

EFFETS SECONDAIRES METABOLIQUES DES ANTIPSYCHOTIQUES

par **Bruno FÈVE** (Paris)

- *L'obésité et le syndrome métabolique augmentent le risque de diabète et d'affections cardiovasculaires, représentent une source majeure de morbidités et mortalité chez les patients prenant au long cours un traitement antipsychotique, et contribuent à la réduction de leur espérance de vie. Plusieurs mécanismes intriqués participent à ces effets néfastes, comprenant à la fois les impacts sur la prise alimentaire et le métabolisme glucido-lipidique. Les effets secondaires métaboliques des antipsychotiques varient de façon significative d'une molécule à l'autre, ce qui suggère l'existence de nuances dans leurs actions pharmacologiques. Les deux agents qui exercent les effets les plus marqués sur le poids sont l'olanzapine et la clozapine, qui possèdent une forte affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2C} et histaminergiques H₁, suggérant l'implication de ces deux récepteurs dans la prise de poids induite par les antipsychotiques. Des avancées récentes dans le domaine de la pharmacogénétique ont montré l'implication de polymorphismes de gènes codant pour des protéines modulant l'action de plusieurs neuromédiateurs ou effecteurs majeurs de la prise alimentaire, de la dépense énergétique, mais aussi du métabolisme lipidique ou glucidique. La compréhension des mécanismes pharmacologiques à l'origine des effets secondaires métaboliques de plusieurs médicaments antipsychotiques est une étape essentielle pour la conception ultérieure de nouveaux agents dépourvus de ces effets délétères. Pour autant, cette recherche ne doit en aucun cas retarder la prise en charge actuelle des patients par des mesures préventives et curatives appropriées.*

Mots-clé : antipsychotiques, obésité, syndrome métabolique, diabète.

INTRODUCTION

Le risque métabolique et cardiovasculaire des antipsychotiques : un enjeu méconnu

La découverte de la chlorpromazine dans les années 1950 a bouleversé la prise en charge de la schizophrénie, en réduisant en particulier les phénomènes hallucinatoires. Depuis, les molécules antipsychotiques, également désignées en France sous le terme de neuroleptiques, sont aussi employées dans d'autres indications, telles que les états bipolaires, la dépression unipolaire résistante au traitement antidépresseur classique, le syndrome de Gilles de la Tourette, et les troubles du caractère associés à l'autisme.

Les médicaments antipsychotiques sont divisés de façon plutôt arbitraire en deux classes, les molécules de première (AP1G) et de seconde (AP2G) générations. Les principaux AP1G incluent notamment la chlorpromazine (Largactil®), l'halopéridol (Haldol®), la fluphénazine, le pimozide, ou la thioridazine. Les principaux AP2G utilisés sont mentionnés dans le tableau 1. Bien que les AP2G permettent de réduire le risque de récurrence et surtout celui d'effets secondaires extrapyramidaux, tels que les syndromes

parkinsoniens ou les dyskinésies tardives, ils ne sont en fait pas plus efficaces que les molécules d'ancienne génération (2).

Par ailleurs, certaines molécules antipsychotiques semblent plus particulièrement susceptibles d'induire des anomalies métaboliques et cardiovasculaires, avec majoration du risque d'obésité, de syndrome métabolique, de diabète de type 2, et de morbidité cardiovasculaire (HTA, athérosclérose, mort subite...). Ces effets secondaires semblent s'exercer de façon plus marquée dans des populations plus vulnérables, par exemple chez des patients naïfs de traitement antipsychotique antérieur, ou encore chez l'enfant ou l'adolescent. Pour autant, la prise en charge de ce risque métabolique et cardiovasculaire demeure insuffisante. Ceci est d'autant plus préoccupant que la surmortalité des patients atteints de cette pathologie mentale sévère, si elle implique initialement de façon essentielle un taux fortement accru de suicides et d'accidents, met surtout en jeu par la suite des pathologies cardiovasculaires.

Tableau 1. : **Anti-psychotiques de seconde génération et survenue de troubles métaboliques** (d'après Saravane et coll.(1)).

Antipsychotiques atypiques et anomalies métaboliques			
Produits	Surcharge pondérale	Risque de diabète	Dyslipidémie
Clozapine (Leponex®)	+++	+	+
Olanzapine (Zyprexa®)	+++	+	+
Risperidone (Risperdal®)	++	RC	RC
Quetiapine ^(a) (Xeroquel®)	++	RC	RC
Aripiprazole ^(a) (Abilify®)	+/-	-	-
Amisulpride (Solian®)	+/-	-	-

(a) Nouveaux produits avec données à long terme limitées

RC : résultats contradictoires ; + : effet favorisant faible ; ++ : effet favorisant modéré ; +++ : effet favorisant important ; - : pas d'effet

L'enjeu de la prise de poids au cours des maladies mentales

Avant tout traitement antipsychotique, on sait qu'il existe déjà un risque accru de 1,2 à 2,5 fois de surpoids, d'obésité, et d'adiposité viscérale chez les patients atteints de schizophrénie et de trouble bipolaire (3-5). En outre, une prise de poids est très fréquemment observée (dans 15 à 72 % des cas) chez les patients prenant un traitement antipsychotique.

Néanmoins, il existe manifestement des différences de prise de poids liées à la molécule employée (2,6-8). Parmi les antipsychotiques d'ancienne génération (APIG), la chlorpromazine ou la thioridazine semblent plus délétères, tandis que des médicaments tels que l'halopéridol, la fluphénazine ou le pimozide semblent moins agressifs. De façon très claire, ce sont deux molécules de nouvelle génération, la clozapine et l'olanzapine, qui sont les plus obésiogènes (Tableau 1). Un niveau de risque intermédiaire est observé avec la quetiapine et la risperidone, tandis que des drogues telles que l'amisulpride, l'aripipra-

zole exercent un effet faible voire neutre. Cependant, il faut garder à l'esprit qu'aucun antipsychotique n'est parfaitement anodin, dans la mesure où la proportion des individus qui présentent une prise de poids (>7 % du poids avant traitement) est plus importante avec toutes les molécules antipsychotiques par rapport au placebo (9), en particulier chez les patients qui prennent ce type de médicaments pour la première fois (7, 10).

Bien que les mécanismes exacts de la prise de poids induite par les antipsychotiques demeurent inconnus, il existe cependant des facteurs prédictifs ou modulateurs : histoire familiale d'obésité, jeune âge, faible indice de masse corporelle, absence de tabagisme, origine non caucasienne, consommation de cannabis, premier épisode de pathologie psychiatrique, ou premier traitement au moyen d'un antipsychotique.

Plusieurs AP2G (aripiprazole, olanzapine, risperidone, quetiapine) peuvent être prescrits dans des pathologies mentales de l'enfant ou de l'adolescent, incluant les troubles bipolaires, la schizophrénie, l'irritabilité et l'agressivité associées à l'autisme. Il est clair que ces molécules ont un effet orexigène plus marqué chez l'enfant ou l'adolescent que chez l'adulte [7], avec en corollaire un risque accru de surpoids ou d'obésité (11, 12). Comme chez l'adulte, il semble que la clozapine et l'olanzapine soient plus obésiogènes par rapport à la risperidone, la quetiapine, mais surtout par rapport à l'aripiprazole et à la ziprazidone (12, 13). Il faut cependant souligner la très grande variabilité interindividuelle dans le gain de poids observé, ce qui suggère que des facteurs personnels, familiaux ou génétiques pourraient également influencer ce phénomène (14, 15).

Antipsychotiques et risque de syndrome métabolique

Le syndrome métabolique associe à des degrés variables obésité, hypertension artérielle (HTA), dyslipidémie, et intolérance aux hydrates de carbone, et fait intervenir de façon fondamentale l'insulinorésistance dans sa physiopathologie. Il est bien sûr associé au risque accru de développer un diabète de type 2 (DT2) et de morbidité ou mortalité d'origine coronarienne (16, 17).

Une revue des études prospectives longitudinales sur des patients traités pour un premier épisode de pathologie psychiatrique indique que le risque cardiovasculaire augmente significativement après le premier épisode d'exposition aux médicaments antipsychotiques (18). Le risque de syndrome métabolique est plus marqué avec la chlorpromazine, l'olanzapine et la clozapine ; il est intermédiaire avec la quetiapine, modéré avec la risperidone, le sertindole et l'amisulpride, et faible avec la ziprazidone et l'aripiprazole (3, 19).

Une méta-analyse récente de 112 études menées chez des patients essentiellement schizophrènes (20) montre que le syndrome métabolique est plus fréquent chez les patients sous clozapine (50 %), tandis que la prévalence la plus faible du syndrome métabolique est observée chez les individus qui sont à leur premier épisode psychotique et/ou qui n'avaient pas pris auparavant ce type de molécules. Environ 50 % des patients schizophrènes sont obèses, 25 % ont une glycémie à jeun > 1,0 g/L, et 50 % une dyslipidémie (20).

Par contre, l'HTA semble moins fréquente : bien que la prise de poids puisse s'accompagner d'HTA, l'effet hypotenseur propre des antipsychotiques lié au blocage des récepteurs adrénergiques pourrait limiter l'apparition de cet effet secondaire (19).

En terme de dyslipidémie, on retrouve la même logique que celle observée sur le versant de l'obésité : l'olanzapine et la clozapine sont les plus délétères, la risperidone et la quetiapine confèrent un risque intermédiaire, et l'aripiprazole et la ziprazidone sont les plus neutres (Tableau 1). Il faut mentionner que ces effets secondaires sur le profil lipidique peuvent s'observer de façon indépendante à la prise de poids (11, 14). Le profil dyslipidique classique est celui d'une élévation des triglycérides, du LDL-cholestérol, et une baisse du HDL-cholestérol.

Il est également possible de détecter des anomalies glycémiques (hyperglycémie et insulino-résistance) indépendamment d'un effet sur le poids, et essentiellement avec la clozapine ou l'olanzapine (21) (Tableau 1). A nouveau le risque est modéré avec la quetiapine et la risperidone, et faible sous aripiprazole et ziprazidone.

Quelques données suggèrent une relation entre la concentration plasmatique des antipsychotiques et la survenue des anomalies métaboliques (11, 22).

Antipsychotiques et risque de diabète

Le risque de DT2 est accru de 30 % chez les schizophrènes prenant des AP2G par rapport à ceux sous AP1G (23). Cette donnée demeure controversée car d'autres auteurs mettent en évidence le même sur-risque de DT2 chez les schizophrènes sous AP1G ou AP2G par rapport à des individus témoins non schizophrènes (24). En outre, on retrouve encore un effet molécule-dépendant, avec le plus fort risque de DT2 sous olanzapine et clozapine, et un risque intermédiaire sous risperidone ou quetiapine (25) (Tableau 1).

Sur une très large étude de population menée au Danemark, comparant près de 350000 patients sous antipsychotiques à plus de 1400000 témoins ne prenant pas ce type de molécules, on observe un risque de DT2 significativement accru de 45 % sous clozapine, de 29 % sous olanzapine, et de 23 % sous risperidone (26), sans observer de sur-risque sous aripiprazole, amisulpride ou quetiapine. Néanmoins, dans cette étude pharmaco-épidémiologique non randomisée, on observait également un risque accru de DT2 avec des molécules réputées peu délétères sur le plan métabolique, telles que le sertindole, la perphenazine, la ziprazidone et l'haloperidol (26), ce qui soulève la question de possibles variables confondantes non mesurées.

Le risque relatif de survenue d'un DT2 semble plus important chez les individus jeunes (27), ce qui peut paraître en contradiction avec l'augmentation de l'incidence du DT2 avec l'âge. Ceci s'explique vraisemblablement par le faible contexte diabétogène chez le jeune, ce qui « majore » l'effet diabétogène relatif des antipsychotiques. A l'inverse, chez le sujet âgé, les facteurs biologiques et comportementaux deviennent des facteurs diabétogènes prédominants par rapport à la prise de médicaments antipsychotiques.

Mécanismes à l'origine de la prise de poids sous antipsychotiques

Les mécanismes sont certainement extrêmement complexes, et font intervenir le profil pharmacologique spécifique de chaque drogue. Il y a cependant des limites à ces approches, qui se contentent de corrélérer le profil pharmacologique d'une molécule aux anomalies

métaboliques qui lui sont associées. Ainsi, elles se basent uniquement sur les affinités relatives des antipsychotiques pour différents récepteurs, mais n'intègrent pas les caractéristiques de leurs propriétés agonistes ou antagonistes ; elles ne prennent pas non plus en compte les possibles interactions entre les différents types de récepteurs ciblés par les antipsychotiques.

Il existe cependant des arguments solides pour penser que la voie de signalisation histaminergique est impliquée à la fois dans le contrôle de l'équilibre énergétique, mais aussi dans les effets adverses métaboliques des antipsychotiques. L'histamine est capable de réduire la prise alimentaire, un effet qui peut être bloqué par les antagonistes sélectifs du sous-type H1. Il semble exister une forte relation entre l'intensité de l'antagonisme sur les récepteurs de type H1 de l'histamine par les antipsychotiques, et la prédiction ou l'importance du gain de poids sous traitement (28, 29).

Les récepteurs de la sérotonine 5-HT2A et 5-HT2C jouent un rôle important dans la régulation de la prise alimentaire et de l'équilibre pondéral. La plupart des AP2G, en particulier la clozapine et l'olanzapine, sont de puissants antagonistes du récepteur 5-HT2C, suggérant l'implication de ce récepteur dans la prise de poids induite par ces molécules. Cependant, il existe par exemple une discordance frappante entre la faible responsabilité de l'aripiprazole et de la ziprazidone dans les troubles métaboliques chimio-induits, et la forte affinité de ces deux agents pour le récepteur 5-HT2C, ce qui suggère que soit ce sous-type de récepteur de la sérotonine ne joue pas de rôle-clé dans les troubles métaboliques, soit que des mécanismes contre-régulateurs se mettent en place (30).

Il a également été évoqué que le blocage des récepteurs dopaminergiques D2 et D3 pourrait être impliqué dans la prise de poids induite par les antipsychotiques, compte tenu de l'implication importante du récepteur D2 dans la prise alimentaire (14). Des molécules connues pour n'agir qu'à travers le blocage des récepteurs dopaminergiques, telles que l'amisulpride, sont ainsi connues pour leur effet obésiogène (7). La synergie entre récepteurs dopaminergiques et récepteurs sérotoninergiques pour favoriser la prise de poids est assez probable (6).

Mécanismes des effets diabétogènes des antipsychotiques

Comme nous l'avons mentionné précédemment, ce sont logiquement les antipsychotiques les plus obésiogènes qui sont le plus souvent associés à la survenue d'un diabète (Tableau 1).

Cependant, bien que la survenue d'un diabète s'inscrive dans la plupart des cas dans le cadre de la survenue d'une prise de poids excessive, il a été rapporté plusieurs cas de diabète, y compris d'acido-cétose, survenus de façon précoce lors de l'introduction des antipsychotiques, chez des individus non obèses. Néanmoins, il est curieux de constater que ce sont là encore l'olanzapine et la clozapine qui semblent le plus souvent impliquées dans l'apparition de ces diabètes qui apparaissent indépendamment de la prise de poids.

Les mécanismes à l'origine de ces effets diabétogènes indépendants de l'effet obésiogène demeurent très mal compris. En premier lieu, il a été observé que l'olanzapine et la clozapine sont capables de produire une résistance à l'insuline (31).

Des données *in vitro* indiquent également que certains antipsychotiques pourraient altérer l'insulino-sécrétion : la clozapine, à l'inverse de l'halopéridol, inhibe ainsi la sécrétion d'insuline en réponse au glucose (32). De façon similaire, la clozapine et l'olanzapine, mais pas la risperidone et la ziprasidone, diminuent la sécrétion d'insuline en réponse à l'acétylcholine dans des îlots isolés de rats (33). En conséquence, il a été proposé que le blocage des récepteurs muscariniques par ces composés pourrait contribuer à altérer l'insulino-sécrétion (15).

Pharmacogénétique des perturbations métaboliques induites par les antipsychotiques

Il existe une grande variabilité inter-individuelle dans la prise de poids induite par les antipsychotiques, qui ne peut s'expliquer uniquement par les différences entre les molécules employées, ou encore par des facteurs environnementaux ou des modifications du style de vie. Cette variabilité interindividuelle suggère fortement l'implication de facteurs génétiques, dont plusieurs ont été identifiés au cours de la dernière décennie (15, 34).

Implication des génotypes pharmacocinétiques

Les facteurs génétiques peuvent porter en premier lieu sur la pharmacocinétique des antipsychotiques. La majorité des antipsychotiques est métabolisée par des isoenzymes de la famille des cytochromes P450. Il était donc concevable qu'une activité CYP450 faible soit associée à une élévation des taux plasmatiques d'antipsychotiques, facilitant une prise de poids. Le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) est ainsi responsable du métabolisme de la risperidone. Le gène du CYP2D6 est hautement polymorphique. Le variant 188C/T est associé à une activité plus faible du CYP2D6, et à une prise de poids excessive dans une population de schizophrènes chinois (35).

Plus récemment le gène MDR1 a également été étudié dans ce contexte. Il code pour la glycoprotéine-P, qui est une pompe assurant l'efflux d'ATP, en particulier dans les tissus à fonction excrétoire. La glycoprotéine-P limite l'absorption des drogues administrées par voie orale, favorise au contraire leur élimination urinaire ou biliaire, et limite leur transport vers différents tissus. Les polymorphismes C2677T et C3435T sont associés à un sur-risque de prise de poids chez les femmes prenant de la risperidone ou de l'olanzapine (36).

Importance des génotypes pharmacodynamiques

Les facteurs de susceptibilité génétique à une prise de poids induite par les antipsychotiques font également intervenir des déterminants d'ordre pharmacodynamique.

Implication des voies monoaminergiques

Le système sérotoninergique est certainement un des plus étudiés sur le versant des problèmes pondéraux induits par les antipsychotiques. Les récepteurs sérotoninergiques sont des cibles privilégiées des AP2G. En outre, il existe de nombreux variants des gènes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂, fortement associés à la réponse à la clozapine ou la risperidone. Les voies sérotoninergiques sont également liées au contrôle de la faim et

de la satiété. Parmi les gènes des récepteurs sérotoninergiques, le récepteur 5-HT_{2C} a sans doute été le plus documenté dans ce cadre de la prise de poids provoquée par les antipsychotiques. Le premier travail montrant une association pharmacogénétique forte entre un gène candidat et la prise de poids provoquée par les antipsychotiques a été menée chez des patients chinois naïfs de traitement. Après 10 semaines de traitement, les patients porteurs de l'allèle minoritaire -759C/T (22 % des patients) étaient relativement protégés de la survenue d'une prise de poids sous risperidone ou chlorpromazine (37). Ce résultat n'a pas été répliqué dans d'autres populations, mais a par contre également été retrouvé chez des patients espagnols naïfs de traitement et recevant par la suite de la risperidone ou de l'olanzapine (38,39), ou de la clozapine (40,41). Ce polymorphisme -759C/T semble associé à une réduction de l'activité transcriptionnelle du gène et à une moindre expression du récepteur (42). Cependant, il existe de nombreux travaux contradictoires sur l'implication du polymorphisme -759C/T du gène du récepteur 5-HT_{2C} dans la prise de poids induite par les antipsychotiques, cette discordance pouvant en partie s'expliquer par la durée d'exposition aux molécules : en règle l'association est présente lorsque la durée d'exposition aux antipsychotiques est courte (<3 mois), mais disparaît lors d'un traitement prolongé (>3 mois). Plus récemment, les polymorphismes de gènes codant pour d'autres sous-types de récepteurs de la sérotonine (5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT₆) ont été rapportés être en association avec la prise de poids sous-antipsychotiques (34).

Le rôle du système dopaminergique est bien documenté non seulement en termes de comportement et de réponse aux antipsychotiques, mais aussi dans la régulation de l'équilibre énergétique. Ainsi, la disponibilité des récepteurs dopaminergiques D₂ du striatum est plus faible chez les individus obèses que chez les individus minces. Par ailleurs, l'inactivation du gène du récepteur dopaminergique D₂ est associée à une obésité. Bien qu'il existe là encore des données contradictoires, plusieurs groupes ont mis en évidence des polymorphismes du gène du récepteur D₂, mais aussi D₄, associés à la prise de poids en réponse à différents antipsychotiques (15, 34). Cependant, ces travaux devront être confirmés dans d'autres populations, et analysés sur le versant de leur retentissement sur la fonction des récepteurs.

Le système adrénergique est un autre système de neuromédiation monoaminergique impliqué dans le contrôle cognitif et émotionnel, mais aussi dans celui de l'équilibre énergétique. Des travaux suggèrent son implication dans les problèmes pondéraux associés à la prise d'antipsychotiques. Là encore, les résultats sont discordants sur les polymorphismes des gènes des récepteurs adrénergiques de sous-type α 1A, α 2A, et β 3 (34).

Le système histaminergique exerce une fonction importante pour réduire la prise alimentaire par le biais d'une activation des récepteurs de l'histamine. Il a été décrit une corrélation entre la puissance d'action des drogues antipsychotiques sur les récepteurs de l'histamine de type H₁, et leur capacité à stimuler la prise de poids (43). En outre, les rongeurs invalidés pour le récepteur de l'histamine H₁ perdent leur capacité à prendre du poids sous antipsychotiques (28). Les agonistes du récepteur H₁ s'opposent à l'action anorexigène de la leptine. Pour autant, très peu d'études se sont focalisées sur l'influence des gènes des récepteurs histaminergiques sur la prise de poids induite par les antipsychotiques ; elles n'ont pas dégagé de résultats significatifs.

Importance des voies de signalisation intra-cellulaire

De nombreux récepteurs des monoamines (dont les récepteurs sérotoninergiques et dopaminergiques) sont couplés aux systèmes effecteurs intra-cellulaires par l'intermédiaire d'une protéine G hétéro-trimérique, composée de 3 sous-unités α , β et γ . La sous-unité β 3 de la protéine G (GNB3) a déjà été associée à l'hypertension artérielle et à l'obésité (44, 45). De plus, le variant d'épissage 825C/T de GNB3 constitue un facteur de prédiction de la perte de poids sous sibutramine. Trois études ont étudié la relation entre le polymorphisme 825C/T de GNB3 et la prise de poids sous antipsychotiques. L'allèle 825T est associé à une prise de poids plus importante chez les patients asiatiques traités par olanzapine, mais deux autres études effectuées sur des échantillons plus petits se sont avérées négatives (34).

Des acteurs de la signalisation synaptique pourraient également influencer la réponse pondérale aux antipsychotiques. La protéine SNAP-25 (Synaptosomal-Associated Protein of 25 kDa) est une des protéines du complexe SNARE (Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor Attachment protein REceptor). Le complexe SNARE intervient dans le trafic vésiculaire au niveau pré-synaptique, et module la libération des neurotransmetteurs. En outre, il régule la sécrétion d'insuline par la cellule β et la lipolyse du tissu adipeux. Au niveau intégré, il est aussi impliqué dans l'équilibre faim/satiété. Six variants génétiques de SNAP-25 ont été étudiés dans le cadre de la prise de poids sous anti-psycho- tiques. De nouveau, on observe pour ces différents variants soit des associations, soit des résultats négatifs (34). Ces discordances font sans doute intervenir des différences ethniques entre populations étudiées, ainsi que la durée d'exposition aux molécules.

Implication des régulateurs de l'appétit

La leptine, synthétisée et sécrétée exclusivement par le tissu adipeux, agit au niveau hypothalamique pour inhiber la prise alimentaire et augmenter la dépense énergétique. Au niveau central, l'effet anorexigène de la leptine implique en particulier la réduction de l'expression du neuropeptide Y (NPY) orexigène, et la stimulation de l' α -MSH (Melanocyte-Stimulating Hormone) anorexigène. Il était donc pertinent de s'interroger sur le rôle potentiel de la leptine et de son récepteur dans la problématique de la prise de poids sous antipsychotiques. Il existe ainsi un variant du promoteur du gène de la leptine (-2548A/G) qui influence l'expression du gène. Le variant allélique G, ou le génotype GA, qui correspondent à une moindre expression de la leptine, semblent associés à un phénotype pondéral dans des populations asiatiques et européennes, mais là encore les données sont contradictoires (34). Les polymorphismes du gène du récepteur de la leptine (LEPR) ont également été étudiés. La présence de l'allèle 223Arg est associée à un risque moins important de prise de poids chez les adolescents (46). Chez l'adulte existent également d'autres polymorphismes du gène du LEPR plus particulièrement associés à des variations pondérales en réponse à des molécules spécifiques.

Le récepteur de la mélanocortine de type 4 (MC4R) est un récepteur à sept domaines transmembranaires qui est exprimé dans le système nerveux central, en particulier dans l'hypothalamus. Le MC4R est un acteur essentiel de la voie leptinergique et donc de l'équilibre énergétique. Chez l'homme des mutations hétérozygotes perte de fonction du MC4R sont responsables de 0,5 à 6,3 % des obésités sévères ou de survenue précoce, et représentent la cause la plus fréquente des obésités monogéniques humaines. Un variant

commun du gène MC4R humain a été associé à un poids et une masse grasse augmentés. Récemment, une étude de polymorphisme du génome humain à large échelle a identifié un marqueur polymorphique du gène du MC4R associé à la prise de poids dans une population pédiatrique préalablement naïve de traitement (34). Ce résultat a ensuite été répliqué dans deux autres populations.

Le BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) régule la survie et le développement des neurones, avec des effets importants sur la neurogenèse et la plasticité. Les modèles expérimentaux de schizophrénie retrouvent une baisse des taux de BDNF dans le système nerveux central, et ces taux semblent également altérés en réponse aux antipsychotiques. Par ailleurs, le BDNF régule la dépense énergétique. Le polymorphisme 66Val/Met est fonctionnel et a été largement étudié pour son association avec la pathologie mentale et les fonctions cognitives (47). Plus récemment plusieurs travaux suggèrent son implication dans le comportement alimentaire (48) et le contrôle de l'indice de masse corporelle (49). L'ensemble de ces arguments en faisait un candidat de choix pour les études pharmacogénétiques de la prise de poids sous antipsychotiques. Jusqu'à présent il n'existe néanmoins que deux travaux indiquant l'association du génotype 66Val/Met avec une moindre prise de poids en réponse aux antipsychotiques (35, 50).

Il existe par ailleurs quelques données préliminaires concernant le NPY, puissant peptide orexigène. Ainsi le polymorphisme rs68377793 du gène du récepteur du NPY de type 5 est associé à un gain excessif de poids sous risperidone, mais pas sous olanzapine (34).

La ghréline est une hormone d'origine gastrique qui exerce de puissants effets orexigènes. Elle relaye la perception de la faim et/ou de l'appétit par le biais de récepteurs hypothalamiques. Les AP2G sont capables de réduire les taux plasmatiques de ghréline à jeun au cours des deux premières semaines de traitement, mais au delà ces taux ont tendance à augmenter. Dans le contexte du gain de poids sous antipsychotiques, des études sur des polymorphismes du gène de la ghréline ont donné des résultats négatifs, mais sur de petites séries (34).

Le système endocannabinoïde régule la balance énergétique en majorant la motivation pour trouver et consommer la nourriture, et en modulant les médiateurs orexigènes et anorexigènes de l'hypothalamus. Les agonistes du récepteur des endocannabinoïdes de type 1 (CB1R) stimulent la prise alimentaire et la prise de poids, tandis que les antagonistes sélectifs du CB1R favorisent la perte de poids. Il existe ainsi chez les américains d'origine européenne, mais pas ceux d'origine africaine, un polymorphisme du gène du CB1R (rs806378T) associé à la prise de poids sous antipsychotiques. D'autres travaux se sont également intéressés à une enzyme de dégradation des endocannabinoïdes, la FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase). Les études du polymorphisme 129Pro/Thr du gène de la FAAH indiquent des résultats discordants, négatifs dans une population asiatique, et positifs chez des américains d'origine européenne (34).

Implication des acteurs du métabolisme lipidique

Il a été démontré que la clozapine et la chlorpromazine étaient de puissants activateurs des facteurs transcriptionnels SREBP (Sterol Regulatory Element-Binding Proteins), qui sont des effecteurs majeurs de la voie lipogénique, qui permet la synthèse de novo d'acides

gras à partir du glucose. En aval des SREBP, des polymorphismes du facteur INSIG2 (INSulin-Induced Gene 2) ont été décrits comme fortement associés à prise de poids sous olanzapine, mais des études répliquatives sont contradictoires (34).

La prise d'un traitement antipsychotique est fréquemment associée à un profil dyslipidémique, essentiellement sous la forme d'une élévation des triglycérides plasmatiques et une baisse du HDL-cholestérol. Dans ce contexte, il était logique de s'intéresser aux polymorphismes des gènes des apolipoprotéines. Le polymorphisme 176Arg/Cys de l'apolipoprotéine E est ainsi associé à la prise de poids sous olanzapine. Des polymorphismes de l'apolipoprotéine A IV et du récepteur scavenger de classe B type 1 (SCARB1) sont associés au gain pondéral sous olanzapine, tandis que des variants du gène de la paraoxase 1 sont associés à une prise de poids sous risperidone (34).

Le TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α) est une cytokine pro-inflammatoire également associée à l'adipogenèse, l'obésité, l'insulinorésistance, et le métabolisme lipidique. Des taux plasmatiques plus élevés de TNF- α ont été observés sous olanzapine, ce qui en faisait un gène candidat pertinent. Là encore, il existe deux études discordantes sur l'influence du polymorphisme -308A/G du gène du TNF- α sur la prise de poids induite par les antipsychotiques (34).

Suivi des patients sous antipsychotiques

Il faut en premier lieu souligner qu'en dépit de la publication par les sociétés savantes de recommandations sur des règles simples de suivi clinico-biologique des patients atteints d'une maladie mentale sévère, il n'existe pour le moment qu'une très faible amélioration de leur prise en charge, tant en terme de traitement préventif que curatif (51, 52). La faible qualité du suivi de ces patients rend compte en bonne partie de leur mortalité accrue, notamment par le fait de pathologies cardiovasculaires.

Avant d'initier un traitement par antipsychotiques, il est ainsi fort utile de préciser les antécédents personnels et familiaux de DT2, d'HTA, de maladies cardiovasculaires, ainsi que le mode de vie (tabagisme, habitudes alimentaires, activité physique...) (Tableau 2).

A l'examen clinique et lors d'une biologie simple de débrouillage, on recherchera d'éventuelles composantes du syndrome métabolique, qui seront essentielles pour la prédiction de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires (Tableau 2). Une attention particulière sera portée sur les patients qui prennent pour la première fois un traitement antipsychotique, qui sont à leur première poussée de schizophrénie, chez les enfants ou adolescents (connus pour leur risque métabolique accru), ainsi que sur les individus qui présentent une prise de poids rapide.

La prise en compte de l'obésité constitue un enjeu majeur chez les patients sous antipsychotiques : le poids, mais surtout le tour de taille doivent être mesurés à chaque visite. Le tour de taille est plus discriminant que le poids pour identifier les patients à risque métabolique et cardiovasculaire (5).

Au même titre que l'obésité viscérale, l'HTA expose aussi au risque cardiovasculaire, et doit de fait être mesurée avant traitement, puis de façon trimestrielle.

Il faut également mesurer la glycémie à jeun chez tous les patients avant l'initiation du traitement, puis précocement après six semaines et trois mois de traitement, afin d'identifier d'éventuelles modifications du profil glycémique, en particulier indépendantes d'une prise de poids. Une glycémie à jeun entre 1,0 et 1,25 g/L, ou une HbA1c entre 5,7 et 6,4 % soulignent un risque important de diabète, et doivent inciter à un suivi rapproché, voire à une demande d'avis spécialisé.

De façon similaire à la glycémie, le profil lipidique (triglycérides, cholestérol, HDL- et LDL-cholestérol) doit être évalué avant traitement, puis à six semaines et trois mois après son initiation. Si les adaptations hygiéno-diététiques s'avèrent insuffisantes, il est légitime et efficace d'avoir recours à des agents hypolipémiants, en particulier aux statines (53).

Il est bien sûr important d'avoir une estimation suffisamment précise du risque cardiovasculaire des patients, en utilisant des échelles de risque cardiovasculaire, notamment l'échelle européenne SCORE (Systemic COronary Risk Evaluation), qui a été validée chez les patients souffrant d'une pathologie mentale sévère (19). L'ECG doit être réalisé avant traitement, avec en particulier une mesure de référence du QTc. Les sujets à plus fort risque de mort subite doivent ensuite bénéficier au moins d'un contrôle annuel de l'ECG. Il est par ailleurs recommandé d'interrompre le traitement antipsychotique et de corriger d'éventuelles anomalies ioniques chez des patients présentant des arythmies cardiaques, notamment des torsades de pointes (54).

Tableau 2. : **Recommandations de suivi** ^{(a) (b)} (d'après Saravane et coll.(1)).

	T0	Semaine 4	Semaine 8	Semaine 12	Trimestrielle	Annuelle
Histoire personnelle/familiale	x					x
Poids et IMC	x	x	x	x	x	
Périmètre abdominal	x	x				x
Glycémie à jeun	x			x		x
Evaluation d'une anomalie lipidique	x			x		x
ECG ^(b)	x	x				x
Pression artérielle	x			x		x

(a) La fréquence des intervalles peut être plus rapprochée en fonction des données cliniques.

(b) Un ECG de base est fortement recommandé et le contrôle dépend des facteurs primaires de risque cardiovasculaire

Prise en charge des effets secondaires métaboliques et cardiovasculaires des antipsychotiques

Ces mesures comprennent différents aspects non mutuellement exclusifs, telles que les mesures hygiéno-diététiques, l'utilisation d'un antipsychotique moins délétère sur le plan métabolique, ou l'ajout de molécules susceptibles de réduire le poids ou les anomalies métaboliques (55).

Il est nécessaire que l'équipe médicale et paramédicale informe et éduque le patient et son entourage sur les modifications de style de vie requises pour prévenir ou limiter la prise de poids et le risque cardiovasculaire. Ces modifications portent en particulier sur l'interruption de la consommation tabagique, l'adoption d'une alimentation équilibrée, et d'un exercice physique régulier (56). Si ces mesures hygiéno-diététiques s'avèrent insuffisantes, il est parfaitement légitime d'avoir recours aux médicaments nécessaires (statines, antihypertenseurs, antidiabétiques...).

Beaucoup de médecins sont réticents au changement de molécule antipsychotique, même lorsqu'il existe manifestement un problème de tolérance métabolique. Il est pourtant pertinent d'envisager le recours à une molécule considérée comme moins délétère chez un patient avec une prise poids >7 % de son poids initial, dyslipidémique, dysglycémique, ou hypertendu. Ceci sous-tend d'intégrer cette décision en prenant en compte de façon conjointe le contexte psychiatrique, somatique, et le profil pharmacologique de la drogue en cours d'utilisation et de celle proposée pour la remplacer. Ceci est d'autant plus important à considérer que les molécules à faible risque métabolique sont en général associées à une efficacité psychiatrique similaire à celle des antipsychotiques à fort risque obésigène (57).

Dans l'hypothèse où le changement d'antipsychotique n'est pas effectué ou s'avère insuffisant, il est donc nécessaire d'ajouter des médicaments capables de contrecarrer l'effet secondaire du psychotrope. La metformine ou le topiramate peuvent ainsi réduire la prise de poids induite par un antipsychotique (56). Il est souvent utile à ce stade d'avoir recours à un spécialiste, endocrinologue ou cardiologue.

Conclusion : effets secondaires des antipsychotiques : un risque encore négligé

La capacité des antipsychotiques à induire des désordres métaboliques est désormais solidement établie. Il existe cependant des différences entre molécules, la clozapine et l'olanzapine étant clairement les molécules les plus néfastes. Ces effets métaboliques sont particulièrement prononcés chez l'enfant et l'adolescent. Les mécanismes à l'origine des ces effets secondaires demeurent largement méconnus, et il est illusoire aujourd'hui de pouvoir prédire le risque métabolique et cardiovasculaire associé à une drogue en fonction de son profil réceptériel.

En tout état de cause, la prévention et la prise en charge du risque métabolique et cardiovasculaire du patient sous antipsychotique constituent un enjeu essentiel, pour lequel il reste encore beaucoup de chemin à parcourir. Ceci ne pourra se faire qu'au moyen d'une approche multidisciplinaire impliquant médecins généralistes, psychiatres, endocrinologues, cardiologues, infirmières, diététiciennes, afin de prendre en charge de façon

efficace le patient et son entourage. Sur le versant pharmacologique, il paraît aujourd'hui raisonnable de ne permettre l'accès sur le marché qu'à des molécules antipsychotiques dont les effets secondaires métaboliques sont limités ou absents.

**Service d'Endocrinologie, CHU de Saint-Antoine,
Université Paris 6,
184 rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris
et INSERM UMR_938
27 rue de Chaligny, Faculté de Médecine, 75012 Paris**

Adresse pour la correspondance : Professeur Bruno Fève, adresse ci-dessus
Tél. : (33)149282406 - Fax : (33)149283195 - E-mail : bfeve@free.fr

METABOLIC ADVERSE EFFECTS OF ANTIPSYCHOTICS

by **Bruno FÈVE** (Paris)

ABSTRACT

Obesity and metabolic syndrome, which increase the risk of diabetes and cardiovascular diseases, represent a major cause of morbidity and mortality in patients receiving a long-term treatment with antipsychotics, and thus reduce their life expectancy. Several mechanisms contribute to these side effects, including their impact on food intake and regulation of glucose and lipid homeostasis. Metabolic adverse effects of antipsychotics significantly differ from a compound to another, suggesting some nuances in their pharmacological actions. The two drugs that have the most dramatic metabolic side effects are olanzapine and clozapine, which display a high affinity for 5-HT_{2C} serotonin and H₁ histamine receptors, suggesting the involvement of these two receptors in antipsychotic-induced weight gain. Recent advances in pharmacogenetics have shown the implication of several polymorphisms of genes coding for proteins that modulate the signaling of some major neurotransmitters and effectors of food intake, glucose or lipid metabolism. Understanding the pharmacological mechanisms that underlie these adverse metabolic side effects is a major challenge for the subsequent development of new drugs that will avoid these problems. Nonetheless, this research must not delay an appropriate preventive and curative support of these patients.

Key-words : antipsychotics, obesity, metabolic syndrome, diabetes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Saravane D., Feve B., Frances Y., et al : Drawing up guidelines for the attendance of physical health of patients with severe mental illness. *Encephale* 2009; **35** : 330-339. - **2. Leucht S., Corves C., Arbte D.r, et al :** Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; **373** : 31-41. - **3. De Hert M., Cohen D., Bobe J.s et al :** Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and

individual level. *World Psychiatry* 2011; **10** : 52-77. - **4. Van Winkel R., De Hert M., Van Eyck D., et al** : Prevalence of diabetes and the metabolic syndrome in a sample of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2008; **10** : 342-348. - **5. De Hert M., Detraux J., Van Winkel R., et al** : Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2011; **8** : 114-126. - **6. Parson B., Allison D.B., Loebel A., et al** : Weight effects associated with antipsychotics: a comprehensive database analysis. *Schizophren Res* 2009; **110** : 103-110. - **7. Kahn R.S., Fleischhacker W.W., Boter H., et al** : Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008; **371** : 1085-1097. - **8. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P., et al** : Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *New Engl J Med* 2005; **353** : 1209-1223. - **9. Citrome L.** : Interpreting and Applying the CATIE Results: With CATIE, context is key, when sorting out Phases 1, 1A, 1B, 2E, and 2T. *Psychiatry* 2007; **4** : 23-29. - **10. Strassing M., Miewald J., Keshavan M., et al** : Weight gain in newly diagnosed first-episode psychosis patients and healthy comparisons: one-year analysis. *Schizophren Res* 2007; **93** : 90-98. - **11. Correll C.U., Manu, P. Olshanskiy V., et al** : Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA* 2009; **302** : 1765-1773. - **12. Correll C.U., Sheridan E.M., Delbello M.P., et al** : Antipsychotic and mood stabilizer efficacy and tolerability in pediatric and adult patients with bipolar I mania: a comparative analysis of acute, randomized, placebo-controlled trials. *Bipol Disord* 2010; **12** : 116-141. - **13. Fraguas D., Correll C.U., Merchan-Naranjo J., et al** : Efficacy and safety of second-generation antipsychotics in children and adolescents with psychotic and bipolar spectrum disorders: comprehensive review of prospective head-to-head and placebo-controlled comparisons. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; **21** : 621-645. - **14. Correll C.U., T. Lencz, A.K. Malhotra, et al** : Antipsychotic drugs and obesity. *Trends Mol Med* 2011, **17** : 97-107. - **15. Reynolds G.P., Kirk S.L.** : Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment-pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther* 2010; **125** :169-179. - **16. Grundy S.M.** : Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47** : 1093-1100. - **17. Arango C., Bobes J., Aranda P., et al** : A comparison of schizophrenia outpatients treated with antipsychotics with and without metabolic syndrome: findings from the CLAMORS study. *Schizophren Res* 2008; **104** : 1-12. - **18. Foley D.L., Morley K.I.** : Systematic review of early cardiometabolic outcomes of the first treated episode of psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2011; **68** : 609-616. - **19. De Hert M., Dekker J.M., Wood D., et al** : Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry* 2009; **24** : 412-424. - **20. Mitchell A.J., Vancampfort D., Sweers K., et al** : Prevalence of Metabolic Syndrome and Metabolic Abnormalities in Schizophrenia and Related Disorders--A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophren Bull* 2012; doi: 10.1093/schbul/sbr148. - **21. Newcomer J.W.** : Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005; **19** (suppl 1) : 1-93. - **22. Simon V., Van Winkel, R. De Hert M., et al** : Are weight gain and metabolic side effects of atypical antipsychotics dose dependent? A literature review. *J Clin Psychiatry* 2009; **70** : 1041-1050. - **23. Smith M., Hopkins D., Peveler R.C., et al** : First- v. second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2008; **192** : 406-411. - **24. Liao C.H., Chang C.S., Wei W.C., et al** : Schizophrenia patients at higher risk of diabetes, hypertension and hyperlipidemia: a population-based study. *Schizophren Res* 2011; **126** : 110-116. - **25. Ramaswamy K., Massand P.S., Nasrallah H.A.** : Do certain atypical antipsychotics increase the risk of diabetes? A critical review of 17 pharmacoepidemiologic studies. *Ann Clin Psychiatry* 2006; **18** : 183-194. - **26. Kessing L.V., Thomsen A.F., Mogensen U.B., et al** : Treatment with antipsychotics and the risk of diabetes in clinical practice. *Br J Psychiatry* 2010; **197** : 266-271. - **27. Hammerman A., Dreier J., Klang S.H., et al** : Antipsychotics and diabetes: an age-related association. *Ann Pharmacother* 2008; **42** : 1316-1322. - **28. Kim S.F., Huang A.S., Snowman A.M. et al** : From the Cover: Antipsychotic drug-induced weight gain mediated by histamine H1 receptor-linked activation of hypothalamic AMP-kinase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; **104** : 3456-3459. - **29. Kroeze W.K., Hufeisen H.I., Popadak, B.A. et al** : H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology* 2003; **28** : 519-526. - **30. Correll C.U.** : From receptor pharmacology to improved outcomes: individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics. *Eur Psychiatry* 2010; **25** (suppl 2) : S12-S21. - **31. Albaugh V.L., Henry C.R., Bello N.T., et al** : Hormonal and metabolic effects of olanzapine and clozapine related to body weight in rodents. *Obesity* 2006; **14** : 336-351. - **32. Best L., Yates A.P., Reynolds G.P.** : Actions of antipsychotic drugs on pancreatic beta-cell function: contrasting effects of clozapine and haloperidol. *J Psychopharmacol* 2005; **19** : 597-601. - **33. Johnson D.E., Yamazaki H., Ward K.M., et al** : Inhibitory effects of antipsychotics on carbachol-enhanced insulin secretion from perfused rat islets: role of muscarinic antagonism in antipsychotic-induced diabetes and hyperglycemia. *Diabetes* 2005; **54** : 1552-1558. - **34. Lett T.A.P., Wallace T.J., Chowdhury N.I., et al** : Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain: review and clinical implications. *Mol Psychiatry* 2012; **17** : 242-246. - **35. Lane H.Y., Liu Y.C., Huang C.L., et al** : Risperidone-related weight gain: genetic and nongenetic predictors. *J Clin Psychopharmacol* 2006; **26** : 128-134. - **36. Kuzman M.R., Medved V.,**

Bozina N., et al : The influence of 5-HT(2C) and MDR1 genetic polymorphisms on antipsychotic-induced weight gain in female schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 2008; **160** : 308-315. - **37. Reynolds G.P., Zhang Z.J., Zhang X.B.** : Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT2C receptor gene polymorphism. *Lancet* 2002; **68** : 29-39. - **38. Templeman L.A., Reynolds G.P., Arranz B., et al** : Polymorphisms of the 5-HT2C receptor and leptin genes are associated with antipsychotic drug-induced weight gain in Caucasian subjects with a first-episode psychosis. *Pharmacogenetics* 2005; **15** : 195-200. - **39. Ellingrod V., Perry P.J., Ringold J.C. et al** : Weight gain associated with the -759C/T polymorphism of the 5HT2C receptor and olanzapine. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; **134B** : 76-78. - **40. Miller D.D., Ellingrod V., Holman T.L., et al** : Clozapine-induced weight gain associated with the 5HT2C receptor -759C/T polymorphism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; **133B** : 97-100. - **41. Reynolds G.P., Zhang Z.J., Zhang X.B.** : Polymorphism of the promoter region of the serotonin 5-HT(2C) receptor gene and clozapine-induced weight gain. *Am J Psychiatr* 2003; **160** : 677-679. - **42. Hill M.J., G.P. Reynolds** : 5-HT2C receptor gene polymorphisms associated with antipsychotic drug action alter promoter activity. *Brain Res* 2007; **1149** : 14-17. - **43. Wirshing D.A., Wirshing W.C., Kysar L., et al** : Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatr* 1999; **60** : 358-363. - **44. Siffert W., Rosskopf D., Siffert G. et al** : Association of a human G-protein beta3 subunit variant with hypertension. *Nat Genet* 1998; **18** : 45-48. - **45. Siffert W., Forster P., Jockel K.H., et al** : Worldwide ethnic distribution of the G protein beta3 subunit 825T allele and its association with obesity in Caucasian, Chinese, and Black African individuals. *J Am Soc Nephrol* 1999; **10** : 1921-1930. - **46. Greggor J.G., Van der Weide J., Muder H. et al** : Polymorphisms of the LEP- and LEPR gene and obesity in patients using antipsychotic medication. *J Clin Psychopharmacol* 2009; **29** : 21-25. - **47. Green M.J., Matheson S.L., Shepherd A., et al** : Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2011; **16** : 960-972. - **48. Gratacos M., Gonzalez J.R., Mercader J.M, et al** : Brain-derived neurotrophic factor Val66Met and psychiatric disorders: meta-analysis of case-control studies confirm association to substance-related disorders, eating disorders, and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2007; **61** : 911-922. - **49. Gunstad J., Schofield P., Paul R.H. et al** : BDNF Val66Met polymorphism is associated with body mass index in healthy adults. *Neuropsychobiology* 2006; **53** : 153-156. - **50. Zhang X.Y., Zhou D.F., Wu G.Y. et al** : BDNF levels and genotype are associated with antipsychotic-induced weight gain in patients with chronic schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2008; **33** : 2200-2205. - **51. Pramyothin P., Khaodhiar L.** : Metabolic syndrome and the atypical antipsychotics. *Curr Opin Endocrinol Diab Obes* 2011; **17** : 460-466. - **52. Straker D., Correll C.U., Kramer-Ginsberg E., et al** : Cost-effective screening for the metabolic syndrome in patients treated with second-generation antipsychotic medications. *Am J Psychiatry* 2005; **162** : 1217-1221. - **53. De Hert M., Kalnicka D., Van Winkel R., et al** : Treatment with rosuvastatin for severe dyslipidemia in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; **67** : 1889-1896. - **54. European Heart Rhythm association et al** : ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2006; **48** : e247-e346. - **55. Alvarez-Jiménez M., Gonzalez-Blanch C., Crespo-Facorro B., et al** : Antipsychotic-induced weight gain in chronic and first-episode psychotic disorders: a systematic critical reappraisal. *CNS Drugs* 2008; **22** : 547-562. - **56. Maayan L., Correll C.U.** : Management of antipsychotic-related weight gain. *Expert Rev Neurother* 2010; **10** : 1175-1200. - **57. Hermes E., Nasrallah H., Davis V., et al** : The association between weight change and symptom reduction in the CATIE schizophrenia trial. *Schizophren Res* 2011; **128** : 166-170.

NOTES