

Un problème de poids chez les utilisateurs de neuroleptiques

Introduction

Au cours des dernières années, la pharmacothérapie des troubles psychiatriques s'est grandement améliorée. Dans la dernière décennie, la classe des neuroleptiques a particulièrement bénéficié des avancements de la science avec l'arrivée des neuroleptiques atypiques. Cependant, plusieurs études récentes semblent montrer une incidence plus importante des troubles métaboliques chez les utilisateurs de neuroleptiques atypiques par rapport aux utilisateurs de neuroleptiques classiques⁽¹⁾. Le gain pondéral causé par les neuroleptiques est parfois associé à une diminution de la qualité de vie, à une perturbation métabolique et à une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires⁽²⁻⁴⁾. En plus des effets néfastes au niveau physique, le gain pondéral cause une multitude d'effets psychologiques négatifs, ce qui peut rendre l'observance au traitement plus difficile. Dans ce texte, nous reverrons les hypothèses pathophysiologiques du gain de poids causé par les neuroleptiques les méthodes de prévention qui peuvent être envisagées et les alternatives de traitement.

Problématique et Pathophysiologie

Selon des données de la *Framingham Heart Study* utilisées pour estimer les conséquences sur la santé d'un gain pondéral causé par les neuroleptiques, on constate que l'utilisation de la clozapine associée à un gain pondéral d'environ 10Kg peut prévenir 492 suicides par 100 000 patients traités⁽⁵⁾. Cependant, l'utilisation de ce neuroleptique était aussi associée à 416 décès par 100 000 habitants reliés aux comorbidités que provoque la prise de poids⁽⁵⁾. En effet, un surplus pondéral augmente les probabilités de développer un diabète, de l'hypertension, des dyslipidémies, un infarctus, de l'apnée du sommeil, etc⁽⁵⁾.

Dans la littérature, on mentionne que l'halopéridol, un neuroleptique classique, est associé à un gain pondéral estimé d'environ un kilogramme après dix semaines de traitement alors que ce gain est du double au quadruple avec les neuroleptiques atypiques⁽¹⁾. L'étude *Estudio de Investigacion de Resultados en Esquizofrenia* (EIRE) a évalué le gain de poids chez 636 patients atteints de schizophrénie traités avec de la risperidone, de l'olanzapine, de la quétiapine ou de l'halopéridol⁽¹⁾. L'étude a démontré que le gain de poids était plus important chez les patients qui recevaient de l'olanzapine par rapport aux autres molécules⁽¹⁾.

Au second rang venait la risperidone et finalement l'halopéridol⁽¹⁾. Les données obtenues avec la quétiapine n'étaient pas significatives⁽¹⁾. Par contre, d'autres méta-analyses ont démontré que la clozapine, l'olanzapine et la quétiapine étaient associés à une augmentation de poids plus grande que la risperidone, permettant le classement suivant des différents neuroleptiques selon leur propriété à induire un gain pondéral : clozapine > olanzapine > quétiapine > risperidone > halopéridol⁽⁴⁻⁶⁾. À la suite de nombreuses études, Allison et ses collègues ont estimé qu'après 10 semaines de traitement, le gain de poids moyen était de 4,5kg avec la clozapine, de 4,2kg avec l'olanzapine, de 2,1kg avec la risperidone et de 1,1kg avec l'halopéridol⁽⁷⁾.

Certaines études démontrent que le gain de poids survient plus fréquemment dans les premières quatre à 12 semaines de traitement avec des neuroleptiques et que les patients qui ont déjà été traités avec des neuroleptiques atypiques vont manifester une augmentation de poids inférieure lors du traitement avec un nouvel agent⁽⁶⁾. Par ailleurs, plusieurs études démontrent la faible relation entre la dose du neuroleptique et l'ampleur du gain pondéral⁽¹⁻⁴⁻⁸⁻⁹⁾. Finalement, un faible indice de masse corporelle à l'initiation du traitement s'avère un des plus importants prédicteurs d'un gain pondéral⁽¹⁰⁾.

L'étude EIRE a également démontré que les patients qui utilisaient l'olanzapine depuis moins d'un an présentaient un gain de poids supérieur à ceux qui l'utilisaient depuis plus longtemps⁽¹⁾. Cette conclusion laisse présager l'existence d'une certaine phase plateau où le gain pondéral semble se stabiliser. Une revue de la littérature note un plateau après 39 semaines lors de l'utilisation de l'olanzapine mais aucun plateau n'a été identifié lors de l'utilisation de la clozapine⁽⁴⁾. En observant 82 patients sous clozapine pendant cinq ans, on a constaté que les patients présentaient un gain pondéral plus rapide pendant les douze premiers mois de traitement, mais leur prise de poids continuait avec une plus faible croissance jusqu'au 46^e mois de traitement⁽⁹⁾.

Le gain de poids s'explique souvent à la base par un déséquilibre de l'équilibre entre l'apport d'énergie et la dépense énergétique⁽¹¹⁾. Une revue de la sur les mécanismes pouvant être responsables du gain pondéral induit par les neuroleptiques démontre que de nombreux facteurs individuels doivent être pris en considération, tels l'inactivité physique, le statut socio-économique, les symptômes négatifs de la schizophrénie et l'exposition à un environnement qui favorise l'embonpoint⁽¹¹⁾. Plusieurs données suggèrent qu'en modulant les mécanismes centraux, les neuroleptiques atypiques modifient la balance énergétique en stimulant l'appétit⁽¹¹⁾.

Certaines hypothèses mentionnent que les neuroleptiques agissent au niveau du centre de l'appétit, du centre de la satiété ou sur la façon dont le corps utilise l'énergie, soit en créant de la somnolence et en rendant les patients moins actifs⁽⁶⁾.

Les mécanismes tentant d'expliquer le gain pondéral associé à l'utilisation des neuroleptiques sont présentés dans quelques études animales et inclus les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2c} qui stimuleraient l'appétit et augmenteraient la masse corporelle⁽¹²⁾. L'olanzapine et la clozapine, qui possèdent une affinité antagoniste particulière envers le récepteur 5-HT_{2c}, sont reconnues pour le gain de poids qu'elles induisent. Cependant, on constate que la ziprasidone, qui possède aussi une affinité pour les récepteurs 5-HT_{2c}, est associée à un gain pondéral minimal. L'hypothèse simple selon laquelle l'activité des neuroleptiques atypiques sur ces récepteurs expliquerait la prise de poids n'est pas satisfaite actuellement⁽¹¹⁾.

Plusieurs récepteurs sont stimulés par les neuroleptiques et donc plusieurs mécanismes sont soupçonnés d'avoir une implication dans le mécanisme du gain pondéral, tel que la prolactine et la leptine⁽⁴⁾. Des effets indirects sont également proposés, tel que l'effet anti-cholinergique des neuroleptiques, qui provoque une sécheresse de la bouche poussant les patients à consommer plus de liquides lesquels, s'ils renferment de grande quantité d'énergie, peuvent avoir un impact sur le poids⁽⁶⁾. Par ailleurs, l'effet antihistaminique de certains médicaments semble également être associé à un gain pondéral.

Prévention

Compte tenu de l'importance de l'impact négatif du gain de poids sur la santé des patients, il est important de considérer la prévention. Il est suggéré d'effectuer un suivi des valeurs pondérales et d'évaluer la pertinence de changer la médication⁽¹³⁾. En effet, il semble important de bien choisir le neuroleptique utilisé, d'encadrer et de renseigner les patients par rapport aux effets indésirables, de leur indiquer de surveiller toute augmentation de leur appétit, d'encourager une bonne alimentation et de recommander de faire de l'exercice physique pour un minimum de trois périodes de trente minutes par semaine⁽¹³⁾.

Par ailleurs, il est important que les programmes mis en place soient bien adaptés à la population qui est ciblée afin que ce soit plus facile pour celle-ci d'y adhérer. Dans une étude, approximativement le quart des patients ayant eu un gain pondéral suite à l'utilisation de neuroleptiques étaient capables de renverser cet effet par un changement de comportement⁽¹⁴⁾. Certains auteurs affirment que l'intervention la plus efficace consiste en des visites

régulières chez la diététiste⁽¹⁴⁾. D'ailleurs, malgré les traitements pharmacologiques disponibles, le gain de poids induit par les neuroleptiques atypiques semble difficilement réversible sans l'utilisation d'une diète rigoureuse⁽⁶⁾. Selon certains, la mise en place d'un suivi intensif en début de traitement serait une méthode préventive à privilégier⁽¹⁵⁾.

Traitements

Plusieurs cliniciens s'entendent pour dire que la première alternative, lorsqu'elle est possible, demeure de changer le neuroleptique atypique qui procure le gain pondéral par une autre molécule reconnue moins propice à produire cet effet⁽¹⁶⁾. Dans une étude avec seize patients traités avec de l'olanzapine et ayant eu un gain pondéral de plus de 20% de leur poids initial, le simple fait de changer le neuroleptique pour de la quétiapine a été associé à une perte moyenne de poids de 2,2 Kg après 10 semaines⁽⁵⁾.

Lorsque la première alternative s'avère inefficace ou impossible il devient possible d'introduire un nouveau médicament en s'assurant de ne pas provoquer une exacerbation des symptômes psychiatriques⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. En effet, l'ajout d'un antagoniste des récepteurs histaminergiques a été envisagé par certains cliniciens car il produirait une perte pondérale par augmentation des concentrations de cholecystokinine, un peptide associé à une réduction de l'appétit⁽¹⁸⁾. Par contre, cette option thérapeutique a présenté un succès controversé dans des études, limitant ainsi son utilisation⁽¹⁵⁾. Dans une étude randomisée à double aveugle effectuée sur 16 semaines, on a constaté que les patients sous olanzapine qui prenaient de la nizatidine 300mg deux fois par jour ont obtenu un gain pondéral de 2,5Kg par rapport à un gain de 5,5Kg chez les patients sous placebo⁽⁵⁾. Par contre, une étude effectuée chez 14 patients utilisant de la famotidine à 40mg par jour n'a pas obtenu de résultats significatifs⁽¹⁹⁾. Dans certaines études la cimetidine semble également réduire légèrement les gains pondéraux apportant un questionnement par rapport à la ranitidine qui n'a pas été étudiée à cet effet. Par ailleurs, il est intéressant de soulever que l'utilisation de ces molécules n'entraîne pas d'exacerbation des symptômes psychiatriques. Leur utilisation est donc envisageable malgré la controverse par rapport à leur efficacité réelle, car en plus des résultats mitigés, certaines études soulèvent une diminution de leur efficacité au-delà de 16 semaines d'utilisation⁽¹⁵⁻¹⁹⁾.

L'efficacité de la metformin n'a été étudiée que chez une clientèle psychiatrique pédiatrique où l'utilisation d'un dosage de 500mg trois fois par jour permettait d'obtenir une perte pondérale moyenne de 2,93Kg après douze semaines⁽²⁰⁾.

Chez une clientèle obèse sans maladie psychiatrique, l'utilisation de la metformin à un dosage de 850mg deux fois par jour a entraîné une diminution du poids d'environ 10% après six mois⁽²¹⁾. Ces résultats soulèvent l'intérêt d'évaluer l'efficacité de cette thérapie adjuvante chez une clientèle psychiatrique adulte.

L'orlistat pourrait être envisagé afin de réduire le gain pondéral chez les utilisateurs de neuroleptiques atypiques car son action locale n'exacerbe pas les symptômes psychiatriques des patients. Cependant, son efficacité limitée et ses nombreux effets indésirables au niveau gastro-intestinal restreignent son utilisation pour limiter le gain pondéral⁽⁵⁾.

L'utilisation du topiramate a été envisagée par certains auteurs afin de diminuer le gain pondéral associé à l'utilisation de neuroleptiques⁽¹⁶⁾. Certains cliniciens observent une relation entre l'effet et la dose, car des doses plus élevées semblent produire des pertes pondérales plus importantes. De plus, on dénombre plusieurs rapports de cas relatant les bienfaits de l'utilisation du topiramate pour contrer le gain pondéral induit par les neuroleptiques⁽¹⁶⁾.

Quelques études ont obtenu des résultats controversés par rapport à l'utilisation des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) pour contrôler la prise de poids⁽¹⁵⁻²²⁾. Malgré certaines études positives, ces molécules ne sont pas envisagées en clinique pour contrôler le gain pondéral compte tenu de leur propension à induire un gain pondéral chez certains individus.

La sibutramine entraîne une perte de poids en augmentant le sentiment de satiété et possiblement en augmentant la thermogénèse⁽¹⁵⁾. Par contre, la sibutramine est peu utilisée en raison de son potentiel d'exacerbation des symptômes psychiatriques des patients. Ce médicament devrait être davantage étudié chez les patients atteints de schizophrénie afin de déterminer son innocuité⁽¹⁵⁾.

Après l'introduction de l'amantadine à un dosage variant entre 100 et 300mg chez douze patients qui avaient déjà présenté un gain pondéral moyen de 7,3kg, on a observé une diminution moyenne de poids de 3,5kg sans aggravation des symptômes psychotiques après environ six mois⁽²³⁾. Ainsi, l'amantadine pourrait être envisagée chez certains patients traités avec des neuroleptiques afin de bloquer ou de renverser partiellement le gain pondéral.

Conclusions

Les données actuelles montrent l'ampleur du problème de gain de poids rencontré chez les utilisateurs de neuroleptiques atypiques ainsi que les conséquences

négatives de cet effet sur leur santé. Certaines mesures peuvent réduire cet effet : la mise en place de mesures préventives, tel la bonne alimentation et l'exercice physique, et/ou l'implantation de traitements pharmacologiques, tel la metformin, les antagonistes des récepteurs histaminergiques, le topiramate et l'amantadine. Les découvertes futures permettront peut-être de faire ressortir des facteurs de risque qui permettront de mieux encadrer le choix des molécules à utiliser afin de mieux les adapter au patient. Il est primordial de poursuivre la recherche dans ce domaine afin de trouver des mesures préventives ou des nouveaux traitements pharmacologiques qui permettront de pallier plus efficacement aux différents troubles que peuvent procurer l'utilisation de neuroleptiques atypiques. D'ici là, un suivi des valeurs pondérales sur une base périodique et un enseignement des conséquences possibles de l'utilisation des neuroleptiques atypiques à long terme s'avèrent nécessaire afin de prévenir un gain pondéral.

Préparé par :

Mathieu Lapointe résident en pharmacie, CHUQ le Centre Hospitalier de l'Université Laval

Révisé par :

Marie-Ève Lavoie pharmacienne, CHUQ le Centre Hospitalier de l'Université Laval

Guylain Bouchard, psychiatre, CHUQ le Centre Hospitalier de l'Université Laval

Références :

1. Bobes J, Rejas J, Garcia-Garcia M, et coll. Weight gain in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine or haloperidol : results of the EIRE study. *Schizophr Res* 2003; 62:77-88.
2. Allison DB, Mackell JA, McDonnell DD. The impact of weight gain on quality of life among persons with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2003; 54(4):565-7.
3. Gaulin BD, Markowitz JS, Caley CF, et coll. Clozapine-associated elevation in serum triglycerides. *Am J Psychiatry* 1999; 156(8):1270-2.
4. Baptista T, Kin NMKNY, Beaulieu S, et coll. Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35:205-19.
5. Schwartz TL, Nihalani N, Virk S, et coll. Psychiatric medication-induced obesity: treatment options. *Obesity reviews* 2004; 5:233-8.

6. Wetterling T. Bodyweight gain with atypical antipsychotics : a comparative review. *Drug Saf* 2001; 24:59-73.
7. Osser DN, Najarian DM, Dufresne RL. Olanzapine increases weight and serum triglyceride levels. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(11):767-70.
8. Melkersson KI, Hulting AL, Brismar KE. Different influences of classical antipsychotics and clozapine on glucose-insulin homeostasis in patients with schizophrenia or related psychoses. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(11):783-91.
9. Hummer M, Kemmler WC, Kurz M, et coll. Weight gain induced by clozapine. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995; 5(4):437-40.
10. Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, et coll. Novel antipsychotics : Comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(6):358-63.
11. McIntyre RS, Mancini DA, Basile VS. Mechanism of antipsychotic-induced weight gain. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(23):23-29
12. Reynolds GP, Zhang Z, Zhang XB. Polymorphism of the promoter region of the serotonin 5-HT_{2c} receptor gene and clozapine-induced weight gain. *Am J Psychiatry* 2003; 160(4):677-9.
13. Ananth J, Venkatesh Ravi, Burgoyne Karl, et coll. Atypical antipsychotic induced weight gain: pathophysiology and management. *Ann Clin Psychiatry* 2004; 16:75-85.
14. O'Keefe CD, Noordsy DL, Liss TB et coll. Reversal of antipsychotic-associated weight gain. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(8):907-12.
15. Faulkner G, Soundy AA, Lloyd K. Schizophrenia and weight management : a systematic review of interventions to control weight. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 108:324-32.
16. Sussman N. Review of atypical antipsychotics and weight gain. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(23):5-12.
17. Menza M, Vreeland B, Minsky S, et coll. Managing atypical antipsychotic-associated weight gain: 12-month data on a multimodal weight control program. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(4):471-77.
18. Ginsberg DL. H2-blocker nizatidine reduces olanzapine-induced weight gain. *Primary Psychiatry* 2000; 7(9):22.
19. Poyurovsky M, Tal V, Maayan R, et coll. The effect of famotidine addition on olanzapine-induced weight gain first-episode schizophrenia patients : a double-blind placebo-controlled pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14:332-6.
20. Morrisson JA, Cottingham EM, Barton BA. Metformin for weight loss in pediatric patients taking psychotropic drugs. *Am J Psychiatry* 2002; 159(4):655-6.
21. Gokcel A, Gumurdulu Y, Karakose H, et coll. Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin in the treatment of obesity. *Diabetes Obes and Metab* 2002; 4:49-55.
22. Mong-Liang L, Hsien-Yuan L, Shih-Ku L, et coll. Adjunctive fluvoxamine inhibits clozapine-related weight gain and metabolic disturbances. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(6):766-71.
23. Floris M, Lejeune J, Deberdt W. Effect of amantadine on weight gain during olanzapine treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11:181-2.

