

Le syndrome métabolique chez le patient sous traitement antipsychotique: un défi pour le psychiatre-psychothérapeute

■ L. Curtis, J. Bartolomei, M. C. G. Merlo

Département de Psychiatrie, Clinique de Psychiatrie Adulte, Chêne-Bourg, Genève

Summary

Curtis L, Bartolomei J, Merlo MCG. [Metabolic syndrome in patients treated with antipsychotics: a challenge for the psychiatrist-psychotherapist.] Schweiz Arch Neurol Psychiatr. 2008;159:7-15.

Today's psychotic patient is more and more at risk from metabolic syndrome. This syndrome, whose core criteria were standardised by expert consensus in 2004, represents a significant cause of increased morbidity and mortality in such a psychiatric population. The constellation of risk factors of metabolic syndrome associates central obesity with at least two of the following: hyperlipidaemia, hypercholesterolaemia, arterial hypertension or fasting hyperglycaemia.

The reasons why psychotic patients are more at risk for these complications are still debated although one can reasonably suggest a multifactorial aetiology. Among the causes which seem to contribute significantly and moreover which the clinician may be able to have a positive influence over are antipsychotic medication and patient lifestyle.

Since the introduction of second-generation antipsychotics complications of the metabolic syndrome have increasingly drawn clinicians' attention. Based on current guidelines, we propose a classification of risk for metabolic syndrome according to specific medication: the high-risk group consists of clozapine and olanzapine, the medium-risk group of risperidone, quetiapine and amisulpiride, the low-risk group of aripiprazole and sertindole.

The mechanisms through which antipsychotic medication induces metabolic-syndrome symptoms are now actively researched. A probable hypothe-

sis implicates deregulation of energy homeostasis in the central nervous system (essentially at the hypothalamic level). This deregulation would be exerted through specific neurotransmitter systems with which medication interferes. At the moment, most data support the relevance of interaction at the histaminergic and serotonergic receptors. However, other hypotheses supported by recent research suggest a significant medication interaction at the peripheral level, such as the pancreas or adipose tissue.

For the clinician the priority remains how to use today's knowledge to best prevent and treat metabolic syndrome in his or her patients. We propose a therapeutic attitude intervening at several levels with early detection of possible signs, judicious adaptation of antipsychotic medication, lifestyle intervention and, if necessary, specific treatment of metabolic syndrome symptoms.

Keywords: metabolic syndrome; psychosis; schizophrenia; antipsychotics; obesity; diabetes

Introduction

Aujourd'hui nous savons que les patients souffrant de troubles psychiatriques souffrent plus fréquemment d'affections somatiques que la population générale. Ils ont également une espérance de vie plus courte [1]. Les patients souffrant de troubles schizophréniques ont par exemple une espérance de vie réduite de 20% [2] et un risque 1,5 à 4 fois plus grand de décéder des suites d'une maladie somatique [3]. De même chez les patients souffrant de troubles bipolaires nous retrouvons une mortalité d'origine somatique de près de deux fois plus élevée que dans la population générale [4]. Encore aujourd'hui, la détection des pathologies somatiques chez des patients psychiatriques demeure trop tardive [5] et ce délai expose ces patients à des complications somatiques parfois létales.

Plusieurs facteurs peuvent expliquer cet état de fait:

Correspondance:
Marco C. G. Merlo
Département de Psychiatrie
Consultation Pâquis Secteur-4
67, rue de Lausanne
CH-1202 Genève
e-mail: marco.merlo@hcuge.ch

- un système de soins fragmenté et difficile d'accès [6];
 - une difficulté pour ces patients à apprécier ou à décrire un problème somatique émergent;
 - par voie de conséquence, ces patients vont difficilement rechercher des soins somatiques ou les accepter si ceux-ci s'avèrent nécessaires [7].
- Ces différents points, associés à une mauvaise hygiène de vie (sédentarité, tabagisme, alcool) favorisent l'émergence de comorbidités somatiques graves [8].

Il est frappant de constater que les principales comorbidités somatiques associées aux troubles schizophréniques sont celles-là même que l'on retrouve dans les classes socio-économiques les plus défavorisées. Les maladies infectieuses (3,4 fois plus fréquente que dans la population générale), les maladies respiratoires (3,2 fois plus fréquentes), le diabète (2,7 fois plus fréquente) et les maladies cardio-vasculaires (2,3 fois plus fréquentes) comptent en effet au rang des quatre comorbidités somatiques les plus fréquemment rencontrées chez les patients souffrant de troubles schizophréniques selon une étude suédoise [9].

La plus grande fréquence d'atteintes cardio-vasculaires s'explique en grande partie par les habitudes de vie de cette population (tabagisme, repli et sédentarité, type d'alimentation) qui ont des répercussions directes sur la prévalence de certains facteurs de risque bien connus (excès pondéral, dyslipidémie, diabète de type 2 et hypertension artérielle). Comme cela sera abordé, certains psychotropes aggravent cette prévalence déjà élevée de risque cardio-vasculaire [4]. Ainsi, la morbidité et la mortalité d'origine cardio-vasculaire sont bien plus élevées que dans la population générale. La récente étude CATIE a par exemple conclu à un risque de survenue d'événement cardio-vasculaire dans les 10 ans clairement plus important chez les hommes et les femmes souffrant de troubles schizophréniques que dans la population générale (respectivement 1,34 et 1,5 fois plus élevé) [10]. Cette vulnérabilité bien particulière doit nous amener à nous interroger sur les moyens de prévention et de traitement que l'on peut mettre en œuvre pour diminuer la fréquence de ce type d'atteinte, aux conséquences souvent dramatiques pour nos patients.

Cette revue de la littérature vise à :

- définir le syndrome métabolique;
- en explorer l'épidémiologie et physiopathologie, chez le patient schizophrénique;
- guider le clinicien pour le dépistage de ce syndrome;
- faire des propositions thérapeutiques.

Le syndrome métabolique

Ce concept existe maintenant depuis près de 80 ans. Déjà en 1923, Kylin, un médecin suédois, avait remarqué que l'association de certains troubles métaboliques (l'hypertension, l'hyperglycémie et la goutte) représentait un facteur de risque cardio-vasculaire [11]. En 1947, Vague mit en évidence une corrélation entre l'obésité de la partie supérieure du corps (dénommée actuellement obésité androïde) et les anomalies métaboliques associées au diabète de type 2 et aux maladies cardio-vasculaires [12].

Ces vingt dernières années ont connu une augmentation drastique de la prévalence de l'obésité et du diabète de type 2 à travers le monde, avec des conséquences directes sur la prévalence des maladies cardio-vasculaires [13]. Afin de pouvoir décider rapidement de stratégies de prévention de cette véritable épidémie, il devenait urgent de pouvoir définir clairement quelle était la population à risque de développer un diabète de type 2 ou une maladie cardio-vasculaire. Plusieurs groupes d'experts ont dès lors essayé de déterminer des critères diagnostics précis qui permettraient de caractériser cette population, et nous pouvons distinguer trois étapes principales avant l'actuelle définition du syndrome métabolique: la définition de l'OMS en 1999, celle du Groupe Européen d'Etude de la Résistance à l'Insuline également en 1999, et enfin celle du «National Cholesterol Education's Program Adult Treatment Panel III» (NCEP: ATP III) en 2001. Ces trois définitions s'appuyaient sur les mêmes critères principaux (intolérance au glucose, obésité, hypertension et dyslipidémie), mais en leur accordant une importance différente et en variant dans la définition exacte des valeurs-seuils.

Devant la nécessité de définir des critères diagnostics uniques, utilisables dans n'importe quel pays et permettant un repérage rapide des individus à risque de développer un diabète de type 2 et des atteintes cardio-vasculaires, l'IDF (International Diabetes Federation) réunit en mai 2004 un groupe d'experts chargé de décider d'une définition unique du syndrome métabolique [14]. Le tableau 1 réunit les critères diagnostics actuellement en vigueur.

Récemment la validité du syndrome métabolique en tant qu'instrument de détection des patients à risque de développer un diabète de type 2 ou de décéder des suites d'une maladie cardio-vasculaire est de plus en plus admise [15]. Il serait même un outil de prévision de l'émergence d'atteintes coronariennes d'efficacité supérieure au diabète de type 2, puisque selon les dernières

Tableau 1 Critères du syndrome métabolique défini par la Fédération Internationale du Diabète.

obésité centrale
définie par un tour de taille supérieur ou égal à 94 cm pour hommes de race Eurasienne et 80 cm pour les femmes (avec des valeurs spécifiques mentionnées pour chaque groupe ethnique)
au moins deux des quatre paramètres suivants
triglycérides >150 mg/dl (1,7 mmol/L), <i>ou un traitement spécifique en cours</i>
HDL <40 mg/dl (0,9 mmol/L) chez les hommes et <50 mg/dl chez les femmes (1,1 mmol/L), <i>ou un traitement spécifique en cours</i>
tension artérielle supérieur ou égale à 130 mm Hg pour la tension systolique et supérieur ou égale à 85 mm Hg pour la tension diastolique, <i>ou un traitement spécifique en cours d'une hypertension déjà diagnostiquée</i>
élévation de la glycémie à jeun >100 mg/dl (5,6 mmol/L), <i>ou un traitement spécifique en cours d'un diabète de type 2 déjà diagnostiqué</i> . Si la glycémie est au-dessus des valeurs mentionnées, un test oral de tolérance au glucose est fortement recommandé, mais n'est pas nécessaire pour affirmer la présence du syndrome.

données la prévalence des maladies coronariennes serait de manière significative plus importante chez les patients non diabétiques remplissant les critères de syndrome métabolique (13,9%) que chez les patients diabétiques ne remplissant pas ces critères (7,5%) [16]. Or dans l'étude CATIE, concernant 1231 patients souffrant de troubles schizophréniques, la prévalence du syndrome métabolique était de 35,8%, ce qui correspond aux données de la littérature actuelle [15]. Par ordre de comparaison, cette même prévalence chute à 23,7% dans la population générale américaine [17].

Le syndrome métabolique chez le patient schizophrénique

Ainsi, le patient schizophrénique présente un risque plus élevé de développer un syndrome métabolique. Les raisons pouvant expliquer ce risque comprennent une hygiène de vie déficiente, les effets secondaires des traitements médicamenteux actuellement proposés et une éventuelle physiopathologie moléculaire commune menant au développement d'un syndrome métabolique et d'une schizophrénie. Il est intéressant de noter qu'en ce qui concerne le diabète et la résistance à l'insuline, des prévalences plus élevées chez les patients schizophréniques ont été observées bien avant l'introduction des pharmacothérapies antipsychotiques [18]. Pour ce qui est de l'obésité ou des complications cardio-vasculaires, ces associations ne sont apparues de manière aussi importante qu'après l'utilisation courante de médication antipsychotique, cette dernière pouvant donc être considérée comme un facteur de risque prépondérant [19, 20]. Reste que la somme de différents arguments plaide plutôt en faveur d'une origine multifactorielle de cette dysrégulation métabolique chez le patient souffrant de schizophrénie.

Impact des antipsychotiques

Dès son introduction en 1972, la prise de poids liée à la clozapine a été reconnue, mais ce n'est qu'après la mise sur le marché des nouveaux antipsychotiques, à savoir la rispéridone et l'olanzapine, que les effets indésirables de nature métabolique ont attiré l'attention des cliniciens. Le tableau 2 résume la connaissance actuelle des liens entre l'affinité à certains récepteurs et le risque de développer une prise pondérale, une dyslipidémie ou/et un diabète. Entre autres, les effets anticholinergiques (ACh), antihistaminergiques (H₁) et anti-sérotoninergiques (5-HT_{2C}) sont mis en cause (sauf pour l'amisulpride). Sur la base du consensus des experts [21], une classification du risque est proposée; le groupe à haut risque (clozapine, olanzapine), le groupe à moyen risque (rispéridone, quétiapine, amisulpride) et le groupe à faible risque (aripiprazole, sertindole) (tab. 2). La ziprasidone, qui fait également partie du dernier groupe, n'est pas encore sur le marché suisse. Cette classification de groupes à risque est utilisée pour guider le clinicien dans les choix de changement de médicament ou/et de combinaison de deux antipsychotiques.

Mécanismes physiopathologiques

La perturbation de l'homéostasie énergétique est un modèle pouvant expliquer différents signes du syndrome métabolique. Il s'agit d'une augmentation des apports caloriques et/ou d'une diminution des dépenses (fig. 1). Dans ce modèle, cette perturbation mène à une augmentation des réserves adipeuses et par une cascade pathophysiologique à une dyslipidémie et à un diabète. Le centre de régulation principal de l'homéostasie énergétique se situe dans le système nerveux central, au

Tableau 2 Affinités et effets indésirables métaboliques des nouveaux antipsychotiques.

	CLZ	OLA	RIS	QUE	AMI	ARI	SER
Ach	++	++	∅	+	∅	∅	∅
H ₁	++	++	∅	∅	∅	∅	∅
5-HT _{2c}	++	++	+	+	∅	∅	∅
	«haut risque»		«moyen risque»		«bas risque»		
prise pondérale	↑↑	↑↑	↑	↑	↑	∅?	∅
dyslipidémie	↑	↑	∅-↑	∅-↑	∅	?	?
diabète	↑	↑	∅-↑	∅-↑	∅	?	?

Clozapine (CLZ), olanzapine (OLA), rispéridone (RIS), quétiapine (QUE), amisulpride (AMI), aripiprazole (ARI), ser tindole (SER). Ach = récepteur acétylcholine; H₁ = récepteur histaminergique H₁; 5-HT_{2c} = récepteur sérotoninergique 5-HT_{2c}.

niveau de l'hypothalamus où sont intégrés différents signaux pouvant influencer le comportement. Les troubles psychiques semblent avoir une répercussion directe sur le comportement alimentaire et l'exercice de l'individu. Bien qu'il soit souvent mis en avant que la prise de poids associée aux traitements antipsychotiques résulte de l'augmentation de l'appétit, il semble que cela ne représente qu'une facette du tableau, avec probablement plusieurs sites d'interactions des antipsychotiques avec l'ensemble du système de l'homéostasie énergétique. La régulation homéostatique repose sur un équilibre de l'activité hypothalamique sous l'influence de divers signaux hormonaux périphériques. Parmi les signaux principaux on retrouve la

leptine, l'insuline et la ghrelin, bien que d'autres soient décrits [22]. L'intégration de ces différents signaux au niveau de l'hypothalamus va influencer le comportement de façon à modifier l'alimentation et l'exercice, et à finalement moduler l'homéostasie énergétique.

L'hypothèse d'une régulation hypothalamique fut déjà bien étayée au milieu du siècle dernier par les expériences de Anand et Brobeck [23]. Bien que le tableau de régulation soit décrit de manière plus nuancée actuellement, le modèle d'un centre hypothalamique semble encore pertinent. Différents circuits neuronaux sont considérés comme impliqués dans cette régulation [22, 24] et influencés par des signaux périphériques et centraux. Les efférences hypothalamiques impliqués dans l'homéostasie énergétique jouent à plusieurs niveaux. Les efférences corticales, en interaction avec les systèmes dopaminergiques de récompense, sont impliquées dans les effets cognitifs et émotionnels qui influenceront le comportement alimentaire et l'activité. Il y a aussi des effets plus directs via des efférences modulant le système autonome (qui à son tour régule le fonctionnement du système digestif et la lipolyse), ainsi que les voies endocriniennes-clé, notamment le système thyroïdien.

Parmi les hypothèses actuelles expliquant la survenue d'un syndrome métabolique après l'introduction d'un traitement antipsychotique, une piste explore le rôle des récepteurs de neurotransmetteurs du système nerveux central impliqués dans les centres de régulation hypothalamiques et cibles de certains antipsychotiques. Pour l'instant les plus cités sont les systèmes histaminergiques et sérotoninergiques.

L'implication des récepteurs histaminergiques pouvait déjà être proposée avec les expériences montrant l'augmentation de l'alimentation de rats induite par l'administration d'antihistaminiques H₁ [25], ceci par action sur des voies hypothalamiques. Par la suite un nombre croissant d'ob-

Figure 1 Perturbation de l'homéostasie énergétique: interactions entre trouble psychique et antipsychotiques.

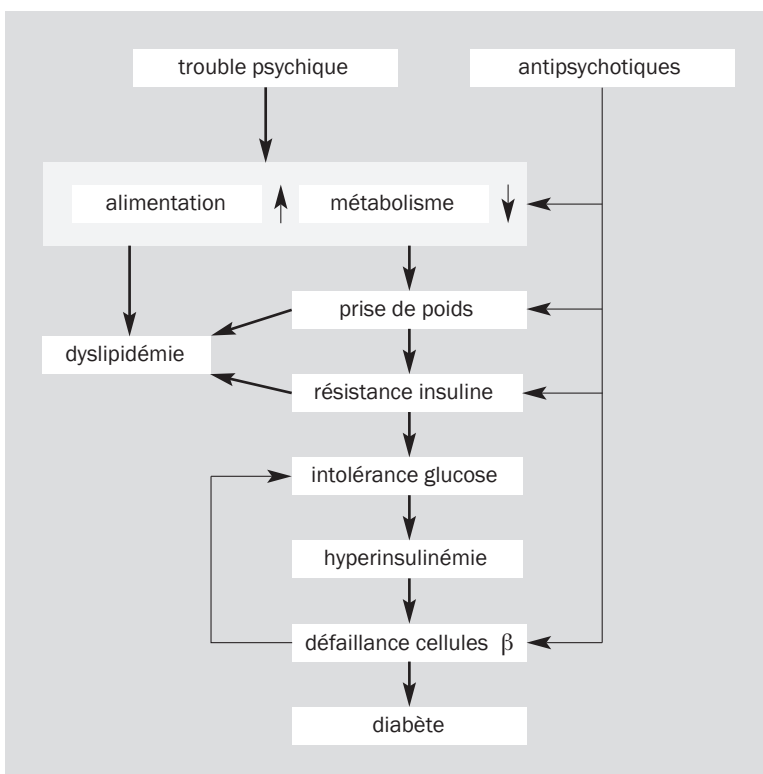


Tableau 3

Recommandations de l'American Diabetes Association concernant le suivi des patients ayant débuté un traitement d'antipsychotique de seconde génération.

	début ttt.	4 sem.	8 sem.	12 sem.	3 mois	1 x/an	1 x/5 ans
anamnèse familiale/personnelle	x					x	
BMI	x	x	x	x	x		
tour de taille	x					x	
glycémie à jeun	x			x		x	
lipides	x			x			x
tension artérielle	x			x		x	

servations cliniques ont associé une prise pondérale avec les antipsychotiques ayant une plus forte affinité pour les récepteurs H₁ (revue dans [26]). Ceci a été exploré plus en détail par Kroeze et al. [27], qui en étudiant une batterie de 17 médicaments antipsychotiques ont déterminé que le potentiel de prise de poids d'un médicament était le mieux prédit par l'affinité H₁.

La sérotonine est un signal de satiété connu et l'action hypothalamique d'antagonisme sérotoninergique stimule l'appétit [28]. Les voies hypothalamiques impliquées ont été mieux élucidées récemment et forment à priori les cibles des médicaments réducteurs d'appétit comme la d-fenfluramine [24]. En particulier, les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2C} semblent en particulier important pour l'effet d'antipsychotiques sur la prise de poids, ces récepteurs étant occupés préférentiellement par les médicaments antipsychotiques [29].

D'autres systèmes neurotransmetteurs peuvent aussi être considérés: une étude propose que le risque d'un antipsychotique d'induire un diabète est principalement prédit par son affinité avec le sous type M3 des récepteurs cholinergiques muscariniques [30]. Une autre hypothèse basée essentiellement sur des modèles animaux mais aussi sur l'observation des effets d'agonistes et d'antagonistes dopaminergiques chez l'homme, postule qu'une diminution de l'activité dopaminergique au niveau des noyaux hypothalamiques peut aussi être à l'origine d'obésité et de résistance à l'insuline [31].

Principalement, les antipsychotiques agissent au niveau du système nerveux central. Cependant, s'agissant des différents symptômes du syndrome métabolique (fig. 1), des actions directes sur des organes périphériques semblent très plausibles. Plusieurs études imputent notamment des effets directs sur le fonctionnement des cellules β pancréatiques. Ader et al. [32], notant une réduction de la fonction des cellules β sous olanzapine dans un modèle animal, suggèrent une action via un

contrôle neural du pancréas. Par opposition, Ardizzone et al. [33] ont pu démontrer une action directe de la clozapine et de la risperidone sur le transport de glucose dans les cellules β, menant à une insuffisance insulinaire. Certaines données soutiennent aussi l'hypothèse d'une relation entre la prise de certains antipsychotiques (notamment clozapine et olanzapine) et la résistance à l'insuline [34, 35]. Bien que les mécanismes par lesquels la résistance à l'insuline est parfois peu claire, une étude plus récente démontre des actions directes de l'olanzapine sur la synthèse du glycogène dans des cellules musculaires isolées pouvant expliquer l'induction d'une résistance à l'insuline [36]. Une action pancréatique périphérique de certains antipsychotiques pourraient expliquer dans certains cas le développement rapide de symptômes diabétiques avant une éventuelle prise de poids [4].

Une influence directe sur le tissu adipeux est suggérée par des études démontrant une distribution particulière de tissu adipeux des patients sous traitement antipsychotique [37, 38]. Des actions périphériques sont aussi suggérées par l'effet apparent de certains antipsychotiques sur des signaux de l'homéostasie énergétique. Pour l'instant ces hypothèses sont moins clairement établies [39–41].

Dépistage du syndrome métabolique par le clinicien

Il s'agit de déterminer les paramètres vitaux susceptibles d'être en relation avec le développement d'un syndrome métabolique avant l'initiation d'un traitement par antipsychotiques et de suivre l'évolution de ces paramètres [42]. Le tableau 3 résume les recommandations de l'American Diabetes Association. Une évaluation au début du traitement est primordiale et comprend une anamnèse personnelle et familiale, le calcul du BMI du patient (à partir des mesures de taille et de poids, BMI = Poids [kg] / Taille [m]²), et la circonférence abdominale. Une mesure du taux plas-

matique de glucose à jeun et un profil lipidique à jeun est également préconisé à ce moment. Ces évaluations permettent de déterminer si le patient:

- est en surpoids (BMI au-dessus de 25,0);
- présente un pré-diabète (glucose 100–125 mg/dl) ou diabète (glucose >125 mg/dl);
- présente une hypertension artérielle (>140/90 mm Hg);
- présente une dyslipidémie.

Par la suite des mesures régulières permettent de suivre ces valeurs et de déceler l'apparition d'un syndrome métabolique et de suivre l'évolution du poids.

Recommandations thérapeutiques

Les recommandations thérapeutiques peuvent s'appliquer avant même l'introduction du traitement chez tout patient à risque de développer un syndrome métabolique. Elles concernent le choix et l'adaptation du traitement neuroleptique ainsi que les interventions de type «lifestyle». L'enjeu actuel est d'agir avant la survenue des comorbidités, qui une fois diagnostiquées sont difficilement traitables. On sait par exemple que le diagnostic de diabète type 2 est souvent posé avec un certain retard, lorsque les premières complications apparaissent déjà [43]. Bien de ces complications ne sont que partiellement traitables et le traitement habituel permet rarement un retour à la normoglycémie [44]. Ce même enjeu s'applique à l'hypertension artérielle et à la dyslipidémie, toutes deux fortement corrélées aux atteintes cardio-vasculaires [45, 46].

Choix et adaptation du traitement antipsychotique

Avant même l'introduction d'un traitement antipsychotique, un bilan somatique détaillé (cf. tab. 3) comprenant une anamnèse familiale ciblée doit orienter le thérapeute dans le choix de la médication. Chez les patients souffrant de surpoids ou d'obésité il est déjà recommandé d'initier une prise en charge spécialisée auprès d'un collègue somaticien [19]. En cas de monothérapie, on privilégiera bien sûr les classes à bas risque chez les patients présentant ou susceptibles de présenter un des facteurs de risque cardio-vasculaire déjà mentionnés (dyslipidémie, hypertension artérielle, surpoids ou hyperglycémie à jeun). Une fois le traitement antipsychotique introduit, un suivi rapproché (tab. 3) permet de réagir rapidement en cas de modification d'un de ces paramètres et le

cas échéant de modifier sans tarder la médication. Aujourd'hui, on admet qu'une prise de poids supérieure ou égale à 5% du poids initial doit amener à considérer une modification de traitement [19], et donc de changer de classe de neuroleptique.

Mais souvent, il est difficile de maintenir une monothérapie et c'est la combinaison de deux antipsychotiques ou d'un antipsychotique associé à un stabilisateur d'humeur et/ou à un antidépresseur qui s'avère alors nécessaire. La prise en compte des effets indésirables de chaque traitement ainsi que de leur affinité aux récepteurs D₂ doit orienter le clinicien dans le choix de la meilleure combinaison possible. Ainsi il est préférable d'éviter la combinaison de deux traitements des classes à moyen ou haut risque de prise de poids, ou encore de deux traitements ayant les mêmes effets indésirables (tels que le risperdal et le solian pour l'hyperprolactinémie). Les associations clozapine-amisulpride et clozapine-aripiprazole peuvent être par exemple une alternative intéressante en cas de prise de poids sous monothérapie de clozapine. Elles permettent une diminution de sa posologie et donc de la prise pondérale, tout en élargissant le spectre d'action du traitement antipsychotique. Parmi les associations à éviter nous pouvons mentionner: (a) la clozapine et l'olanzapine; (b) le rispéridone et l'olanzapine et (c) la clozapine et la quétiapine. Dans les combinaisons entre nouveaux antipsychotiques et autres médicaments, les effets métaboliques indésirables sont fortement augmentés si on donne en même temps: la clozapine ou l'olanzapine avec le valproate ou la mirtazapine.

Intervention «lifestyle»

Les interventions «lifestyle» se définissent par:

- une modification du régime alimentaire,
- une augmentation modérée de l'exercice physique,
- une restriction calorique modérée (en visant une perte de poids de 5 à 10%).

Aussi simples peuvent-elles paraître, ces mesures ont aujourd'hui fait la preuve de leur efficacité dans plusieurs grandes études, allant même, dans certaines situations bien précises, jusqu'à concurrencer les monothérapies médicamenteuses.

Ainsi, l'étude DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), réalisée sur 459 patients, a démontré qu'une alimentation composée de fruits, de légumes, et de produits laitiers pauvres en graisses combinée à une réduction de la proportion des graisses saturées (et de la quantité totale de graisse et de cholestérol) permet une diminution

significative de la tension artérielle systolique et diastolique en comparaison avec le régime alimentaire typiquement américain [47]. Cet abaissement des valeurs tensionnelles concerne à la fois les patients souffrant d'hypertension et ceux qui en sont exempts. Ces résultats ont été obtenus indépendamment de l'apport sodique et de la charge calorifique, identiques dans les deux régimes étudiés. Il est à relever que concernant les patients souffrant d'hypertension modérée, la réduction tensionnelle est équivalente à celle obtenue avec les monothérapies médicamenteuses. La combinaison de ce modèle diététique à une diminution de l'apport sodique en dessous de 100 mmol par jour accentue la diminution de la tension artérielle de manière synergique [48]. Plusieurs études ont également démontré les bénéfices d'une modification du régime alimentaire combinée à une activité physique modérée dans la prévention de l'apparition du diabète de type 2 chez les patients souffrant d'une intolérance au glucose.

Dans l'étude «Diabetes Prevention Program», impliquant 3234 patients souffrant d'obésité et ayant un test de tolérance au glucose positif, suivi en moyenne pendant 2,8 ans, on retrouve une diminution de 58% de l'incidence du diabète 2 pour le groupe qui bénéficie d'un programme intensif de «changement d'habitudes de vie» en comparaison avec un groupe contrôle [49]. Le programme «changement d'habitudes de vie» a pour objectif outre 150 minutes d'exercice physique par semaine une perte de poids modérée de 7%. Le modèle diététique proposé implique une restriction calorifique et une diminution de la quantité totale de graisses et en particulier des graisses saturées. Dans cette étude un troisième groupe de patients bénéficie uniquement d'un traitement de metformine (850 mg deux fois par jour) et de recommandations diététiques de base. La réduction de l'incidence du diabète de type 2 se révèle bien inférieure au premier groupe (31%). Ces deux études illustrent bien l'impact considérable des interventions ciblées sur les habitudes de vie.

Intervention secondaire

Elle s'adresse bien sûr aux patients chez qui les mesures de type «changements d'habitude de vie» ne se sont pas avérées suffisantes. Partant du constat que les mécanismes à l'origine du syndrome métabolique dans sa globalité demeurent encore inconnus, l'IDF recommande le traitement spécifique de chacun des divers composants du syndrome métabolique.

Conclusions

Le syndrome métabolique est une complication sérieuse et fréquente à laquelle est confronté le médecin traitant du patient sous traitement antipsychotique. Les causes sont certainement multiples et la question pour le clinicien étant de savoir sur quels facteurs il peut jouer un rôle. La question est d'autant plus importante à se poser puisque ces patients sont souvent caractérisés par une faible recherche de soins et les opportunités à leur en proposer sont par conséquent rares. Dans un grand nombre de cas le psychiatre-psychothérapeute est l'unique interlocuteur médical, c'est alors à lui qu'incombe de bien évaluer ces risques et de comment réagir si nécessaire.

Pour l'instant la meilleure approche semble de combiner plusieurs éléments:

- Une évaluation suffisamment précoce pour pouvoir dépister d'éventuels facteurs de risque liés au syndrome métabolique. Par la suite ces facteurs doivent être régulièrement réévalués.
- Le choix et l'éventuelle adaptation du traitement antipsychotique doit prendre en considération les risques liés à chaque molécule en fonction du patient.
- Un effort de modulation de ces facteurs de risque par harmonisation des «habitudes de vie» semble pouvoir apporter d'importants bénéfices.

Références

- 1 Allebeck P. Schizophrenia: a life-shortening disease. *Schizophr Bull.* 1989;15(1):81-9.
- 2 Newman SC, Bland RC. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study. *Can J Psychiatry.* 1991;36(4):239-45.
- 3 Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry.* 1998;173:11-53.
- 4 Casey DE. Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders. *Am J Med.* 2005;118(Suppl 2):15S-22S.
- 5 Munk-Jorgensen P, Mors O, Mortensen PB, Ewald H. The schizophrenic patient in the somatic hospital. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2000;(407):96-9.
- 6 Goldman LS. Medical illness in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 1999;60(Suppl 21):10-5.
- 7 Brown S, Birtwistle J, Roe L, Thompson C. The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. *Psychol Med.* 1999;29(3):697-701.
- 8 Buckley TC, Mozley SL, Bedard MA, Dewulf AC, Grif J. Preventive health behaviors, health-risk behaviors, physical morbidity, and health-related role functioning impairment in veterans with post-traumatic stress disorder. *Mil Med.* 2004;169(7):536-40.

- 9 Osby U, Correia N, Brandt L, Ekblom A, Sparén P. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophr Res.* 2000;45(1-2):21-8.
- 10 Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP, Meyer JM, Nasrallah HA, Daumit GL, et al. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophr Res.* 2005;80(1):45-53.
- 11 Kylin E. Studien ueber das Hypertonie-hyperglykaemie-hyperurikaemiesyndrom. *Zentralblatt fuer Innere Medizin.* 1923;44:105-27.
- 12 Vague P. La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes d'obésité. *Présence Méd.* 1947;30:339-40.
- 13 Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature.* 2001;414(6865):782-7.
- 14 The International Diabetes Federation consensus worldwide definition of metabolic syndrome. [cited; <http://www.IDF.org/>].
- 15 Meyer JM, Nasrallah HA, McEvoy JP, Goff DC, Davis SM, Chakos M, et al. The Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Schizophrenia Trial: clinical comparison of subgroups with and without the metabolic syndrome. *Schizophr Res.* 2005;80(1):9-18.
- 16 Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Hafner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes.* 2003;52(5):1210-4.
- 17 Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama.* 2002;287(3):356-9.
- 18 Lorenz WF. Sugar intolerance in dementia praecox and other mental disorders. *Arch Neurol Psychiatr y.* 1922;8:184-96.
- 19 Holt RI, Peveler RC, Byrne CD. Schizophrenia, the metabolic syndrome and diabetes. *Diabet Med.* 2004;21(6):515-23.
- 20 Zimmermann U, Kraus T, Himmerich H, Schuld A, Pollmacher T. Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. *J Psychiatr Res.* 2003;37(3):193-220.
- 21 Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J Clin Psychiatr y.* 2004;65(2):267-72.
- 22 Flier JS. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell.* 2004;116(2):337-50.
- 23 Anand BK, Brobeck JR. Hypothalamic control of food intake in rats and cats. *Yale J Biol Med.* 1951;24(2):123-40.
- 24 Kishi T, Elmquist JK. Body weight is regulated by the brain: a link between feeding and emotion. *Mol Psychiatr y.* 2005;10(2):132-46.
- 25 Orthen-Gambill N. Antihistaminic drugs increase feeding, while histidine suppresses feeding in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1988;31(1):81-6.
- 26 Casey DE, Zorn SH. The pharmacology of weight gain with antipsychotics. *J Clin Psychiatr y.* 2001;62(Suppl 7):4-10.
- 27 Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, Renock SM, Steinberg S, Ernsberger P, et al. H₁-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology.* 2003;28(3):519-26.
- 28 Meguid MM, Fetissov SO, Varma M, Sato T, Zhang L, Laviano A, et al. Hypothalamic dopamine and serotonin in the regulation of food intake. *Nutrition.* 2000;16(10):843-57.
- 29 Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y, Ichikawa J. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr y.* 2003;27(7):1159-72.
- 30 Silvestre JS, Proulx J. Research on adverse drug events. I. Muscarinic M3 receptor binding affinity could predict the risk of antipsychotics to induce type 2 diabetes. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2005;27(5):289-304.
- 31 Pijl H. Reduced dopaminergic tone in hypothalamic neural circuits: expression of a "thrifty" genotype underlying the metabolic syndrome? *Eur J Pharmacol.* 2003;480(1-3):125-31.
- 32 Ader M, Kim SP, Catalano KJ, Ionut V, Huckling K, Richey JM, et al. Metabolic dysregulation with atypical antipsychotics occurs in the absence of underlying disease: a placebo-controlled study of olanzapine and risperidone in dogs. *Diabetes.* 2005;54(3):862-71.
- 33 Ardizzone TD, Bradley RJ, Freeman AM 3rd, Dwyer DS. Inhibition of glucose transport in PC12 cells by the atypical antipsychotic drugs risperidone and clozapine, and structural analogs of clozapine. *Brain Res.* 2001;923(1-2):82-90.
- 34 Ebenbichler CF, Laimer M, Eder U, Mangweth B, Weiss E, Hofer A, et al. Olanzapine induces insulin resistance: results from a prospective study. *J Clin Psychiatr y.* 2003;64(12):1436-9.
- 35 Bergman RN, Ader M. Atypical antipsychotics and glucose homeostasis. *J Clin Psychiatr y.* 2005;6(4):504-14.
- 36 Engl J, Laimer M, Niederwanger A, Kranebitter M, Starzinger M, Pedrini MT, et al. Olanzapine impairs glycogen synthesis and insulin signaling in L6 skeletal muscle cells. *Mol Psychiatr y.* 2005;10(12):1089-96.
- 37 Thakore JH, Mann JN, Vlahos I, Martin A, Reznick R. Increased visceral fat distribution in drug-naive and drug-free patients with schizophrenia. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26(1):137-41.
- 38 Zhang ZJ, Yao ZJ, Liu W, Fang Q, Reynolds GP. Effects of antipsychotics on fat deposition and changes in leptin and insulin levels. Magnetic resonance imaging study of previously untreated people with schizophrenia. *Br J Psychiatr y.* 2004;184:58-62.
- 39 Palik E, Birkas KD, Faludi G, Karadi I, Cseh K. Correlation of serum ghrelin levels with body mass index and carbohydrate metabolism in patients treated with atypical antipsychotics. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;68(Suppl 1):S60-4.
- 40 Himmerich H, Fulda S, Kunzel HE, Pfennig A, Dzaja A, Cummings DE, et al. Ghrelin plasma levels during psychopharmacological treatment. *Neuropsychobiology.* 2005;52(1):11-6.
- 41 Haupt DW, Lubber A, Maeda J, Melson AK, Schweiger JA, Newcomer JW. Plasma leptin and adiposity during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 2005;30(1):184-91.

-
- 42 American Diabetes Association. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(2):596-601.
-
- 43 Harris MI, Eastman RC. Early detection of undiagnosed diabetes mellitus: a US perspective. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000;16(4):230-6.
-
- 44 Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
-
- 45 Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. *Arch Intern Med*. 1993;153(5):598-615.
-
- 46 Stone NJ, Saxon D. Approach to treatment of the patient with metabolic syndrome: lifestyle therapy. *Am J Cardiol*. 2005;96(4A):15E-21E.
-
- 47 Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1997;336(16):1117-24.
-
- 48 Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 2001;344(1):3-10.
-
- 49 Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403.