



# La prise de poids chez les patients schizophrènes traités par antipsychotiques classiques et nouveaux

X Preud'homme, D Lecompte, A De Naeyer, L Mallet, C Mertens,  
F Vanden Driessche, C Bervoets

*(The Belgian Discussion Board on Activation in Antipsychotic Treatment)*

## Résumé

La prise de poids est connue depuis longtemps comme un des effets secondaires des antipsychotiques. Jusqu'à présent, on s'est essentiellement intéressé, en pratique clinique, aux effets secondaires extrapyramidaux (EPS). L'introduction des nouveaux antipsychotiques – dont on sait qu'ils ont tendance à induire moins d'EPS – a déplacé l'accent sur d'autres effets secondaires, en particulier la prise de poids. Beaucoup de choses ont déjà été publiées à propos de la prise de poids chez les patients schizophrènes traités par antipsychotiques classiques ou nouveaux. Nous ne nous sommes toutefois pas limités aux articles d'orientation clinique; nous avons également recueilli des éléments à partir d'études portant sur les récepteurs animaux et humains clonés. Grâce à ces sources, nous espérons pouvoir déterminer les systèmes neurotransmetteurs les plus probablement impliqués dans le processus de gain pondéral. Nous avons également l'intention de proposer quelques hypothèses concernant la base neurobiologique et endocrinienne et d'identifier les différentes variables perturbantes susceptibles de se manifester dans ce domaine. Le blocage des récepteurs histaminergiques  $H_1$  reste le candidat le plus évident pour la prise de poids et son rôle semble plus important que celui du blocage des récepteurs sérotoninergiques  $5HT_2$ .

## Introduction

La schizophrénie est une maladie psychiatrique grave, dont la prévalence à vie est de 1%. Habituellement, le premier épisode psychotique survient à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte, à un moment important du développement social et professionnel. Au cours de leur maladie, les patients sont confrontés à divers obstacles à une intégration sociale réussie, tels que symptômes résiduels, déficits sociaux et cognitifs, ... (1).

Les antipsychotiques constituent la pierre angulaire du traitement des crises psychotiques et de la prévention de nouveaux épisodes psychotiques. Jusqu'il y a peu, l'attention était essentiellement centrée sur les effets secondaires extrapyramidaux (EPS) de ces médicaments.

Avec l'introduction des nouveaux antipsychotiques, qui induisent moins d'effets secondaires extrapyramidaux, on s'est davantage intéressé aux effets secondaires non-neurologiques, comme la prise de poids par exemple (2). La prise de poids est pourtant connue depuis plus de 30 ans comme un des effets secondaires des antipsychotiques (3). Elle était déjà citée dans les premières études portant sur les phénothiazines et depuis, elle est régulièrement associée à l'administration de différents types d'antipsychotiques (4). Nous sommes convaincus que l'intérêt pour la prise de poids induite par les nouveaux antipsychotiques est essentiellement dû à un déplacement de l'attention. Les patients ont tout simplement commencé à se plaindre davantage de la prise de poids parce qu'ils s'inquiétaient moins des EPS et parce que, suite à l'amélioration de leur fonctionnement cognitif, ils avaient davantage conscience de leur corps.

La prise de poids peut être sévère et avoir des conséquences invalidantes pour le patient. Deux études récentes, publiées au cours de ces deux dernières années, ont évalué l'impact des effets secondaires par le biais d'enquêtes réalisées auprès de patients schizophrènes (5) et de leur famille. Il en ressort que, pour les parents, la prise de poids était, avec la sédation, le principal effet secondaire négatif. Pratiquement 50% des patients déclaraient souffrir souvent à très souvent de la prise de poids qu'ils subissaient (6).

Toutefois, la prise de poids chez les patients schizophrènes est un problème qu'il est possible de limiter, voire même d'éviter.

Dans cet article, nous nous attacherons aux méthodes permettant de mesurer la surcharge pondérale et l'obésité, à l'incidence et à la sévérité de la prise de poids induite par les psychotropes et en particulier les antipsychotiques, aux facteurs de risque et à leur influence sur la vie du patient ainsi qu'aux mécanismes et aux stratégies thérapeutiques.

## Obésité, surcharge pondérale, modification du poids: définition et mesure

L'obésité peut être définie comme une augmentation excessive de la masse grasse. Cela peut avoir un impact négatif sur la santé (7). Le moment à partir duquel on parle de surcharge pondérale ou d'obésité dépend de la méthode utilisée pour la mesurer.

Une des mesures fréquemment utilisées est le BMI (*Body Mass Index*). Il est défini comme le poids corporel (kg)/(taille (m))<sup>2</sup>. Le BMI est une mesure adéquate en pratique quotidienne parce qu'il est possible de mesurer la taille et le poids de manière fiable et qu'il tient compte de la variation de la taille. Il existe un lien très net entre le BMI et la masse grasse (8). L'*International Obesity Task Force* et l'Organisation Mondiale de la Santé ont établi une classification de la surcharge pondérale et de l'obésité basée sur le BMI (Tableau 1). La moyenne "acceptable" est fixée à 21kg/m<sup>2</sup> (8).

Il y a pratiquement 15 ans, une étude a été conduite en Grande-Bretagne sur un échantillon de 190 handicapés mentaux chroniques, pour la plupart âgés de plus de 40 ans, parmi lesquels 101 étaient porteurs du diagnostic de schizophrénie (9). Après avoir mesuré leur poids corporel, les auteurs ont découvert que 44,6% des hommes et 66,6% des femmes avaient un BMI  $\geq 25$ ; 15% des hommes et 36% des femmes présentaient une surcharge pondérale  $\geq 20\%$  et pouvaient être considérés comme obèses. Par rapport à la population moyenne de Grande-Bretagne, ces résultats étaient extrêmement significatifs ( $p < 0,001$  pour les femmes;  $p < 0,005$  pour les hommes). Un des éléments remarquables était que dans cette étude, les patients recevaient des neuroleptiques classiques. Aucun antipsychotique de la nouvelle génération n'a été étudié. Les auteurs ont comparé ces données de manière rétrospective au poids déterminé lors de l'inclusion/l'admission, mesuré en moyenne 11 ans plus tôt (SD = 5). Tous les patients qui recevaient de la promazine avaient pris en moyenne 8,4kg; 40% seulement des patients sous halopéridol (Haldol®) avaient grossi; en moyenne, on observait même une perte de poids dans ce dernier groupe (-0,5kg).

Ceci montre combien il peut être dangereux de parler de "neuroleptiques classiques" et de "nouveaux antipsychotiques" en matière de prise de poids. Comme nous le montrerons plus loin, une classification en termes de liaison aux récepteurs semble, à ce point de vue, plus intéressante.

**Tableau 1: Classification de l'obésité selon le *Body Mass Index* (IOTF, OMS).**

| Classification                                | BMI       |
|---|-----------|
| Poids insuffisant                             | < 18,5    |
| Poids normal                                  | 18,5-24,9 |
| Surcharge pondérale                           | 25,0-29,9 |
| Obésité I (modérée)                           | 30,0-34,9 |
| Obésité II (sévère)                           | 35-39,9   |
| Obésité III (très sévère, massive ou morbide) | > 40      |

**Tableau 2: Induction d'une prise de poids par les neuroleptiques classiques (Bernstein, 1988).**

|                |       |
|----------------|-------|
| Chlorpromazine | +++++ |
| Thioridazine   | +++++ |
| Perphénazine   | +++   |
| Fluphénazine   | +++   |
| Loxapine       | ++    |
| Halopéridol    | +     |

Selon une étude prospective récente, portant sur plus d'un million d'adultes américains, publiée dans le *New England Journal of Medicine* (10), "la mortalité globale augmente, pour les hommes et les femmes de toutes les catégories d'âge, en cas de surcharge pondérale modérée à sévère".

Même dans les limites normales du BMI, le processus de prise de poids peut présenter des risques pour la santé (11).

La prise de poids en cours de traitement peut être quantifiée par la modification du BMI ( $\Delta$  BMI) (12, 13) bien que dans la plupart des études, la prise de poids soit indiquée en termes de nombre de livres ou de kilos gagnés (14, 15). Lorsque l'on considère le pourcentage de gain pondéral, on constate qu'une prise de poids de 10% (16, 17) est habituellement considérée comme une prise de poids sévère.

D'autres méthodes de mesure peuvent se révéler plus intéressantes lorsqu'on évalue les risques de l'obésité pour la santé; elles apportent en effet des informations concernant la distribution du tissu adipeux. Le rapport taille-hanches et le tour de taille (7, 8) peuvent être utilisés en pratique quotidienne.

### Observations concernant la prise de poids induite par les antipsychotiques

Divers médicaments ont tendance à induire une prise de poids. Dans cet article, nous nous attacherons plus particulièrement aux médicaments les plus utilisés pour le traitement des patients psychotiques.

#### • Les antipsychotiques

La prise de poids est un effet secondaire de la plupart des antipsychotiques.

En raison des différences au plan de la méthodologie et de la présentation des résultats, il est très difficile de comparer entre elles les diverses études. Pour une discussion approfondie de ces aspects méthodologiques, nous renvoyons les lecteurs intéressés aux articles de Williamson dans le NEJM (18).

#### Importance de la prise de poids

Les études montrent que la plupart des neuroleptiques classiques sont associés à une prise de poids mais qu'il existe cependant une nette différence au plan de l'importance de la prise de poids (Tableau 2).

Les neuroleptiques moins puissants (chlorpromazine (Largactil®), thioridazine (Melleril®) par exemple) sont associés de manière consistante à une prise de poids plus importante que les neuroleptiques plus puissants, tels que l'halopéridol. Pour une discussion de la notion de "puissance", nous renvoyons les lecteurs intéressés à l'ouvrage de Stahl (19). En bref: plus le médicament est puissant, plus la dose nécessaire est faible.

Amdisen (20) a comparé la prise de poids chez 294 patients schizophrènes, dont 179 étaient traités par chlorpromazine, 83 par perphénazine (Trilafon®) et 32 par clopenthixol (Clopixol®). Ces deux derniers produits étaient plus proches des neuroleptiques puissants. Les patients sous chlorpromazine présentaient une prise de poids plus importante (15,9%) par rapport aux patients sous perphénazine (8,0%) et sous clopenthixol (6,0%). Parmi les patients recevant un traitement oral

par chlorpromazine, 80% présentaient une prise de poids d'au moins 5%. Harris et Eth (21) ont comparé la prise de poids chez les patients schizophrènes aigus après un traitement de 14 à 30 jours: 13 patients recevaient de la chlorpromazine, 11 du thiotixène, 15 de l'halopéridol, 8 de la trifluopérazine, 13 de la fluphénazine (Sevinol Repetabs®) et 2 de la thioridazine. Le pourcentage de patients qui ont pris du poids et la prise de poids moyenne (kg) étaient du même ordre: thioridazine (100%; 4,4kg) > chlorpromazine (85%; 2,3kg) > thiotixène (82%; 2,0kg) > halopéridol (60%; 1,0kg) > trifluopérazine (50%; 0,5kg) > fluphénazine (39%; 0kg). Un des points intéressants était que la prise de poids associée à l'halopéridol était moindre que celle associée à la plupart des autres neuroleptiques classiques. Néanmoins, l'halopéridol est toujours utilisé comme produit de référence auquel sont comparés les nouveaux antipsychotiques. Il peut dès lors sembler que les nouveaux antipsychotiques induisent une prise de poids plus importante. Si l'on compare les nouveaux antipsychotiques à la thioridazine, on arrive cependant à la conclusion inverse. C'est particulièrement bien démontré par la méta-analyse d'Allison et al (22) dans laquelle on peut voir, lorsque les antipsychotiques sont classés en termes de prise de poids, que la thioridazine induit la prise de poids la plus importante (3,19kg); elle est suivie par le sertindole (2,92kg), la rispéridone (2,10kg) et enfin la ziprasidone (0,04kg).

La première conclusion est donc que des neuroleptiques moins puissants, comme la chlorpromazine et la thioridazine, sont associés de manière consistante à une

**Tableau 3: Comparaison de la capacité des nouveaux antipsychotiques et de l'halopéridol à induire une prise de poids (d'après Wirshing et al, 1999).**

|                      | Prise de poids max. corrigée <sup>1</sup> en kg (SD) | Prise de poids max. corrigée en %  |
|----------------------|--|------------------------------------|
| Clozapine            | 6,9 (0,8)  | 8,8 (1,1)                          |
| Olanzapine           | 6,8 (1,0)  | 8,8 (1,3)                          |
| Rispéridone          | 5,0 (0,6)  | 6,4 (0,8)                          |
| Halopéridol          | 3,7 (0,6)  | 4,4 (0,8)                          |
| Sertindole           | 3,1 (1,2)  | 4,1 (1,7)                          |
| Comparaison appariée | C > S*; C > H**<br>O > S*; O > H**                   | C > S*; C > H**<br>O > S*; O > H** |

1. Corrigée = contrôlée pour l'âge, la durée du traitement et le poids initial

\* p = 0,05

\*\* p = 0,01

prise de poids plus importante que des neuroleptiques comme l'halopéridol. Mais cela ne s'arrête pas là, comme nous le verrons plus loin.

Une prise de poids a également été associée aux neuroleptiques classiques sous forme dépôt, utile pour l'observance thérapeutique à long terme des patients psychotiques. Johnson et Breen (23) ont étudié l'effet du décanoate de fluphénazine et du décanoate de flupentixol (Fluanxol Dépôt®) pendant 6 mois chez 132 patients schizophrènes. Dans cette étude, 55% des patients ont pris du poids, 28% ont pris plus de 3kg et 7% plus de 7kg en 6 mois. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux médicaments. Marriot et al (24) ont observé que moins de 15% des 110 patients étudiés ont pris au moins 1,7kg après un traitement de 6 mois par décanoate de fluphénazine. Les pesées non-systématiques au début de l'étude pourraient cependant expliquer ces résultats. Outre l'effet sur la prise de poids, Silverstone et al (25) ont également étudié la prévalence de l'obésité chez les patients recevant de la fluphénazine dépôt et/ou du flupentixol dépôt. Ils ont constaté que 33% des 228 patients (pratiquement tous porteurs d'un diagnostic de schizophrénie) avaient un BMI entre 30 et 40 alors que seulement 4% des hommes et 5% des femmes de la population active répondent à ces critères.

Avec l'introduction des nouveaux antipsychotiques, on s'est davantage intéressé à la prise de poids en tant qu'effet secondaire des antipsychotiques. Les nouveaux antipsychotiques étant aussi efficaces dans le traitement de la psychose mais induisant moins d'effets secondaires extrapyramidaux, l'attention s'est davantage portée sur d'autres effets secondaires, comme la prise de poids par exemple. Dans une étude rétrospective, Wirshing et al (26) ont comparé la prise de poids sous 4 antipsychotiques de la nouvelle génération [rispéridone (Risperdal®), clozapine (Leponex®), olanzapine (Zyprexa®) et sertindole (Serdolect®)] et sous halopéridol; 92 patients masculins présentant une schizophrénie selon les critères de DSM-III-R ont reçu soit de la clozapine (n = 20), de l'olanzapine (n = 13), de la rispéridone (n = 38), du sertindole (n = 8) ou de l'halopéridol (n = 43). La durée moyenne du traitement était respectivement de 27,2, 73,1, 25,8, 24,7 et 42,5 semaines. Avec l'âge, la durée du traitement et le

poids initial comme variables de contrôle, la clozapine et l'olanzapine ont causé la prise de poids absolue et relative la plus importante (Tableau 3). La clozapine et l'olanzapine ont induit significativement plus de prises de poids que l'halopéridol et le sertindole et étaient également associées à une prise de poids plus importante que la rispéridone.

Jusqu'à présent, très peu d'études comparant la prise de poids sous différents antipsychotiques de la nouvelle génération ont été publiées. A côté de Wirshing et al (26), nous pouvons citer les études de Ganguli (12) et d'Allison et al (22). Ganguli et al (12) ont étudié la prise de poids chez 100 patients schizophrènes traités par rispéridone et olanzapine. Quatre mois après le traitement, les patients traités par olanzapine ont présenté une prise de poids significative de 2,2kg (87,1 vs 84,9; p < 0,001) ainsi qu'une augmentation significative du BMI de 0,8 (30,3 vs 29,5; p < 0,001). Les patients traités par rispéridone par contre n'ont présenté aucune modification statistiquement significative de leur poids (-0,3kg) ou de leur BMI (-0,1). Dans une étude déjà citée, Allison et al (22) ont montré que la prise de poids après 10 semaines de traitement par ziprasidone était significativement moindre que celle observée sous clozapine, olanzapine, rispéridone et sertindole. Ils ont également constaté une prise de poids significativement plus importante sous clozapine et olanzapine que sous rispéridone. Ils ont confirmé la prise de poids plus importante sous olanzapine que sous sertindole.

La plupart des résultats de ces études sont confirmés par d'autres études. Ainsi par exemple, la prise de poids importante associée à la clozapine a été confirmée à plusieurs reprises (13, 16, 27-30). La littérature confirme également la plus grande capacité de l'olanzapine (30) et de la clozapine (14) à induire une prise de poids par rapport à l'halopéridol. La prise de poids sous sertindole a été confirmée par l'étude de van Kammen et al (31), avec une prise de poids moyenne de 3,3kg dans le groupe ayant reçu 20mg pendant 40 jours, ce qui est significativement plus que l'augmentation de 0,8kg observée chez les patients sous placebo (p < 0,05). Certaines tendances mentionnées dans l'étude de Wirshing sont statistiquement significatives dans d'autres études comme celle de Peuskens (1) qui a conclu à une prise de poids significativement plus importante

sous rispéridone (8, 12 et 16mg) que sous halopéridol (10mg). Dans la même étude, aucune différence statistiquement significative n'a cependant été observée avec des doses moins élevées de rispéridone (1,4mg). En outre, Tran et al (32) ont observé une prise de poids significative (p = 0,015) chez les patients recevant 10 à 20mg d'olanzapine par jour par rapport aux patients recevant 4 à 12mg de rispéridone par jour.

#### Moment de la prise de poids

Dans une compilation de la littérature consacrée à la prise de poids associée essentiellement aux traitements neuroleptiques, Stanton (3) a constaté que la prise de poids la plus marquée avait lieu au début du traitement. Alors que cette tendance persiste chez certains patients, elle se stabilise chez d'autres après 1 ou 2 ans. En 1979 déjà, Johnson et Breen (23) signalaient que bien que, sous flupentixol et décanoate de fluphénazine, la prise de poids la plus importante se produise au cours des 18 premiers mois de traitement, elle pouvait persister au-delà de 24 mois.

Selon l'étude de Wirshing et al (26), il semble que la prise de poids induite par la clozapine se produise sur un laps de temps plus long qu'avec les autres antipsychotiques de la nouvelle génération. Les auteurs ont montré que le groupe clozapine mettait le plus de temps pour atteindre la prise de poids maximale (corrigée) (24,9 semaines); il était suivi par le groupe olanzapine (21,2 semaines), le groupe halopéridol (18,5 semaines), le groupe rispéridone (15,0 semaines) et le groupe sertindole (8,3 semaines). Il existait des différences statistiquement significatives entre la clozapine et la rispéridone, la clozapine et le sertindole et l'olanzapine et le sertindole (p < 0,01; 0,01 et 0,05). En outre, les patients traités par sertindole, rispéridone, halopéridol et olanzapine avaient, à la fin de la période étudiée, déjà perdu une partie du poids gagné, alors que le gain pondéral dans le groupe clozapine restait, à la fin de la période étudiée, identique à la prise de poids maximale.

#### Rapport entre la dose et la prise de poids

En 1979, Johnson et Breen n'avaient observé aucun lien entre la prise de poids et la dose, bien qu'ils aient constaté, entre la dose la plus élevée et la dose la plus faible, une tendance suggérant que la prise

de poids était moindre chez les patients recevant une très faible dose des deux produits (10mg de flupentixol par semaine et 6,25mg de fluphénazine par semaine). Dans une compilation datant de 1980, Kalucy (33) a constaté que les phénothiazines favorisaient la prise de poids, même à des doses peu élevées. Des doses élevées de chlorpromazine, par exemple, peuvent induire une prise de poids légèrement plus importante. Toutefois, aucun lien n'a été observé entre la dose et la prise de poids. Jalenques et al (15) ont traité 15 patients présentant une schizophrénie réfractaire selon les critères du DSM-III-R, au moyen de doses de clozapine allant de 25mg/jour à maximum 500mg/jour. Ils ont observé une corrélation significative entre la prise de poids et la dose ( $r = 0,82$ ;  $p = 0,02$ ), mais uniquement dans le groupe dont l'état psychiatrique restait instable. Dans ce dernier groupe, les doses de clozapine administrées étaient plus élevées que dans le groupe qui présentait une nette amélioration sous traitement.

Frankenburg et al (13) ont également constaté un lien significatif entre la dose de clozapine et les modifications du BMI ( $F = 114,13$ ,  $r^2 = 0,42$ ,  $p < 0,0001$ ). Aucune donnée n'était avancée concernant la pertinence de la prise de poids associée à de faibles doses de clozapine. Les résultats des études portant sur la rispéridone ne sont pas convaincants. Marder et Meibach (34) ont administré à 388 patients schizophrènes selon les critères du DSM-III-R soit un placebo, soit de l'halopéridol, soit encore l'une des 4 doses, de rispéridone (2, 6, 10 et 16mg). Ils ont observé une corrélation positive et significative entre la prise de poids et la dose de rispéridone ( $p < 0,05$ ). Cette étude ne fait pas non plus état de la prise de poids précise associée aux différentes doses ni de la signification de la prise de poids associée aux doses peu élevées. Peuskens (1995) a observé une augmentation du pourcentage de patients présentant une prise de poids entre le groupe rispéridone 1mg (26,1%) et le groupe rispéridone 8mg (33,8%); dans le groupe 12mg cependant (30,2%), le pourcentage était inférieur à celui observé dans le groupe 4mg. Bien qu'environ un tiers des patients aient décrit une prise de poids, elle était en moyenne modérée (la prise de poids moyenne allait de 0,3kg dans le groupe rispéridone 1mg à 1,6kg dans le groupe rispéridone 8mg).

Le pourcentage s'est avéré être le plus élevé dans le groupe 16mg (38,8%).

Dans une étude animale, Baptista et al (35) ont observé un rapport linéaire entre la dose de sulpiride (doses comprises entre 0,62mg/kg et 10mg/kg) administrée à des rats femelles et la prise de poids observée. La prise de poids associée à la dose la plus faible de sulpiride était déjà plus importante que la prise de poids associée à l'administration de sérum physiologique.

### **Traitement psychotrope concomitant**

La prise de poids induite par l'administration d'antidépresseurs et de lithium a déjà été abondamment documentée sur 30 et 20 ans respectivement, par Silverstone & Elmslie (36), qui ont réalisé une compilation des études portant sur le carbonate de lithium (Camcolit<sup>®</sup>, Maniprex<sup>®</sup>, Priadel<sup>®</sup>, ...). Dans 6 études, 34,6% des patients traités au moyen de lithium avaient pris du poids. Les auteurs affirment que la prise de poids observée chez les patients sous lithium est, en partie du moins, due à une augmentation de la consommation de boissons riches en calories. Cheskin et al (37) suggèrent que l'acide valproïque et la carbamazépine peuvent être utilisés comme alternative ou en association avec le lithium. Ils sont cependant également associés à une prise de poids, moins fréquente cependant que sous lithium.

Les antidépresseurs tricycliques, essentiellement l'amitriptyline (Redomex<sup>®</sup>, Tryptizol<sup>®</sup>) et l'imipramine (Tofranil<sup>®</sup>), ont d'une manière générale été associés à une prise de poids. C'est également le cas – dans une moindre mesure, il est vrai – pour les inhibiteurs de la monoamine-oxydase, comme la phénelzine (Nardelzine<sup>®</sup>). Comme alternative, Cheskin et al (37) recommandent la nortriptyline (Nortrilen<sup>®</sup>), la désipramine (Pertofran<sup>®</sup>) et la protriptyline ou encore la tranlylcypamine et le moclobémide (Aurorix<sup>®</sup>), des inhibiteurs de la monoamine-oxydase.

Par ailleurs, on a supposé que les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine pouvaient induire une perte de poids à court terme mais pas à long terme (36). Cela semble en effet être le cas, comme le suggère une étude récente de Michelson et al (38). Cette étude montre qu'un traitement aigu par fluoxétine, un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine, est associé à une perte de poids

modérée, bien qu'à plus long terme, il n'induit pas plus de prise de poids que le placebo administré aux patients.

Pour les raisons énoncées plus haut, il est manifestement intéressant de tenir compte du profil de la pharmacothérapie concomitante en matière de perte ou de gain de poids lors du traitement des patients schizophrènes.

Il est important de penser à ces effets chez les patients schizophrènes qui reçoivent une association d'antipsychotiques et de lithium ou d'antidépresseurs.

### **Variables perturbantes**

#### **• La nicotine**

La plupart des cliniciens savent très bien que de nombreux schizophrènes sont de gros fumeurs (39, 40). C'est également un fait connu que les personnes qui arrêtent de fumer prennent habituellement du poids (19). Ceci pourrait être lié à une modification des concentrations de dopamine et de sérotonine au niveau cérébral. Miyata et al (41) ont constaté une diminution de la consommation de nourriture, suivie d'une perte de poids, chez des rats recevant une perfusion de nicotine. Ils ont également observé une légère diminution du nombre de repas ainsi que de l'importance du repas. Dans la partie latérale de l'hypothalamus, ces effets se traduisaient par une augmentation des concentrations de sérotonine et de dopamine. A l'arrêt de la perfusion de nicotine, la consommation de nourriture a augmenté, tandis que les concentrations de dopamine et de sérotonine baissaient. Dans une étude portant sur 42 patients traités par clozapine pendant au moins 1 an, Frankenburg et al (13) ont constaté une corrélation positive significative entre la diminution du comportement tabagique et le BMI ( $df = 3,38$ ;  $r^2 = .42$ ;  $F = 11,96$ ;  $p < 0,0001$ ). Dans leur étude, Gopolaswamy et Morgan (9) proposaient un BMI de 20,1 à 25 pour les hommes et de 18,7 à 23,8 pour les femmes comme fourchette acceptable chez les malades mentaux chroniques. Ils ont observé qu'il y avait significativement plus de fumeurs dans le groupe ayant un BMI "normal" que dans le groupe présentant une surcharge pondérale ( $p < 0,02$ ).

Après avoir observé cette corrélation, on peut émettre l'hypothèse que les patients qui prennent des antipsychotiques de la nouvelle génération ont moins besoin de

fumer que les patients qui prennent des neuroleptiques classiques, vu la diminution des EPS sous antipsychotiques de la nouvelle génération, ce qui entraîne une diminution du recours aux anticholinergiques. Il ne faut pas oublier que la nicotine fonctionne comme un agoniste cholinergique. La diminution du tabagisme peut ainsi constituer une variable perturbante au plan de la différence de prise de poids entre les nouveaux antipsychotiques et les neuroleptiques classiques.

#### • Polydipsie

Les patients schizophrènes peuvent avoir un bilan hydrique perturbé, suite à la maladie elle-même et/ou au traitement médicamenteux (42). Jusqu'à 25% des patients schizophrènes boivent énormément suite à leur maladie alors que d'autres boivent beaucoup pour compenser la sécheresse de bouche induite par les médicaments dotés d'une action anticholinergique (antiparkinsoniens et/ou certains neuroleptiques, la thioridazine par exemple). Chez certains patients, l'apport hydrique augmenté est associé à un trouble de l'excrétion. Dans certains cas, cela débouche sur une hyponatrémie, un dysfonctionnement cellulaire et un œdème (42).

Il a également été démontré que les patients qui boivent des quantités excessives d'eau présentent d'importantes fluctuations pondérales au cours de la journée. Une prise de poids supérieure à 5% pendant la journée suggère un risque accru d'hyponatrémie (42).

Par conséquent, un apport hydrique excessif peut également être une variable perturbante lors de la mesure de la prise de poids induite par les antipsychotiques. Il est donc nécessaire de vérifier le poids du patient matin et soir, de préférence toujours à la même heure.

### **Facteurs prédisposants**

Existe-t-il des facteurs de risque dont il faut tenir compte lorsqu'on envisage de prescrire des antipsychotiques?

En 1980, Kalucy (67) a souligné l'intérêt d'identifier les patients chez qui il existe un risque de prise de poids. Les facteurs qui indiquent une tendance anormale à prendre du poids lors de l'utilisation de psychotropes sont:

- le sexe féminin,
- une tendance à l'hyperphagie pendant les périodes de stress,

- les fluctuations pondérales à l'âge adulte,
- d'autres facteurs tels que des antécédents familiaux d'obésité.

Des études de jumeaux ont montré l'existence d'une composante génétique très nette prédisposant à la prise de poids (8).

Bien qu'il s'agisse à l'heure actuelle d'une question importante, il ne semble pas exister de lien net entre le poids initial et la prise de poids en cours de traitement. Frankenburg et al (13) ont même observé que le BMI de départ était un prédicteur positif significatif du BMI ultérieur en tant que variable dépendante ( $p = 0,0001$ ) chez les patients traités par clozapine. Les patients de poids élevé au début du traitement ne semblent cependant pas prendre plus de poids en cours de traitement. Chez des patients traités par olanzapine, Beasley et al (30) ont constaté qu'un nombre plus important de patients dont le BMI initial était peu élevé ( $< 23$ ) prenaient au moins 7% de leur poids de départ par rapport aux patients dont le BMI initial était plus élevé ( $\geq 23$ ). Un poster présenté lors de l'*US Psychiatry and Mental Health Congress* en novembre 1999 montrait que la prise de poids sous olanzapine était significativement plus importante que sous rispéridone. Numériquement, la prise de poids était aussi nettement plus fréquente dans les groupes dont le BMI initial était moyen à élevé. Dans le groupe dont le BMI initial était moyen (BMI 23-27), on observait une tendance à une prise de poids très importante chez les patients sous olanzapine (43). Lors de leur étude, Juul Povlsen et al (27) ont constaté que les patients présentant une surcharge pondérale au début du traitement par clozapine ne prenaient pas plus de poids que les patients dont le poids initial était normal.

### **Pourquoi accorder une telle attention à la prise de poids et à la surcharge pondérale?**

La prise de poids est importante en raison de la menace qu'elle constitue pour la santé et de son éventuel impact psychologique sur le bien-être du patient. L'adhésion au traitement antipsychotique peut s'en trouver compromise. C'est une

chose qu'il faut absolument éviter lors de tout traitement chronique, et plus particulièrement dans la schizophrénie; il a en effet été démontré que chaque rechute a un retentissement négatif sur l'évolution ultérieure de la maladie. Chaque rechute est, d'une manière générale, associée à une souffrance intense (pour le patient comme pour sa famille), a des conséquences sociales irréversibles et amène environ 10% des patients schizophrènes à se suicider (44). L'intérêt de prévenir une nouvelle rechute surpasse le risque d'effets secondaires. En outre, il existe une corrélation entre le nombre de rechutes aiguës et la régression sociale sévère. Le manque d'observance thérapeutique de la part du patient est la principale cause de rechute (45). Si l'on estime que la prise de poids peut compromettre l'observance thérapeutique, elle doit être considérée comme un aspect important. Étonnamment, très peu de travaux ont été consacrés à l'impact de la prise de poids sur l'observance thérapeutique (46). Si les patients présentent une prise de poids excessive en cours de traitement, cela devient leur principal souci immédiat et les conséquences de l'arrêt du traitement au cours des semaines/mois suivants ne sont pas prises en considération (36).

#### • Risques pour la santé

L'augmentation de la masse grasse, l'accumulation centrale de tissu adipeux et la prise de poids sont d'abord associées à une augmentation de la mortalité, suite essentiellement à une augmentation de la tension artérielle et du cholestérol provoquant des maladies cardiovasculaires (47, 8). À côté de l'augmentation de la mortalité, l'obésité et l'augmentation de la masse grasse centrale sont associés à une morbidité accrue: hypertension artérielle, AVC, taux d'acides gras dans le sang, maladies coronariennes, diabète sucré non-insulinodépendant, maladies biliaires, apnées du sommeil, syndrome d'obésité-hypoventilation, cancer, ostéoartrite, lombalgies, hernies discales, vergetures, acanthosis nigricans, hirsutisme, thrombose veineuse, règles irrégulières, cycles anovulatoires, ... (47, 8).

#### • Problèmes sociaux et psychosociaux

Les personnes présentant une surcharge pondérale sont stigmatisées. La société leur donne le sentiment d'être anormales et d'être responsables de leur problème. Trouver des vêtements seyants, un

partenaire et un travail satisfaisant devient une tâche difficile et douloureuse (36). Elles hésitent à participer à des activités et souvent, s'isolent de plus en plus. Les effets sociaux s'accompagnent de problèmes psychosociaux: faible estime de soi, dépression, anxiété et troubles du sommeil. Angermeyer et Matschinger (6) ont constaté que les familles des patients schizophrènes considéraient la prise de poids comme l'effet secondaire le plus dérangeant à côté de la sédation. Pratiquement la moitié des patients qui avaient pris du poids dans l'étude de Weiden et Mackell (5) déclaraient souffrir souvent à très souvent de cet effet secondaire.

Il existe seulement deux études qui ont mesuré, dans la population générale, l'effet du poids sur le fonctionnement physique en tant que mesure de la qualité de la vie (48, 49). Lean et al (49) ont constaté que les sujets dont le tour de taille était important étaient plus gênés lors des activités intenses et modérées. Stafford et al (48) ont constaté que les fluctuations pondérales, les modifications constantes du poids et l'obésité étaient, chez les femmes, associées de manière indépendante à de mauvaises performances physiques.

Une perte de poids peut par contre améliorer la confiance en soi du sujet et finalement la qualité de vie (8).

#### • Conséquences financières

Pour la société, l'obésité est un problème coûteux. Il y a d'abord les coûts directs du traitement de l'obésité et des problèmes de santé comorbides. Ensuite, il y a les coûts indirects dus aux problèmes psychosociaux causés par l'obésité: dépression, problèmes domestiques et chômage. Outre le coût pour la société, la surcharge pondérale occasionne également des frais supplémentaires au patient.

### Mécanismes présumés de la prise de poids sous psychotropes

On considère en général que les mécanismes de la prise de poids sont fonction de différents facteurs (50).

#### • Systèmes neurotransmetteurs

##### Preuves pharmacologiques de l'implication de certains systèmes neurotransmetteurs

Certains neurotransmetteurs sont connus pour leur rôle dans la régulation de la

consommation de nourriture: la dopamine (D) (35, 51, 52) et la sérotonine (5-HT), plus particulièrement la 5HT<sub>2c</sub>, sont des neurotransmetteurs inhibiteurs de l'appétit (54). Le blocage de ces récepteurs par les antipsychotiques a un effet stimulant sur l'appétit.

Il ne faut toutefois pas oublier les difficultés d'extrapolation d'une espèce à l'autre. La plupart des études étant effectuées sur des modèles animaux, notre connaissance des mécanismes des neurotransmetteurs humains est quelque peu limitée et "malgré les nets progrès réalisés au plan de leur compréhension... la pertinence de certains systèmes neurotransmetteurs, le mécanisme de la prise de poids secondaire à l'administration d'antipsychotiques, doit encore être précisée" (55).

Les données semblent indiquer que la prise de poids induite par les antipsychotiques est déterminée de manière multifactorielle; les récepteurs sérotoninergiques (5HT), histaminiques (H<sub>1</sub>) et adrénergiques (α<sub>1</sub>) semblent jouer un rôle majeur (55).

#### - La dopamine (D)

Le blocage des récepteurs de la dopamine semble stimuler la consommation de protéines (54). Parada et al (1988) ont montré plus spécifiquement que les récepteurs dopaminergiques hypothalamiques de type D<sub>2</sub> étaient impliqués dans la sensation de satiété ainsi que dans l'inhibition de la consommation de liquides. Par la suite, Parada et al (52) ont confirmé ce rôle de la dopamine ainsi que celui de la sérotonine (voir plus loin), par le biais de diverses expériences.

Baptista et al (35) ont injecté de la bromocriptine, un agoniste spécifique des récepteurs D<sub>2</sub>, à des rats traités par sulpiride, un antagoniste spécifique des récepteurs D<sub>2</sub>. Ils ont constaté que l'injection de bromocriptine prévenait totalement la prise de poids induite par le sulpiride. La bromocriptine elle-même réduit également la consommation de nourriture et le poids corporel. Plus récemment, ces mêmes auteurs ont cependant montré, toujours sur base du modèle animal, que la limitation de la consommation de nourriture empêchait la prise de poids induite par le sulpiride. Sur base de ces observations, Baptista a, dans son résumé de 1999, postulé l'implication de la prolactine au lieu de la dopamine. Un lien a pu être établi entre le prolactinome et la prise de poids (56).

#### - La sérotonine (5HT<sub>2c</sub>)

Le blocage des récepteurs de la sérotonine peut éventuellement intervenir dans le fait que la chlorpromazine et la thioridazine (de puissants inhibiteurs des récepteurs sérotoninergiques périphériques) induisent une prise de poids beaucoup plus importante que l'halopéridol, par exemple, qui ne bloque pas les récepteurs sérotoninergiques (57). Grâce aux progrès de la biologie moléculaire, une grande famille de récepteurs de la 5HT a été découverte. Parmi eux, il semble que les récepteurs 5HT<sub>2c</sub> soient liés à la prise de poids. Il a également été démontré que le blocage des récepteurs sérotoninergiques stimulait la consommation d'hydrates de carbone (54).

Dans l'étude de Tecott et al (58), publiée dans *Nature*, le poids des souris sans récepteurs 5HT<sub>2c</sub> a augmenté de 13% par rapport à leurs congénères ne présentant pas cette mutation spécifique. En outre, des tests au moyen d'un inhibiteur de l'appétit (la mCPP, un puissant agoniste des récepteurs 5HT<sub>2c</sub>) ont montré une diminution importante de la quantité de nourriture consommée par les souris normales (78%) alors que le comportement alimentaire des souris mutantes n'était pas modifié. Les auteurs se sont assurés que la prise de poids était causée par le comportement hyperphagique et non par des troubles métaboliques. Lorsque la consommation de nourriture des souris mutantes était limitée, leur poids ne différait pas de celui des souris normales ayant un accès illimité à la nourriture. Sargent et al (59) ont également testé l'effet de la m-chlorophénylpipérazine (mCPP) dans une expérience en double aveugle contrôlée par placebo conduite chez des patients non-psychiatriques modérément obèses. Après deux semaines, ils ont observé une diminution légère mais significative du poids (0,79kg vs 0,04kg, p = 0,016) chez les sujets traités par mCPP. Cette perte de poids était associée à une diminution de la sensation subjective de faim chez les sujets du groupe mCPP (p = 0,028).

#### - L'histamine (H<sub>1</sub>)

On sait depuis longtemps que les médicaments dotés de propriétés

**Tableau 4: Valeurs Ki – in vitro – récepteurs animaux sauf pour les benzamides qui font partie d'un sous-groupe distinct.**

|                      | Ac Mu   | D <sub>2</sub> | H <sub>1</sub> | 5HT <sub>2c</sub> | α <sub>1</sub> | Dose quotidienne moyenne (mg) |
|----------------------|---------|----------------|----------------|-------------------|----------------|-------------------------------|
| <b>PP importante</b> |         |                |                |                   |                |                               |
| Chlorpromazine       | 162     | 18             | 7,2            | ?                 | 0,67           | 400-600 (63)                  |
| Clozapine            | 34      | 150            | 2,1            | 13                | 23             | 300-600 (62)                  |
| Olanzapine           | 26      | 17             | 3,5            | 7,1               | 60             | 10-20 (62)                    |
| Promazine            | 178     | 99             | 4,0            | ?                 | 3,0 (63)       |                               |
| Thioridazine         | 80      | 16             | 41,6           | ?                 | 500-700 (63)   |                               |
| Amisulpiride         | -       | 2,8            | -              | ?                 | -              | 400-800 (64)                  |
| Sulpiride            | 9.920   | 31             | 9.920          | ?                 | 992            | 700-1.000 (63)                |
| <b>PP légère</b>     |         |                |                |                   |                |                               |
| Halopéridol          | 4.670   | 1,4            | 730            | > 5.000           | 19             | 8-10 (62)                     |
| Rispéridone          | > 5.000 | 3,3            | 2,6            | 63                | 2,3            | 4-6 (62)                      |
| Sertindole           | > 5.000 | 7,4            | 570            | 1,3               | 1,8            | 20-24 (62)                    |
| Ziprasidone          | > 5.000 | 9,7            | 5,3            | 13                | 12             | 80-120 (62)                   |

Dose quotidienne: pour contrôler la psychose active

antihistaminiques peuvent induire une prise de poids. En outre, des expériences animales ont montré, il y a plus de dix ans déjà, que la perfusion intracérébrale d'histamine ou même l'ingestion d'histidine réduisait la consommation de nourriture. Il a été

démonstré que de nombreux psychotropes bloquaient les récepteurs H<sub>1</sub> centraux. Mercer et al (60) ont décrit en détail le rôle important joué par les récepteurs H<sub>1</sub> dans la consommation de nourriture et ont conclu que le blocage de ces récepteurs augmentait

la consommation de nourriture chez les rats recevant une alimentation pauvre en protéines.

Dans leur étude sur l'halopéridol, la rispéridone, la clozapine, l'olanzapine et le sertindole, Wirshing et al (26) sont arrivés à la conclusion que la prise de poids était corrélée à l'affinité de liaison pour le récepteur de l'histamine et non pour le récepteur 5HT<sub>2c</sub>. Jusqu'à présent cependant, les données utilisées pour l'affinité de liaison aux récepteurs 5HT<sub>2c</sub> proviennent d'études animales; aucun récepteur 5HT<sub>2c</sub> n'a encore été isolé chez l'homme.

- L'acétylcholine/muscarine (AChM)  
Le blocage des récepteurs de l'acétylcholine peut induire indirectement une certaine prise de poids, en raison du lien possible entre la xérostomie (un des effets anticholinergiques périphériques) et la consommation de boissons riches en calories. Les patients psychiatriques, hospitalisés ou ambulants, ont habituellement facilement accès à ces boissons et ont beaucoup de temps pour les consommer (61). Si elle est facile à accepter intuitivement, cette hypothèse n'est, étonnamment, que très peu étayée par la recherche pharmacologique.

**Tableau 5: Ki – ex vivo – cellules animales (64).**

|                      | Ac Mu | D <sub>2</sub> | H <sub>1</sub> | 5HT <sub>2c</sub> | α <sub>1</sub> |
|----------------------|-------|----------------|----------------|-------------------|----------------|
| <b>PP importante</b> |       |                |                |                   |                |
| Clozapine            | 9     | 7,1            | 0,15           | 2,6               | 0,67           |
| Olanzapine           | 4,7   | 0,48           | 0,075          | 0,86              | 3,1            |
| <b>PP légère</b>     |       |                |                |                   |                |
| Halopéridol          | -     | 0,14           | > 10           | -                 | 0,41           |
| Rispéridone          | > 10  | 1,2            | 0,44           | > 10              | 1,6            |
| Sertindole           | -     | 0,78           | -              | > 10              | 0,12           |
| Ziprasidone          | -     | > 10           | > 10           | > 10              | > 10           |

> 10: Liaison maximale à la dose la plus élevée < 25% du total

**Tableau 6: Ki – in vitro – récepteurs humains clonés (64).**

|                      | D <sub>2</sub> | H <sub>1</sub> |
|----------------------|----------------|----------------|
| <b>PP importante</b> |                |                |
| Clozapine            | 150            | 0,23           |
| Olanzapine           | 21             | 0,65           |
| <b>PP légère</b>     |                |                |
| Halopéridol          | 1,8            | 790            |
| Rispéridone          | 6,2            | 27             |
| Sertindole           | 5,8            | 130            |
| Ziprasidone          | 4,2            | 15             |



### Profils neurotransmetteurs des antipsychotiques et hypothèses concernant leur lien avec la prise de poids

Dans ce chapitre, nous tenterons de savoir si l'hypothèse formulée au chapitre précédent peut être ou non mise en rapport avec les profils de certains antipsychotiques et leur tendance connue à induire une prise de poids.

La plupart des études étant effectuées sur les modèles animaux et vu la difficulté d'extrapolation mentionnée plus haut, il serait très intéressant de présenter des données – pour autant qu'elles existent – provenant d'expériences *ex vivo* ou même *in vitro* sur des récepteurs humains clonés. Toutes ces données [(récepteurs animaux – *in vitro* (Tableau 4), cellules animales – *ex vivo* (Tableau 5) et récepteurs humains clonés – *in vitro* (Tableau 6)] sont reproduites ci-dessous.

Pour ce faire, nous avons sélectionné d'une part un groupe de molécules connues pour leur capacité à induire une prise de poids: amisulpiride (Colonna, Colonna), chlorpromazine (Bernstein, Amdisen, Harris), clozapine (Wirshing, Bustillo), olanzapine (Wirshing, Tran, Ganguli), promazine (Gopaldaswamy), sulpiride (Baptista) et thioridazine (Bernstein, Harris, Allison). Nous l'avons comparé à un groupe dans lequel la tendance à la prise de poids était faible: halopéridol (Gopaldaswamy, Bernstein, Wirshing), rispéridone (Allison, Ganguli, Peuskens), ziprasidone (Allison). Nous avons ajouté le sertindole bien que, dans la littérature, le groupe auquel il appartient ne soit pas très clair: faible capacité (Allison, Wirshing) ou capacité modérée (van Kammen) à induire une prise de poids.

L'examen de ces extrêmes nous permet de formuler une série d'hypothèses.

#### - Récepteurs de l'acétylcholine - muscarine

Si nous considérons les données *in vitro* pour les récepteurs animaux (Tableau 4), nous constatons (sauf pour les benzamides sulpiride et amisulpiride, qui ont une faible affinité pour tous les récepteurs sauf les récepteurs de la dopamine) qu'il semble exister un lien entre la prise de poids et le blocage de ce récepteur: les molécules "PP importante" interagissent avec ce récepteur, les molécules "PP légère" pas. La série limitée de données concernant les cellules animales *ex vivo* (Tableau 5) confirme clairement l'hypothèse cholinergique.

Cela ne peut cependant pas être considéré comme la seule cause, comme le montre le fait que les antiparkinsoniens anticholinergiques ne soient pas considérés comme des molécules dotées d'une forte capacité à induire une prise de poids et qu'une molécule du groupe halopéridol, à laquelle ils sont souvent ajoutés, ne puisse dès lors pas être élevée au rang de produit induisant une prise de poids.

#### - Récepteurs de la dopamine D<sub>2</sub>

En ce qui concerne le récepteur D<sub>2</sub>, les données *in vitro* concernant les récepteurs animaux (Tableau 4) ne montrent à première vue aucun lien clair. C'est cependant le seul récepteur qui puisse expliquer pourquoi les benzamides induisent une prise de poids puisque c'est pratiquement la seule activité pharmacologique de ces molécules.

Vu les doses quotidiennes nécessaires pour obtenir une efficacité antipsychotique, il est clair que la sélectivité, même associée à la puissance (affinité), n'explique pas tout. Des doses élevées doivent être administrées car ces molécules franchissent difficilement la barrière hémato-encéphalique. L'effet sur le poids peut probablement s'expliquer par deux mécanismes:

- augmentation de la prolactine due au blocage périphérique de la dopamine au niveau de l'hypophyse (35, 4);
- sensation de satiété retardée suite au blocage périphérique de la dopamine au niveau de l'estomac (comme la dompéridone), avec, par voie de conséquence, une hyperphagie relative.

#### - Récepteurs de l'histamine H<sub>1</sub>

Avant d'examiner les données concernant les récepteurs animaux *in vitro* (Tableau 4), nous rappelons au lecteur qu'il est conseillé de s'attacher autant que possible aux données humaines (pour l'instant limitées aux récepteurs clonés, voir Tableau 6) en raison de leur pertinence clinique. Il peut être trompeur, voire même scientifiquement non-pertinent, d'extrapoler des données animales *in vitro* à l'expérience clinique humaine.

Si nous comparons par exemple les tableaux 4 et 6, nous constatons que la rispéridone possède une propriété pharmacologique unique, à savoir que son affinité de liaison aux récepteurs H<sub>1</sub> *in vitro* est 10 fois moindre pour les récepteurs H<sub>1</sub> humains clonés que pour les récepteurs H<sub>1</sub> des cellules animales (62).

Si nous tenons compte de cela, nous constatons une corrélation manifeste entre une affinité de liaison élevée aux récepteurs H<sub>1</sub> et une prise de poids importante. La clozapine et l'olanzapine, les antagonistes H<sub>1</sub> les plus puissants, sont, parmi les antipsychotiques de la nouvelle génération, les traitements les plus susceptibles d'induire une prise de poids.

La ziprasidone constituerait l'exception; selon les données cliniques dont nous disposons, son affinité de liaison aux récepteurs H<sub>1</sub> humains serait, à long terme, encore moins associée à une prise de poids que la rispéridone. Lorsqu'on esquisse l'affinité de liaison de la rispéridone aux récepteurs H<sub>1</sub> humains (Tableau 6), l'hypothèse H<sub>1</sub> est également clairement confirmée. Cette hypothèse semble encore plus probable lorsqu'on considère l'affinité de liaison relativement faible de la rispéridone pour les récepteurs animaux *ex vivo* (Tableau 5).

#### - Récepteurs de la sérotonine 5HT<sub>2c</sub>

Même si nous ne prenons pas le sertindole en considération, il semble n'exister aucune corrélation manifeste entre le blocage de ces récepteurs et la tendance à induire une prise de poids: la ziprasidone a la même affinité de liaison que la clozapine, avec cependant une dose quotidienne requise moindre et donc, une occupation relative moindre du récepteur.

Cette corrélation est peut-être faible mais elle peut renforcer d'autres facteurs. A cela s'ajoute le fait que la ziprasidone est le seul antipsychotique de la nouvelle génération qui inhibe le recaptage de la sérotonine.

Si nous considérons les données pour les cellules animales *ex vivo*, l'hypothèse 5HT<sub>2c</sub> ne présente plus aucune exception.

- Récepteurs adrénergiques  $\alpha_1$   
Il semble n'y avoir aucune corrélation.
- Posologie  
A l'exception de l'olanzapine, les molécules "PP importante" requièrent des doses élevées (Tableau 4), contrairement aux molécules "PP légère", à l'exception peut-être de la ziprasidone. Une hypothèse possible est que cela augmente l'influence relative des interactions au niveau des récepteurs induisant une prise de poids, par la combinaison de l'affinité de liaison pure et du nombre de molécules antagonistes disponibles (occupation relative des récepteurs in vivo).
- La molindone et la loxapine  
La molindone et la loxapine sont, selon la littérature, des médicaments qui induisent peu de prise de poids (19, 65). Bien qu'il n'existe aucune étude précise sur la liaison aux récepteurs en provenance de laboratoires comparables, les profils de liaison relative aux récepteurs (66) indiquent que la molindone ne se lie qu'aux récepteurs de la dopamine, pour lesquels elle n'a cependant qu'une faible affinité et que la loxapine ne se lie, parmi les récepteurs "suspects", qu'aux récepteurs de l'histamine pour lesquels elle a une affinité relative. Les données concernant la loxapine peuvent étayer l'hypothèse qu'une combinaison de facteurs est nécessaire.
- Conclusion  
Les traitements "PP importante" que nous avons présentés renvoient à une combinaison de facteurs qui peuvent prédisposer à la prise de poids, comme, par ordre de pertinence décroissante présumée, l'antagonisme  $H_1$ , l'antagonisme  $5HT_{2c}$ , l'activité antidopaminergique périphérique et l'activité anticholinergique indirecte associés, dans la plupart des cas, à une occupation élevée par les antagonistes, suite à l'administration de doses relativement élevées. Une analyse approfondie des tableaux d'affinité de liaison montre que l'antagonisme  $H_1$  est le candidat le plus probable pour la prise de poids.  
  
Si nous considérons tous les éléments ci-dessus, nous constatons que les molécules "PP légère" ne possèdent pas autant de ces propriétés.

#### • **Sédation/passivité**

Dans l'étude de Leadbetter et al (16) portant sur la clozapine, aucun élément n'a été découvert en faveur de l'hypothèse selon laquelle la prise de poids serait due à l'effet sédatif des antipsychotiques. Les patients qui avaient pris le plus de poids semblaient même être ceux qui présentaient une amélioration sensible du ralentissement psychomoteur. Ici aussi, on peut intuitivement accepter que plus la sédation est importante – et donc plus l'activité physique est restreinte – plus les patients ont tendance à grossir. Toutes deux peuvent être dues aux antihistaminiques  $H_1$ . D'autres études sont nécessaires pour confirmer ou infirmer ce lien.

#### • **Mécanismes métaboliques et hormonaux**

Une série de modifications métaboliques et hormonales, comme des modifications des concentrations sériques de cortisol, des concentrations de prolactine et du métabolisme du glucose, peuvent apparaître mais elles sont rarement persistantes (Bernstein, 1987). Il existe peu d'éléments soutenant l'hypothèse que la prise de poids serait provoquée par des modifications des concentrations sériques de cortisol ou du métabolisme du glucose. Les modifications du métabolisme observées sont souvent inconsistantes et se normalisent la plupart du temps lors de la poursuite du traitement (61).

### **Approches thérapeutiques**

On trouvera ci-dessous une brève présentation et une courte discussion des approches thérapeutiques qui doivent être considérées comme des conseils.

#### • **Psychoéducation**

Dans l'opinion publique, il existe deux notions qui peuvent gêner le traitement de la surcharge pondérale. D'abord, les gens sont convaincus que les personnes obèses n'ont pas réellement un problème de surcharge pondérale mais uniquement un problème pour atteindre le poids idéal proposé par la société. Par ailleurs, les profanes affirment que la surcharge pondérale est avant tout due à un manque d'autodiscipline. Cette attitude réprobatrice a un retentissement sur les conseils donnés aux patientes et sur la qualité des soins (8). C'est pour cette raison qu'il est

important que les patients et les professionnels des soins de santé mentale soient informés des risques de la surcharge pondérale, ainsi que du lien possible avec les psychotropes et des mécanismes qui en sont potentiellement responsables.

Informé des avantages d'une perte de poids est un facteur motivant important, d'autant plus qu'il n'est pas nécessaire d'atteindre un poids idéal pour constater un effet substantiel sur la santé physique et le bien-être affectif. Une perte de poids de l'ordre de 5% peut déjà suffire.

Nous devons également rester réalistes en ce qui concerne l'importance de la perte de poids qui peut être atteinte par les patients. Ce sont les 5 à 10 premiers kilos perdus qui apportent le plus grand bénéfice pour la santé (8).

#### • **Régime, conseils diététiques et activité physique**

Perdre du poids nécessite un bilan énergétique négatif. Les composantes du bilan énergétique sur lesquelles les patients peuvent intervenir sont la consommation de nourriture et l'activité physique. Un programme efficace devra tenir compte de ces deux composantes (8).

Il est crucial d'apprendre aux patients ce qu'est une alimentation saine. De cette manière, il sera possible d'éviter les idées fausses concernant les caractéristiques des différents aliments et d'acquiescer des habitudes alimentaires saines. Les patients doivent également être informés de l'effet des boissons riches en calories.

La discipline reste un élément important dans tout régime, a fortiori chez les patients chroniques. Le contrôle de l'alimentation est d'autant plus difficile qu'un nombre croissant de patients sont traités dans la communauté.

Il est très difficile de perdre du poids uniquement grâce à l'activité physique mais il a été démontré que la pratique régulière d'un sport était importante pour maintenir la perte de poids acquise (3). Il est donc crucial d'encourager l'activité physique.

Aquila et Emanuel (67) font état de résultats positifs dans la prise en charge du poids chez les patients sous antipsychotiques. Dans leur étude, les patients ont pu réduire leur surcharge pondérale et maintenir la perte de poids grâce à des conseils diététiques et une modification de leurs habitudes alimentaires.

### • Médicaments

Le traitement médicamenteux de la surcharge pondérale et de l'obésité a, probablement à juste titre, une connotation négative en raison du recours aux diurétiques et aux extraits thyroïdiens, susceptibles d'avoir des effets néfastes sur l'organisme, et aux amphétamines qui peuvent induire des psychoses et une dépendance. Il existe des produits qui stimulent l'axe dopaminergique, sérotoninergique et adrénérgique (comme la bromocriptine, l'amantadine, la cyproheptadine, la dextrofenfluramine, la sibutramine). Ils réduisent cependant l'efficacité des antipsychotiques utilisés.

Enfin, il y a l'orlistat, une substance récemment mise sur le marché, qui empêche l'absorption des graisses en inhibant la lipase gastro-intestinale et qui ne présente que peu d'effets secondaires. L'orlistat doit cependant toujours être associé à un régime hypocalorique et être pris avant chaque repas. Comme on l'a déjà dit plus haut, cela implique une discipline stricte, tant au plan du traitement qu'au plan des mesures diététiques. C'est là une cause potentielle d'échec, surtout chez les patients schizophrènes. Comme pour tous les autres produits administrés à des patients schizophrènes, l'observance thérapeutique posera probablement de gros problèmes.

### • Prescription d'antipsychotiques

Comme on l'a vu plus haut, il existe une grande différence au plan de l'importance de la prise de poids induite par les divers antipsychotiques. Il existe cependant des antipsychotiques qui permettent de contrôler efficacement les symptômes psychotiques sans induire de prise de

poids majeure (36). Une prise de poids importante n'est donc pas un mal nécessaire au succès du traitement. Chez les patients chez qui il existe un risque d'obésité ou que l'on sait préoccupés par leur poids, il faut, lors du choix du traitement, tenir compte des propriétés des antipsychotiques en matière d'induction d'une prise de poids. On évitera les antipsychotiques qui ont pour effet secondaire une prise de poids importante. Vu la faible motivation des patients schizophrènes, éviter la prise de poids est probablement l'objectif le plus réaliste; cela est préférable à attendre d'eux une perte de poids significative dans un cadre fortement structuré. Cette attitude implique, lors du choix de l'antipsychotique le plus adéquat, d'opter pour une approche prophylactique tenant compte de la nécessité de l'observance thérapeutique et des risques importants associés à une rechute éventuelle.

Dans un article publié en 1996, Pijl et Meinders (68) recommandent:

- de ne pas administrer de médicaments susceptibles d'induire une prise de poids chez les patients déjà obèses;
- de ne pas prescrire chez un même patient un médicament qui a déjà induit précédemment une prise de poids.

### • La chirurgie

La chirurgie abdominale est une procédure lourde, qui ne peut être envisagée que lorsque toutes les autres alternatives ont été épuisées, surtout chez les patients schizophrènes. Seuls les patients dont le BMI est > 35 sont candidats à une telle intervention.

### Directives

Une des tâches du clinicien est de contribuer à l'éducation de ses patients à la santé. Parce que toute une série de questions légitimes concernant la prise de poids – par exemple son effet potentiellement délétère sur la santé – ne peuvent pas uniquement être envisagées dans une perspective somatique mais doivent également l'être dans une perspective psychosociale, le clinicien doit apporter des informations claires sur le risque de prise de poids associé aux antipsychotiques et proposer une prise en charge adéquate de cet effet secondaire au cours du suivi du patient. Une manière simple et efficace de surveiller la prise de poids consiste à calculer régulièrement le BMI après avoir pesé le patient, si possible toujours au même moment de la journée.

- La prise de poids étant un effet secondaire important des antipsychotiques, on considère que le BMI est l'un des principaux paramètres à surveiller en cours de traitement.
- Sur base d'une efficacité équivalente et d'un profil général d'effets secondaires comparable, l'antipsychotique optimal est celui qui induit la prise de poids la plus faible.
- Si un patient prend du poids en cours de traitement, il faut d'abord envisager de le conseiller en matière d'alimentation et d'activité physique avant de passer à un autre antipsychotique.
- Lors de la comparaison de différents antipsychotiques, ceux qui présentent un effet antagoniste moindre pour les récepteurs histaminiques  $H_1$  ( $K_i$  la plus élevée pour l'affinité  $H_1$ ) sont ceux qui induiront probablement la prise de poids la plus faible.

## Références

- Peuskens J. Risperidone in de behandeling van patiënten met chronische schizofrenia: a multi-national, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. *Br J Psychiatry* 1995;166:712-26.
- Goff, DC, Shader, RI. Non-neurological side effects of antipsychotic agents. In: *Schizophrenia. SR Hirsh & DR Weinberger (Eds). Blackwell Science, Oxford* 1995;566-84.
- Stanton JM. Weight gain associated with neuroleptic medication: a review. *Schizophrenia Bulletin* 1995;21(3):463-72.
- Baptista T. Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management. *Acta Psychiatr Scand* 1999;100:3-16.
- Weiden P, Mackell J. Differing side effect burdens with newer antipsychotics. *ECNP, London, 21-25 september 1999*.
- Angermeyer MC, Matschinger H. Neuroleptika im Urteil der Angehörigen. *Psychiatr Prax* 1999;26:171-4.
- Bray GA. Overweight is risking fate: definition, classification, prevalence, and risks. *Annals New York Academy of Sciences* 1987;449: 14-28.
- Lean MEJ. *Clinical handbook of weight management. Martin Dunitz, 1998*.
- Gopalaswamy AK, Morgan R. Too many chronic mentally disabled patients are too fat. *Acta Psychiatr Scand* 1985;72:254-8.
- Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999;341(15):1097-105.
- Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Weight, weight change, and coronary heart disease in women. *JAMA* 1995;273(6):461-5.
- Ganguli R, Brar JS, Ayrton Z. Weight gain associated with atypical antipsychotic medications. Paper presented at the 151st Annual Meeting of the American Psychiatric Association, May 30 – June 4 1998, Toronto, ONT, Canada.
- Frankenburg FR, Zanarini MC, Kando J, Centorrino F. Clozapine and body mass change. *Biol Psychiatry* 1998;43:520-4.
- Bustillo JR, Buchanan RW, Irish D, Breier A. Differential effect of clozapine on weight: a controlled study. *Am J Psychiatry* 1996;153(6):817-9.
- Jalenques I, Tauveron I, Albusson E, et al. Weight gain as a predictor of long term clozapine efficacy. *Clin Drug Invest* 1996;12(1):16-25.
- Leadbetter R, Shutty M, Pavalonis D, et al. Clozapine-induced weight gain: prevalence in clinical relevance. *Am J Psychiatry* 1992; 49 (1):68-72.
- John JP, Chengappa KNR, Baker RW, et al. Assessment of changes in both weight and frequency of use of medications for the treatment of gastrointestinal symptoms among clozapine-treated patients. *Annals of Clin Psychiatry* 1995;7 (3):119-25.
- Williamson DF. The prevention of obesity. *N Engl J Med* 1999;341(15):1140-41.
- Stahl SM. How to appease the appetite of psychotropic drugs. *J Clin Psychiatry* 1998;59(10):500-1.
- Amdisen A. Drug produced obesity: experiences with chlorpromazine, perphenazine and clopethixol. *Danish Medical Bulletin* 1964;11:182-9.
- Harris E, Eth S (1981). Weight gain during neuroleptic treatment. *International J Nursing Studies* 1981;18:171-5.
- Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al. Anti-psychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156: 1686-96.
- Johnson DAW, Breen M. Weight changes with depot neuroleptic maintenance therapy. *Acta Psychiatr Scand* 1979;59:525-8.
- Marriot P, Pansa M, Hiep A. Depot fluphenazine maintenance treatment and associated weight changes. *Comprehensive Psychiatry* 1981;22:320-5.
- Silverstone T, Smith G, Goodall E. Prevalence of obesity in patients receiving depot antipsychotics. *British Journal of Psychiatry* 1988;153:214-7.
- Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, et al. Novel antipsychotics comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999;60(6):358-63.
- Juul Povlsen U, Noring U, Fog R, et al. Tolerability and therapeutic effect of clozapine: a retrospective investigation of 216 patients treated with clozapine for up to 12 years. *Acta Psychiatr Scand* 1985;71:176-85.
- Cohen S, Chiles J, MacNaughton A. Weight gain associated with clozapine. *Am J Psychiatry* 1990;147(7):503-4.
- Lamberti JS, Bellnier T, Schwarzkopf SB. Weight gain among schizophrenic patients treated with clozapine. *Am J Psychiatry* 1992;149 (5):689-90.
- Beasley CM, Tollefson GD, Tran PV. Safety of olanzapine. *J Clin Psychiatry* 1997;58 (suppl. 10):13-7.
- Wiebe EJ. Weight gain with clozapine treatment. *Can J Psychiatry* 1993;38(1):70.
- van Kammen DP, McEvoy JP, Targum SD, et al. A randomized, controlled, dose-ranging trial of sertindole in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 1996;124:168-75.
- Tran PV, et al. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacology* 1997;17(5):407-18.
- Kalucy RS. Drug-induced weight gain. *Drugs* 1980;19:268-78.
- Marder SR, Meibach RC. Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994;151(6):825-35.
- Baptista T, Parada M, Hernandez L. Long term administration of some antipsychotic drugs increases body weight and feeding in rats. Are D2 dopamine receptors involved? *Pharmacology Biochemistry & Behavior* 1987;27:399-405.
- Silverstone T, Elmisie J. Body weight changes during treatment with psychotropic drugs. *Gardiner-Caldwell Communications, 1995*.
- Cheskin LJ, Bartlett SJ, Zayas R, et al. Prescription medications: a modifiable contributor to obesity. *Southern Medical J* 1999;92(9):898-904.
- Michelson D, Amsterdam JD, Quitkin FM, Reimherr FW, Rosenbaum JF, et al. Changes in weight during a 1-year trial of fluoxetine. *Am J Psychiatry* 1999;156(8):1170-6.
- Ziedonis DM, George TP. Schizophrenia and nicotine use: report of a pilot smoking cessation program and review of neurobiological and clinical issues. *Schizophrenia Bulletin* 1997;23(2):247-53.
- Dalack GW, Healy DJ, Meador-Woodruff JH. Nicotine dependence in schizophrenia: clinical phenomena and laboratory findings. *Am J Psychiatry* 1998;155(11):1490-501.
- Miyata G, Meguid MM, Fetissov SO, et al. Nicotine's effect on hypothalamic neurotransmitters en appetite regulation. *Surgery* 1999;126:255-63.
- Goldman MB. A rational approach to disorders of water balance in psychiatric patients. *Hosp Community Psychiatry* 1991;42(5):488-94.
- Conley RR, Mahmoud R & the Risperidone Study Group. Risperidone versus olanzapine in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. Paper presented at the US Psychiatric and Mental Health Congress, November 11-14, 1999, Atlanta, GA.
- De Hert M. *Suicide bij jonge schizofrene patiënten. Leuven University Press, 1995*.
- Kisling, W (Ed.). *Guidelines for neuroleptic relapse prevention in schizophrenia. Springer-Verlag, 1989*.
- Fleischhacker WW. The clinical implications of weight gain in schizophrenia: preliminary results from the Innsbruck Drug Monitoring Programme. In: *Weight gain – a growing problem in schizophrenia management. Paper presented at the XI world congress of psychiatry, Hamburg, Germany, 6-11 August 1999, 10*.
- Bray GA. Health hazards of obesity. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1996;25(4):907-19.
- Stafford M, Hemingway H, Marmot M. Current obesity, steady weight change and weight fluctuation as predictors of physical functioning in middle aged office workers: the Whitehall II study. *Int J Obesity* 1998;22:23-31.
- Lean MEJ, Han TS, Seidell JC. Impairment of health and quality of life in people with large waist circumference. *The Lancet* 1998;351:853-6.
- Brady KT. Weight gain associated with psychotropic drugs. *Southern Medical Journal* 1989;82 (5):611-7.
- Parada MA, Hernandez L, Hoebel BG. Sulpiride injections in the lateral hypothalamus induce feeding and drinking in rats. *Pharmacology Biochemistry & Behavior* 1988;30:917-23.
- Parada MA, Hernandez L, Degoma E. Serotonin may play a role in the anorexia induced by amphetamine injections into the lateral hypothalamus. *Brain Research* 1992;577:218-25.
- Leysen JE, Janssen PMF, Heylen L, et al. Receptor interactions of new antipsychotics: relation to pharmacodynamic and clinical effects. *Int J Psychiatry in Clin Practice* 1998;2 (suppl 1):S3-S17.
- Leibowitz SF. Hypothalamic neurotransmitters in relation to normal and disturbed eating patterns. *Annals New York Academy of Sciences* 1987;499:137-43.
- Zorn S (1999). Potential pharmacological mechanisms for weight gain with antipsychotics drugs. In: *Weight gain – a growing problem in schizophrenia management, p. 6*.
- Greenman Y, Tordjman K, Stern N. Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels. *Clin Endocrinology* 1998;48:547-53.
- Bernstein JG. Psychotropic drug induced weight gain: mechanisms and management. *Clin Neuropsychopharmacol* 1988;11( suppl 1):S194-S206.
- Tecott LH, Sun LM, Akana S, et al. Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT2c serotonin receptors. *Nature* 1995;374:542-6.
- Sargent PA, Sharpley AL, Williams C, et al. 5-HT2C receptor activation decreases appetite and body weight in obese subjects. *Psychopharmacology* 1997;133:309-12.
- Mercer LP, Kelley DS, Humphries LL, Dunn JD. Manipulation of central nervous system histamine or histaminergic receptors (H1) affects food intake in rats. *J Nutr* 1994;124 (7):1029-36.
- Bernstein JG. Induction of obesity by psychotropic drugs. *Annals New York Academy of Sciences* 1987;499:203-15.
- Schotte A, Janssen PFM, Gommeren W, et al. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology* 1996;124:57-73.
- Wielink PS, Leysen JE. Farmacologische keuzecriteria voor neuroleptica. *TGO Tijdschrift voor geneesmiddelenonderzoek* 1983;8 (8):1984-96.
- Scatton B, Claustre Y, Cudennec A, et al. Amisulpiride: from animal pharmacology to therapeutic action. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12(suppl 2):S29-S36.
- Doss FW. The effect of antipsychotic drugs on body weight: a retrospective review. *J Clin Psychiatry Monogr* 1979;40:528-30.
- Leysen JE, et al. *Psychopharmacology 1993*.
- Aquila R, Emanuel M. Weight gain and antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 1999;60(5):336.
- Pijl H, Meinders AE. Bodyweight changes as an adverse effect of drug. *Treatment: mechanisms and management. Drug safety* 1996;14(5):329-42.
- Baptista T, Contreras Q, Teneud L, et al. Mechanism of the neuroleptic-induced obesity in female rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1998;22:187-98.
- Tuomisto L. Regulation of feeding behavior, with special reference to histamine. *J Physiol Pharmacol* 1994;45 (4):469-77.