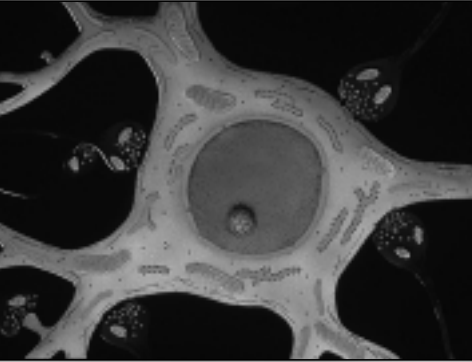


Supplément à Neurone 2003; Vol 8 N°3



Antipsychotiques et diabète sucré de type 2

M Floris
D Lecompte
C Mertens
A De Naeyer
L Mallet
F Vandendriessche
J Detraux

Introduction

Le diabète sucré (DS) est caractérisé par une hyperglycémie résultant d'un déficit de la sécrétion de l'insuline, d'une diminution de l'activité de l'insuline ou des deux, et représente une menace pour la santé des patients. Il peut avoir des conséquences directes comme des complications tardives. Les conséquences de diabète aiguës qui menacent le pronostic vital sont l'hyperglycémie avec acidocétose, le syndrome hyperosmolaire non cétosique hyperglycémique ou l'acidose lactique. Les complications à long terme du diabète comprennent les affections cardiovasculaires athéroscléreuses, vasculaires périphériques et cérébrovasculaires, la rétinopathie avec cécité potentielle, la néphropathie conduisant à l'insuffisance rénale, la neuropathie périphérique (conduisant à des ulcères ne cicatrisant pas et des infections) et la neuropathie autonome (provoquant des symptômes gastro-intestinaux, génito-urinaires et cardiovasculaires ainsi qu'une dysfonction sexuelle), voire même une dyskinesie tardive chez des patients sous neuroleptiques classiques (voir Neurone 6/4, 2001). De telles complications sont relativement courantes dans le DS et entraînent une réduction de la qualité de vie et un raccourcissement de l'espérance de vie. Enfin, le fardeau émotionnel, social et financier du diabète et les exigences du traitement peuvent provoquer un dysfonctionnement psychosocial significatif chez les diabétiques et leur famille.

La schizophrénie est déjà associée à une prévalence de DS supérieure à celle de 2-3% observée dans la population générale. Thonnard-Neumann (1968) par exemple, a rapporté une incidence de 8,6% pour les patients psychotiques non traités (1, 2). Il importe par conséquent d'éviter tout risque supplémentaire et d'être conscient des effets diabétogènes potentiels de certains médicaments antipsychotiques.

ment à un déficit absolu en insuline. Cette forme représente environ 10-15% de la totalité des cas de diabète primaire (3, 6). La destruction auto-immune des cellules β (qui est relativement variable) a de multiples prédispositions génétiques et est aussi liée à des facteurs environnementaux qui sont encore mal définis. Toutefois, certaines formes de diabète de type 1 ne présentent

aucun élément indiquant une auto-immunité et sont par conséquent classifiés en tant que DS idiopathique de type 1;

- le diabète de type 2 ou diabète sucré non insulino-dépendant (DNID): il ne se produit pas de destruction auto-immune des cellules β et ce type de diabète varie d'une insulino-résistance prédominante accompagnée d'une insulino-déficience relative à un défaut de sécrétion

Définition et classification du diabète sucré (DS)

Le terme "diabète sucré" désigne un groupe de maladies métaboliques ayant comme caractéristique commune une hyperglycémie; celle-ci peut résulter d'un déficit de la sécrétion de l'insuline, d'une diminution de l'activité de l'insuline ou des deux (3-5). D'après l'*Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus* (2000), le DS peut être divisé en deux types suivant la pratique thérapeutique courante:

- le diabète de type 1 ou diabète sucré insulino-dépendant (DID): résulte d'une destruction auto-immune à médiation cellulaire des cellules β du pancréas, conduisant habituelle-

Tableau 1: Différenciation entre le DS de type 1 et le DS de type 2 (3, 4, 7).

	Type 1 (DID)	Type 2 (DNID)
Clinique	Début < 20 ans Rarement obèses Baisse de l'insuline dans le sang Anticorps anti-cellules des îlots de Langherans Acidocétose fréquente	Début > 40 ans Souvent obèses Insuline sanguine normale ou accrue Absence d'anticorps anti-cellules des îlots de Langherans Acidocétose rare
Risque familial cumulatif	11%	83%
Pathogenèse	Auto-immunité, mécanismes immunopathologiques Insulino-déficience sévère	Insulino-résistance Insulino-déficience relative
Cellules des îlots de Langherans	Insulite précoce (infiltrat inflammatoire riche en lymphocytes) Atrophie et fibrose marquées Déplétion en cellules β	Absence d'insulite Atrophie focale et dépôts amyloïdes Faible déplétion en cellules β
Cause de mortalité	Mortalité résultant d'un processus aigu sauf si le diabète est maîtrisé par l'administration parentérale d'insuline	Mortalité résultant de processus secondaires lents et non insulino-dépendants
Influence de la saison	Automne/hiver	Aucune
Contexte psychologique	Souvent non lié au stress	Souvent lié au stress

Tableau 2: Facteurs de risque associés au DS de type 2.

- Facteurs génétiques (25% chez les personnes ayant un parent atteint de la maladie)
- Age (> 40 ans)
- Sexe (hommes > femmes, après correction pour l'activité physique et l'adiposité)
- Origine ethnique (non-Blancs > Blancs)
- Mode de vie: obésité (BMI ≥ 27) et vie sédentaire
- Cholestérol HDL ≤ 0,9mmol/l ou ≤ 35mg/dl
- Triglycérides > 2,8mmol/l ou > 175mg/dl
- Anamnèse: diabète gestationnel, accouchement d'un bébé ≥ 4,5kg, malnutrition *in utero*
- Maladies psychiatriques majeures (dépression, trouble bipolaire, Alzheimer, schizophrénie)
- Médicaments [alpha-bloquants à action centrale, corticostéroïdes, ciclosporine, phénytoïne, diurétiques thiazidiques, contraceptifs oraux contenant du norgestrel et certains antipsychotiques (voir plus loin)]

d'insuline prédominant avec une insulino-résistance. Cette forme représente 80-90% des cas de diabète primaire (3).

Le **tableau 1** résume les différences entre le DS de type 1 et le DS de type 2.

D'autre part, certaines étiologies spécifiques sont identifiées, par exemple:

- diabète sucré gestationnel (DSG): Le DSG est défini comme un degré quelconque d'intolérance au glucose dont la survenue ou la première reconnaissance a lieu au cours de la grossesse. Dans la majorité des cas de DSG, la régulation de la glycémie redeviendra normale après l'accouchement. Alors que de nombreuses patientes ayant reçu un diagnostic de DSG ne développeront pas de diabète ultérieurement au cours de leur vie, d'autres par contre sont diagnostiquées plusieurs années après l'accouchement comme

ayant le DS de type 1, le DS de type 2, une mauvaise tolérance au glucose ou une glycémie à jeun anormale. D'après Orlander & Boyden (1993), environ 15-30% des femmes présentant un antécédent de DSG développent ultérieurement un DNID (6);

- autres types spécifiques: ce groupe inclut des défauts génétiques du fonctionnement des cellules β [appelés généralement "maturity-onset diabetes of the young", en abrégé MODY; jusqu'à présent, quatre défauts génétiques distincts ont été identifiés (Mody 1, 2, 3 et des mutations ponctuelles dans l'ADN mitochondrial)], des défauts génétiques dans l'action de l'insuline, des maladies du pancréas exocrine, des

endocrinopathies, un diabète induit par des médicaments ou des substances chimiques, un diabète causé par des infections, des formes rares de diabète immunogène et d'autres syndromes génétiques parfois associés au diabète.

Les principaux défauts métaboliques dans le DS de type 2 sont l'insulinorésistance et/ou l'insulinodéficiência.

Bien que les types majeurs de diabète aient des mécanismes pathogènes différents, les complications à long terme au niveau des vaisseaux sanguins, des reins, des yeux et des nerfs sont identiques et constituent les causes majeures de morbidité et de décès découlant du diabète (3) (voir plus loin).

DS de type 2: critères diagnostiques et description clinique

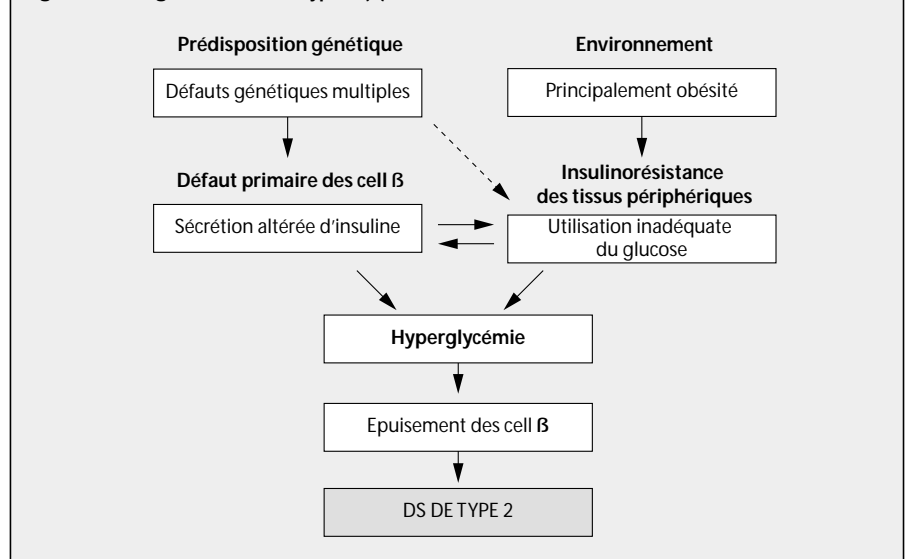
On dispose de trois possibilités pour diagnostiquer un diabète sucré et chacune d'entre elles doit être confirmée, lors d'une analyse effectuée un jour différent, par l'une des trois méthodes suivantes (4, 5):

- symptômes de diabète plus concentration plasmatique du glucose casuelle ≥

Tableau 3: Risque de développement du DS de type 2 pour les parents du premier degré d'individus atteints d'un DS de type 2 (11).

Age de début du DS de type 2	Risque (%) pour le parent du premier degré
25-44	53
45-54	37
55-64	38
65-80	31

Figure 1: Pathogenèse du DS de type 2 (3).



200mg/dl (11,1mmol/l). Le terme de "casuelle" signifie à tout moment au cours de la journée sans tenir compte du laps de temps depuis le dernier repas. Les symptômes classiques du diabète comprennent une polyurie, une polydipsie et une perte de poids inexpliquée;

- GPJ (Glucose plasmatique à jeun) \geq 126mg/dl (7,0mmol/l). "A jeun" est défini comme une période sans apport calorique d'au moins 8h;
- glucose plasmatique (GP) à 2h \geq 200mg/dl (11,1mmol/l) durant une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO). Ce test doit être effectué conformément aux descriptions de l'OMS, en utilisant une charge de glucose contenant l'équivalent de 75g de glucose anhydre dissous dans de l'eau.

En l'absence d'hyperglycémie sans équivoque avec une décompensation métabolique aiguë, ces critères doivent être confirmés en répétant le test un autre jour. L'utilisation de la troisième mesure (HGPO) n'est pas recommandée pour une utilisation clinique de routine (4, 5) et certainement pas dans un hôpital psychiatrique.

Le DS de type 2 est souvent méconnu

L'incidence du DS de type 2 est étroitement – mais pas exclusivement – liée à l'obésité. Aux Etats-Unis, environ 90% des individus présentant un diabète de type 2 sont obèses et ont plus de 40 ans (6). Il a été calculé que chez les personnes de race blanche, environ 65-75% des cas incidents de diabète pouvaient être évités si la population entière des EU ne dépassait pas un indice de masse corporelle (BMI) de 25kg/m² (8).

L'incidence du DS de type 2 est étroitement – mais pas exclusivement – liée à l'obésité.

Dans les pays occidentaux, la prévalence est de 2-3% (9). Cependant, au moins 55% des cas de

Tableau 4: Symptômes d'hypoglycémie (11).

Neuro-végétatifs	Non spécifiques	Déficit en glucose dans le SNC
Sueurs froides	Nausée	Confusion mentale
Tremblements	Fatigue	Somnolence
Palpitations cardiaques, tachycardie	Céphalée	Difficultés d'élocution
Faim		Problèmes de concentration
Anxiété		Manque de coordination Irritabilité/changements comportementaux

Tableau 5: Causes de l'hypoglycémie (11).

• Exercice intense et prolongé
• Ingestion d'alcool sans manger
• Jeûne prolongé, sauter ou retarder un repas, ne pas manger suffisamment en rapport avec la quantité d'insuline administrée
• Surmédication avec de l'insuline commerciale (attention à l'hypoglycémie nocturne!)
• Gastroparésie due à la neuropathie autonome
• Méconnaissance d'un autre trouble endocrinien (p.ex. maladie d'Addison)
• Malabsorption
• Induction délibérée
• Erreurs de posologie, de préparation, d'administration d'un hypoglycémiant oral ou d'insuline
• Troubles de diverses glandes et organes (hypothalamus, hypophyse et surrénales, système nerveux, reins et foie)

Tableau 6: Symptômes d'ACD (11, 13).

• Symptômes classiques (polyurie, polydipsie, vision trouble, polyphagie éventuelle)
• Symptômes non spécifiques (léthargie, malaise, céphalée, faiblesse)
• Symptômes GI (nausée, vomissements, douleur abdominale, "abdomen aigu")
• Symptômes respiratoires (respiration de Kussmaul, alcalose respiratoire)
• Signes (hypothermie, hyperpnée, odeur acétonique de la respiration, tachycardie)
• Déshydratation (diminution du remplissage de la veine du cou, hypotension orthostatique, turgescence altérée de la peau, hypotonie des globes oculaires)
• Modifications de l'état de conscience (hyporéflexie, hypotonie)
• Confusion, somnolence et coma (10%)

DS de type 2 demeurent méconnus (d'après des enquêtes épidémiologiques comportant des tests de dépistage) (10). La pathogenèse du DS de type 2 reste énigmatique (3). Bien que le mode de vie joue clairement un rôle, des facteurs génétiques peuvent être plus importants dans le DS de type 2 que dans le DS de type 1 et il a été clairement démontré qu'ils provoquent des prédispositions (3, 4, 11, voir aussi **tableau 1**). Cependant, contrairement au DS de type 1, le DS de type 2 n'a été relié à aucun gène du système majeur d'histocompatibilité ou HLA (*histocompatibility*

leukocyte antigens). Suivant des études épidémiologiques, le DS de type 2 résulterait apparemment plutôt d'un ensemble de défauts génétiques multiples ou de polymorphismes, contribuant chacun à son propre risque prédisposant et étant modifié par des facteurs environnementaux. Les facteurs de risque associés au DS de type 2 sont repris dans le **tableau 2**.

En comparaison avec la population générale, le DS de type 2 apparaît plus fréquemment chez des patients souffrant de maladies mentales sévères et ce, indépendamment de la prise de médicaments.

Le risque de développement du DS de type 2 pour les parents du premier degré d'individus atteints de DS de type 2 pour différentes tranches d'âge, figure dans le **tableau 3**.

Le diabète de type 2 est caractérisé par deux anomalies métaboliques:

- une perturbation de la sécrétion de l'insuline par les cellules β ;
- une insulino-résistance (= une réduction de la capacité des tissus périphériques à répondre à l'insuline). Normalement, la liaison de l'insuline à ses récepteurs conduit à la translocation de protéines ou unités transportant le glucose et ne dépendant pas de l'insuline, ou GLUT (*insulin-independent, glucose-transporting proteins or units*) vers la membrane cellulaire ce qui, en retour, facilite la captation cellulaire du glucose. On suspecte que la réduction de la synthèse et de la translocation des GLUT dans les cellules musculaires et les adipocytes est à la base de l'insulino-résistance observée dans le DS de type 2. D'un point de vue physiologique, la résistance à l'insuline se traduit par (1) l'incapacité de l'insuline circulante à gérer correctement la disposition du glucose (et d'autres carburants métaboliques), (2) une hyperglycémie persistant plus longtemps et par conséquent (3), une stimulation plus prolongée des cellules β pancréatiques (3). L'insulino-résistance est associée au vieillissement, à la consommation de tabac, à un mode de vie sédentaire, à une histoire familiale de diabète et à l'utilisation d'une variété de médicaments psychotropes et autres. Les conséquences de la résistance à l'insuline comprennent: coagulopathies, hyperuricémie et prédispositions à la goutte, polykystose ovarienne et acanthosis nigricans (induration et changement de coloration de

la peau autour de la nuque, au niveau des aisselles et sous les seins). La résistance à l'insuline est aussi associée à l'hypertension. On pense maintenant que la plupart des patients souffrant d'hypertension présentent un certain degré de résistance à l'insuline (10).

La primauté du défaut sécrétoire versus l'insulino-résistance fait l'objet d'un débat continu.

Le processus physiopathologique du DS de type 2 est représenté dans la **figure 1** (3).

Complications du DS de type 2

Conséquences directes

Les complications aiguës du diabète requièrent une connaissance de leur manifestation et du traitement approprié pour permettre au patient atteint de diabète de se rétablir rapidement sans risque de problèmes additionnels.

Hypoglycémie

L'hypoglycémie ou faible taux de sucre dans le sang est un état de la chimie de l'organisme au cours duquel la quantité de glucose dans le sang est inférieure à la quantité nécessaire aux cellules de l'organisme pour fonctionner correctement.

Les causes principales sont l'excès d'insuline (accidentel ou délibéré) et une prise alimentaire inadéquate ou mal programmée. Les symptômes et les causes fréquents de l'hypoglycémie sont repris dans les **tableaux 4 et 5**, respectivement.

Le taux de mortalité chez les patients traités par insuline se situe entre 2-4% (11).

Acidocétose diabétique (ACD)

L'acidocétose diabétique (ACD) est un état médical d'urgence pouvant menacer la vie du patient en l'absence d'un traitement correct.

Bien que l'ACD survienne la plupart du temps chez des patients atteints de DS de type 1, son apparition chez les patients atteints de DS de type 2, particulièrement les Afro-Américains obèses, n'est pas aussi rare qu'on le pensait (12). Lorsque les cellules ont besoin d'une plus grande quantité d'énergie que le glucose disponible ne peut fournir, elles recourent alors à l'oxydation lipidique pour leur apport en énergie. L'oxydation lipidique libère cependant – en plus de l'énergie – des acides (acidémie) et des cétones (hypercétonémie). Ceci provoque une ACD qui donne lieu à une déshydratation et un déficit en sel, ce qui contribue à augmenter l'acidose et débouche éventuellement sur une hyperventilation et un coma (3, 11-13). L'ACD a généralement un taux de mortalité de 2 à 10% (mais il peut être supérieur) (13). Les symptômes cliniques sont repris dans le **tableau 6**.

Le traitement majeur de cet état est la réhydratation initiale avec une ré-équilibration potassique subséquente et un traitement par de l'insuline à faible dose (11, 12).

Syndrome hyperosmolaire non cétosique hyperglycémique (SHNCH)

Ce syndrome apparaît principalement dans le DS de type 2 suite à une diurèse osmotique provoquée par une hyperglycémie grave avec élévation de l'osmolarité plasmatique, déshydratation et hypernatrémie mais sans

Tableau 7: Taux d'incidence cumulatif de DT chez les diabétiques et les non-diabétiques après 43 semaines d'exposition à des neuroleptiques (19).

Sujets traités par des neuroleptiques	Taux d'incidence cumulatif de DT
Diabétiques (n = 24)	54,1% (ET = 5,6%)
Non-diabétiques (n = 136)	25,6% (ET = 16,1%)

hypercétonémie ni acidose (11, 14). Les symptômes sont les suivants: modifications de l'état mental, confusion ou coma, déshydratation ou choc (14). Le taux de mortalité dépasse 40%. De manière typique, le patient est un diabétique âgé présentant de multiples problèmes médicaux et qui n'est pas en mesure de maintenir un apport hydrique adéquat (3, 6). Le traitement consiste en une ré-équilibration liquidienne et en l'administration d'insuline (en général la moitié de la dose recommandée pour le traitement de l'acidocétose) (11, 14).

Acidose lactique (AL)

L'acidose lactique (AL) est un état très grave (le taux de mortalité dépasse 50%) qui se caractérise par une dyspnée. La déshydratation est cependant moins intense que celle généralement observée chez les patients présentant une ACD. En outre, l'odeur acétonique de la respiration est absente, la cétonurie est modeste voire même absente mais les taux plasmatiques de bicarbonate ainsi que le pH sont extrêmement bas. Le traitement consiste en l'administration IV de bicarbonate de sodium associée à l'administration d'insuline et de glucose (11).

Le DS de type 2 provoque rarement des complications aiguës comme l'acidocétose, le syndrome hyperosmolaire non cétosique hyperglycémique ou l'acidose lactique.

Complications tardives

Ces complications sont relativement courantes et se traduisent par une baisse de la qualité de vie et un raccourcissement de l'espérance de vie chez les personnes atteintes de DS de type 2.

Macroangiopathie: athérosclérose

Le diabète est particulièrement néfaste pour le système vasculaire. Les vaisseaux de toutes

tailles sont affectés, de l'aorte jusqu'aux plus petites artéoles et capillaires.

Les aortes et les artères de grande et moyenne taille souffrent d'athérosclérose grave accélérée. L'*infarctus du myocarde* provoqué par l'athérosclérose des artères coronaires est la cause la plus fréquente de décès chez les diabétiques (3). Les diabétiques semblent avoir un taux d'événements cardiovasculaires deux à quatre fois supérieur à celui des personnes non diabétiques (15). Chez les personnes souffrant de schizophrénie, le risque de mortalité cardiovasculaire est déjà accru du fait d'une combinaison de facteurs de risque: vie sédentaire, régime alimentaire mal équilibré, consommation de tabac et obésité. Le diabète peut accroître encore ce risque (3). Il importe donc de signaler que des données épidémiologiques de plus en plus nombreuses appuient la thèse selon laquelle la corrélation entre le risque cardiovasculaire et le glucose s'étendrait jusqu'en dessous du seuil glycémique utilisé pour le diagnostic du diabète (15).

La *gangrène* des extrémités inférieures résultant d'une athérosclérose vasculaire périphérique avancée est environ 100 fois plus fréquente chez les diabétiques que dans la population générale. Les *grosses artères rénales* sont aussi atteintes par une athérosclérose grave, mais l'effet le plus néfaste du diabète sur les reins est exercé au niveau des glomérules et de la microcirculation (voir microangiopathie).

L'athérosclérose accélérée des artères cérébrales peut être à l'origine d'*hémorragies* et d'*infarctus vasculaires cérébraux* (3, 5).

Microangiopathie

La microangiopathie est à la base du développement de la *néphropathie diabétique*, de la *rétinopathie diabétique* et de certaines formes de *neuropathie* (3).

La néphropathie

Les reins sont la principale cible du diabète. L'*insuffisance rénale* est, juste après l'*infarctus du myocarde*, la seconde cause de décès dû au diabète. Trois types de lésions sont retrouvés:

1. les lésions glomérulaires (les plus importantes étant l'épaississement de la membrane basale des capillaires, la glomérulosclérose diffuse et la glomérulosclérose nodulaire);
2. les lésions vasculaires rénales, principalement l'artériolosclérose;
3. la pyélonéphrite (= une inflammation aiguë ou chronique des reins qui débute habituellement dans le tissu interstitiel et qui se propage ensuite en endommageant les tubules) y compris la papillite nécrosante (3).

Rétinopathie

L'altération de la vue, parfois même la *cécité totale*, est l'une des conséquences à long terme les plus redoutées du diabète. L'atteinte oculaire peut prendre la forme d'une *rétinopathie*, d'une *formation de cataracte* ou d'un *glaucome* (3).

Neuropathie

Les systèmes nerveux central et périphérique ne sont pas épargnés non plus par le diabète. L'atteinte la plus fréquente est la neuropathie périphérique symétrique des extrémités inférieures qui affecte à la fois la fonction motrice et la fonction sensorielle mais tout particulièrement cette dernière (3). La neuropathie périphérique peut provoquer des ulcères ne cicatrisant pas, des infections, des amputations et une arthropathie neurogène. Une neuropathie autonome peut conduire à des dysfonctions sexuelles, gastro-intestinales, génito-urinaires et cardiovasculaires (4).

Le DS de type 2 induit principalement des complications tardives comme l'athérosclérose macrovasculaire et la néphropathie microvasculaire, la rétinopathie et la neuropathie.

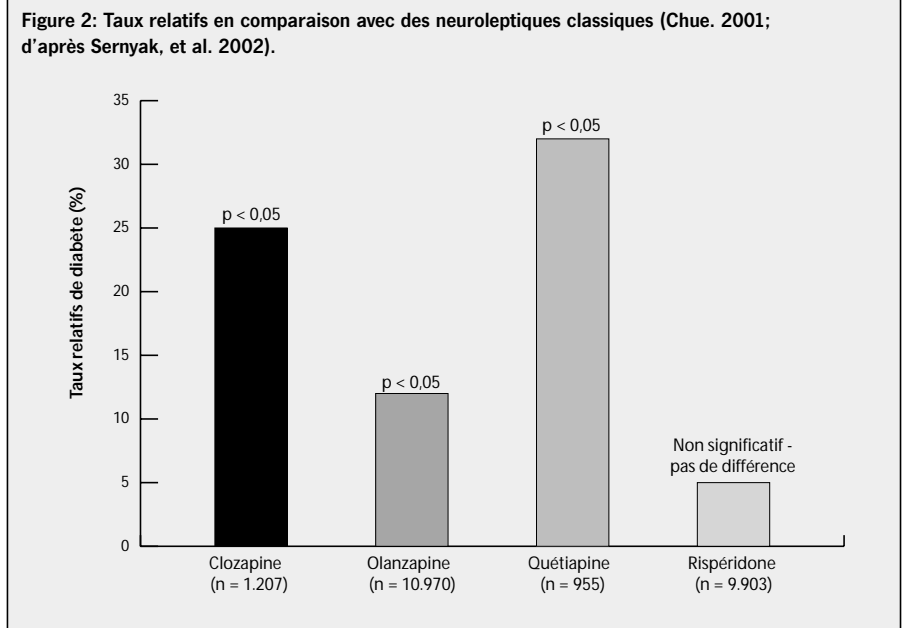
*Dyskinésie tardive (voir aussi
Neurone 6/4, 2001)*

Certaines études ont révélé que le diabète est susceptible d'être associée à un risque accru de dyskinésie tardive chez les patients sous neuroleptiques classiques (16, 17). Des corrélations ont été observées entre le développement et la gravité de la dyskinésie tardive et le diabète sucré (16) et entre le score à l'échelle AIMS (= "abnormal involuntary movement scale") et la glycémie à la base (18). Woerner et al (1993) ont examiné 160 personnes âgées qui débutaient un traitement par des neuroleptiques. Les résultats de cette étude sont présentés dans le **tableau 7** (19).

Le DS semble être associé à un risque accru de dyskinésie tardive chez les patients sous neuroleptiques classiques.

DS et schizophrénie

Plusieurs études suggèrent une prévalence supérieure des anomalies de la régulation du glucose, y compris du DS de type 2, chez les personnes atteintes de schizophrénie par rapport à la population



générale (13, 20-24). Ceci était déjà visible avant l'utilisation répandue des nouveaux antipsychotiques (21) et a également été observé chez des personnes qui ne prenaient pas de médicaments (p.ex. 25-27). Cependant, des facteurs de confusion comme l'inactivité, le régime alimentaire et la sur-représentation des hommes parmi les patients schizophrènes peuvent être responsables de cette association. En outre, dans des études antérieures, des problèmes concernant les critères diagnostiques pour la schizophrénie se sont aussi posés (2).

Thonnard-Neumann (1968) a rapporté une incidence de 8,6% chez les patients psychotiques hospitalisés qui ne recevaient pas de médicaments versus 25% chez les patients traités par des phénothiazines (1, 2). Dans leur échantillon Mukherjee et al (1996) ont constaté une prévalence globale de DS de 15,8%. Ce chiffre s'est avéré considérablement supérieur à celui de 3,2% rapporté dans des enquêtes épidémiologiques auprès de la population générale d'Italie. De manière assez inattendue, le diabète a été significativement plus fréquent chez les patients

- Biais de sélection: la majeure partie de la littérature récente sur les antipsychotiques et le diabète a porté sur l'olanzapine et la clozapine et ces médicaments sont également liés à un gain de poids plus important que celui observé avec les autres antipsychotiques. Ces caractéristiques sont susceptibles d'expliquer pourquoi les généralistes ont été probablement plus enclins à dépister le diabète chez les patients prenant de l'olanzapine.** Koro et al ont examiné ce point en mesurant la proportion de patients pour lesquels des tests de la glycémie ont été demandés au cours des 6 mois de leur première prescription d'antipsychotiques. Aucune différence n'a été constatée dans le pourcentage des patients sous olanzapine, rispéridone et
- neuroleptiques classiques pour lesquels des tests de la glycémie ont été demandés.
- Questions sur la procédure: le schéma et les méthodes statistiques n'ont pas été expliqués comme il se doit. Les trois points principaux sont le non-rapport des taux d'incidence non ajustés, les cas manquants et la mauvaise explication du modèle statistique utilisé.** Cependant, Koro et al ont répondu que les taux d'incidence non ajustés ont été rapportés dans l'article, que les cas manquants ont été exclus car ils n'ont pas été exposés à des antipsychotiques durant le suivi et que la régression logistique conditionnelle a été utilisée pour comparer les probabilités de l'exposition parmi les cas avec les témoins, prenant en compte les séries de risque appariées
- et en effectuant un ajustement pour un certain nombre de facteurs connus pour influencer le risque de diabète.
- Effrayer les personnes atteintes de maladies mentales avec des conclusions injustifiées: l'article a effrayé certains patients parmi les plus vulnérables, ce qui aurait été éventuellement justifié si les preuves avaient été solides. Pourtant, les conclusions dans le résumé semblent à peine étayées par les données avancées dans l'article.** Koro et al ont répliqué que les 9 cas de diabète qu'ils ont observés parmi les patients exposés à l'olanzapine au cours des 3 derniers mois de leur recherche représentent 7 cas supplémentaires par rapport au nombre de cas qui auraient été observés par hasard (p = 0,002).

non traités que chez ceux traités par des médicaments antipsychotiques (20). Nasrallah et al (2000) ont constaté que la proportion de DS était très élevée dans trois groupes de patients psychiatriques (24,6% de bipolaires, 19,7% de schizo-affectifs et 33,5% de schizophrènes), en comparaison avec les 7,7% de la totalité des personnes âgées inscrites dans leur centre médical de type "Veterans Affairs" (Jackson, MS, U.S.). Plusieurs facteurs peuvent être impliqués dans cette comorbidité du DS dans la psychose et comprennent:

1. existence éventuelle d'une liaison génétique des deux troubles;
2. le gain de poids induit par l'antipsychotique pourrait conduire à un DS de type 2;
3. dans les troubles psychotiques, une hypercortisolémie est courante et peut donner lieu à une hyperglycémie (23).

La raison de la forte incidence du DS chez les patients psychotiques ne recevant pas de médicaments n'est pas claire:

- il se peut qu'elle soit due à un risque de vulnérabilité biologique et/ou
- à une influence de facteurs institutionnels durant l'hospitalisation (prise alimentaire, inactivité, ...)

Au vu de ces observations, il est clair que des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer la(les) raison(s) de la prévalence plus élevée du DS chez les patients psychotiques (23).

Il y a soixante ans, l'existence d'une résistance à l'insuline chez les patients schizophrènes a été suggérée. Plusieurs études avaient alors démontré que des patients schizophrènes pouvaient montrer une réponse retardée à l'insuline intraveineuse. Braceland (1945) a suggéré que cette insulino-résistance pouvait probablement être expliquée par la présence d'un facteur anti-insuline dans le sang des patients (26). Cependant,

il s'est avéré que la quantité de ce facteur inhibiteur présent dans le sang de chaque patient schizophrène n'est pas la même (25). Depuis, ces résultats n'ont pas été confirmés dans des études plus récentes.

Diabète et antipsychotiques

Diabète et neuroleptiques classiques

L'utilisation des neuroleptiques classiques semble être associée à une régulation anormale du glucose (28-33). L'hyperglycémie induite par les neuroleptiques a été rapportée pour la première fois avec des dérivés de la phénothiazine en 1964 (34). La chlorpromazine peut induire une hyperglycémie chez des volontaires sains et chez des patients présentant un diabète latent (33). En outre, l'aggravation d'un diabète existant ou l'apparition nouvelle d'un diabète de type 2 a pu être observée (p.ex. l'introduction de la chlorpromazine a augmenté la prévalence de 4,2% à 17,2%) (13). Une relation de la loxapine – structurellement apparentée à la clozapine – a également été rapportée avec le syndrome (34). D'après Lindenmayer et al (2001), des observations issues de la littérature en vigueur révèlent que parmi les neuroleptiques classiques, la chlorpromazine et la thioridazine sont les plus fréquemment associées au diabète sucré (35).

Amisulpride

On ne connaît aucun rapport publié sur l'amisulpride en relation avec l'hyperglycémie ou l'acidocétose (34).

Hyperglycémie, DS de type 2 et nouveaux antipsychotiques

La relation entre le DS de type 2 et les nouveaux antipsychotiques a été étudiée dans plusieurs études

chez des patients schizophrènes et ce, tant dans des études comparatives que dans des études non comparatives, et tant dans des études longitudinales que dans des études transversales. Par conséquent, plusieurs rapports de cas sur ce sujet ont été publiés (voir **tableau 8** et **annexe**). Outre le DS diagnostiqué, des paramètres connexes comme l'hyperglycémie, l'hypertriglycéridémie, l'hypoinsulinémie et l'acidocétose diabétique sont aussi des indicateurs de risque de DS et c'est pourquoi il est intéressant de les prendre en considération.

Ces études et rapports de cas suggèrent une induction du DS de type 2 par les nouveaux antipsychotiques. Toutefois, il est clair que les antipsychotiques récents ne sont pas équivalents entre eux en termes de propension à induire un diabète. Il existe une hiérarchie de causalité et des propensions différentes à induire une insulino-résistance (10). Ceci est expliqué plus loin.

Etudes d'incidence à grande échelle & naturalistes

Sernyak et al (2002) ont observé que pour le groupe entier des patients (tous âges confondus), les probabilités d'avoir un diagnostic de DS étaient significativement supérieures chez les patients recevant un nouvel antipsychotique en comparaison avec l'utilisation de neuroleptiques classiques et particulièrement chez les patients recevant de la clozapine, de l'olanzapine et de la quétiapine, mais pas de la rispéridone (**Tableau 9, Figure 2**). Pour la clozapine, l'effet le plus important a été observé chez des patients de moins de 40 ans (OR = 2,13; IC à 95%, 1,36-3,35, $p < 0,002$). En ce qui concerne la quétiapine, l'effet le plus important a été observé dans la tranche d'âge de 40 à 49 ans (OR = 1,86; IC à 95%, 1,43-2,41, $p = 0,0001$) (76). Dans une autre étude récente, les probabilités de présenter un diagnostic de diabète

ont été 7 fois plus importantes chez les patients prenant de la clozapine et 3 fois plus importantes chez les personnes prenant de l'olanzapine par rapport aux patients ne recevant pas de traitement (OR = 7,44 et OR = 3,10, voir **tableau 9**). Par contre, le risque de développer un DS au cours d'une année sous rispéridone a été inférieur à celui observé chez les patients non traités (12% en dessous de la base) (79). Ces rapports ont été confirmés par Lambert et al (2002) qui ont observé que l'exposition à la clozapine de même qu'à l'olanzapine et à la quétiapine était associée à un risque significativement accru de développer un DS de type 2 en comparaison avec les neuroleptiques classiques (OR = 1,43; IC à 95%, 1,19-1,69/OR = 1,30; IC à 95%, 1,18-1,43/OR = 1,45; IC à 95%, 1,10-1,90, $p < 0,0001$) (81).

Lund et al (2001) n'ont constaté aucune différence significative en ce qui concerne le taux d'incidence global pour le diabète chez les patients recevant de la clozapine vs celui des patients sous neuroleptiques classiques. Cependant, parmi les patients plus jeunes (âgés de 20 à 34 ans), l'administration de clozapine a été associée à un risque relatif significativement accru de diabète (RR = 2,5; IC à 95%, 1,2-5,4) (84). Seuls les auteurs Wang et al (2002) ont trouvé que l'utilisation de la clozapine n'était pas significativement associée au développement d'un diabète (OR ajusté = 0,98; IC à 95%, 0,74-1,31) (80). A notre avis, ces résultats peuvent être expliqués par des biais méthodologiques.

Au Royaume-uni, dans une étude cas/témoins basée sur la population et incluant 19.637 patients schizophrènes, Koro et al (2002) ont constaté qu'en comparaison aux neuroleptiques classiques, l'olanzapine est associée à un risque accru cliniquement important et significatif de diabète (OR ajusté = 4,2; IC à 95%, 1,5 à 12,2,

$p = 0,008$) (83). Cependant, cette recherche a été fortement critiquée sur le site internet du BMJ (*British Medical Journal*). Ces critiques concernaient les points suivants:

Shermock et al (2002) ont conduit une analyse rétrospective de la base de données de la "Veteran's Administration" (5.837 patients). Le traitement par l'olanzapine a été associé à un risque statistiquement significativement supérieur de développement du diabète par rapport à la rispéridone (RR = 1,36; IC à 95%, 1,06-1,76, $p = 0,017$), avec un contrôle pour la race, l'âge, le diagnostic et l'utilisation d'autres agents récents (78). Farwell et al (2002) ont constaté que l'utilisation de l'olanzapine était un facteur de risque significatif univariable (OR = 2,1, $p = 0,06$) et multivariable (OR = 5,9, $p = 0,02$) pour le développement du diabète (77). Dans une étude rétrospective, transversale et comparative, comparant l'olanzapine à la rispéridone chez plus de 33.000 patients, Caro et al (2000) ont observé que le risque relatif de développer un DS sur une période de deux ans a été de 20% supérieur pour l'olanzapine par rapport à la rispéridone. Les femmes qui ont reçu de l'olanzapine couraient un risque 31% supérieur par rapport à celles sous rispéridone (85). Buchanan et al (2002) ont observé que l'utilisation de l'olanzapine a été associée à des probabilités significativement accrues de développement du diabète (OR ajusté = 5,5; IC à 95%, 2,0-15,4, $p = 0,001$) en comparaison avec la non-utilisation d'antipsychotiques et de neuroleptiques classiques (OR ajusté = 3,9; IC à 95%, 1,4-10,9, $p = 0,010$) (82).

Il est remarquable de constater qu'aucune étude d'incidence à grande échelle et naturaliste n'a rapporté que la rispéridone, comparée à des neuroleptiques classiques, était associée de manière statistiquement significative à un risque accru de diabète.

La prévalence de l'hyperglycémie ou d'autres états en relation avec le DS lors de la prise de la clozapine (ou de l'olanzapine) semble augmenter avec le temps d'exposition (86,87). Dans une étude non comparative, naturaliste et longitudinale auprès de 82 patients schizophrènes ambulatoires sous clozapine, un diagnostic de DS a été posé dans les cinq ans chez 36,6% des patients. Le nombre de patients présentant une hyperglycémie ou d'autres états liés au DS a apparemment augmenté avec le temps d'exposition. Le BMI moyen à la base chez les 82 patients de cette étude était de 26,9 (87), ce qui suggère une population ayant une surcharge pondérale (34).

Etudes prospectives

Dans leur étude ayant inclus 89 patients schizophrènes (données disponibles pour 85 patients seulement), Chue & Welch (2001) ont observé que le pourcentage de DS de type 2 a été le plus élevé chez les patients traités par la clozapine (15%). Les pourcentages de DS de type 2 parmi les patients traités par l'olanzapine, les neuroleptiques classiques et la rispéridone ont été respectivement de 12%, 6%, et 0% (88). Howes et al (2002) ont constaté que chez 65% des patients normoglycémiques débutant la prise de clozapine, un contrôle glycémique anormal de novo est survenu dans les trois mois (89). Les résultats d'une étude prospective de Howes et Pilowsky (2002) ont suggéré que la clozapine influence le métabolisme du glucose entraînant une intolérance au glucose (90).

Berry & Mahmoud (2001) ont démontré que les anomalies de la régulation du glucose associées à l'olanzapine peuvent présenter une amélioration lorsque le traitement est remplacé par la rispéridone. Le passage de l'olanzapine à la rispéridone n'a pas été uniquement associé à une réduction importante de la résistance à l'insuline dans les 6 semaines ($p = 0,083$) mais aussi à un

fort degré d'amélioration de la fonction des cellules β au cours du même laps de temps (91).

Dans une très récente étude prospective randomisée en double aveugle, d'une durée de 14 semaines, Lindenmayer et al (2003) ont constaté que la clozapine et l'halopéridol étaient associés à des taux de glucose moyens significativement augmentés après 8 semaines de traitement ($p < 0,01$ et $p < 0,03$, respectivement), et que l'olanzapine était associée avec des taux de glucose significativement augmentés après 14 semaines de traitement ($p < 0,02$). La rispéridone n'était cependant pas associée à une augmentation significative (92).

Données de la FDA

Récemment, les chercheurs du "Center for Drug Evaluation and Research" de la FDA ont rapporté spontanément l'existence probable d'une relation causale entre l'utilisation de la clozapine et l'apparition d'une hyperglycémie et du diabète. En utilisant la MedWatch de la FDA et des rapports d'autres cas publiés entre janvier 1990 et février 2001, Koller et al (2001) ont recueilli les données de 384 patients traités par

la clozapine qui ont développé le diabète ou une hyperglycémie. Il a semblé que chez la plupart de ces patients qui ont développé le diabète ou une exacerbation du diabète, ces événements se sont produits dans les 6 mois après l'instauration du traitement par la clozapine. 16 patients sont décédés des suites d'une ACD (93).

Comme pour la clozapine, Koller & Murali Doraiswamy (2002) ont utilisé la MedWatch de la FDA ainsi que des rapports d'autres cas publiés entre janvier 1994 et mai 2001 et ont identifié 237 cas de diabète sucré associé à l'olanzapine. Parmi ces 237 cas, 79% consistaient en un diabète d'apparition nouvelle, 19% étaient des exacerbations de la maladie pré-existante et 2% seulement ne pouvaient pas être classifiés. La fréquence des cas nouvellement diagnostiqués dans la tranche d'âge de 0 à 44 ans chez les patients traités par l'olanzapine a semblé être le double de celle dans la population des Etats-Unis. 73% de tous les cas d'hyperglycémie sont apparus dans les 6 mois après l'instauration du traitement par

l'olanzapine; 80 patients ont développé une acidose ou une cétose métabolique et 41 ont montré des glycémies supérieures ou égales à 1.000mg/dl. Après l'interruption de l'olanzapine ou la réduction de sa posologie, 78% ont montré une amélioration de la maîtrise glycémique. L'hyperglycémie est réapparue dans 8 cas sur les 10 lors de la réintroduction de l'olanzapine. Aucune corrélation significative n'a été observée entre la dose et la glycémie rapportée ou entre la dose et le moment de l'apparition. L'extension de l'étude sur 10 mois a étayé ces observations (94).

Rapports confirmatifs

Des cas de DS consécutifs au traitement par la clozapine ont aussi été rapportés dans différentes études de plus petite envergure (43, 95). Melkersson et al (1999) ont constaté que les concentrations plasmatiques de la clozapine étaient positivement corrélées aux concentrations sanguines d'insuline. Cette corrélation n'existe pas pour les médicaments classiques. Ces auteurs ont formulé la thèse selon laquelle la clozapine pouvait induire une résistance à

Tableau 8: Analyse descriptive de 72 cas publiés de DS d'apparition nouvelle ou d'exacerbation de DS, associés à des nouveaux antipsychotiques (36-75).

	Age	Race	Sexe	Dose	Délai jusqu'à l'apparition (semaines)	Modification du poids	DS d'apparition nouvelle	Exacerbation	ACD	AL	SHNCH
CLZ (N = 28)	40,36 (N = 28) (min = 25; max = 54)	AA 53,57% B 32,14% O 7,14% NR 7,14%	H 89,29% F 10,71%	355,68 (N = 22) (min = 100; max = 900)	15,10 (N = 26) (min = 1; max = 92)	3,5 (N = 12) (min = -6.3; max = +25.4)	36,62% (N = 71)	2,82% (N = 71)	13/72 (N = 28)	1/72 (N = 28)	0/72 (N = 28)
OLZ (N = 38)	38,87 (N = 38) (min = 16; max = 56)	AA 44,74% B 47,37% O 2,6% NR 5,3%	H 76,32% F 23,68%	17,5 (N = 37) (min = 10; max = 30)	19,03 (N = 36) (min = 1; max = 96)	7,14 (N = 26) (min = -7; max = +32.2)	49,30% (N = 71)	4,23% (N = 71)	15/72 (N = 38)	0/72 (N = 38)	2/72 (N = 38)
QUE (N = 3)	45,33 (N = 3) (min = 30; max = 64)	AA 33,33% B 66,67%	H 100% F 0%	300 (N = 3) (min = 200; max = 400)	9,5 (N = 3) (min = 4; max = 16.5)	5 (N = 1)	2,82% (N = 71)	0% (N = 71)	1/72 (N = 3)	0/72 (N = 3)	0/72 (N = 3)
RIS (N = 3)	39,00 (N = 3) (min = 30; max = 45)	AA 33,33% B 66,67%	H 100% F 0%	4 (N = 1)	-	-	4,23% (N = 71)	0% (N = 71)	2/72 (N = 2)	0/72 (N = 3)	0/72 (N = 3)

CLZ = Clozapine; OLZ = Olanzapine; QUE = Quétiapine; RIS = Rispéridone; ACD = Acidocétose diabétique; AL = Acidose lactique; SHNCH = syndrome hyperosmolaire non cétosique hyperglycémique; AA = Afro-Américain; B = Blanc; O = Autres; NR = Non rapporté; H = Homme; F = Femme; d'app. = d'apparition

Tableau 9: "Odds ratio" et risque relatif de diabète pour différents nouveaux antipsychotiques dans les études avec N > 1.000 (76-85).

Référence	Schéma	N	Résultats	p
Farwell, et al. 2002	Etude cas-témoin	10.433	OLZ (OR = 2,1) (univariable)/(OR = 5,9) (multivariable) RIS (OR = 1,3) (univariable)/(OR = 1,1)(multivariable)	0,06*/0,02* 0,50 (ns)/0,90 (ns)
Shermock, et al. 2002	Analyse rétrospective	5.837	OLZ (RR = 1,36; IC à 95%, 1,06-1,76) > RIS	0,017 *
Gianfrancesco, et al. 2002	Recueil des données de deux vastes plans de remboursement de soins de santé	7.933	CLZ (OR = 7,44) > non traités - CLZ (OR = 8,45) > RIS NLS de faible puissance (OR = 3,46) > non traités - NLS de faible puissance (OR = 3,93) > RIS OLZ (OR = 3,10) > untreated - OLZ (OR = 3,53) > RIS NLS de forte puissance (OR = 2,13) > non traités - NLS de forte puissance (OR = 2,42) > RIS RIS (OR = 0,88) > non traités	< ,05 * < ,05 * < ,05 * ns ns
Wang, et al. 2002	Etude cas-témoin	14.007	CLZ (OR aj. = 0,98; IC 95%, 0,74-1,31) RIS (OR aj. = 0,90; IC 95%, 0,77-1,04)	ns ns
Lambert, et al. 2002	Etude cas-témoin appariée	11.373	QUE (OR = 1,45; IC 95%, 1,10-1,90) > NLS CLZ (OR = 1,43; IC 95%, 1,19-1,69) > NLS OLZ (OR = 1,30; IC 95%, 1,18-1,43) > NLS RIS (OR = 1,10; IC 95%, 0,97-1,23) > NLS*	< ,0001 < ,0001 * ,006 * ,114 (ns)
Sernyak, et al. 2002	Recherche dans la base de données administrative	38.632	QUE (OR = 1,31; IC 95%, 1,11-1,51) > NLS CLZ (OR = 1,25; IC 95%, 1,07-1,46) > NLS OLZ (OR = 1,11; IC 95%, 1,04-1,18) > NLS RIS (OR = 1,05; IC 95%, 0,98-1,12) > NLS	< ,002 * < ,005 * < ,002 * ,15 (ns)
Buchanan, et al. 2002	Schéma cas-témoin apparié niché	20.865	OLZ (OR aj. = 3,9; IC 95%, 1,4-10,9) > NLS RIS (OR aj. = 2,2; IC 95%, 0,9-5,4) > NLS	= ,010 = ,086 (ns)
Koro, et al. 2002	Etude cas-témoin nichée basée sur la population	19.637	OLZ (OR aj. = 4,2; IC 95%, 1,5-12,2) > NLS RIS (OR aj. = 1,6; IC 95%, 0,7-3,8) > NLS	,008 * ,290 (ns)
Lund, et al. 2001	Schéma de cohorte rétrospectif	3.013	CLZ (RR = 2,5; IC 95%, 1,2-5,4 parmi les patients de 20 à 34 ans) > NLS	NR
Caro, et al. 2000	Schéma de cohorte rétrospectif	33.945	OLZ > RIS (hazard ratio = 1,20; IC 95%, 1,00-1,43)	NR

CLZ = Clozapine; OLZ = Olanzapine; QUE = Quétiapine; RIS = Risperidone; OR = odd ratio; OR aj. = odd ratio ajusté; RR = Risque relatif; IC = Intervalle de confiance; * = statistiquement significatif; ns = non statistiquement significatif; NR = Non rapporté.

l'insuline donnant lieu à une sécrétion accrue d'insuline et une hyperlipidémie (96). Ceci a été confirmé dans une recherche ultérieure effectuée par les mêmes auteurs (97).

Selke et al (2000) ont constaté que les valeurs de l'HOMA (*HOmeostasis Model Assessment* = un indice d'insulinorésistance) chez les patients schizophrènes traités par la rispéridone ne différaient pas significativement de celles observées chez les patients traités par des neuroleptiques classiques ou chez des témoins en bonne santé non traités (13, 98). La rispéridone a semblé exercer des effets moindres sur le métabolisme du glucose par rapport à la clozapine ou à l'olanzapine (87, 92, 97). Seuls quelques cas de pathologies liées au DS ont été rapportées (voir **tableau 8**). Un cas d'acidocétose diabétique associée à la rispéridone a été décrit en 2000 par Croarkin et al

Cependant, l'interprétation de cet événement indésirable et la contribution éventuelle du traitement par la rispéridone ont été confondues par la présence de facteurs de risque majeurs pour le diabète chez ce patient individuel, mais ce point n'a pas été discuté par les auteurs dans leur rapport (99). D'autres rapports publiés impliquant la rispéridone décrivent son utilisation non associée à des complications chez des patients ayant un diagnostic de diabète (43, 100, 101).

Autres nouveaux antipsychotiques pour lesquels quelques données sont disponibles

Bien que le cas n'ait pas fait l'objet d'un rapport complet publié, Wirshing et al (1998) ont mentionné une hyperglycémie survenue avec le sertindole chez un patient qui ne présentait pas d'antécédent d'hyperglycémie

(qui a développé plus tard une hyperglycémie sous olanzapine) (34, 43).

Une hypoglycémie et une hyperglycémie occasionnelles ont été rapportées avec la zotépine (IM) (102).

D'après les résultats d'une étude récente, il se pourrait que la ziprasidone ait une petite responsabilité dans l'induction du DS de type 2 (35), mais il ne semble pas qu'il y ait eu, à ce jour, de rapports sérieux de DS (24).

Aucune donnée sur l'aripiprazole n'a été observée jusqu'à présent.

Hypertriglycéridémie, hyperlipidémie et nouveaux antipsychotiques

La clozapine est associée à des taux de triglycérides anormaux. Dans une étude de Gaulin et al (1999), les concentrations des triglycérides ont augmenté

chez les hommes ($p < 0,01$) et les femmes traités par la clozapine et elles ont diminué chez les hommes traités par l'halopéridol mais pas chez les femmes (103). Ghaeli & Dufresne (1999) ont remarqué que les taux sériques de triglycérides de quatre patients présentant des troubles psychotiques ont diminué après le passage de la clozapine à la rispéridone (104). Chez deux patients, la clozapine a été réinstaurée après l'arrêt de la rispéridone: les taux sériques de triglycérides ont alors augmenté (104). Dans une étude plus tôt, ces mêmes auteurs ont remarqué que les taux sériques des triglycérides chez les patients recevant de la clozapine étaient supérieurs par rapport à ceux des patients prenant des neuroleptiques classiques (105). Enfin, Dursun et al (1999) ont observé une faible augmentation de 11% des taux de triglycérides chez 8 patients traités par la clozapine (106).

L'olanzapine semble également être associée à une hypertriglycéridémie. Dans la seule étude de grande envergure disponible sur l'hyperlipidémie, Koro et al (2002) ont observé une forte association entre l'exposition à l'olanzapine et l'hyperlipidémie chez les patients schizophrènes. L'utilisation de l'olanzapine a été associée à une augmentation presque quintuple des probabilités de développement d'une hyperlipidémie, par comparaison à la non-exposition à des antipsychotiques (OR = 4,65; IC à 95%, 2,44-8,85, $p < 0,001$) et une augmentation plus que triple par comparaison à l'utilisation d'agents classiques

(OR = 3,36; IC à 95%, 1,77-6,39, $p < 0,001$) (107). Des études antérieures ont déjà suggéré que l'utilisation de l'olanzapine était associée au développement d'une hyperlipidémie. Melkersson et al (2000) ont constaté une augmentation de l'hypertriglycéridémie et de l'hypercholestérolémie parmi les patients schizophrènes traités par l'olanzapine à 5 mois (108). Osser et al (1999) ont évalué les effets de l'olanzapine sur le poids, le cholestérol total à jeun et les triglycérides chez 25 patients atteints de schizophrénie et de psychose apparentée et ils ont observé une élévation de 37% des taux moyens de triglycérides après 12 semaines de traitement par l'olanzapine. Ces résultats ont été observés malgré le recours à des interventions hypolipémiantes chez 8 patients de l'étude. Le traitement par le lithium et les augmentations concomitantes du poids corporel ont été corrélés à des augmentations des taux de triglycérides (109). Le rapport de Sheitman et al (1999) suggère également que le traitement par l'olanzapine peut induire une élévation marquée des taux de triglycérides chez certains patients. Cinq patients sur les 9 cités dans leur rapport ont montré au moins une augmentation de 50% des taux de triglycérides bien que la significativité statistique n'ait pas été atteinte (110). Dans une autre étude, Bouchard et al (2000) ont constaté que les sujets traités par l'olanzapine avaient des taux plasmatiques de triglycérides significativement supérieurs à ceux des sujets traités par la

rispéridone ($p < 0,01$). En outre, 32% des patients traités par l'olanzapine étaient caractérisés par la triade métabolique athérogène (hyperinsulinémie, apolipoprotéine B élevée et petites particules LDL denses) par rapport à seulement 5% chez les patients traités par la rispéridone (111). Chue & Welch (2001) ont observé que, par rapport à la rispéridone, la clozapine et l'olanzapine étaient associées à des altérations indésirables plus nombreuses en ce qui concerne la régulation des lipides (88). D'autres auteurs ont trouvé des résultats similaires (112-114).

La littérature ne contient pas de données suggérant une association entre l'utilisation de la rispéridone et une hyperlipidémie. Dans l'étude de grande envergure de Koro et al (2002) mentionnée plus haut, la rispéridone n'a pas été associée à des probabilités accrues d'hyperlipidémie en comparaison à une non-exposition à des antipsychotiques (OR = 1,12; IC à 95%, 0,60-2,11, $p = 0,72$) ou à une exposition à des neuroleptiques classiques (OR = 0,81; IC à 95%, 0,44-1,52, $p = 0,52$) (106).

Des cas d'hypertriglycéridémie grave ($> 600\text{mg/dl}$) associés à un traitement par la quétiapine ont également été rapportés (115).

“Rechallenge”

La disparition de l'hyperglycémie après l'arrêt du médicament et sa réapparition après la réintroduction du médicament (= “rechallenge”) est un des nombreux arguments en faveur de la thèse selon laquelle l'apparition du DS chez les patients sous antipsychotiques de nouvelle génération serait un effet médicamenteux. Des cas de rechallenge suggèrent aussi une absence de relation entre l'hyperglycémie ou l'ACD et la dose. Par exemple, dans certains cas, la dose de la clozapine a été réajustée et l'hyperglycémie était toujours présente dans les jours suivants (probablement à une dose relativement faible).

Tableau 10: Classes chimiques des neuroleptiques classiques et des nouveaux antipsychotiques.

Neuroleptiques classiques				
Phénothiazines, entre autres	Diphénylbutylamines, entre autres	Thioxanthènes, entre autres	Butyrophénones, entre autres	Benzamides
<i>Chlorpromazine</i>	Fluspirilène	Chlorprothixène	Halopéridol	Sulpiride
<i>Thioridazine</i>	Pimozide	Zuclopenthixol	Brompéridol	Amisulpride
<i>Fluphénazine</i>	Penfluridol	Flupenthixol	Pipampérone	Tiapride
Nouveaux antipsychotiques				
Thiéno-benzodiazépines		Benzisothiazolylpipérazines		Benzisoxazoles
<i>Clozapine</i> <i>Olanzapine</i> <i>Quétiapine</i>		Ziprasidone		Rispéridone

N.B. Les termes en italiques indiquent des groupes ou des médicaments ayant des propriétés d'induction de l'hyperglycémie.

Ces observations ont une incidence importante sur la pratique clinique car elles impliquent qu'une réduction de la dose n'atténuera probablement pas l'effet indésirable (34).

Plusieurs cas d'ACD ont disparu après l'arrêt de la clozapine, mais l'hyperglycémie est réapparue à la ré-installation du médicament (37, 40, 46). Koller et al (2001) ont constaté que parmi les 12 patients chez qui la clozapine a été réinstallée, 9 ont montré une détérioration de la maîtrise glycémique (dans les 3 jours suivant le *rechallenge* pour 2 patients). La glycémie s'est à nouveau améliorée à l'arrêt de la clozapine chez 4 des patients qui avaient été soumis au *rechallenge* (93).

Une disparition du diabète après l'arrêt de l'olanzapine et sa réapparition lors du *rechallenge* avec l'olanzapine, ont aussi été rapportées (57). Dans l'analyse de Koller concernant l'olanzapine, sur les 10 patients chez qui l'olanzapine a été réintroduite, 8 ont manifesté une détérioration de la maîtrise glycémique. La glycémie s'est à nouveau améliorée après l'arrêt de l'olanzapine chez 3 patients (94).

Pour la pratique clinique, ces observations impliquent que d'une part, le *rechallenge* se traduit par la réapparition du DS dans la plupart des cas et que d'autre part, certains cas de réapparition du DS ne montrent plus d'amélioration après l'arrêt du *rechallenge*.

Discussion

Certaines similitudes frappantes existent entre un grand nombre des cas traités par de nouveaux antipsychotiques. Ces similitudes peuvent contribuer à définir certains facteurs de risque pour le développement d'une altération de la tolérance au glucose avec les nouveaux antipsychotiques (34):

- La plupart des patients impliqués avaient approximativement 40 ans, étaient de sexe masculin et non-Blancs.
- Certaines données ont suggéré la présence d'autres facteurs que le gain de poids induit dans l'étiologie de l'hyperglycémie provoquée par des neuroleptiques.
- Au moins les deux tiers des patients parmi les cas individuels n'avaient aucun antécédent personnel d'hyperglycémie.
- Il semble qu'avec l'olanzapine, l'hyperglycémie ou l'acidocétose mette deux fois plus longtemps à apparaître qu'avec la clozapine. Une des explications probables à cette observation est que les patients sous clozapine font généralement l'objet d'une surveillance bien plus étroite que ceux sous olanzapine et ceci expliquerait pourquoi, dans la majorité des cas, l'hyperglycémie est tout simplement détectée beaucoup plus tôt.

Quant à la question de savoir s'il y a réellement un effet lié au médicament, les observations suivantes constituent des indications en faveur de l'existence d'un effet médicamenteux:

- La disparition de l'hyperglycémie après l'arrêt du médicament et sa réapparition après la réintroduction du médicament (34).
- Une relation entre le risque de DS et la période d'exposition (86, 87) (dans les rapports de cas, le DS s'est souvent développé au cours des premières semaines ou des premiers mois de l'exposition mais ceci peut être un effet de biais pour les rapports de cas).
- Absence d'histoire familiale de DS chez de nombreux patients développant le DS (34).
- Une corrélation positive entre les taux plasmatiques de la clozapine et l'insuline (alors que la glycémie est normale), suggérant que la clozapine induit une résistance à l'insuline, conduisant à une sécrétion accrue d'insuline (96).

L'existence d'un effet médicamenteux est réfutée par les observations suivantes:

- L'arrêt du médicament n'est pas systématiquement associé à la disparition de l'hyperglycémie. Cependant, le médicament peut avoir été un facteur précipitant. Des cas ont été rapportés dans lesquels l'hyperglycémie a disparu après l'arrêt de l'olanzapine, est réapparue après la réintroduction de celle-ci et a persisté après un nouvel arrêt du médicament (55, 58, 87).
- La résistance à l'insuline n'est pas un effet lié à la dose.

D'une manière générale, les indications en faveur d'un effet médicamenteux semblent prédominer. En outre, il est frappant de constater que le développement du DS est associé à l'utilisation des antipsychotiques possédant certaines structures chimiques (**Tableau 10**). Les phénothiazines sont bien connues pour leurs propriétés d'induction du DS. La clozapine a des similarités structurales avec les phénothiazines: les deux types de médicaments possèdent trois cycles carbonés couplés. Parmi les nouveaux antipsychotiques, l'induction du DS a été observée avec les thiénobenzodiazépines, particulièrement la clozapine et l'olanzapine, mais dernièrement aussi avec la quétiapine (76).

Mécanismes sous-jacents possibles

Plusieurs suggestions ont été faites pour expliquer une relation potentielle entre la survenue du DS de type 2 et l'utilisation d'antipsychotiques. Les mécanismes hypothétiques pour le diabète induit par les antipsychotiques vont de l'antagonisme de plusieurs récepteurs de neurotransmetteurs à la résistance à l'insuline (17). Les données ne permettent cependant toujours pas de tirer des conclusions (79) et en l'absence de données épidémiologiques ou expérimentales, ces idées ne sont que des spéculations (65). Puisque l'olanzapine et la clozapine sont structurellement apparentées, on

suppose que les mécanismes d'induction de l'hyperglycémie par l'olanzapine sont susceptibles d'être communs à ceux de la clozapine (57, 62).

Actions présumées sur les récepteurs cérébraux

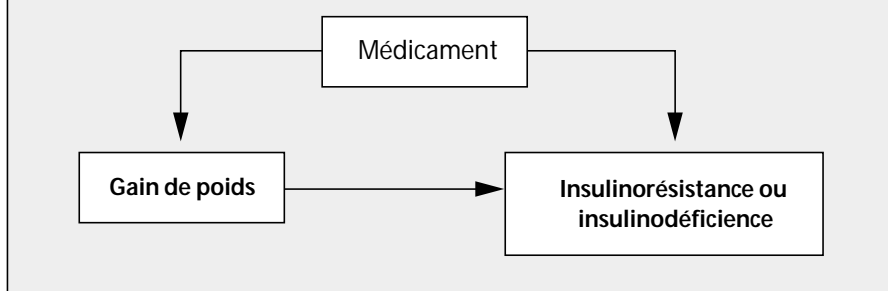
Antagonisme de la dopamine

Il a été postulé que la régulation centrale de la glycémie est contrôlée par l'hypothalamus. La bromocriptine, un agoniste de la dopamine, diminue les concentrations élevées du glucose dans le sang. C'est ainsi que l'antagonisme de la dopamine au niveau de l'hypothalamus pourrait être un facteur contribuant à l'induction de la dysrégulation du contrôle de la glycémie par des antipsychotiques typiques et atypiques (17, 116). Cependant, Dwyer (2001) prétend que les médicaments affectent le métabolisme du glucose indépendamment du récepteur dopaminergique. En outre, étant donné que les médicaments antipsychotiques n'exercent manifestement pas tous un effet sur le métabolisme du glucose, un effet impliquant les récepteurs dopaminergiques ne semble pas être rationnel (117). Certaines recherches (79) indiquent que la fréquence du DS de type 2 chez les patients traités par des neuroleptiques de forte puissance est inférieure à celle chez les patients traités des neuroleptiques de faible puissance. Ces résultats contredisent l'hypothèse de la dopamine.

Antagonisme de la sérotonine

Un effet physiologique de l'antagonisme de la sérotonine sur les cellules β a aussi été avancé. Des données obtenues chez des animaux de laboratoire suggèrent que des antagonistes non spécifiques de la sérotonine (p.ex. méthysergide) peuvent induire des concentrations sériques

Figure 3: les principaux mécanismes ayant fait l'objet d'hypothèses pour le diabète induit par des antipsychotiques.



élevées de glucose. De même, pour les 5HT_{1A}, 2A et 2C, une association avec le contrôle du glucose sanguin a été suggérée (17). Le blocage des récepteurs 5-HT_{1A} au niveau des cellules bêta pancréatiques par exemple, pourrait provoquer une hyperglycémie et pourrait expliquer la pancréatite rapportée avec le traitement par la clozapine (118). Liebrezeit et al (2001) spéculent que la rispéridone pourrait interagir avec quelques récepteurs sérotoninergiques spécifiques impliqués dans le développement d'une dysrégulation du glucose (17). Cependant, en ce qui concerne leurs contributions éventuelles à la pathogenèse du DS, on ne dispose de données partagées (17, 35).

Antagonisme de l'histamine

L'antagonisme des récepteurs histaminiques H₁ est une cause bien connue de gain de poids et cela peut conduire à une dysrégulation du contrôle de la glycémie (voir Neurone 6/1, 2001).

Autres mécanismes

Gain de poids

La surcharge pondérale est un facteur de risque bien connu pour le DS de type 2 (voir plus haut, voir aussi Neurone 6/1, 2001). Il est notoire que la clozapine et l'olanzapine provoquent un surpoids, davantage que la rispéridone et la quétiapine. Le fait que le gain de poids et l'obésité prédisposent au diabète en diminuant la sensibilité

à l'insuline est également bien connu. Il est important de prendre en considération l'adiposité abdominale comme une sous-catégorie de gain de poids. Ceci fait partie du syndrome métabolique qui est caractérisé par une obésité abdominale (hommes > 102cm, femmes > 88cm), une tension artérielle supérieure à 130/85mmHg, des taux élevés de triglycérides (triglycérides > 150mg/dl), un cholestérol HDL < 40mg/dl (hommes) ou < 50mg/dl (femmes) et un glucose plasmatique à jeun supérieur à 110mg/dl. La relation avec la leptine n'est toujours pas élucidée.

Le gain de poids induit par les nouveaux antipsychotiques provoque une augmentation générale du tissu adipeux qui peut conduire à une réduction de la sensibilité à l'insuline, une intolérance au glucose et, si elle est suffisamment sévère, au DS (43, 57, 62). La rispéridone est associée à un gain de poids bien moindre en comparaison à la clozapine et à l'olanzapine (voir aussi Neurone 6/1, 2001). Le rôle du gain de poids est étayé par Melkersson et al (2000) qui ont constaté une corrélation entre le gain de poids et la glycémie (108). Un support crédible à cette théorie est le fait qu'on n'a pratiquement jamais rapporté à ce jour d'association de la rispéridone au DS (17) (la rispéridone étant liée à une responsabilité moindre d'induction de gain de poids par rapport à l'olanzapine et à la clozapine) (119,120, voir aussi Neurone 6/1, 2001).

D'autre part, il existe certains signaux indiquant que le gain de poids ne serait pas un mécanisme (ou du moins pas le seul mécanisme) impliqué dans le DS dû à l'action de médicaments car (1) le diabète est souvent apparu chez des patients qui ne présentaient pas de gain de poids et (2) le gain de poids n'a pas été un facteur de risque dans l'étude d'Henderson et al (2000), bien que tous les patients ayant développé un DS insulino-dépendant aient subi un gain de poids (87). En outre, dans certains cas, l'amélioration du diabète s'est produite dans les deux semaines suivant l'arrêt du médicament, donc trop rapidement pour être attribuée à une perte de poids. Ainsi, bien qu'un gain de poids puisse se produire, des données disponibles n'impliquent pas ce facteur dans le développement de l'hyperglycémie (93). Ceci suggère que l'insulinorésistance est un effet direct du médicament et n'est pas secondaire au gain de poids, cet effet direct s'interrompant dès le retrait du médicament.

Endommagement des cellules des îlots pancréatiques

L'endommagement primaire des cellules des îlots pancréatiques est proposé comme un mécanisme d'induction du DS par la clozapine (58). Il est suggéré que les médicaments impliqués pourraient diminuer la sécrétion de l'insuline.

Insulinorésistance

Les données de Selke et al (2000) illustrent la thèse selon laquelle l'olanzapine et la clozapine exerceraient une influence sur la tolérance au glucose, induisant ainsi une résistance à l'insuline (98). Après les mesures du glucose, de l'insuline et du peptide C chez des patients prenant de la clozapine, Yazici et al (1998) ont également conclu que l'intolérance au glucose résultait d'une résistance à l'insuline (121). Plusieurs études suggèrent que la clozapine

peut induire une résistance à l'insuline, donnant lieu à une augmentation de la sécrétion d'insuline et à une hyperlipidémie (96, 122). Après des mesures du glucose, de l'insuline, de l'hormone de croissance (HC), du facteur de croissance I analogue à l'insuline dépendant de l'HC, de l'IGFBP-1, de la leptine et des taux sanguins de lipides, Melkersson suggère un mécanisme similaire pour l'olanzapine (108). Melkersson et al (2001) ont examiné l'influence des médicaments antipsychotiques sur la libération d'insuline par les cellules bêta pancréatiques *in vitro* et ont constaté que la clozapine a augmenté la libération basale d'insuline, étayant de ce fait la théorie selon laquelle la clozapine aurait un effet stimulateur direct sur la sécrétion d'insuline. Aucun effet significatif de la rispéridone et de l'olanzapine sur la libération d'insuline n'a été observé (123).

Influence sur le mécanisme de transport du glucose

Il s'est avéré que certains antipsychotiques (parmi lesquels les phénothiazines et la clozapine) inhibent le recaptage du glucose par les cellules *in vitro*. Avec une incubation plus longue, ces substances ont semblé induire l'expression de protéines membranaires transporteuses du glucose, probablement comme mécanisme compensateur. L'halopéridol n'a montré aucune inhibition du recaptage du glucose, mais bien la rispéridone (117).

Interactions avec les récepteurs et conséquences

Dans le **tableau 11**, nous avons sélectionné d'une part un groupe de substances connues pour leur risque d'induction du diabète (clozapine et olanzapine) et d'autre part, un groupe pour lequel le risque de diabète semble être faible (halopéridol et rispéridone). Dans le tableau, outre les récepteurs candidats

potentiellement associés au DS, nous avons inclus les récepteurs connus pour être associés au gain de poids (en italique gras) afin de vérifier s'ils peuvent être mis en relation ou non avec la tendance publiée de la clozapine et de l'olanzapine d'induire le diabète.

Nous avons vu précédemment (voir Neurone 6/1, 2001) que des "substances induisant un gain de poids important" montraient une combinaison de facteurs susceptibles de prédisposer au gain de poids à savoir, dans un ordre décroissant de pertinence présumé: antagonisme H₁, antagonisme sérotoninergique 5HT_{2C}, activité antidopaminergique périphérique et activité cholinergique indirecte, combinés dans la plupart des cas à une forte charge d'antagoniste à des doses relativement élevées. Cependant, d'après une analyse attentive des tableaux d'affinité de liaison, l'antagonisme H₁ a semblé être le candidat le plus pertinent pour le gain de poids (124). Lorsque nous avons examiné les données sur l'H₁ dans le tableau, nous avons remarqué qu'il semble exister – pour les récepteurs humains H₁ surtout – une corrélation entre le faible risque de gain de poids et le faible risque de diabète. Pajonk & Lean (2002), dans leur discussion sur le(s) mécanisme(s) responsable(s) du DS induit par les antipsychotiques, déclarent qu'il est intéressant de remarquer que les médicaments qui ont le plus de probabilité de provoquer le DS (clozapine et olanzapine) sont aussi ceux qui ont la plus grande probabilité d'induire un gain de poids et que ceci pourrait résulter de l'antagonisme au niveau des récepteurs H₁, 5HT_{2A} ou 5HT_{2C} centraux. Le fait que la clozapine et l'olanzapine aient une forte affinité H₁ pourrait expliquer la corrélation entre le gain de poids et le diabète, du moins dans certains cas (24). Il est vrai que le DS a été rapporté à

plusieurs reprises chez des patients peu après l'instauration de la clozapine ou de l'olanzapine, avant la survenue de tout changement significatif du poids corporel. Jin et al (2002), dans leur analyse de 45 cas publiés, ont rapporté que 50% de ces cas n'ont pas manifesté le moindre gain de poids (125). En outre, le DS induit par des antipsychotiques a souvent rapidement disparu après le retrait de l'antipsychotique atypique et avant qu'un changement de poids ne puisse se produire. Il se peut donc que le même mécanisme soit à la base du gain de poids induit par les antipsychotiques et du DS d'apparition nouvelle, bien qu'il soit improbable que le DS médicamenteux soit le résultat direct du gain de poids.

Lorsque nous examinons le tableau, nous observons qu'outre les récepteurs potentiellement responsables du gain de poids, certains autres récepteurs sont également intéressants si nous considérons les affinités pour les récepteurs des deux groupes (5HT₃ et 5HT₆ pour les cellules animales *in vitro*; 5HT_{1F} pour les récepteurs humains clonés *in vitro*). Le 5HT₃ a été mis en relation avec la prise alimentaire (126, 127) et participe aux réponses contractiles physiologiques dans le côlon transverse et descendant humain après ingestion d'un repas très énergétique (128). Très récemment, le 5HT₆ a été mis en rapport avec la prise alimentaire. Des études à l'université britannique de Nottingham ont indiqué que les récepteurs 5HT₆ jouent un rôle essentiel dans la conservation de la mémoire et la prise alimentaire (www.nottingham.ac.uk/pharmacy). Les résultats de ces études n'ont pas été publiés. Le 5HT_{1F} n'a pas été associé à la prise alimentaire dans la littérature scientifique. Quel que soit le mécanisme impliqué, le consensus est qu'il conduit à l'insulinorésistance (24).

Tentative de synthèse

Durant sa présentation à l'APA (2001), Henderson a énuméré les mécanismes potentiels suivants pour le diabète induit par des nouveaux antipsychotiques (122):

- Anomalie au niveau d'une étape de la séquence d'action de l'insuline.
- Déficience du récepteur ou du post-récepteur (action de l'insuline).
- Diminution du nombre de transporteurs du glucose sensibles à l'insuline (GLUT).
- Incapacité à recruter des transporteurs des microsomes jusqu'à la membrane plasmique (GLUT 4).
- Altération de l'efficacité ou de l'utilisation du glucose.
- Effets sur les récepteurs sérotoninergiques.

D'après Lindenmayer et al (2001), les mécanismes sous-jacents postulés qui sont impliqués dans le processus de l'hyperglycémie chez les patients atteints de schizophrénie comprennent (35):

- une diminution de la sensibilité à l'insuline qui est indépendante du nouvel antipsychotique;
- une augmentation de la résistance à l'insuline liée aux médicaments atypiques;
- une utilisation excessive de l'insuline due au gain de poids,
- les effets des nouveaux antipsychotiques sur les récepteurs sérotoninergiques.

Les patients schizophrènes traités par des antipsychotiques diabétogènes requièrent une surveillance médicale étroite.

Recommandations

Meyer (2002) a formulé les recommandations de surveillance suivantes concernant l'utilisation des antipsychotiques (113):

- **poids:** le poids doit être mesuré à la base et chaque mois chez tous les patients et une

intervention nutritionnelle et comportementale doit être offerte aux individus obèses (BMI ≥ 30) ou à ceux montrant un gain de poids significatif ($\geq 7\%$) durant le traitement;

- **lipides:** étant donné que les patients schizophrènes possèdent typiquement de multiples facteurs de risque cardiovasculaires, un panel complet des lipides avec un fractionnement du cholestérol doit être effectué annuellement dans le cadre de la surveillance sanitaire de routine pour les patients hospitalisés et ambulatoires. Tous les trimestres, il convient de mesurer les triglycérides totaux à jeun ainsi que le cholestérol et ce, durant la première année de traitement par un nouvel antipsychotique. Cette fréquence peut être diminuée en fonction des résultats obtenus et de l'agent utilisé
- **glucose:** l'histoire familiale et personnelle de DS doit être déterminée pour tous les patients atteints de schizophrénie, particulièrement ceux présentant un risque accru dû à l'obésité ou à l'origine ethnique. Les individus débutant la prise d'agents à haut risque ou possédant des facteurs de risque, particulièrement s'ils appartiennent à des groupes ethniques à haut risque (non-Blancs), doivent recevoir une information éducative sur les symptômes du diabète (fatigue, soif, polyurie). Une détermination du glucose à jeun à la base et tous les trimestres durant la première année de traitement doit être effectuée chez les patients schizophrènes recevant des nouveaux antipsychotiques; la fréquence peut être réduite à tous les semestres en l'absence de modification de la glycémie à jeun et en l'absence d'autres facteurs de risque (p.ex. obésité, origine ethnique). D'une manière générale, les symptômes du diabète doivent être recherchés pratiquement à chaque visite clinique. Un examen mensuel les 3 premiers mois et la prise en considération du test de tolérance au glucose ou du test de glycémie postprandiale

Figure 4: Symptômes d'hyper et hypoglycémie.

Hyperglycémie



Fatigue



Soif



Polyurie



Somnolence

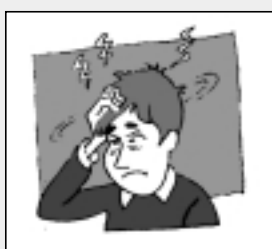


Langue sèche

Hypoglycémie



Fatigue



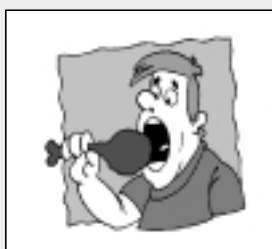
Maux de tête



Pâleur



Nausées



Faim



Vision trouble



Modifications
comportementales



Tremblements



Transpiration

peuvent être indiqués chez les individus qui courent un haut risque de développement du diabète en raison de l'origine ethnique, de l'agent utilisé, de l'histoire familiale ou de l'obésité ou qui présentent des glycémies à jeun anormales. Un haut degré de suspicion d'acidocétose doit être maintenu chez ces individus. Les valeurs de l'hémoglobine glycosylée reflètent les variations dans la maîtrise glycémique sur une période de 120 jours et reflèteront donc des anomalies dans la glycémie à jeun et postprandiale avec un décalage de plusieurs mois. Ce test est utilisé de préférence comme un instrument de surveillance chez les individus présentant des altérations glycémiques établies mais pas comme une méthode de routine pour le dépistage du diabète.

En tant que groupe, nous souhaitons présenter les recommandations suivantes:

- lorsque des patients à risque de DS ou souffrant déjà du DS requièrent un traitement par

des antipsychotiques, il faut prendre en compte le potentiel diabétogène de l'antipsychotique lors du choix parmi ces médicaments importants. En cas d'apparition du DS, il convient alors de passer à un autre antipsychotique ayant un potentiel diabétogène plus faible et de surveiller l'évolution;

- les patients prenant des antipsychotiques (particulièrement la clozapine, l'olanzapine et la quétiapine) doivent être placés sous surveillance régulière (tous les 6 mois) en ce qui concerne l'hyperglycémie, la dyslipidémie et le gain de poids. Si, sous traitement, un patient développe un surpoids, il convient tout d'abord de prendre en considération la prescription d'un régime alimentaire et d'exercices physiques avant de passer à un autre médicament antipsychotique;
- les personnes prenant des antipsychotiques augmentant le risque de DS doivent recevoir

une éducation portant sur leur régime alimentaire, comment contrôler leurs sucres sanguins et comment reconnaître les symptômes d'une hyperglycémie (**Figure 4**). Le risque semble être le plus haut durant les 6 premiers mois;

- surveiller la possibilité d'apparition d'une acidocétose diabétique (odeur acétonique de la respiration, troubles GI, déshydratation, respirations de Kussmaul, sensation de malaise, troubles de la vigilance). Cet état requiert une intervention médicale immédiate;
- une collaboration entre le psychiatre et l'endocrinologue, l'interniste ou le médecin de famille intéressé est requise;
- en cas de doute, toujours contrôler le métabolisme glycémique par un procédé simple, en prélevant par exemple un échantillon de sang à jeun pour mesurer la glycémie, l'insulinémie et le peptide C (avant et après le repas, lorsqu'on observe normalement une augmentation de deux ou trois fois).

Tableau 11: Récepteurs candidats potentiellement associés au risque de DS, y compris les récepteurs connus pour être associés au gain de poids.

Ki - <i>in vitro</i> – cellules animales				
Récepteur	Risque connu de diabète		Faible risque de diabète	
	CLZ	OLZ	HAL	RIS
5HT2C	13	7,1	> 5.000	63
5HT3	110	84	> 5.000	> 5.000
5HT6	4,0	2,5	> 5.000	420
AchM	34	26	4.670	> 5.000
H1	2,1	3,5	730	2,6
Ki - <i>in vitro</i> – récepteurs humains clonés				
Récepteur	Risque connu de diabète		Faible risque de diabète	
	CLZ	OLZ	HAL	RIS
5HT1F	130	310	> 5.000	1.240
H1	0,23	0,65	790	27
Ki - <i>ex vivo</i> – cellules animales				
Récepteur	Risque connu de diabète		Faible risque de diabète	
	CLZ	OLZ	HAL	RIS
5HT2C	2,6	0,86	–	> 10
AchM	9,0	4,7	–	> 10
H1	0,15	0,075	> 10	0,44

Schotte et al., 1996
> 10: occupation maximale à la dose la plus élevée < 25% du total

Annexe: Cas publiés de DS d'apparition nouvelle ou d'exacerbation du DS, en association avec des nouveaux antipsychotiques (36-75)

Anti- psychotique	Référence	Age/Race/ Sexe	Dose à l'apparition du DS (mg/jour)	Délai jusqu'à l'apparition (semaines)	Modification du poids	Effet indésirable
CLZ	Kamran, et al. 1994	41/AA/H	900	8	NR	DS d'app nouvelle
CLZ	Koval, et al. 1994	34/AA/F	250	6	NR	DS d'app nouvelle, ACD
CLZ	Kostakoglu, et al. 1996	42/NR/H	350	4 1/2	NR	DS d'app nouvelle, ACD
CLZ	Peterson & Byrd, 1996	46/AA/H	500	5	NR	DS d'app nouvelle, ACD
CLZ	Popli, et al. 1997	32/AA/H	425	8 1/2	3,6kg ↑	DS d'app nouvelle, ACD
CLZ	Popli, et al. 1997	44/AA/H	450	5	1,4kg ↑	DS d'app nouvelle
CLZ	Popli, et al. 1997	51/B/H	200	2	Pas de changement	Exacerbation
CLZ	Popli, et al. 1997	51/AA/H	900	2	Pas de changement	Exacerbation
CLZ	Koren, et al. 1997	37/B/H	NR	11	NR	DS d'app nouvelle, AL
CLZ	Pierides, 1997	50/NR/H	300	1	NR	DS d'app nouvelle, ACD
CLZ	Wirshing, et al. 1998	47/AA/H	150	8	10,9kg (11%) ↑	DS d'app nouvelle
CLZ	Wirshing, et al. 1998	32/AA/H	400	72	25,4kg (37%) ↑	DS d'app nouvelle, ACD
CLZ	Wirshing, et al. 1998	43/AA/H	100	24	3,2kg (4%) ↑	DS d'app nouvelle
CLZ	Wirshing, et al. 1998	41/AA/H	200	5	Pas de changement	DS d'app nouvelle
CLZ	Thompson, et al. 1998	48/B/H	150	Pas clair	NR	DS d'app nouvelle
CLZ	Ai, et al. 1998	30/AA/H	300	20	NR	DS d'app nouvelle, ACD
CLZ	Colli, et al. 1999	31/B/H	200	12	3kg ↑	DS d'app nouvelle, ACD
CLZ	Smith, et al. 1999	40/AA/H	NR	2 1/2	NR	DS d'app nouvelle, ACD
CLZ	Mohan, et al. 1999	30/AA/H	325	12	NR	DS d'app nouvelle, ACD
CLZ	Maule, et al. 1999	50/B/F	400	4	NR	DS d'app nouvelle, ACD
CLZ	Wehring, et al. 2000	45/B/H		92		DS d'app nouvelle
CLZ	Wehring, et al. 2000	54/B/H		12		DS d'app nouvelle
CLZ	Wu, et al. 2000	25/A/H		NR		DS d'app nouvelle
CLZ	Rigalleau, et al. 2000	38/B/H	NR	24	3kg ↓	Diabète d'app nouvelle
CLZ	Isakov, et al. 2000	38/AA/H	300	6 1/2	NR	DS d'app nouvelle, ACD
CLZ	Iqbal, et al. 2000	40/B/H	450	40	4,1kg ↑	DS d'app nouvelle
CLZ	Brugman, et al. 2000	44/O/H	100/400 (le rechallenge après 4 ans avec 400mg s'est traduit par un DS irréversible)	1/4	Pas de changement/ 6,3kg ↓	Hyperglycémie/ DS d'app nouvelle
CLZ	Wilson, et al. 2001	26/AA/F	175 (clozapine ajoutée à rispéridone)	1 1/2	NR	DS d'app nouvelle, ACD
OLZ	Wirshing, et al. 1998	38/AA/H	25	12	6,4kg ↑	DS d'app nouvelle
OLZ	Wirshing, et al. 1998	56/B/H	25	12	Pas de changement	DS d'app nouvelle
OLZ	Fertig, et al. 1998	32/AA/H	20/5 (le rechallenge avec 5mg s'est traduit par un retour des épisodes hyperglycémiques)	6/1	NR	DS d'app nouvelle
OLZ	Goldstein, et al. 1999	42/B/F	10	24	32,2kg ↑	DS d'app nouvelle, ACD

OLZ	Goldstein, et al. 1999	40/B/F	10	68	4,5-6,8kg ↑	DS d'app nouvelle, ACD
OLZ	Goldstein, et al. 1999	41/B/F	10	20	NR	DS d'app nouvelle
OLZ	Goldstein, et al. 1999	47/B/H	10/20	5	13,6kg ↑	DS d'app nouvelle
OLZ	Goldstein, et al. 1999	43/B/H	10	24	11,4kg ↑	DS d'app nouvelle
OLZ	Goldstein, et al. 1999	39/B/H	10	14	2,7kg ↓	DS d'app nouvelle
OLZ	Goldstein, et al. 1999	38/B/H	10	12	Pas de changement	DS d'app nouvelle
OLZ	Ober, et al. 1999	45/AA/H	10	Pas clair	25% ↑	Exacerbation
OLZ	Gatta, et al. 1999	31/B/H	10	12	4kg ↓	DS d'app nouvelle, ACD
OLZ	Hayek, et al. 1999	19/B/F	25	12	NR	DS d'app nouvelle
OLZ	Hayek, et al. 1999	24/B/H	20	2	NR	DS d'app nouvelle, ACD
OLZ	Lindenmayer & Patel,	50/AA/H	30	32	9,5kg ↑	DS d'app nouvelle, ACD
OLZ	Bettinger, et al. 2000	54/O/F			10,4kg ↑	Exacerbation
OLZ	Rigalleau, et al. 2000	55/B/H	20	20	7kg ↓	DS d'app nouvelle, ACD
OLZ	Rigalleau, et al. 2000	41/B/H	NR	12	4kg ↓	DS d'app nouvelle, ACD
OLZ	Iqbal, et al. 2000	40/AA/H	20	32	14,1kg ↑	DS d'app nouvelle
OLZ	Iqbal, et al. 2000	56/AA/H	25	20	2,7kg ↑	DS d'app nouvelle, ACD
OLZ	Iqbal, et al. 2000	33/AA/H	10	16	9,1kg ↑	DS d'app nouvelle
OLZ	Iqbal, et al. 2000	35/AA/H	20	12	NR	DS d'app nouvelle, ACD
OLZ	Iqbal, et al. 2000	30/AA/H	20	4	NR	DS d'app nouvelle
OLZ	Iqbal, et al. 2000	32/AA/H	20	24	3,6kg ↑	DS d'app nouvelle
OLZ	Iqbal, et al. 2000	28/AA/H	30	24	19,5kg ↑	DS d'app nouvelle
OLZ	Iqbal, et al. 2000	20/AA/H	20	16	6,8kg ↑	DS d'app nouvelle
OLZ	Bonanno, et al. 2001	31/AA/H	10	6	12kg ↑	DS d'app nouvelle
OLZ	Bonanno, et al. 2001	44/B/H	15	16	NR	DS d'app nouvelle
OLZ	Muench & Carey, 2001	38/B/H	20	48	13,6kg ↑	DS d'app nouvelle, ACD
OLZ	Roefaro & Mukherjee, 2001	51/B/H	25	> 24	0,5kg ↓	DS d'app nouvelle, SHNCH
OLZ	Selva & Scott, 2001	16/B/F	10 tot 15mg/dag	24	11,2kg ↑	DS d'app nouvelle, ACD
OLZ	Wilson, et al. 2001	49/AA/H	30	40	NR	DS d'app nouvelle, ACD
OLZ	Wilson, et al. 2001	31/AA/F	15	8	NR	DS d'app nouvelle, ACD
OLZ	Wilson, et al. 2001	33/AA/H	10 (ajoutée à 550mg/jour de clozapine)	4	NR	DS d'app nouvelle, ACD
OLZ	Melkersson & Hulting, 2002	49/NR/H	20	96	15kg ↑	DS d'app nouvelle
OLZ	Meatherall & Younes, 2002	31/NR/H	10	1	NR	DS d'app nouvelle, SHNCH
OLZ	Ramankutty, 2002	51/B/F	30	3	Pas de changement	Exacerbation
OLZ	Straker, et al. 2002	44/AA/F	25	4	1,6kg ↑	DS d'app nouvelle, ACD
QUE	Sobel, et al. 1999	42/B/H	200	4	NR	DS d'app nouvelle, ACD
QUE	Procyshyn, et al. .2002	30/AA/H	300	16,5	5kg ↑	DS d'app nouvelle, ACD
QUE	Wilson, et al. 2001	64/B/H	400	8	NR	Pas clair, ACD
RIS	Mohan, et al. 1999	30/AA/H	NR	NR	NR	DS d'app nouvelle
RIS	Croarkin, et al. 2000	42/B/H	4	Pas clair	NR	Diabète d'app nouvelle, ACD
RIS	Ananth, et al. 2002	45/B/H		NR		DS d'app nouvelle

Referenties

1. Thonnard-Neumann E. Phenothiazines and diabetes in hospitalized women. *Am J Psychiatry* 1968;124:978-82.
2. Henderson DC. Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus: how strong is the evidence? *CNS Drugs* 2002;16(2):77-89.
3. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins pathologic basis of disease (6th ed.). W.B. Saunders Company; 1999.
4. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl. 1):S4-S19.
5. Lebovitz HE. Diagnosis, classification, and pathogenesis of hyperglykemia. Presentation at a symposium 'Glucose control and diabetes mellitus during antipsychotic treatment', held during the APA 2001 annual meeting, New Orleans, May 5, 2001.
6. Orlander PR, Boyden TW. Hyperglykemia. In: Greene HL, Johnson WP, Maricic MJ, editors. *Decision making in medicine*. Mosby Year Book; 1993. p. 102-3.
7. Bohn Stafleu Van Logum. De meest gestelde vragen over: diabetes mellitus. Bohn Stafleu Van Logum, Houten/Diegem; 2001.
8. Seidell JC. Obesity, insulin resistance and diabetes – a worldwide epidemic. *Br J Nutrition* 2000;83[Suppl. 1]:S5-S8.
9. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998;21(4):518-24.
10. Chue P. Side effects of antipsychotic medications: emerging issues. Paper presented at the 51st Annual Meeting of the Canadian Psychiatric Association, November 2001, Montreal, Quebec.
11. Haslett C, Chilvers ER, Hunter JAA, Boon NA. Diabète sucré, troubles nutritionnels et métaboliques. In: Davidson. *Médecine interne principes & pratique*. Maloine 2000. p. 472-509.
12. Kitabchi AE. Management of diabetic ketoacidosis. *Am Family Physician* 1999.
13. Newcomer JW. Antipsychotic-related change in glucose regulation. Presentation at a symposium 'Glucose control and diabetes mellitus during antipsychotic treatment', held during the APA 2001 annual meeting, New Orleans, May 5, 2001.
14. Schlichtmann J, Graber MA. Hematologic, electrolyte, and metabolic disorders: glucose. In: University of Iowa Family Practice Handbook (3rd ed.), internet version.
15. Gerstein HC. Cardiovascular risk increases with glucose levels regardless of diabetes status. Presentation at a symposium 'Glucose control and diabetes mellitus during antipsychotic treatment', held during the APA 2001 annual meeting, New Orleans, May 5, 2001.
16. Ganzini L, Heintz RT, Hoffman WF, Casey DE. The prevalence of tardive dyskinesia in neuroleptic-treated diabetics. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48(3):259-63.
17. Liebrecht KA, Markowitz JS, Caley CF. New onset diabetes and atypical antipsychotics. *European Neuropsychopharmacology* 2001;11:25-32.
18. Schultz SK, Arndt S, Ho BC, et al. Impaired glucose tolerance and abnormal movements in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999;156:640-2.
19. Woerner MG, Saltz BL, Kane JM, Lieberman JA, Alvir JM. Diabetes and development of tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 1993;150:966-8.
20. Mukherjee S, Decina P, Bocola V, et al. Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr Psychiatry* 1996;37:68-73.
21. Dixon L, Weiden P, Delahanty J, Goldberg R, Postrado L, Lucksted A, Lehman A. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophr Bull* 2000;26(4):903-12.
22. Newcomer JW, Melson AK, Selke G, Fucetola R, Schweiger JA. Atypical antipsychotic-associated changes in adiposity. *American College of Neuropsychopharmacology 38th Annual Meeting Scientific Abstracts* 1999. p. 212.
23. Nasrallah HA, Thantween SW, Robbins M. High prevalence of diabetes mellitus in schizophrenia and bipolar disorder. Poster presented at the Congress of the Collegium Internationale Neuro-psychopharmacologicum (CINP), 2000, Brussels.
24. Pajonk FG, Lean MEJ. Risks and possible causes for developing diabetes mellitus in patients treated with atypical antipsychotics. Poster presented at the 5th International Congress of Neuroendocrinology; Bristol, UK; 31 August-4 September 2002.
25. Meduna LJ, Gerty FJ, Urse VG. Biochemical disturbances in mental disorders. *Arch Neurol Psychiatry* 1942;47:38-52.
26. Braceland FJ, Meduna LJ, Vaichulis JA. Delayed action of insulin in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1945;102:108-10.
27. Marinow A. Diabetes in chronic schizophrenia. *Dis Nerv Syst* 1971;32:777-8.
28. Arneson GA. Phenothiazine derivatives and glucose metabolism. *J Neuropsychiatry* 1964;5:181-5.
29. Erle G, Basso M, Federspil G, Siculo N, Scandellari C. Effect of chlorpromazine on blood glucose and plasma insulin in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1977;11:15-8.
30. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039-57.
31. O'Byrne S, Feely J. Effects of drugs on glucose tolerance in non-insulin-dependent diabetics (part I). *Drugs* 1990;40:6-18. O'Byrne S, Feely J. Effects of drugs on glucose tolerance in non-insulin-dependent diabetics (part II). *Drugs* 1990;40:203-19.
32. Pandit MK, Burke J, Gustafson AB, Minocha A, Peiris AN. Drug-induced disorders of glucose tolerance. *Ann Intern Med* 1993;118:529-39.
33. Hägg S, Joëlsson L, Mjörndal T, et al. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients treated with clozapine compared with patients treated with conventional depot neuroleptic medications. *J Clin Psychiatry* 1998;59:294-9.
34. Mir S, Taylor D. Atypical antipsychotics and hyperglykemia. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16:63-74.
35. Lindenmayer J-P, Nathan A-M, Smith RC. Hyperglykemia associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001;62[Suppl. 23]:30-8.
36. Kamran A, Doraiswamy PM, Jane JL, Hammett EB, Dunn L. Severe hyperglykemia associated with high doses of clozapine (letter). *Am J Psychiatry* 1994;151:1395.
37. Koval MS, Rames LJ, Christie S. Diabetic ketoacidosis associated with clozapine treatment (letter). *Am J Psychiatry* 1994;151:1520-1.
38. Kostakoglu AE, Yazici KM, Erbas T, Guvener N. Ketoacidosis as a side-effect of clozapine: a case report. *Acta Psychiatr Scand* 1996;93:217-8.
39. Peterson GA, Byrd SL. Diabetic ketoacidosis from clozapine and lithium cotreatment (letter). *Am J Psychiatry* 1996;153:737-8.
40. Popli AP, Konicki PE, Jurjus GJ, Fuller MA, Jaskiw GE. Clozapine and associated diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry* 1997;58:108-111.
41. Koren W, Kreis Y, Duchowiczny K, et al. Lactic acidosis and fatal myocardial infarction due to clozapine. *Ann Pharmacother* 1997;31:168-70.
42. Pierides M. Clozapine monotherapy and ketoacidosis (letter). *Br J Psychiatry* 1997;171:90-1.
43. Wirshing DA, Spellberg BJ, Erhart SM, Marder SR, Wirshing WC. Novel antipsychotics and new onset diabetes. *Biol Psychiatry* 1998;44(8):778-83.
44. Thompson J, Chengappa KN, Good CB, Baker RW, Kiewe RP, Bezner J, Schooler NR. Hepatitis, hyperglykemia, pleural effusion, eosinophilia, hematuria and proteinuria occurring early in clozapine treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13:95-98 [letter].
45. Ai D, Roper TA, Riley JA. Diabetic ketoacidosis and clozapine. *Postgrad Med J* 1998;74(874):493-94.
46. Colli A, Coccio M, Francobandiera G, et al. Diabetic ketoacidosis associated with clozapine treatment. *Diabetes Care* 1999;22:176-7 [letter].
47. Smith H, Kenney-Herbert J, Knowles L. Clozapine-induced diabetic ketoacidosis. *Aust N Z J Psychiatry* 1999;33:120-1 [letter].
48. Mohan D, Gordon H, Hindley N, Barker A. Schizophrenia and diabetes mellitus. *Br J Psychiatry* 1999;174:180-1 [letter].
49. Maule S, Giannella R, Lanzio M, Villari V. Diabetic ketoacidosis with clozapine treatment. *Diabetes Nutr Metab* 1999;12:187-88 [letter].
50. Wehring H, Alexander B, Perry PJ. Diabetes mellitus associated with clozapine therapy. *Pharmacotherapy* 2000;20:844-7.
51. Wu G, Dias P, Chun W, Li G, Kumar S, Singh S. Hyperglykemia, hyperlipemia, and periodic paralysis: a case report of new side effects of clozapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000;24:1395-400.
52. Rigalleau V, Gatta B, Bonnaud S, Masson M, Bourgeois ML, Vergnot V, Gin H. Diabetes as a result of atypical anti-psychotic drugs – a report of three cases. *Diabet Med* 2000;17:484-6.
53. Isakov I, Klesmer J, Masand PS. Insulin-resistant hyperglykemia induced by clozapine [letter]. *Psychosomatics* 2000;41(4):373-4.
54. Iqbal N, Oldan RL, Baird G, et al. Diabetes mellitus induced by atypical antipsychotics. Poster presented at the 52nd American Psychiatric Association Institute on Psychiatric Services, October 25-29, 2000 in Philadelphia, PA.
55. Brugman NJ, Cohen D, de Vries RH. Diabetes mellitus after treatment with clozapine. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000 Feb 26;144(9):437-9.
56. Wilson DR, D'Souza L, Sarkar N. Glucose intolerance with atypical antipsychotics. Presented at the 7th World Congress of Biological Psychiatry, July 1-6, 2001, Berlin, Germany.
57. Fertig MK, Brooks VG, Shelton PS, English CW. Hyperglycaemia associated with olanzapine. *J Clin Psychiatry* 1998;59:687-8 [letter].
58. Goldstein LE, Sporn J, Brown S, et al. New onset diabetes mellitus and diabetic keto-acidosis associated with olanzapine treatment. *Psychosomatics* 1999;40:438-43.
59. Ober SK, Hudak R, Rusterholtz A. Hyperglykemia and olanzapine. *Am J Psychiatry* 1999;156:970 [letter].
60. Gatta B, Rigalleau V, Gin H. Diabetic ketoacidosis with olanzapine treatment [letter]. *Diabetes Care* 1999;22:1002-3.
61. Hayek von D, Huttli V, Reiss J, et al. Hyperglykemia and ketoacidosis associated with olanzapine. *Nervenarzt* 1999;70:836-7.
62. Lindenmayer J-P, Patel R. Olanzapine-induced ketoacidosis with diabetes mellitus [letter]. *Am J Psychiatry* 1999;156:1471.
63. Bettinger TL, Mendelson SC, Dorson PG, Crismon ML. Olanzapine-induced glucose dysregulation. *Ann Pharmacother* 2000;34:865-7.
64. Bonanno DG, Davydov L, Botts SR. Olanzapine-induced diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2001;35:563-5.
65. Muench J, Carey M. Diabetes mellitus associated with atypical antipsychotic medications: new case report and review of the literature. *J Am Board Fam Pract* 2001;14:278-82.
66. Roefaro J, Mukherjee SM. Olanzapine-induced hyperglykemic nonketonic coma. *Ann Pharmacother* 2001;35:300-2.
67. Selva KA, Scott SM. Diabetic ketoacidosis associated with olanzapine in an adolescent patient. *J Pediatr* 2001;138(6):936-8.
68. Melkersson K, Hulting A-L. Recovery from new-onset diabetes in a schizophrenic man after withdrawal of olanzapine. *Psychosomatics* 2002;43(1):67-70.
69. Meatherall R, Younes J. Fatality from olanzapine induced hyperglykemia. *J Forensic Sci* 2002;47(4):893-6.
70. Ramankutty G. Olanzapine-induced destabilization of diabetes in the absence of weight gain. *Acta Psychiatr Scand* 2002;105:235-7.
71. Straker D, Mendelowitz A, Karlin L. Near fatal ketoacidosis with olanzapine treatment [letter]. *Psychosomatics* 2002;43(4):339-40.
72. Sobel M, Jaggars ED, Franz MA. New-onset diabetes mellitus associated with the initiation of quetiapine treatment [letter]. *J Clin Psychiatry* 1999;60:556-7.

73. Procyshyn RM, Pande S, Tse G. New-onset diabetes mellitus associated with quetiapine. *Can J Psychiatry* 2000;45:668-9.
74. Croarkin PE, Jacobs KM, Bain BK. Diabetic ketoacidosis associated with risperidone treatment? [letter] *Psychosomatics* 2000;41:369-70.
75. Ananth J, Levander E, Harry J, Johnson K. Diabetic ketoacidosis, NMS, and Myocardial infarction in a patient treated with risperidone and lithium carbonate, submitted.
76. 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* 2002;159:561-6.
77. Farwell WR, Stump TE, Wang J, et al. Do olanzapine and risperidone cause weight gain and diabetes? Poster presented at the 23rd Congress of the Collegium Internationale Neuro-psychopharmacologicum (CINP), Montreal, Canada, June 23-27, 2002.
78. Shermock KM, Fuller MA, Secic M, Grogg A. Relationship between antipsychotics and the development of diabetes in a VA population. Poster presented at the 23rd Congress of the Collegium Internationale Neuro-psychopharmacologicum (CINP), Montreal, Canada, June 23-27, 2002.
79. Gianfrancesco F, Grogg A, Mahmoud RA, Wang R-h, 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* 2002;63:920-30.
80. Wang PS, Glynn RJ, Ganz DA, Schneeweiss S, Levin R, Avorn J. Clozapine use and risk of diabetes mellitus. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:236-43.
81. Lambert BL, Chou C, Chang K, Iwamoto T, Tafesse E. Assessing the risk of antipsychotic-induced type II diabetes among schizophrenics: a matched case-control study. Poster presented at the ECNP, 2002, Barcelona.
82. Buchanan R, Koro CE, Weiss S, Magder L, L'Italien GJ, Fedder DO. Assessment of the independent effect of olanzapine and risperidone on the risk of diabetes in patients with schizophrenia. Poster presented at the 11th Winter Workshop on Schizophrenia at the Davos Conference, Switzerland, 2002.
83. 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* 2002;325:243.
84. 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* 2001;58:1172-6.
85. Caro J, Ward A, Levinton C, Robinson K. The risk of diabetes during olanzapine use compared with risperidone use: a retrospective database analysis. *J Clin Psychiatry* 2002;63:1135-9.
86. Casey DE. Prevalence of diabetes during extended clozapine and olanzapine treatment. *ACNP* 2000.
87. Henderson DC, Cagliero E, Gray C, et al. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: A five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 2000;157(6):975-81.
88. Chue P, Welch R. Investigation of the metabolic effects of antipsychotics in patients with schizophrenia. Poster presented at the Annual Meeting of the Canadian Psychiatric Association, Montreal, Quebec, October 2001.
89. Howes O, Bhatnagar A, Gaughran F, Murray R, Pilowsky LS. Does clozapine cause diabetes? A prospective longitudinal study. *Schizophrenia Research* 2002;53(3):167.
90. Howes OD, Pilowsky L. Does clozapine treatment cause diabetes mellitus? A prospective longitudinal study. Poster presented at the 11th Winter Workshop on Schizophrenia at the Davos Conference, Switzerland, 2002.
91. Berry SA, Mahmoud RA. Normalization of olanzapine-associated abnormalities of insulin resistance and insulin release after switch to risperidone: the risperidone rescue study. Poster presented at the 40th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, December 9-13, 2001, Waikoloa, Hawaii.
92. Lindenmayer JP, Czobor P, al, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy J, et al. Changes in glucose and cholesterol levels in schizophrenia patients treated with typical and atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2003;160(3):290-6.
93. Koller E, Schneider B, Bennett K, Dubitsky G. Clozapine-associated diabetes. *Am J Med* 2001;111:716-23.
94. Koller EA, Murali Doraiswamy P. Olanzapine-associated diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2002;22(7):841-52.
95. Hägg S, Joelsson L, Mjörndal T, Spigset O, Oja G, Dahlqvist R. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients treated with clozapine compared with patients treated with conventional depot neuroleptic medications. *J Clin Psychiatry* 1998;59:294-9.
96. Melkersson KI, Hulting A-L, Brismar KE. Different influences of classical antipsychotics and clozapine on glucose-insulin homeostasis in patients with schizophrenia or related psychoses. *J Clin Psychiatry* 1999;60:783-91.
97. Melkersson KI, Hulting AL. Insulin and leptin levels in patients with schizophrenia or related psychoses - a comparison between different antipsychotic agents. *Psychopharmacology* 2001;154:205-12.
98. Selke GJ, Newcomer JW, Fucetola R, et al. Atypical antipsychotic-induced differences in glucose regulation in schizophrenia independent of differences in adiposity. *Society for Neuroscience Abstracts* 2000;26:275.
99. Haupt DW, Newcomer JW. Risperidone-associated diabetic ketoacidosis. *Psychosomatics* 2001;42:279-80.
100. Madhusoodanan S, Brenner R, Araujo L, Abaza A. Efficacy of risperidone treatment for psychoses associated with schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder, or senile dementia in 11 geriatric patients: a case series. *J Clin Psychiatry* 1995;56:514-8.
101. Melamed Y, Mazeh D, Elizur A. Risperidone treatment for a patient suffering from schizophrenia and IDDM [letter]. *Can J Psychiatry* 1998;43:956.
102. Bazire S (2001). *Psychotropic drug directory 2001/02: the professionals' pocket handbook & aide memoire*. Bath Press, Bath.
103. Gaulin BD, Marowitz JS, Caley CF, Nesbitt LA, Dufresne RL. Clozapine-associated elevation in serum triglycerides. *Am J Psychiatry* 1999;156:1270-2.
104. Ghaelli P, Dufresne RL. Elevated serum triglycerides with clozapine resolved with risperidone in four patients. *Pharmacotherapy* 1999;19(9):1099-101.
105. Ghaelli P, Dufresne RL. Increased serum triglycerides in clozapine treated patients. *Am J Health-Syst Pharm* 1996;53:2079-81.
106. Dursun SM, Szemis A, Andrews H, Reveley MA. The effects of clozapine on levels of total cholesterol and related lipids in serum of patients with schizophrenia: a prospective study. *J Psychiatry Neurosci* 1999;24(5):453-5.
107. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss S, Magder LS, Kreyenbuhl J, Revicki D, Buchanan RW. An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidaemia in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:1021-6.
108. Melkersson KI, Hulting AL, Brismar KE. Elevated levels of insulin, leptin, and blood lipids in olanzapine-treated patients with schizophrenia or related psychoses. *J Clin Psychiatry* 2000;61(10):742-9.
109. Osser DN, Najarian DM, Dufresne RL. Olanzapine increases weight and serum triglyceride levels. *J Clin Psychiatry* 1999;60:767-70.
110. Sheitman BB, Bird PM, Binz W, Akinli L, Sanchez C. Olanzapine-induced elevation of plasma triglyceride levels. *Am J Psychiatry* 1999;156(9):1471-2.
111. Bouchard RH, Villeneuve J, Almérás N, Demers MF, Simoneau I, et al. Comparison of the metabolic risk profile of risperidone- vs olanzapine-treated patients. Poster presented at the Congress of the Collegium Internationale Neuro-psychopharmacologicum (CINP), 2000, Brussels.
112. Meyer JM. A retrospective comparison of lipid, glucose and weight changes at 1 year between olanzapine and risperidone treated inpatients. Poster presented at the 39th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology (ACNP), San Juan, Puerto Rico, p. 184, December 10-14, 2000.
113. 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* 2002;63(5):425-33.
114. Wirshing DA, Boyd JA, Meng LR, Ballon JS, Marder SR, Wirshing WC. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(10):856-65.
115. Meyer JM. Novel antipsychotics and severe hyperlipidemia. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:369-74.
116. Kamath V, Jones CN, Yip JC, Varasteh BB, Cincotta AH, Reaven GM, Chen YD. Effects of a quick-release form of bromocriptine (Ergoset) on fasting and postprandial plasma glucose, insulin, lipid, and lipoprotein concentrations in obese nondiabetic hyperinsulinemic women. *Diabetes Care* 1997;20:1697-701.
117. Dwyer DS. Inhibition of glucose transport by antipsychotic drugs. Presentation at a symposium 'Glucose control and diabetes mellitus during antipsychotic treatment', held during the APA 2001 annual meeting, New Orleans, May 5, 2001.
118. McIntyre RS, McCann SM, Kennedy SH. Antipsychotic metabolic effects: weight gain, diabetes mellitus, and lipid abnormalities. *Can J Psychiatry* 2001;46:273-81.
119. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686-96.
120. Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, et al. Novel antipsychotics comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999;60(6):358-63.
121. Yazici KM, Erbas T, Yazici AH. The effect of clozapine on glucose metabolism. *Exp Clin Endocrin Diabetes* 1998;106:475-7.
122. Henderson DC. Atypical antipsychotic agents: Diabetes and Bergman's minimal model analysis. Presentation at a symposium 'Glucose control and diabetes mellitus during antipsychotic treatment', held during the APA 2001 annual meeting, New Orleans, May 5, 2001.
123. Melkersson K, Khan A, Hilding A, Hulting A-L. Different effects of antipsychotic drugs on insulin release in vitro. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11:327-32.
124. Preud'homme X, Lecompte D, De Naeyer A, Mallet L, Mertens C, Vandendriessche F, Bervoets C. Gewichtstoename bij schizofrene patiënten behandeld met klassieke en nieuwe antipsychotica. *Neuron* 2001;6(1) [supplement].
125. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Phenomenology of and risk factors for new-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with atypical antipsychotics: an analysis of 45 published cases. *Ann Clin Psychiatry* 2002;14(1):59-64.
126. Gietzen DW, Duke CM, Hammer VA. Amino acid imbalance, a nutritional model: serotonin₂ mediation of aversive responses. *Physiology & Behavior* 1991;49:981-5.
127. Lawler IR, Foley WJ, Pass GJ, Eschler BM. *J Comp Physiol* 1998;168(8):611-8.
128. Ohe von der MR, Hanson RB, Camilleri M. Serotonergic mediation of postprandial colonic tonic and phasic responses in humans. *Gut* 1994;35:536-41.

The work of the Belgian Discussion Board on Activation of Antipsychotic Treatment is supported by an unrestricted educational grant from Janssen-Cilag & Organon.