight)

\*To be measured in the middle between iliac crest and lower rib cartilage.  
OGTT, oral glucose tolerance test.

### Éléments à vérifier avant la prescription d'un AP2, De Nayert et al

## ANNEXE 11

	<b>Baseline</b>	<b>4 weeks</b>	<b>8 weeks</b>	<b>12 weeks</b>	<b>Quarterly</b>	<b>Annually</b>	<b>Every 5 years</b>
Medical history	X					X	X
Weight/BMI	X	X	X	X	X	X	X
Waist-circumference	X					X	X
Blood pressure	X	X	X	X	X	X	X
Fasting glucose	X	X	X	X	X	X	X
Fasting lipid profile	X	X		X		X	X

Reproduced and modified from ref. no. (2).

Protocole de monitoring chez les patients traités par AP2 par Tschoner 2007, tiré de l'ADA 2004 (117)

## ANNEXE 12

### DPP 16-session core curriculum

---

#### Session 1. Welcome to the Lifestyle Balance Program

Build commitment to the DPP lifestyle change program by recording personal reasons for joining the DPP and perceived benefits to self, family, and others. Highlight the two study goals: 7% weight loss and 150 minutes of weekly physical activity and review key aspects of the relationship between the lifestyle coach and participant in working towards these goals. Introduce self-monitoring of food intake.

#### Session 2. Be a Fat Detective

Introduce regular self-monitoring of weight at home. Help participants find the main sources of fat in their diet through self-monitoring fat grams using the “DPP Fat Counter” and by reading food labels. Assign a fat gram goal based on starting weight.

#### Session 3. Three Ways to Eat Less Fat

Practice self-monitoring skills, including weighing and measuring foods and estimating portion size of foods. Teach three ways to eat less fat: eat high-fat foods less often, eat smaller portions, and substitute lower fat foods and cooking methods.

#### Session 4. Healthy Eating

Emphasize the importance of a regular meal pattern and eating slowly. Use the Food Guide Pyramid (USDA) as a model for healthy eating and compare personal eating patterns to these recommendations. Recommend specific low-fat, low-calorie substitutes at each level of the Food Pyramid.

#### Session 5. Move Those Muscles

Introduce physical activity and begin to build to 150 minutes of physical activity over the next 4 weeks, using activities such as brisk walking. Begin self-monitoring of physical activity as well as food intake. Review personal activity history and likes and dislikes about physical activity. Encourage attendance at group supervised activity sessions.

#### Session 6. Being Active: A Way of Life

Help participants learn to find the time to be physically active each day by including short bouts (10–15 min) and healthy lifestyle activities, e.g., climbing stairs and walking extra blocks from the bus stop. Teach the basic principles for exercising safely, what to do in the event of injury, and knowing when to stop.

#### Session 7. Tip the Calorie Balance

Teach the fundamental principle of energy balance and what it takes to lose 1–2 lbs per week. For those individuals who have made little progress with weight loss, assign self-monitoring of calories as well as fat grams or provide a structured meal plan at reduced calorie levels.

#### Session 8. Take Charge of What’s Around You

Introduce the principle of stimulus control. Identify cues in the participant’s home environment that lead to unhealthy food and activity choices and discuss ways to change them.

#### Session 9. Problem Solving

Present the five-step model of problem solving: describe the problem as links in a behavior chain, brainstorm possible solutions, pick one solution to try, make a positive action plan, evaluate the success of the solution. Apply the problem-solving model to eating and exercise problems.

#### Session 10. The Four Keys to Healthy Eating Out

Introduce four basic skills for managing eating away from home: anticipating and planning ahead, positive assertion, stimulus control, and making healthy food choices.

#### Session 11. Talk Back to Negative Thoughts

Practice identifying common patterns of self-defeating, negative thoughts and learn to counter these thoughts with positive statements.

#### Session 12. The Slippery Slope of Lifestyle Change

Stress that slips are normal and learning to recover quickly is the key to success. Teach participants to recognize personal triggers for slips, their reactions to those slips, and what it takes to get back on track.

#### Session 13. Jump Start Your Activity Plan

Introduce the basic principles of aerobic fitness: frequency, intensity, time, type of activity (FITT). Teach participants to measure their heart rate and perceived level of exertion as a way of determining the appropriate levels of activity. Discuss ways to cope with boredom by adding variety to the physical activity plan.

#### Session 14. Make Social Cues Work for You

Present strategies for managing problem social cues, e.g., being pressured to overeat, and help participants learn to use social cues to promote healthy behaviors, e.g., making regular dates with a walking partner or group. Review specific strategies for coping with social events such as parties, vacations, and holidays.

#### Session 15. You Can Manage Stress

Highlight the importance of coping with stress, including stress caused by the DPP, by using all of the skills previously taught, e.g., positive assertion, engaging social support, problem solving, planning, talking back to negative thoughts, and being physically active.

#### Session 16. Ways to Stay Motivated

Enhance motivation to maintain behavior change by reviewing participants’ personal reasons for joining DPP and by recognizing personal successes thus far. Introduce other strategies for staying motivated including posting signs of progress, setting new goals, creating friendly competition, and seeking social support from DPP staff and others.

---



Depuis les années 80, les antipsychotiques de seconde génération ou atypiques (AP2), ont pris une place importante dans les prescriptions pharmacologiques en psychiatrie pour en devenir le traitement de première intention dans la schizophrénie. Ces nouvelles thérapeutiques ont permis une réduction des effets extrapyramidaux iatrogènes, au détriment d'une incidence plus importante de l'obésité, du diabète de type 2 (DT2) dans une population dont la pathologie mentale semble déjà prédisposer à une vulnérabilité métabolique. Il est important que le clinicien considère spécifiquement les effets métaboliques lors de l'instauration d'un traitement par AP2 dans la schizophrénie. Des stratégies thérapeutiques individuelles préventives et curatives de la prise de poids (adiposité et insulino-résistance) et du DT2 pour réduire les risques de morbi-mortalité et d'inobservance médicamenteuse existent. A travers une synthèse de la littérature, nous avons ciblé deux objectifs : (i) explorer les liens entre la prescription d'AP2 et le diagnostic de DT2, (ii) étudier les stratégies thérapeutiques pharmacologiques et non pharmacologiques préventives et curatives du DT2 chez les patients souffrant de schizophrénie et traités par un AP2. Le risque de DT2 est hétérogène pour les différents AP2 par des mécanismes indirects (prise pondérale) et directs sur l'insulinosécrétion. La mise en place de RHD doit être systématique lors de la prescription d'un AP2. L'introduction d'olanzapine ou de clozapine, les patients à haut risque d'évolution vers un DT2, une prise de poids rapide de plus de 7 %, un IMC supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup> sont des indications pour une intervention structurée d'une durée de 6 mois. En cas d'échec, d'inefficacité ou d'impossibilité du switch pharmacologique, *l'adjonction de* topiramate ou de metformine sont les deux traitements adjuvants recommandés. L'aripiprazole est aussi une stratégie efficace en association avec l'olanzapine et la clozapine.

Mots clés : « antipsychotique » - « diabète de type 2 » - « stratégie » - « schizophrénie » - « prévention »  
Key Words : « antipsychotic » - « diabetes mellitus » - « strategy » - « schizophrenia » - « prevention »

Since the 80s, second-generation or atypical antipsychotics (SGA) have taken an important place in pharmacological prescriptions in psychiatry to become the first-line treatment in schizophrenia. These new therapies have led to a reduction in iatrogenic extrapyramidal effects, to the detriment of a greater incidence of obesity, diabetes mellitus (DM) and acidocetotic comas that emerge in a population whose mental pathology already seems predisposed to metabolic vulnerability. For the clinician, it is important to consider metabolic effects with SGA prescription in schizophrenia. Adopting individual preventive and curative therapeutic strategies for weight gain (adiposity and insulinoresistance) and DM to reduce the risk of morbi-morbimortality and drug non-compliance are provided. Through a synthesis of the literature, two main objectives are considered: (i) the association between SGA prescription and DM. diagnosis, (ii) The pharmacological and non-pharmacological preventive and curative therapeutic strategies of DT2 in patients with schizophrenia and treated with an SGA. The risk of DM is heterogeneous for the different SGA by indirect mechanisms (weight gain) and direct on insulinosecretion. The implementation of HDR must be systematic when prescribing an SGA. The introduction of olanzapine or clozapine, patients with high risk of progression to DM, 7% rapid weight gain, BMI greater than 25 kg/m<sup>2</sup> are indications for a 6 months structured intervention. In case of failure, ineffectiveness or impossibility of pharmacological switch, the addition of topiramate or metformin are the two recommended adjuvant treatments. Aripiprazole is also an effective strategy in combination with olanzapine and clozapine.