

Troubles métaboliques et psychotropes : de la clinique à la physiopathologie

Etienne M. Grandjean

Au carrefour de la pharmacovigilance et de la recherche de nouveaux médicaments

A quel stade du développement d'un nouveau médicament peut-on prédire les effets indésirables qu'il présentera en clinique ?

La pharmacovigilance étant de plus en plus efficace, on caractérise assez bien en clinique certains effets indésirables jusqu'ici non identifiables par les études de toxicologie classique pratiquées chez l'animal. Lorsque certains médicaments posent problème (retrait, limitation d'emploi), on s'efforce de synthétiser de nouvelles substances tout en détectant le plus tôt possible les effets indésirables, soit dès avant leur introduction en clinique.

Aux Etats-Unis, 34 ans (1969-2002) de collecte ont permis à la pharmacovigilance de réunir 2,3 millions d'observations d'effets indésirables, concernant 6000 médicaments et aboutissant au retrait de 75 d'entre eux et à des limitations ou restrictions d'emploi dans 11 autres cas.¹

Deux cas typiques sont le cisapride (Prepulsid®), retiré du marché en 2000 (fin 2004 en Suisse) et le rofécoxibe (Vioxx®) retiré en septembre 2004.

Le premier l'a été pour la survenue de graves **troubles du rythme cardiaque**, notamment tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire et torsades de pointes, liées à un allongement du segment QT. En 6 1/2 ans, 341 cas, dont 80 mortels, ont été relevés.²

Le retrait du second est dû à l'augmentation à **long terme** du risque

de graves événements cardiovasculaires, notamment des accidents coronariens et des ictus cérébraux.² Il s'agissait ici d'un risque potentiel, basé essentiellement sur des études prospectives et des évaluations statistiques.

A première vue, ces deux retraits du marché sont assez semblables ; ils relèvent tous deux de la pharmacovigilance et devraient influencer fortement le développement ultérieur de médicaments.

Pour la sélection d'un nouveau médicament (drug discovery), on part généralement d'un *concept thérapeutique* à tester sur des récepteurs et modèles expérimentaux puis on obtient la *preuve du concept* chez l'être humain, en phase II. Dans nos cas d'effets indésirables, il s'agit pour dépister une toxicité identifiée d'ajouter un second concept, un *concept toxicologique*, qui lui aussi requerra des récepteurs et modèles spécifiques : on écartera ainsi précocement du développement clinique les substances qui s'y seront révélées positives, alors qu'on tend à poursuivre le développement des molécules correspondant au *concept thérapeutique*. Ainsi, dans le cas de l'allongement du QT, un tel concept toxicologique³ a déjà été adopté par les autorités sanitaires et imposé aux chercheurs dans une directive réglementaire internationale. A y regarder de plus près cependant, ces deux retraits présentent des différences : pour le cisapride, il s'agit d'événements aigus, assez bien identifiables rétrospectivement chez un individu donné. Pour le rofécoxibe au contraire, il s'agit d'un processus impliquant aussi le long terme et lié

à l'augmentation d'un risque multifactoriel.

Le sujet « psychotropes et troubles métaboliques », excepté de rares cas de complications aiguës du diabète, fait également partie de cette deuxième catégorie d'effets indésirables à caractère plutôt statistique. Les mécanismes d'action ne sont pas suffisamment élucidés pour que les autorités puissent édicter une directive basée sur un concept toxicologique reconnu. Néanmoins, sur la base des données récentes, le présent article esquisse les hypothèses physiopathologiques préliminaires en vue d'élaborer des modèles prédictifs de la survenue de ce type d'effets indésirables médicamenteux.

Les antipsychotiques atypiques (et eux seuls) ont fait l'objet en 2004 d'une mise en garde officielle par la FDA, sous forme d'une incitation à prendre conscience des risques de diabète et à le rechercher de façon plus systématique avant tout nouveau traitement antipsychotique. Les termes de cette directive restent toutefois prudents, insistant sur la rareté des données épidémiologiques fiables.

Troubles métaboliques associés aux neuroleptiques : définition, importance quantitative et rapport risque/bénéfice

Identification des risques

Il n'est pas facile d'établir la prévalence de tels troubles, en raison de 3 facteurs « confondants », c'est-à-dire interférant avec la relation de cause à effet qu'on cherche à établir :

- **l'évolution naturelle** due à la prise en charge thérapeutique elle-même : par exemple, dans un essai clinique, l'administration de fluoxétine induit une prise de poids moyenne de 3 kg en 38 semaines. Cependant, la comparaison avec le groupe placebo ne montre pas de différence. Dans cette étude, la fluoxétine était donc pondéralement neutre, alors qu'une analyse sommaire, sans placebo, suggérerait le contraire.⁴
- **l'existence d'une comédication** : le neuroleptique est souvent associé à un antidépresseur, un sel de lithium, voire à un second anti-psychothique. L'imputabilité de l'un par rapport à l'autre est alors délicate.
- **l'affection de base** : c'est de loin le point le plus important et le plus discuté. Il est connu que la schizophrénie est associée à une augmentation du diabète. En 1956, avant l'avènement des premiers neuroleptiques, les phénothiazines, la prévalence du diabète chez les patients présentant une schizophrénie était déjà augmentée à 4,2%, nettement plus que la population générale de l'époque. Mais, dès l'ère des phénothiazines (1968), la prévalence de diabète s'élevait à 11-18%.⁵

La prévalence de l'obésité semble également plus élevée lors de schizophrénie. Toutefois, les opinions divergent et il existe peu de données épidémiologiques fiables comportant des patients non traités.

Les données les plus précises concernent la mortalité cardiovasculaire. Plusieurs études ont montré que, pour l'ensemble des patients souffrant de schizophrénie, ce risque est significativement augmenté d'un facteur de 2 environ, avec une prédominance pour le sexe masculin. Dans un travail récent,⁶ Osborne et coll. ont étudié, séparément pour les affections coronariennes et cérébrovasculaires, l'influence de l'âge et celle du traitement antipsychotique. Ils ont montré que, à l'exception des patients de plus de 75 ans pour la

mortalité coronarienne, tous les groupes d'âge ont une mortalité cardiovasculaire plus élevée que la population générale. Ce risque est même multiplié par 3 en moyenne pour la mortalité coronarienne chez les moins de 50 ans.

Ces mêmes auteurs ont apporté la preuve statistique que, même en l'absence de tout traitement médicamenteux, le risque de mortalité cardiovasculaire est augmenté de 40% environ, alors qu'un tel traitement fait passer le risque à plus de 200% en moyenne. Ce risque est lié à la dose d'antipsychotique reçue et n'est significativement différent de la population non traitée que pour les traitements à haute dose.⁶

Définition des effets indésirables observés

Ils sont de trois ordres :^{7,8}

- **augmentation de la résistance à l'insuline** : apparition d'un diabète de type 2 (plus fréquente durant les 3 premiers mois de traitement), aggravation d'un diabète préexistant ou intolérance au glucose (test oral de surcharge au glucose).
- **excès de poids**, apparu ou aggravé, souvent au-delà des limites de l'obésité (BMI > 30).
- **dyslipidémie**, sous forme d'une hypertriglycéridémie souvent prononcée. Dans de petites séries de cas cliniques, on a noté une diminution du cholestérol HDL, mais ces données sont insuffisantes et souvent seul le cholestérol total a été mesuré.

La prévalence du diabète en cas de schizophrénie (tous patients confondus) est augmentée d'un facteur 4 environ et estimée à environ 20%. Toutefois, 5% seulement sont consignés dans les dossiers de routine, les 15% restant n'étant détectés que lors d'un dosage systématique de la glycémie. En outre, une recherche systématique d'une intolérance au glucose, se retrouve chez 30% des patients.⁹ A titre indicatif, des données

comparables dans la population générale sont de 1,2-6,3% pour le diabète et de 5,2-11,8% pour l'intolérance au glucose.¹⁰

Imputabilité des divers médicaments

Il ne s'agit pas d'un effet de classe. Certains médicaments sont plus susceptibles que d'autres d'induire ces effets indésirables.

Pour le diabète, il n'existe que 4 études suffisamment larges, généralement rétrospectives, comparant un ou des neuroleptiques donnés à l'absence de traitement médicamenteux.¹¹ Toutes ces études ont été soutenues financièrement par l'une ou l'autre des industries pharmaceutiques intéressées. Il en ressort néanmoins que les plus fréquemment associés au diabète sont la clozapine et l'olanzapine, puis les neuroleptiques classiques (phénothiazines et halopéridol), la rispéridone et probablement la quétiapine. Plusieurs études (6 au moins, dont 2 de la Veteran Administration américaine) ont été menées en comparant des neuroleptiques atypiques et classiques, ces derniers représentant le groupe contrôle. Ces études concluent à la même classification, mais leur valeur est plus faible, étant donné l'absence d'homogénéité de risque dans le groupe contrôle, puisqu'il est maintenant établi que les neuroleptiques classiques ne sont pas dépourvus de risque.

Pour l'excès pondéral, une publication de base a comparé, dans un énorme travail (13 méta-analyses parallèles, une pour chacun des traitements connus, y compris polymédication, traitement non médicamenteux et placebo.¹² Parmi les médicaments couramment prescrits, seule la ziprasidone est pondéralement neutre. Des données plus récentes placent aussi l'amisulpride et l'aripiprazole, en l'état actuel des données cliniques, dans une catégorie proche de la neutralité pondérale¹³ (tableau 1). Parmi les autres classes de psychotropes, d'autres médicaments sont associés à une importante prise de

Tableau 1: «Palmarès» des neuroleptiques pour la prise de poids.

Prise de poids degré 3	Clozapine, olanzapine
Prise de poids degré 2	*Quétiapine, rispéridone, sertindole, chlorpromazine
Prise de poids degré 1	Halopéridol
Prise de poids degré 0	*Amisulpride, *aripiprazole, ziprasidone

poids : la plupart des antidépresseurs tricycliques, notamment l'amitriptyline, ainsi que la mirtazapine, les thyromorégulateurs lithium et valproate¹⁴ et peut-être les antihistaminiques centraux cinnarizine et flunarizine.

Analyse risques/bénéfices

Bien peu de données sont disponibles. S'il semble évident que les bénéfiques sont largement prédominants en termes de morbidité et de qualité de vie, il est possible qu'ils le soient moins en termes de mortalité. Ainsi, en se basant sur une simulation statistique, un groupe américain a montré que, sur une période de 10 ans, le traitement antipsychotique de patients présentant une schizophrénie évite 492 décès liés à la maladie primaire (par suicide surtout), mais qu'il est responsable de 416 décès liés à l'excès pondéral.¹⁵

Troubles métaboliques : mécanismes et modèles

Pour être prédictif du tableau clinique, un modèle non clinique idéal doit avoir en commun un certain nombre de propriétés : même tableau clinique, mêmes anomalies de laboratoire, même répartition démographique (sexe, âge), même évolution dans le temps, même gradation d'effets entre médicaments, même réponse au(x) traitement(s) et enfin même mécanisme d'action. Dans le cas particulier, le fait de connaître le degré de toxicité clinique de plusieurs médicaments de la même classe permet d'évaluer d'emblée un modèle non clinique dans sa capacité de discriminer entre divers composés. Le tableau clinique est celui d'une obésité, d'un diabète ou d'une intolérance au glucose, d'une hypertriglycémie, d'une résistance à l'in-

suline. Dans des études cliniques plus limitées, on a mis en évidence, parmi les nombreuses substances endogènes à effet orexigène ou anorexigène une augmentation de la leptine, de la ghréline,¹⁶ une diminution de l'adiponectine¹⁷ et une cytokine insulino-sensibilisante sécrétée par les adipocytes.

On a suggéré que ce tableau comportait deux composantes, l'une centrale, caractérisée par une hyperphagie et une modification du sens de la satiété et l'autre périphérique, liée à une diminution des dépenses énergétiques. Une prédisposition génétique a été décrite, liée à un polymorphisme des récepteurs 5HT_{2c}.¹⁸

Pour reproduire ce tableau, différents modèles ont été proposés chez le rongeur.¹⁹⁻²⁰ Certains reproduisent en effet l'obésité, avec augmentation de la masse grasse¹⁹ et modifications analogues des variables biochimiques (glycémie, triglycérides, insuline, leptine).²⁰ Il s'agit cependant là de modèles purement empiriques, sans concept mécanistique.

En cherchant la spécificité de tel ou tel récepteur par rapport au potentiel adipogène, il est apparu que l'affinité pour les récepteurs histaminergiques H₁ produit une discrimination proche de celle obtenue en clinique pour les différents neuroleptiques.²¹ Ce n'est que récemment qu'un mécanisme précis a été proposé.²² Il s'agit de la modulation d'une enzyme-clé du transfert cellulaire d'énergie, l'AMPK ou AMP-activated protein kinase, une enzyme ubiquitaire, mais dont l'activité hypothalamique (in vitro et in vivo chez la souris) s'est avérée augmenter sous l'effet des neuroleptiques, en corrélation avec leur potentiel orexigène. Cette activité disparaît en cas de blocage ou d'absence des récepteurs H₁. L'activité de cette enzyme hypothalamique, connue pour être modulée

par plusieurs facteurs orexigènes (endocannabinoïdes, ghréline) et anorexigènes (leptine, insuline) peut conduire elle-même à une modification de la prise de nourriture et probablement des dépenses énergétiques.^{23,24}

Il reste beaucoup de points à préciser, notamment l'effet sur l'AMPK des tissus périphériques (muscle, foie, tissu adipeux), et la nature exacte de la relation entre AMPK hypothalamique et phénomènes histaminergiques : stimulation ou inhibition du récepteur H₁, inhibition de l'autorécepteur H₃.²⁵ Cette découverte est néanmoins d'ores et déjà reconnue comme un pas important vers la compréhension des effets métaboliques de certains neuroleptiques.²⁶ On peut en déduire une possible contribution à l'identification, au stade non clinique, de candidats-médicaments potentiellement grevés d'effets métaboliques indésirables. En l'état actuel des connaissances, on pourrait ébaucher la démarche suivante pour détecter précocement de tels effets :

- affinité pour le récepteur H₁ cérébral (ou autorécepteur H₃?) ;
- screening in vitro par rapport à l'AMPK hypothalamique ;²²
- même test in vivo chez la souris C57BL/6 ;²²
- modèle murin histaminergique ;²⁵
- un ou plusieurs modèles murins discriminatoires in vivo.^{19,20}

Il reste cependant plusieurs étapes d'investigation et de confirmation jusqu'à ce qu'un tel programme puisse s'imposer.

Que retenir



La pharmacovigilance, basée sur l'observation clinique, permet d'identifier, de quantifier, parfois d'expliquer des effets indésirables, ce qui conduit en retour à synthétiser des médicaments d'un rapport risques/bénéfices plus favorable.

Lorsque le mécanisme physiopathologique d'un effet indésirable est établi, les autorités sanitaires peuvent imposer des tests toxicologiques expérimentaux supplémentaires au stade non clinique, comme récemment pour détecter un allongement du QT responsable d'arythmies, ce qui a conduit au retrait de plusieurs médicaments.

L'association de troubles métaboliques, notamment excès pondéral et diabète, à la schizophrénie suscite depuis longtemps un vif intérêt, en particulier quant au rôle du traitement médicamenteux.

En cas de schizophrénie, le risque de mortalité cardiovasculaire est augmenté tant par la maladie elle-même que par le traitement antipsychotique, en proportion de la dose.

Certains psychotropes, notamment certains neuroleptiques, typiques comme atypiques quoique pas tous, sont associés à un risque élevé de dia-

bète et d'excès pondéral, risque qui s'ajoute à celui inhérent à l'affection de base.

Il est recommandé de rechercher systématiquement un diabète lorsqu'on institue un traitement par neuroleptiques.

Jusqu'à récemment, les bases physiopathologiques étaient trop limitées pour permettre de proposer un modèle expérimental prédictif qui détecterait précocement le potentiel d'effet métabolique indésirable d'un nouveau psychotrope.

Afin de pouvoir développer de nouveaux neuroleptiques ayant moins d'effets métaboliques indésirables, il serait utile d'en connaître le mécanisme physiopathologique.

Sur la base de données expérimentales récentes, validées grâce aux médicaments déjà en usage clinique classés selon leur potentiel d'effets métaboliques indésirables, une approche expérimentale prédictive sera bien-

tôt envisageable, basée essentiellement sur l'affinité pour les récepteurs histaminiques centraux et l'inhibition d'une enzyme, l'AMP-activated protein kinase (AMPK) au niveau hypothalamique.

Cette enzyme, à laquelle on attribue un rôle-clé dans le syndrome métabolique et la résistance à l'insuline, devrait devenir une cible thérapeutique pour le développement de nouveaux médicaments contre l'obésité et le diabète.

Ainsi, les retombées d'une observation clinique relayée par une pharmacovigilance bien conduite peuvent s'avérer utiles à l'identification ou à la confirmation de nouvelles cibles thérapeutiques et apporter une contribution positive tant à l'amélioration de thérapies existantes qu'à la connaissance des mécanismes physiopathologiques des affections liées aux effets indésirables eux-mêmes, ici le diabète et l'obésité.

Références :

1. Wysowski. Arch Intern Med 2005;165:1363.
2. www.fda.gov/medwatch/safety.htm
3. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. Current Step 4 version, 2005;12 May.
4. Michelson. Am J Psychiatry 1999;156:1170.
5. Thonnard-Neumann. Am J Psychiatry 1968;124:978.
6. Osborn. Arch Gen Psychiatry 2007;64:242.
7. Taylor. Acta psychiatr Scand 2000;101:416.
8. Wirshing. J Clin Psychiatry 2002;63:856.
9. Subramaniam. Can J Psychiatry 2003;48:345.
10. Gourdy. Diab Metab 2002;27:347.
11. Haddad. Br J Psychiatry 2004;184(Suppl. 47):s80.
12. Allison. Am J Psychiatry 1999;156:1686.
13. Newcomer. CNS Drugs 2006;19 (Suppl. 1):1.
14. Zimmermann. J Psychiatr Res 2003;37:193.
15. Fontaine. Psychiatry Res 2001;101:277.
16. Murashita. Psychiatry Clin Neurosci 2007;61:54.
17. Richards. J Clin Psychopharmacol 2006;26:232.
18. Templeman. Pharmacogen Genomics 2005;15:195.
19. Cope. Int J Obesity 2005;29:607.
20. Coccarello. Psychopharmacology 2006;186:561.
21. Kroeze. Neuropsychopharmacology 2003;28:519.
22. Kim. Proc Natl Acad Sci USA 2007;104:3456. Epub 2007 Feb 20.
23. Kahn. Cell Metabolism 2005;1:15.
24. Foretz. Méd Sci 2006;22:381.
25. Yoshimoto. Proc Natl Acad Sci USA 2006;103:13866.
26. Hampton. JAMA 2007;297:1305.

Toute correspondance éditoriale doit être adressée au Dr J. Desmeules

Rédacteur responsable: Dr. J. DESMEULES – E-mail: Jules.Desmeules@hcuge.ch

Comité de rédaction: Prof. J. BIOLLAZ, Division de pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Dr. P. BONNABRY, Pharmacie des HUG, Genève. Dr. T. BUCLIN, Division de pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Dr. J. CORNUZ, Division d'évaluation et de coordination des soins, CHUV, Lausanne. Prof. P. DAYER, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr. J. DESMEULES, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, HUG, Genève. Prof. J. DIEZI, Institut de pharmacologie et toxicologie, Lausanne. Prof. J.P. GUIGNARD, Service de pédiatrie, CHUV, Lausanne. Dr. C. LUTHY, Clinique de médecine interne de réhabilitation, Genève. Dr. M. NENDAZ, Clinique de médecine I, HUG, Genève. Dr. P. SCHULZ, Unité de psychopharmacologie clinique, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr. N. VOGT, Unité de gérontopharmacologie clinique, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, HUG, Genève.

Secrétariat de rédaction: Mme F. Morel, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpital cantonal, CH-1211 Genève 14. Tél. 022 382 99 32 - Fax 022 382 99 40 - Email: florence.morel@hcuge.ch.

Administration et abonnements: Editions Médecine et Hygiène, Case postale 456, CH-1211 Genève 4. Tél. 022 702 93 22 - Fax 022 702 93 55 - Email: abonnements@medhyg.ch
CCP 12-8677-8. Tarif d'abonnement annuel: Suisse FS 50,-, étranger FS 84,- (étudiants et assistants: FS 45,-).

Paraît six fois par an.

Copyright, Fondation Pharma-Flash 2008 – Genève