

## Antipsychotiques et prise de poids

Michal Smogur,  
Division de pharmacologie et toxicologie cliniques, CHUV Lausanne

### Prévalence de l'excès pondéral induit par les antipsychotiques

Emil Kraepelin (1856-1926), en son temps déjà, avait relevé de grandes différences de poids parmi ses patients schizophrènes, les uns refusant de s'alimenter, les autres manifestant une faim vorace.<sup>1</sup> De longue date, les cliniciens ont noté une prise de poids importante suite à l'introduction d'un traitement antipsychotique. Les cas d'IMC trop bas semblent également plus nombreux parmi les schizophrènes des deux sexes, confirmant l'observation de Kraepelin. La prévalence de l'obésité est, selon plusieurs études, de 40 à 60% dans une population de patients sous antipsychotiques<sup>2</sup> et serait plus élevée chez les femmes.<sup>1</sup> De nombreux essais cliniques ont relevé l'évolution du poids corporel sous différents traitements antipsychotiques. Une méta-analyse en a inclus plus de 80, totalisant plus de 30 000 patients.<sup>3</sup> Elle a conclu que, à l'exception de la molindone, de la ziprasidone et de la fluphénazine, tous les antipsychotiques induisaient une augmentation de poids significative. La clozapine et l'olanza-

pine occasionnent les gains pondéraux les plus importants, respectivement 4,5 et 4,2 kg à 10 semaines. Les antipsychotiques anciens (phénothiaziniques) tels que la chlorpromazine produisent une moindre augmentation de poids (2,6 kg). Les antipsychotiques atypiques (non thiéno-benzodiazépines) tels que la rispéridone et la quétiapine ont un effet intermédiaire (2,1 resp. 2,2 kg). Enfin, l'effet de l'halopéridol est minime (1,1 kg), confirmant des évaluations cliniques antérieures. Seul le placebo conduit à une diminution de poids à peine significative, 0,7 kg, à travers les études.

Vingt-neuf pour cent des patients sous olanzapine et 25% sous quétiapine avaient vu leur poids initial augmenter de plus de 7%, contre 18% sous rispéridone, 10% sous ziprasidone, et 8% sous aripiprazole.<sup>4-8</sup>

Des études effectuées sur une longue période (1 an) suggèrent que le poids atteint un plateau au bout de quelques mois et se stabilise à ce niveau. Il faut noter que ce plateau pourrait être atteint après un délai variable selon l'antipsychotique (8-10 semaines pour la rispéridone, plus de 20 semaines pour l'olanzapine).<sup>9</sup>

L'aripiprazole, non inclus dans la méta-analyse précitée, a été associé dans une étude à une baisse de poids de 0,9 kg (contre 1,3 kg pour le placebo) sur six mois.<sup>10</sup> On ne peut cependant en conclure que cet antipsychotique atypique ferait maigrir puisque la baisse de poids n'était objectivable qu'après substitution de l'olanzapine ou de la rispéridone par l'aripiprazole<sup>11</sup> et que les patients n'ayant pas pris d'antipsychotique auparavant prenaient du poids, bien que relativement moins qu'avec les autres antipsychotiques atypiques.

Ces éléments suggèrent que l'effet pondéral des antipsychotiques atypiques peut être classé de la façon suivante: important pour la clozapine et l'olanzapine, moyen pour la quétiapine et la rispéridone, faible pour la ziprasidone et l'aripiprazole.

### Récepteurs et centres nerveux impliqués dans la prise de poids

Les antipsychotiques agissent principalement en tant qu'antagonistes du récepteur dopaminergique D2. Pour les antipsychotiques atypiques, on invoque

la contribution d'actions antagonistes sur d'autres récepteurs (dopaminergiques, sérotoninergiques, adrénergiques, histaminergiques, muscariniques). Ces récepteurs et d'autres encore sont aussi impliqués dans la production des effets indésirables des antipsychotiques. Cette hétérogénéité pharmacologique ne permet pas d'isoler un récepteur unique associé à la prise de poids. Néanmoins, on peut distinguer certaines associations entre l'impact sur le poids corporel et le profil d'action sur les récepteurs.<sup>12</sup> En effet, la clozapine, qui est associée à une forte prise de poids, a une haute affinité pour les récepteurs histaminergiques H1,  $\alpha$ 1-adrénergiques, sérotoninergiques 5-HT2A et 5-HT2C, et muscariniques M1. L'olanzapine, également liée à une forte prise pondérale, possède presque les mêmes ca-

ractéristiques. Le profil pharmacologique des autres antipsychotiques diffère sensiblement (tableau 1).

On en retient que les antipsychotiques associés à une forte prise pondérale sont ceux qui agissent sur deux ou davantage de récepteurs histaminergiques H1,  $\alpha$ 1-adrénergiques et sérotoninergiques 5-HT2C. Ces tendances ne tiennent toutefois pas compte de la durée de fixation aux récepteurs ni des interactions entre ceux-ci.

De plus, des différences génétiques entre individus doivent être prises en compte. Par exemple, un polymorphisme dans le promoteur du récepteur sérotoninergique 5-HT2C a été associé à une prise de poids particulièrement forte sous clozapine.<sup>14</sup> Dans un autre contexte d'étude, le même polymorphisme a empêché les patientes hétérozygotes de perdre

autant de poids que les homozygotes lors d'un traitement psychothérapeutique de l'obésité.<sup>15</sup>

Le récepteur histaminergique H1 est le plus clairement relié à une prise de poids d'origine médicamenteuse. Plus l'affinité d'un antipsychotique pour ce récepteur est élevée, plus il occasionne une prise de poids.<sup>9</sup> On a récemment montré que l'*AMP-activated protein kinase* (AMPK), une enzyme impliquée dans la régulation des réserves énergétiques cellulaires, jouait dans les neurones hypothalamiques un rôle central sur la modulation des comportements alimentaires. Les antipsychotiques les plus associés à une surcharge pondérale (clozapine, olanzapine ou quétiapine) stimulent plus fortement l'expression d'AMPK, par le biais de leur action antihistaminique H1.<sup>16, 17</sup> Schématiquement, les noyaux ventromédiaux

Tableau 1 : Comparaison de l'affinité des récepteurs

Récepteurs	Clozapine	Olanzapine	Quétiapine	Risperidone	Halopéridol	Ziprasidone
D2	+	++	+	++++	++++	++++
5-HT1A	+	0	+	+	0	++++
5-HT1D	0	+	0	+	0	++++
5-HT2A	++++	++++	+	+++++	+	+++++
5-HT2C	++	++++	0	++++	0	+++++
$\alpha$ 1	++++	++	++	++++	++++	++
H1	++++	++++	++++	++	+	++
M1	++++	++++	++	0	0	0
5-HT uptake	0	0	0	0	0	++
NA uptake	+	0	+	0	0	++
Prise de poids	+++	+++	++	++	+	+/-

D'après Schmidt<sup>13</sup> et Allison<sup>3</sup>.

de l'hypothalamus sont le siège de la satiété et les noyaux latéraux celui de la sensation de faim. Ils sont influencés par nombre de neuromodulateurs, neurotransmetteurs, cytokines ou hormones, parmi lesquels le signal histaminergique induit la satiété. Un antagoniste H1, comme la clozapine diminuant la satiété, stimulera la prise alimentaire. La leptine, sécrétée par les adipocytes, serait censée inhiber l'appétit lorsque les réserves énergétiques sont suffisantes. Sous antipsychotiques, le taux de leptine est élevé, mais son action anorexiant diminue.<sup>18</sup> Enfin, l'hyperprolactinémie induite par les antipsychotiques peut aussi contribuer à la prise de poids.

### Complications de la prise de poids

Une dyslipidémie induite par les antipsychotiques est souvent considérée comme secondaire à l'obésité. De fait, elle pourrait aussi bien être déclenchée directement par ces traitements.<sup>19</sup> Des augmentations des triglycérides et du cholestérol sont rapportées sous clozapine et olanzapine mais pas sous rispéridone ni aripiprazole. Les antipsychotiques atypiques sont également impliqués dans la survenue de diabète. Ici aussi, la prise de poids n'explique pas entièrement cet effet, qui pourrait impliquer des mécanismes plus directs, comme une modulation de la *semicarbazide-sensitivité amine oxidase* (SSAO), une enzyme circulante intervenant

dans le métabolisme glucidique et lipidique.<sup>20</sup>

### Que retenir ?



L'instauration d'un traitement antipsychotique, en particulier d'antipsychotiques atypiques, implique de nombreuses mesures parmi lesquelles la surveillance régulière du poids, des contrôles du bilan lipidique, de la glycémie et de la tension artérielle. Le risque de surpoids et de déséquilibre métabolique doit être signalé clairement au patient, en l'incitant à résister activement à une augmentation artificielle de son appétit. Dès la détection d'une prise de poids, la mise en œuvre d'interventions préventives de l'obésité doit être envisagée, reposant sur une prise en charge diététique et un encouragement à l'exercice physique. Selon l'évolution clinique, une réduction des doses ou un changement d'antipsychotique méritent d'être envisagés.<sup>18</sup>

Face à une obésité mettant en jeu l'adhésion au traitement, les approches thérapeutiques ne diffèrent pas fondamentalement de celles de l'obésité commune. Les traitements médicamenteux sont globalement assez décevants : la sibutramine n'a ainsi pas apporté de réduction pondérale chez des patients sous clozapine,<sup>21</sup> alors qu'une étude indique une certaine efficacité de ce médicament à très court terme sur l'excès pondéral lié à l'olanzapine.<sup>22</sup> De son côté, le topiramate, un

des rares psychotropes à action anorexigène, a été associé à l'olanzapine avec un certain effet sur la limitation de la prise de poids dans deux petites études,<sup>23,24</sup> sans perturber autrement l'évolution psychiatrique. Cependant, le rationnel de traiter un effet secondaire médicamenteux par l'adjonction d'un autre médicament demeure a priori très discutable, du fait du risque de péjorer le tableau psychiatrique ou de cumuler les effets indésirables, nombreux avec le topiramate.

Une réduction des apports caloriques accompagnée d'exercice physique régulier sur six mois a conduit à une diminution significative du poids, ainsi qu'à une amélioration des paramètres métaboliques chez des patients sous clozapine<sup>25</sup> mais d'autres auteurs n'ont pas montré de bénéfice à cette approche simple.<sup>9</sup> Les meilleurs résultats sont obtenus en associant approche cognitivo-comportementale, diète et activité physique accrue, selon un programme adapté aux patients schizophrènes compte tenu de leurs fréquents déficits d'attention et de motivation.<sup>26,27</sup> Les difficultés inhérentes au contrôle de la prise de poids ne doivent pas être sous-estimées mais ne devraient pas non plus décourager les professionnels d'identifier et de traiter le plus vite possible une prise pondérale indésirable, pour maintenir la qualité de vie des patients atteints de schizophrénie et éviter les conséquences médicales de l'obésité.

## Références

1. Allison. J Clin Psychiatry 2001;62(Suppl. 7):22.
2. Wirshing. J Clin Psychiatry 2004;65 (Suppl. 18):13.
3. Allison. Am J Psychiatry 1999;156:1686.
4. Abilify [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Co;2002.
5. Geodon [package insert]. New York, NY: Pfizer Inc; 2002.
6. Risperdal [package insert]. Titusville, NJ: Janssen Pharmaceutica Products, LP; 2002.
7. Seroquel [package insert]. Wilmington, Del: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2001.
8. Zyprexa [package insert]. Indianapolis, Ind: Eli Lilly and Company;2001.
9. Wirshing. J Clin Psychiatry 1999;60: 358.
10. Pigott. J Clin Psychiatry 2003;64:1048.
11. Casey. Psychopharmacology (Berl) 2003; 166:391.
12. Casey. J Clin Psychiatry 2001;62(Suppl. 7):4.
13. Schmidt. Soc Neurosci Abstr 1998;24: 2177. Abstract 863.14.
14. Reynolds. Lancet 2002;359:2086.
15. Pooley. Am J Med Genet 2004;126B:124.
16. Hampton. JAMA 2007;297:1305.
17. Kim. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104:3456.
18. Ruetsch. L'encéphale 2005;31:507.
19. Casey. J Clin Psychiatry 2004;65(Suppl. 18):27.
20. Roessner. Eur J Clin Pharmacol 2007; 63:425.
21. Henderson. Acta Psychiatr Scand 2007; 115:101.
22. Henderson. Am J Psychiatry 2005;162: 954.
23. Nickel. J Clin Psychopharmacol. 2005;25 : 211.
24. Kim. Schizophr Res. 2006;82:115.
25. Wu. Psychiatr Serv 2007;58:544.
26. Khazaal. Schizophr Res 2007;91:169.
27. Menza. J Clin Psychiatry 2004;65:471.

Toute correspondance éditoriale doit être adressée au Dr J. Desmeules

**Rédacteur responsable:** Dr J. DESMEULES – E-mail: [Jules.Desmeules@hcuge.ch](mailto:Jules.Desmeules@hcuge.ch)

**Comité de rédaction:** Prof J. BIOLLAZ, 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 gériatopharmacologie clinique, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, HUG, Genève.

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

**Administration et abonnements:** Editions Médecine et Hygiène, Case postale 475, 1225 Chêne-Bourg, Suisse.

Tél. 022 702 93 11 - Fax 022 702 93 55 - Email: [abonnements@medhyg.ch](mailto:abonnements@medhyg.ch)

CCP 12-8677-8. Tarif d'abonnement annuel: Suisse: institutionnel CHF 59.- ; individuel CHF 52.-, (étudiants et assistants: CHF 29.-) étranger CHF 98.-, € 61.-.

Paraît six fois par an.

Copyright, Fondation Pharma-Flash 2009 – Genève