

Le syndrome métabolique chez les patients traités par antipsychotiques

Metabolic syndrome in patients receiving antipsychotic therapy

D. Le Guillouic*

La surmortalité cardio-vasculaire est bien reconnue chez les patients atteints d'affection mentale sévère : leur espérance de vie est réduite d'environ 20 % par rapport à la population générale (1). Plusieurs facteurs de risque – sur lesquels une action est possible – contribuent à cette surmortalité : le surpoids abdominal, l'hypertension artérielle (HTA), les troubles de la glycorégulation, les dyslipémies et le tabac. De nombreuses publications se sont intéressées à ce cortège de problèmes somatiques à risque associés à la maladie mentale, et à la nécessité de les prendre en charge.

Qu'est-ce que le syndrome métabolique ?

Le syndrome métabolique est un ensemble d'anomalies cliniques (surpoids abdominal, HTA) et biologiques (troubles de la glycorégulation, hyperlipidémie) exposant à un risque accru de diabète de type 2 et d'affections cardio-vasculaires (coronaropathie, accident vasculaire cérébral).

Selon la définition de 2006 de l'International Diabetes Federation (IDF), le syndrome métabolique est caractérisé par un surpoids abdominal, indispensable au diagnostic, détecté par la mesure du périmètre abdominal (supérieur à 94 cm chez l'homme et à 80 cm chez la femme), et associé à au moins deux autres anomalies concernant la tension artérielle, le HDL-cholestérol, les triglycérides (TG) et la glycémie à jeun (Gj) [tableau I]. Plusieurs définitions du syndrome métabolique avaient été proposées avant celle de l'IDF. La plus courante est celle du *National Cholesterol Education Program: Adult Treatment Panel III* (NCEP/ATPIII), donnée en 2001, avec des valeurs moins sévères sur la normalité du périmètre abdominal

(8 cm en plus par rapport à la définition de l'IDF) et sur la normalité de la Gj (tableau I).

L'existence d'un surpoids abdominal expose à un risque de diabète, quel que soit l'indice de masse corporelle (IMC) [poids en kg divisé par le carré de la taille, exprimé en m²] (tableau II). L'étude prospective DESIR (*Données épidémiologiques sur le syndrome d'insulinorésistance*) a montré qu'un tour de taille élevé était la variable la plus prédictive de diabète. Cette anomalie, associée à HTA et tabagisme chez l'homme, à HTA et antécédents familiaux de diabète chez la femme, donne un outil simple pour repérer les sujets à risque de diabète (2).

La prévalence du syndrome métabolique, en augmentation dans tous les pays, avoisine souvent 20 à 25 % de la population générale. Elle s'accroît avec l'âge et est en progression chez les jeunes adultes et les adolescents. Les populations précaires sont plus touchées, ainsi que certaines ethnies (par exemple les Américains d'origine hispanique) [3].

Prévalence du syndrome métabolique chez les patients sous antipsychotiques

La prévalence du syndrome métabolique est en moyenne 2 fois plus importante chez les malades mentaux que dans la population générale. En l'absence de traitement neuroleptique, la population psychotique est particulièrement vulnérable au surpoids et aux désordres métaboliques. L'inactivité et la mauvaise hygiène alimentaire y contribuent. Les traitements neuroleptiques peuvent aussi être en cause : en particulier, certains antipsychotiques



* Endocrinologue, fédération des spécialités somatiques, hôpital Paul-Guiraud, Villejuif.

Mots-clés

Syndrome métabolique
Adiposité viscérale
Insulinorésistance
Affection mentale sévère
Antipsychotiques

Résumé

Le syndrome métabolique est un problème majeur de santé publique, en progression dans tous les pays. De plus en plus de jeunes adultes et d'adolescents sont concernés.

La prévalence est plus importante chez les malades mentaux, sujets à une surmortalité cardio-vasculaire. L'adiposité viscérale et l'insulinorésistance jouent un rôle central.

La vulnérabilité particulière des patients ayant une affection mentale sévère tient à 3 facteurs : la pathologie mentale, qui prédisposerait à plus de graisse viscérale ; le mode de vie, qui favoriserait le surpoids ; et les antipsychotiques, qui entretiendraient la résistance à l'insuline, soit par le biais d'une prise de poids, soit par effet direct sur la sensibilité à l'insuline.

Le suivi métabolique et cardio-vasculaire des patients sous antipsychotiques est essentiel, avec une prise en charge précoce et un partenariat entre psychiatre et somaticien.

Summary

The prevalence rate of metabolic syndrome is increasing throughout the world in adults and also teenagers.

This rate is enhanced in individuals with severe mental illness, leading to an excess of mortality from cardiovascular diseases.

Visceral adiposity and insulin resistance play major roles.

Three causes are highlighted: the psychotic disorder with a susceptibility to have more visceral fat, lifestyle factors which raise the risk to be overweight, and antipsychotic drugs able to induce weight gain and for some to have a direct effect on insulin resistance.

Psychiatrists should be aware of the cardio-metabolic risk carried by mental disorders and of the negative impact of some antipsychotics that increase such risk. A coordinated action of psychiatrists and somaticians will contribute to reduce adverse medical outcome in this vulnerable population.

Keywords

Metabolic syndrome
Visceral adiposity
Insulin resistance
Severe mental disorder
Antipsychotics

Tableau I. Syndrome métabolique : définitions.

Définition IDF (2006)	Définition NCEP/ATPIII (2001)
<p>► Tour de taille > 94 cm pour les hommes et > 80 cm pour les femmes</p> <p>► et au moins 2 des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none">• TG > 1,5 g/l• HDL-c < 0,4 g/l pour les hommes, et < 0,5 g/l pour les femmes• TA > 130/85 mmHg• Gj > 1 g/l	<p>► Au moins 3 des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none">• Tour de taille > 102 cm pour les hommes et > 88 cm pour les femmes• TG > 1,5 g/l• HDL-c < 0,4 g/l pour les hommes et < 0,5 g/l pour les femmes• TA > 130/85 mmHg• Gj > 1,1 g/l

TG : triglycérides ; HDL-c : HDL-cholestérol ; TA : tension artérielle ; Gj : glycémie à jeun.

Tableau II. Indice de masse corporelle = poids (kg)/taille² (m²).

Poids normal	< 25
Surpoids	25 à 30
Obésité	> 30
Obésité morbide	> 40

Tableau III. Prévalence du syndrome métabolique dans une population européenne de schizophrènes (5, 6).

Critères	Total (n = 430)		
	Hommes (n = 279)	Femmes (n = 151)	
NCEP/ATPIII	28 %	29 %	
IDF	36 %	40 %	

Critères	Total (n = 269)	
	Hommes	Femmes
NCEP/ATPIII	33 %	38 %

de seconde génération (ASG) sont à l'origine d'importantes prises de poids et d'anomalies glucido-lipidiques.

Aux États-Unis, dans la cohorte de schizophrènes CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*), la prévalence globale pour les hommes est de 36 %, alors qu'elle est de 20 % dans la population générale (cohorte NHANES [*National Health And Nutrition Examination Survey*]), selon les critères NCEP/ATPIII. Pour les femmes, elle est de 51 % chez les sujets CATIE et de 25 % dans le groupe NHANES (4). Le sexe influe : les femmes sont plus à risque de syndrome métabolique que les hommes.

Des études européennes ont confirmé une prévalence du syndrome métabolique supérieure chez les schizophrènes par rapport à la population générale (tableau III) [5, 6]. La prévalence augmente également avec la durée d'évolution de l'affection mentale (figure).

La prise de poids sous antipsychotiques

La prise de poids, évaluée par l'IMC et, idéalement, par le périmètre abdominal, concerne environ 80 % des sujets (7). Le surpoids est un facteur de dévalorisation. Il peut aggraver la discrimination sociale et entraîne souvent une moindre observance du traitement antipsychotique.

Des études comparant la prise de poids entre différents patients sous antipsychotiques ont été menées à court terme (durant 10 à 28 semaines) et à long terme (durant 12 à 18 mois) sur des sujets traités depuis plusieurs années comme sur des sujets plus jeunes ayant eu un premier épisode psychotique (8). La méta-analyse de D.B. Allison et al. (9) a compilé plus de 80 études comparant les variations pondérales à court terme (sur 10 semaines) de patients traités avec différents antipsychotiques de première

et de seconde générations. Le gain pondéral paraît plus marqué sous olanzapine et clozapine (4,4 à 4,1 kg). Il est moins important sous chlorpromazine et rispéridone (2,1 à 3,2 kg) et presque négligeable sous halopéridol et aripiprazole (inférieur ou égal à 1 kg). Ces données de court terme ont été confirmées sur le long terme : dans la cohorte CATIE (10) incluant 1493 schizophrènes, le gain pondéral était supérieur à 7 % chez 30 % des sujets sous olanzapine, versus 14 % des sujets sous rispéridone. Le gain pondéral apparaît plus important chez les sujets peu ou pas exposés au préalable aux antipsychotiques et chez les sujets ayant initialement un IMC non élevé. Une prise de poids précoce et rapide sous olanzapine semble prédire une prise de poids sur le long terme (11).

Diabète

La schizophrénie est associée à un risque accru de diabète (12). Cette association, décrite avant l'apparition des antipsychotiques, a aussi été observée en cas de traitement par antipsychotiques de première génération. Le plus souvent, le diabète s'inscrit dans un contexte de syndrome métabolique, avec un surpoids à prédominance abdominale, une tension artérielle élevée et une dyslipidémie. Le **tableau IV** résume les critères diagnostiques du diabète, ainsi que les étapes intermédiaires entre l'équilibre glycémique normal et le diabète que sont l'hyperglycémie modérée à jeun (*Impaired Fasting Glucose* [IFG]) et l'altération de la tolérance au glucose (*Impaired Glucose Tolerance* [IGT]). Une étude récente a montré une fréquence accrue d'IFG chez des sujets schizophrènes naïfs de tout traitement psychotrope (13).

Le risque de diabète semble étroitement associé à la présence d'antécédents familiaux et à la prise de poids, favorisée par la sédentarité et la mauvaise hygiène alimentaire. Les ASG interviennent également : ceux qui causent le plus de surpoids seraient aussi les plus à risque de diabète. Toutefois, la prise pondérale sous antipsychotiques n'apparaît pas comme le seul facteur responsable : plusieurs cas de diabète survenus peu après l'instauration d'un traitement par ASG ont en effet été rapportés, parfois compliqués d'acidocétose (14). Les ASG impliqués étaient la clozapine, l'olanzapine et la rispéridone. Les sujets le plus souvent touchés étaient des femmes, souvent jeunes et sans surpoids notable. La décompensation cétosique était réversible après interruption du traitement par ASG, ce qui suggère une atteinte fonctionnelle plutôt qu'une destruction des cellules β pancréatiques.

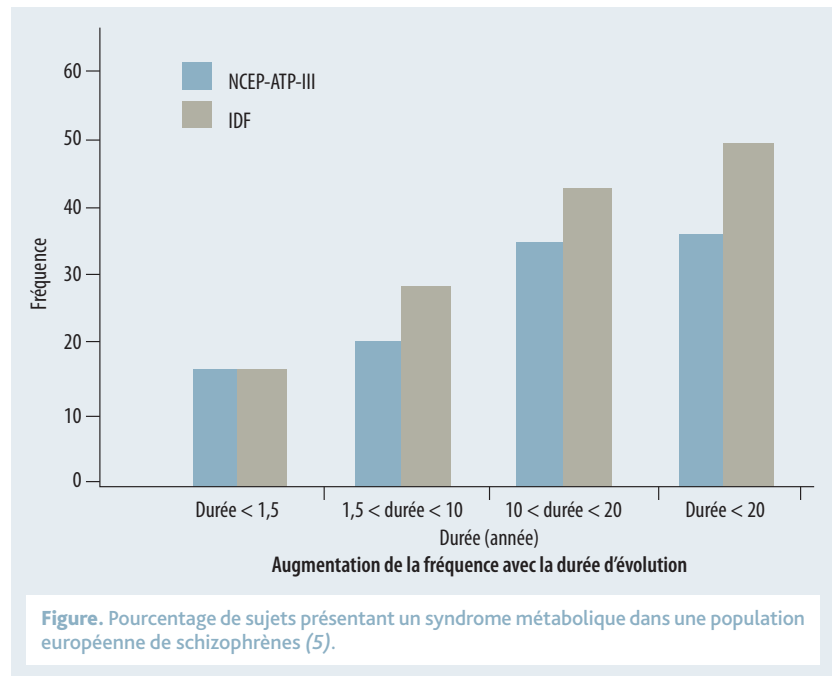


Tableau IV. Critères diagnostiques de diabète, d'hyperglycémie modérée à jeun (*Impaired Fasting Glucose* [IFG]) et d'intolérance au glucose (*Impaired Glucose Tolerance* [IGT]).

	Glycémie à jeun	Glycémie après charge en glucose (75 g p.o.)
Diabète (American Diabetes Association, 1997)	> 1,26 g/l	> 2 g/l
Hyperglycémie modérée à jeun (IFG)	1 à 1,25 g/l	
Intolérance au glucose (IGT)		1,4 à 1,9 g/l
Sujet normal	< 1 g/l	< 1,4 g/l

Avant toute prise de poids, certains antipsychotiques (olanzapine et clozapine) risquent d'induire une insulino-résistance (15), et limiteraient la réponse insulino-sécrétoire des cellules β (16, 17).

Dyslipidémie

Les altérations du bilan lipidique sous antipsychotiques paraissent liées au surpoids et à l'insulino-résistance qui en résulte. Le profil HDL-cholestérol bas/TG élevés observé au cours du syndrome métabolique quel que soit le taux de LDL-cholestérol est étroitement lié au risque cardio-vasculaire.

L'étude PROCAM (*PROspective Cardiovascular Münster study*) a montré que la mortalité cardio-vasculaire était inversement proportionnelle au taux de HDL-cholestérol, et ce indépendamment du LDL-cholestérol (18). Quant à l'élévation des TG, elle représente un facteur athérogène reconnu, indépendant du taux de HDL-cholestérol (19).

Physiopathologie

L'accumulation de graisse abdominale périviscérale et la résistance à l'insuline sont au cœur de la physiopathologie du syndrome métabolique.

Tissu adipeux sous-cutané

Le tissu adipeux, outre sa fonction de réserve énergétique, a une fonction endocrine : sécrétion d'adipokines par les adipocytes et sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-1 et TNF α) par les macrophages infiltrant le tissu adipeux.

Les adipokines les plus connues sont la leptine et l'adiponectine. La leptine, dont la concentration plasmatique est proportionnelle à l'importance de la masse grasse, agit au niveau de l'hypothalamus pour réduire la prise alimentaire. L'adiponectine améliore la sensibilité à l'insuline et diminue les processus inflammatoires.

Tissu adipeux viscéral

Le tissu adipeux viscéral diffère du tissu adipeux sous-cutané : il est le siège d'une lipolyse active, car il est moins sensible à l'action antilipolytique de l'insuline et plus sensible à l'action lipolytique des catécholamines et du cortisol. Enfin, sa composante macrophagique est importante : elle sécrète des cytokines à l'origine d'un état inflammatoire de bas grade et d'un état prothrombotique.

Au niveau du foie

Au niveau du foie, l'oxydation des acides gras libres (AGL) arrivant du tissu adipeux viscéral par le sang portal fournit des cofacteurs de la néoglucogenèse. Il en résulte une élévation de la production hépatique de glucose ; par ailleurs, la synthèse des TG et des lipoprotéines riches en TG, les *Very Light Density Lipoprotein* (VLDL), est stimulée.

L'accumulation hépatique de TG associée à la composante inflammatoire peut être à l'origine d'une stéatohépatite non alcoolique.

Dans le muscle

Dans le muscle, l'excès d'AGL entraîne une perturbation de la transmission du message insulinaire en

aval de son récepteur, avec pour conséquence une réduction du transport du glucose (20).

L'insulinorésistance hépatique et musculaire est initialement compensée par une hyperinsulinémie. Surviennent ensuite des altérations sécrétoires, les AGL en excès ayant un effet délétère sur la cellule β des îlots de Langerhans.

Impact de l'insulinorésistance sur les lipoprotéines

Les VLDL circulantes vont céder des TG aux lipoprotéines riches en cholestérol que sont les LDL (*Light Density Lipoproteins*) et les HDL (*Heavy Density Lipoproteins*). En échange, les VLDL reçoivent des esters de cholestérol des LDL et des HDL. Les HDL enrichies en TG sont vite éliminées par le rein, ce qui explique le profil HDL bas observé au cours du syndrome métabolique. Les LDL enrichies en TG deviennent petites et denses, très athérogènes. Cette anomalie qualitative des LDL n'apparaît pas sur le bilan lipidique, mais elle est va de pair avec les anomalies quantitatives TG élevés/HDL bas. Le [tableau V](#) donne un aperçu des pathologies associées à l'insulinorésistance.

Mécanismes en jeu

Les affections mentales sévères semblent prédisposer à un risque accru d'insulinorésistance et de pathologies qui y sont associées.

L'étude de M.C. Ryan et al. (21) comparant un groupe de patients schizophrènes à un groupe témoin montre que, avant tout traitement antipsychotique, la masse de graisse viscérale – évaluée par tomodensitométrie et anthropométrie – est 3 fois plus élevée chez les patients schizophrènes. Les 2 groupes étaient appariés pour l'âge (âge moyen de 31 ans), le sexe, le poids (IMC moyen de 25) et le mode de vie (habitudes alimentaires, activité physique, consommation de tabac et d'alcool).

L'adiposité viscérale, à l'origine d'une libération accrue d'AGL, prédispose à un état d'insulinorésistance. Le mode de vie des malades mentaux (sédentarité, mauvaise hygiène alimentaire, tabac) entretient cet état. Les ASG interviennent aussi en diminuant la sensibilité à l'insuline, soit par le biais d'une prise de poids, soit par un effet direct sur la sensibilité à l'insuline, ou sur la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas. En effet, outre leur action de blocage des récepteurs dopaminergiques, les ASG agissent aussi

Tableau V. Pathologies associées à l'insulinorésistance.

Diabète de type 2
HTA
Affections cardio-vasculaires
Stéatohépatite non alcoolique
Dystrophie ovarienne
Apnée du sommeil
Certains cancers (sein, côlon et foie)

sur d'autres types de récepteurs impliqués dans la prise alimentaire et les voies métaboliques : récepteurs sérotoninergiques avec une action antagoniste 5HT_{2a}, récepteurs adrénergiques, histaminergiques et muscariniques.

L'association d'un terrain prédisposé à l'insulinorésistance et de facteurs entretenant et aggravant cette insulinorésistance (mode de vie, traitement par ASG) explique la prévalence élevée de syndrome métabolique chez les sujets atteints d'affections mentales sévères.

Prise en charge

Nécessité d'une prise en charge précoce

La précocité de la prise en charge répond à diverses préoccupations :

- dépister les sujets à risque de syndrome métabolique (antécédents familiaux de surpoids, diabète, dyslipémie, HTA, problèmes cardio-vasculaires, sexe, ethnie) ;
- prévenir le patient d'un risque de prise de poids et de la présence d'anomalies glucidolipidiques et l'informer de l'intérêt d'une surveillance somatique associée à la surveillance psychiatrique ;
- sensibiliser, dans la mesure du possible, l'entourage familial, médical et infirmier.

Mesures de prise en charge

◆ Hygiène diététique et activité physique

La prise en charge s'intègre à une démarche éducative, qui comporte un "état des lieux" concernant l'hygiène alimentaire et l'exercice physique, conduisant à fixer, en accord avec le patient, des objectifs et un suivi.

Les conseils portant sur l'alimentation et l'activité physique doivent tenir compte du contexte de vie du patient : patient hospitalisé ou en suivi ambulatoire, ayant ou non la possibilité de faire lui-même ses

courses, de cuisiner, etc. Une enquête alimentaire rapide permettra de cibler les principales erreurs. Des objectifs simples seront proposés, par exemple suivre 3 repas par jour en gardant le plaisir des repas, sans grignotage et en limitant les boissons sucrées. Des supports imagés pourront être utilisés, qui permettront de comparer un repas équilibré et un repas *fast-food*. Des mises en situation (choix des aliments, préparation d'un repas) pourront être proposées, avec l'aide des équipes soignantes et, parfois, de la famille.

Par ailleurs, l'activité physique modérée et régulière ayant un effet positif sur les anomalies métaboliques et sur le risque cardio-vasculaire, on conseillera au patient de marcher au moins 30 mn par jour, en plus d'autres activités possibles (aquagym, danse, etc.).

◆ Traitement médicamenteux

Les molécules améliorant la sensibilité à l'insuline (metformine, glitazones) peuvent être prescrites dès les stades précoces de trouble de la glycorégulation, si besoin en association avec des hypotenseurs, des statines ou des fibrates.

Si la prise de poids est importante, avec ou sans anomalie métabolique associée, l'utilisation d'un autre antipsychotique moins délétère pour le poids et pour le profil glucidolipidique pourra être envisagée, en comparant le bénéfice thérapeutique espéré au risque métabolique ([tableau VI](#)).

◆ Consensus proposé

Plusieurs recommandations ont été publiées ces dernières années (aux États-Unis, au Canada, au Royaume-Uni, en Australie et en Belgique) pour sensibiliser les psychiatres à la nécessité d'un suivi clinique et métabolique des patients traités par ASG. De récentes recommandations ont été élaborées par un groupe d'experts français, à la fois psychiatres et somaticiens : elles sont résumées dans le [tableau VII](#) (22).

Tableau VI. Risque de prise de poids et d'anomalies métaboliques sous antipsychotiques de seconde génération (8).

	Risque de prise de poids	Risque de diabète	Risque d'hyperlipidémie
Clozapine	+++	++	++
Olanzapine	+++	++	++
Rispéridone	++	+	±
Aripiprazole	±	Données insuffisantes	Données insuffisantes
Amisulpiride	±	Données insuffisantes	Données insuffisantes
Quétiapine	++	±	±
Ziprasidone	±	Données insuffisantes	Données insuffisantes

Tableau VII. Recommandations de suivi (22).

	T0	Semaine 4	Semaine 8	Semaine 12	Trimestre	Année
Histoire personnelle/familiale	x					x
Poids et IMC	x	x	x	x	x	
Périmètre abdominal	x	x				x
Glycémie à jeun	x			x		x
Bilan lipidique	x			x		x
ECG	x	x				x
Pression artérielle	x			x		x

Conclusion

Le syndrome métabolique concerne plus particulièrement les patients atteints d'affection mentale sévère. Il expose à un risque accru d'accident cardiovasculaire, à l'origine d'une surmortalité importante. L'adiposité viscérale, très fréquente chez ces patients, est à l'origine d'une insulino-résistance entretenue et aggravée par le mode de vie et les traitements antipsychotiques. Certains ASG entraînent plus que d'autres une prise pondérale et une résistance à l'insuline.

Malgré les nombreuses publications soulignant la forte prévalence du syndrome métabolique en pathologie mentale, le problème de sa prise en charge demeure. Ces patients ne bénéficient pas toujours d'une surveillance clinique et biologique suffisante. Bien souvent, ils ne reçoivent pas de traitements adaptés à leurs éventuels troubles métaboliques ou vasculaires. Une prise en charge globale est donc nécessaire, avec une collaboration entre psychiatre et somaticien, qui permette une évaluation du bénéfice/risque pour chaque patient et qui offre un suivi où la dimension somatique a toute sa place. ■

Références bibliographiques

- Osby U, Correia N, Brandt L, Ekblom A, Sparén P. Mortality and cause of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophr Res* 2000;45:21-8.
- Vol S, Beverley B, Lange C et al. Un score prédictif du diabète de type 2 en France : l'étude prospective DESIR. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 2009;9:81-4.
- Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2008;29(7):777-822.
- McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res* 2005;80:19-32.
- De Hert M, Van Winkel R, Van Eyck D et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophr Res* 2006;83:87-93.
- Hägg S, Lindblom Y, Mjörndal T, Adolfsen R. High prevalence of the metabolic syndrome among a Swedish cohort of patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:93-8.
- Green AI, Patel JK, Goisman RM, Allison DB, Blackburn G. Weight gain from novel antipsychotic drugs: need for action. *Gen Hosp Psychiatry* 2000;22:224-35.
- Monteleone P, Martiadis V, Maj M. Management of schizophrenia with obesity, metabolic and endocrinological disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2009;32:775-94.
- Allison DB, Mentore JL, Heo M et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686-96.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-23.
- Alvarez E, Ciudad A, Olivares JM, Bousono M, Gomez JC. A randomized, 1-year follow-up study of olanzapine and risperidone in the treatment of negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:238-49.
- Kohen D. Diabetes mellitus and schizophrenia: historical perspective. *Br J Psychiatry Suppl* 2004;184:S64-6.
- Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug naïve patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:284-9.
- Koller EA, Cross JT, Doraiswamy PM et al. Pancreatitis associated with atypical antipsychotics: from the Food and Drug Administration's MedWatch surveillance system and published reports. *Pharmacotherapy* 2003;23:1123-30.
- Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM et al. Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic agents: a frequently sampled intra-venous glucose tolerance test and minimal model analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:19-28.
- Bergman RN, Ader M. Atypical antipsychotics and glucose homeostasis. *J Clin Psychiatry* 2005;66:504-14.
- Ader M, Kim SP, Catalano KJ 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;54:862-71.
- Assman G, Schulte H, Cullen P, Seedorf U. Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Eur J Clin Invest* 2007;37:925-32.
- Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450-8.
- Girard J. Rôle des acides gras libres dans la sécrétion et l'action de l'insuline : mécanismes de la lipotoxicité. *Médecine/Sciences* 2003;19:827-33.
- Ryan MC, Flanagan S, Kinsella U, Keeling F, Thakore JH. The effects of atypical antipsychotics on visceral fat distribution in first episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Life Sci* 2004;74:1999-2008.
- Saravane D, Feve B, Frances Y et al. Élaboration de recommandations pour le suivi somatique des patients atteints de pathologie mentale sévère. *Encephale* 2009;35:330-9.