

Les perturbations métaboliques liées à la prise d'antipsychotiques de seconde génération : revue de littérature et prise en charge

Joëlle Flamand-Villeneuve

Résumé

Objectifs : Discuter des perturbations métaboliques, dépendantes et indépendantes du gain pondéral, liées aux antipsychotiques atypiques de deuxième génération et de leur prise en charge.

Sources des données : Une revue de la littérature scientifique a été effectuée par la consultation de Pubmed. Des études cliniques et des méta-analyses relatives aux effets métaboliques des divers antipsychotiques atypiques et publiées de 1997 à 2009 ont été retenues.

Analyses des données : En plus de causer des gains de poids importants (olanzapine = clozapine > quétiapine = risperidone > ziprasidone = aripiprazole), les antipsychotiques atypiques sont associés au développement de résistance à l'insuline, et donc ultimement du diabète de type 2, ainsi qu'à la présence de dyslipidémie. Ces perturbations métaboliques sont principalement dues au développement d'un excès de gras autour des viscères abdominaux. Cependant, certains individus n'ayant pas eu de gain de poids ont tout de même développé une résistance à l'insuline ou une dyslipidémie, ce qui incite à penser que les antipsychotiques ont une action directe sur le métabolisme du glucose et des lipides. Diverses hormones peptidiques, dont la leptine, seraient impliquées dans le développement de tels problèmes. On recommande d'exercer un suivi étroit des différents paramètres biologiques (poids, tension artérielle, glycémie à jeun, bilan lipidique, etc.) des patients sous antipsychotiques atypiques de même qu'une prise en charge rapide du développement de complications métaboliques.

Conclusion : Malgré le fait que les antipsychotiques atypiques constituent un arsenal thérapeutique intéressant, leur profil métabolique n'est pas négligeable et doit être considéré lors de l'introduction d'un tel traitement.

Mots clés : antipsychotiques, gain de poids, diabète, dyslipidémie, leptine

Introduction

Les incidences de diabète et d'obésité ne cessent de croître au sein de la population nord-américaine. Les conséquences liées à ces augmentations sont accablantes,

autant en raison de l'atteinte à la qualité de vie des personnes concernées que de la hausse incessante des coûts du système de santé. Ce problème représente un véritable défi pour les professionnels de la santé, notamment les pharmaciens, en raison des difficultés de prévention et de prise en charge qu'ils engendrent. Les patients schizophrènes constituent une population particulièrement à risque à cet égard. En effet, les problèmes cardiovasculaires sont la première cause de mortalité des patients atteints de schizophrénie¹. Au sein de cette population, la prévalence d'obésité et de diabète de type 2 est 1,5 à 2 fois plus élevée que dans la population générale, et l'espérance de vie est de 20 à 30 ans plus courte^{2,3}. Dans l'étude CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*), qui regroupait 1460 patients schizophrènes, près de 52 % des femmes et 31 % des hommes étaient atteints du syndrome métabolique, défini par la présence d'au moins trois des caractéristiques suivantes : indice de masse corporelle (IMC) > 30 kg/m²; obésité abdominale (tour de taille > 102 cm chez homme, > 88 cm chez la femme); triglycérides > 1,7 mmol/L; abaissement de la lipoprotéine de haute densité (HDL) (< 1,04 mmol/L chez l'homme, < 1,29 mmol/L chez la femme); hypertension (> 130/85 mmHg); glycémie à jeun > 6,1 mmol/L⁴. L'hypothèse voulant que les patients atteints de schizophrénie soient génétiquement plus exposés au risque de développer une intolérance au glucose, une résistance à l'insuline ou une augmentation du gras viscéral, de même que l'existence de certains facteurs de risque cardiovasculaire liés à la schizophrénie, tels que le tabagisme, la prise régulière d'alcool, la mauvaise alimentation ou la diminution de l'activité physique, contribuent sans aucun doute à augmenter la prévalence de complications métaboliques et de mortalité cardiovasculaire au sein de cette population⁵⁻⁸.

À tous ces problèmes s'ajoute la prise d'antipsychotiques atypiques (APA), maintenant reconnue pour causer des perturbations métaboliques considérables chez les patients qui en utilisent⁹. Le gain de poids, qui serait principalement dû à l'inhibition des récepteurs histaminiques H₁, est l'un des effets secondaires liés à cette médication les plus décrits dans la littérature médicale¹⁰⁻¹³. Plus de 50 % des patients recevant des antipsychotiques de deuxième génération présentent un gain de poids⁸. Cet effet apparaît dès les premières semaines suivant le début du traitement et se maintient à long terme. On rapporte

Joëlle Flamand-Villeneuve, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne clinicienne à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (Hôpital Laval)

des gains pondéraux variant entre 1 kg et 10 kg avec les diverses molécules, ce qui constitue une variation de poids non négligeable^{14,15}. Bien qu'ils aient moins fait l'objet d'études dans les dernières années, les antipsychotiques typiques (APT), particulièrement les molécules sédatives, comme la fluphénazine et la chlorpromazine, causent également une augmentation de poids chez la majorité des patients qui en consomment¹⁶.

En plus de causer des gains pondéraux substantiels, la clozapine et l'olanzapine sont associées au développement de résistance à l'insuline, au diabète de type 2 et à la présence de dyslipidémie, plus particulièrement d'hypertriglycéridémie^{2,8,17-19}. Ces perturbations métaboliques seraient principalement dues à une accumulation de gras autour des viscères abdominaux. Cependant, certains individus n'ayant pas eu de gain de poids ont tout de même développé une résistance à l'insuline ou une dyslipidémie, ce qui laisse penser que les antipsychotiques auraient une action directe sur le métabolisme du glucose et des lipides en agissant, entre autres, sur les cellules beta du pancréas et sur le foie pour moduler l'action de l'insuline^{8,18}. Les autres antipsychotiques atypiques peuvent également causer de tels problèmes, mais à un degré et à une fréquence moindres. Étant donné l'utilisation grandissante des APA dans diverses pathologies (schizophrénie, dépression bipolaire, insomnie, etc.), il est nécessaire de développer une meilleure compréhension des types de dysfonctions métaboliques induites par les APA afin de faciliter et d'accélérer la détection de ces désordres, de même que leur prise en charge.

Cet article a comme objet une revue de littérature médicale décrivant les perturbations métaboliques, dépendantes et indépendantes du gain pondéral, liées aux antipsychotiques atypiques de deuxième génération ainsi que leur prise en charge. Notons que l'amisulpride et le sertindole, deux antipsychotiques de seconde génération com-

mercialisés en Europe, ne seront pas couverts par le présent article.

Revue du sujet traité

Le gain pondéral associé à la prise d'APA est, à ce jour, la principale cause expliquant les perturbations métaboliques liées à cette médication. Diverses voies métaboliques seraient impliquées dans le développement de ce phénomène. En premier lieu, l'augmentation de la sédation, la diminution de l'activité physique et l'augmentation de l'appétit liées à la prise de neuroleptiques seraient causées par le blocage des récepteurs histaminiques H₁ au niveau central²⁰. Ce blocage serait proportionnel à l'affinité des diverses molécules pour les récepteurs H₁ et constituerait le principal mécanisme expliquant la prise de poids^{13,19,21}. La majorité des auteurs s'entendent pour dire que la clozapine, suivie de près par l'olanzapine, serait l'agent causant les plus importants gains pondéraux, ceux-ci pouvant atteindre 10 kg en un an^{10,13,22}. La quétiapine et la rispéridone causeraient des gains d'environ 3 kg en un an, et la ziprasidone, la molécule la moins dommageable à ce chapitre, causerait un gain d'environ 1 kg en un an^{10,13,22}. L'aripiprazole, commercialisé au Canada depuis l'été 2009 et aux États-Unis depuis 2002, semble lui aussi causer un gain pondéral d'environ 1 kg en un an. Cependant, ces données ne reposent que sur une seule étude, et comme pour la ziprasidone, peu d'informations sont disponibles quant à l'innocuité à long terme de cette molécule²³. De son côté, la palipéridone, commercialisée au Canada et aux États-Unis depuis 2007 seulement, semble avoir un profil métabolique semblable à la rispéridone, sa molécule mère²⁴. Très peu de données sont cependant disponibles au sujet de cet antipsychotique récemment mis sur le marché. En ce qui concerne les antipsychotiques typiques, l'augmentation de poids passerait de 3 kg en 40 mois avec la thioridazine et la chlorpromazine, à environ 1 kg en 40 mois avec la fluphénazine et

Tableau I : Profil métabolique des antipsychotiques^{2, 9, 12-13, 15, 21}

Molécule	APT/APA	Changement de poids	Incidence de diabète	Détérioration du profil lipidique (↑TG et ↑HDL)
Thioridazine	APT	↑ 3 kg en 40 mois	—	—
Chlorpromazine		(++)		
Fluphénazine	APT	↑ 0,5 à 1 kg en 40 mois	—	—
Halopéridol		(+)		
Olanzapine	APA	↑ 6 à 10 kg en 12 mois	++	++
Clozapine		(+++)		
Rispéridone	APA	↑ 2 à 3 kg en 12 mois	+/-	+/-
Quétiapine		(++)		
Ziprasidone	APA	↑± 1 kg en 12 mois	—	—
Aripiprazole		(+/-)		

+/- : Résultats divergents; — : effet minimal ou nul; APA : antipsychotique atypique; APT : antipsychotique typique; TG : triglycérides; HDL : lipoprotéines de haute densité

l'halopéridol (tableau I)¹⁴. Le gain pondéral lié à la prise d'antipsychotiques serait particulièrement important lors de la première année de traitement, pour ensuite atteindre un plateau²⁵. La race non caucasienne, la présence d'un IMC de base inférieur à 25 kg/m² et l'évolution clinique favorable seraient des facteurs prédictifs d'une prise de poids liée à l'introduction d'un antipsychotique²⁶.

D'autres récepteurs du système nerveux central seraient également impliqués dans la prise de poids, cette fois-ci plus spécifiquement liée aux antipsychotiques de deuxième génération. Le blocage des récepteurs sérotoninergiques 5HT_{2A} et 5HT_{2C} de l'hypothalamus contribuerait à modifier l'action de la sérotonine sur l'appétit et à augmenter ainsi l'apport alimentaire des patients^{21,27}. Le blocage combiné des récepteurs 5HT_{2C} et des récepteurs H₁ serait fortement associé au gain pondéral et expliquerait pourquoi des molécules telles que l'olanzapine et la clozapine qui se lient à ces deux récepteurs, induisent un gain de poids supérieur à celui induit par les antipsychotiques typiques, tel la chlorpromazine, qui possède une forte affinité pour les récepteurs H₁ mais peu d'affinité pour les récepteurs 5HT_{2C}⁵. Par ailleurs, l'affinité des antipsychotiques pour les récepteurs adrénergiques alpha-1 permettrait de prédire l'importance du gain de poids²⁸. Cependant, cet effet serait minime lorsqu'on le compare à l'influence de l'affinité des molécules pour les récepteurs histaminiques H₁²⁸. Le tableau II présente l'affinité des antipsychotiques de seconde génération pour les divers récepteurs impliqués dans le contrôle de la maladie (récepteurs dopaminergiques, entre autres) et dans le gain de poids lié à la prise de ces médicaments (récepteurs H₁, 5HT_{2A}, 5HT_{2C} et alpha-1).

Perturbations métaboliques dépendantes du gain de poids

Perturbations du métabolisme du glucose

L'altération du métabolisme du glucose, c'est-à-dire le développement d'une résistance à l'insuline, d'une into-

lérance au glucose et ultimement du diabète, constitue l'un des phénomènes découlant du gain pondéral lié aux APA les plus étudiés à ce jour³⁰. Selon la Food and Drug Administration (FDA) Medwatch Database, qui compile depuis 1993 les rapports d'effets secondaires liés à la prise de médicaments aux États-Unis, la majorité des nouveaux cas de diabète liés à la clozapine, à l'olanzapine, à la rispéridone et à la quétiapine surviennent dans les six premiers mois de traitement et sont associés, dans environ 75 % des cas, à une prise de poids significative. De plus, le développement du diabète touche, dans 50 % des cas, des patients sans antécédents familiaux de diabète²¹. Dans la majorité des cas, une diminution de la dose ou un arrêt de la médication sont liés à une amélioration ou à une disparition complète du problème^{2,22,31}. La phase 2 de l'étude CATIE, qui s'est échelonnée sur environ 16 semaines, a permis de mettre en lumière une augmentation marquée de l'hémoglobine glyquée, surtout en présence d'olanzapine (+ 0,97 %), mais également de quétiapine, de rispéridone et de ziprasidone (+ 0,61 %, + 0,49 % et + 0,46 %, respectivement)³². Il est à noter que la clozapine n'était pas incluse dans cette étude. Par ailleurs, plusieurs cas d'acidocétose métabolique ainsi que quelques cas d'épisodes hyperglycémiques mortels ont également été rapportés en présence de ces agents, la majorité d'entre eux étant associée à la clozapine et la minorité, à la quétiapine^{22,31,32}. La ziprasidone semble de son côté rarement impliquée dans le développement du diabète (tableau I)³⁴. Selon les divers rapports de cas et les études rétrospectives parus à ce jour, le développement du diabète serait directement lié à l'importance du gain de poids et varierait donc selon les molécules utilisées^{18,19}. L'augmentation du gras autour des viscères abdominaux, telle que rapportée avec la prise d'APA, serait directement liée à la résistance à l'insuline^{18,19}. De façon plus précise, l'importance de l'adiposité abdominale serait inversement proportionnelle à la sensibilité à l'insuline, et ce, parfois indépendamment de l'augmentation de l'IMC¹⁹. Une augmentation du gras viscéral entraînerait une diminution du transport du glucose dans les

Tableau II : Affinité des antipsychotiques pour les divers récepteurs (adapté de la référence 26)

Récepteur	APT		APA				
	Halopéridol	Olanzapine	Clozapine	Rispéridone	Quétiapine	Ziprasidone	Aripiprazole
D1	+	++	++	+	+	+	+
D2	+++	++	+	+++	+	+++	+++
D3	+++	++	+	+++	+	+++	+++
D4	+++	++	++	+++	-	++	++
5-HT1A	-	-	+	+	+	+++	+++
5-HT2A	++	+++	++	+++	+	+++	+++
5-HT2C	-	++	++	++	-	++	++
α1	+++	++	+++	+++	+++	+++	++
H1	+	+++	+++	++	++	++	++
M1	-	+++	+++	-	+	-	-

- : absence d'affinité (KD > 1000 nM); + : faible affinité (KD > 100 nM); ++ : affinité moyenne (KD > 10 nM); +++ : forte affinité (KD < 10 nM)
 KD : constante de dissociation, APA : antipsychotique atypique, APT : antipsychotique typique

muscles squelettiques, une augmentation de la gluconéogenèse et, à plus long terme, une augmentation de la sécrétion d'insuline^{8,18,19,21}. Cet état hyperinsulinémique serait lié au développement d'hypertension, de rétention hydro-sodée, de dyslipidémie et d'un état prothrombotique et pro-inflammatoire^{8,19}. Tous ces facteurs contribueraient à augmenter le risque cardiovasculaire de façon significative, entre autres par le développement possible d'un syndrome métabolique²¹.

Perturbations du métabolisme des lipides

Bien qu'il existe moins de documents y faisant référence, la prise de poids induite par les APA entraînerait également des perturbations du métabolisme des lipides. L'étude de Koro et coll. a démontré, en comparaison avec un placebo, une multiplication par cinq du risque de dyslipidémie en présence d'olanzapine et une augmentation de trois fois ce risque en présence d'APT ($p < 0,001$)³⁵. La rispéridone n'entraînait, quant à elle, aucune augmentation significative du nombre de cas de dyslipidémie. L'augmentation des triglycérides et la diminution des HDL seraient les changements lipidiques les plus précoces et les plus importants liés à la prise d'antipsychotiques¹⁷. Dans l'étude de Birkenaes et coll., qui comparait 160 patients atteints de maladie mentale et recevant une médication (clozapine/olanzapine ou autres antipsychotiques) depuis en moyenne 5 à 12 mois, à 82 patients, également malades mais ne recevant aucun traitement, les concentrations de triglycérides étaient significativement plus élevées dans le groupe clozapine/olanzapine ($1,6 \pm 1,2$ mmol/L) que dans le groupe sans traitement ($1,1 \pm 0,6$ mmol) ($p = 0,001$)¹⁷. Les taux de HDL étaient quant à eux plus bas dans le groupe olanzapine/clozapine ($1,25 \pm 0,39$ mmol/L) que dans le groupe autres antipsychotiques (rispéridone, quétiapine, ziprasidone surtout, et quelques APT) ($1,39 \pm 0,42$ mmol/L) ($p < 0,03$) et que dans le groupe sans traitement ($1,53 \pm 0,43$ mmol/L) ($p < 0,001$). Ces mêmes taux étaient également plus bas dans le groupe autres antipsychotiques que dans le groupe sans traitement ($p < 0,02$). Aucune différence n'a été notée entre les groupes quant à l'augmentation des taux de cholestérol total et de LDL. L'étude CATIE, comparant l'innocuité de la rispéridone, de l'olanzapine, de la quétiapine, de la ziprasidone et de la perphénazine, regroupait des patients âgés entre 18 et 65 ans atteints de schizophrénie et en mesure de recevoir une médication par voie orale³⁶. Mille quatre cent soixante (1460) patients étaient répartis au hasard dans l'un des groupes de traitement pour une durée de 18 mois. La phase I de l'étude a démontré que le plus grand risque de dyslipidémie était associé à l'olanzapine, avec une augmentation des triglycérides de $0,45 \pm 0,10$ mmol/L et du cholestérol total de $0,23 \pm 0,05$ mmol/L, ce qui constitue un changement non négligeable du profil lipidique après seulement un an et demi de traitement. La ziprasidone a été la seule molécule associée à une amélioration, ou du moins à un changement minimal, de

ces mêmes variables. Pour la phase II de l'étude, les patients étaient aléatoirement répartis dans des groupes de traitement différents de la phase I. Au terme d'une moyenne de 16 semaines de traitement, les patients sous olanzapine ont vu leur concentration de cholestérol total significativement augmenter de 0,45 mmol/L ainsi que celle de leurs triglycérides de 1,06 mmol/L ($p < 0,001$), tandis que les patients sous ziprasidone et sous rispéridone ont vu la diminution à la fois de leur cholestérol total ($- 0,28$ mmol/L et $- 0,08$ mmol/L, respectivement [$p < 0,001$]), et de leurs triglycérides ($- 0,04$ mmol/L et $- 0,06$ mmol/L, respectivement [$p < 0,001$])³². Ces résultats correspondent aux données parues dans les lignes directrices du Consensus sur les antipsychotiques, l'obésité et le diabète, qui présentent la clozapine et l'olanzapine comme les molécules causant le plus de dyslipidémies². La ziprasidone et l'aripiprazole sont, quant à elles, classifiées comme ayant un effet neutre sur le profil lipidique des patients². Les données concernant la rispéridone et la quétiapine sont assez divergentes et ne permettent pas de statuer quant à leur effet sur le profil lipidique (tableau I).

Perturbations liées à l'augmentation de la leptine

La leptine, une hormone protéique produite par les cellules adipeuses blanches, est également impliquée dans le gain de poids lié aux APA³⁷⁻⁴¹. Les taux sériques de cette molécule sont normalement proportionnels à la quantité de tissus adipeux et augmentent donc avec la prise de poids. La leptine agit principalement par une liaison à des récepteurs de l'hypothalamus lui permettant d'inhiber les effets stimulants de certaines hormones impliquées dans le contrôle de l'appétit³⁸. Son action s'étend également en périphérie, puisqu'elle contrôle les activités métaboliques de divers tissus, tels le foie, le pancréas et le muscle squelettique, en augmentant l'oxydation des acides gras et la sensibilité à l'insuline³⁸. En quantité normale dans l'organisme, la leptine possède un effet bénéfique sur le contrôle du poids et l'homéostasie de l'énergie. Cependant, lorsqu'elle est présente dans le sang en quantité trop élevée, ses propriétés semblent s'inverser. Des études fonctionnelles ont permis de démontrer qu'une perfusion menant à des concentrations élevées de leptine endogène était liée à l'altération de plusieurs paramètres, tels le métabolisme du glucose, l'action de l'insuline, la tension artérielle, la fonction endothéliale et le bilan lipidique⁴¹. De plus, le fait que les patients obèses aient des taux de leptine continuellement élevés et qu'ils développent malgré tout des perturbations métaboliques permet de supposer qu'il y a développement de «résistance à la leptine»⁴². La prise de poids induite par les APA pourrait mener plus précocement au développement d'un tel problème. Une méta-analyse, regroupant près de 40 études, confirme l'association entre l'utilisation d'APA et l'augmentation des concentrations de la leptine³⁸. Cette relation serait principalement observée en présence d'agents reconnus

pour causer des perturbations métaboliques importantes, tels que l'olanzapine et la clozapine. Les agents causant un gain pondéral modéré, tels que la rispéridone et la quétiapine, n'induiraient que des changements modestes dans les taux de leptine circulants.

Perturbations métaboliques indépendantes du gain de poids

Perturbations liées au métabolisme du glucose

L'augmentation de poids causée par les APA semble expliquer la majorité des perturbations métaboliques liées à ces molécules. Toutefois, des études récentes viennent brouiller cette relation de cause à effet, puisqu'on a démontré que certains APA causeraient des changements métaboliques, indépendamment du gain de poids^{17,28,43-47}. En ce qui concerne le métabolisme du glucose, trois études présentent des résultats clés quant à cette nouvelle proposition. D'abord, l'étude de Newcomer et coll. comparait 48 patients schizophrènes traités avec des doses stables de clozapine, d'olanzapine, de rispéridone ou d'APT depuis au moins trois mois à 31 individus sains jumelés pour l'IMC et l'âge, selon leurs tests de tolérance au glucose (0, 15, 45, 75 minutes), leur taux de glucose plasmatique et leur degré de résistance à l'insuline⁴³. Une interaction significative entre la durée du traitement antipsychotique et le taux de glucose plasmatique a été observée ($p < 0,001$). Les taux de glucose plasmatiques étaient significativement plus élevés en présence de clozapine, aux temps 0 et 75 minutes, et d'olanzapine, comparativement aux APT et au groupe témoin ($p = 0,05$ et $0,06$). Les taux de glucose sanguins rapportés chez les patients traités avec la rispéridone étaient significativement plus élevés que ceux du groupe témoin, mais comparables à ceux obtenus avec les autres APT. La résistance à l'insuline était légèrement supérieure chez les sujets traités avec l'olanzapine et la clozapine comparativement aux sujets du groupe témoin, mais cette différence n'était pas statistiquement significative. Les résultats de cette étude sont intéressants, puisqu'ils évaluent l'effet des antipsychotiques indépendamment du poids. Cependant, le nombre restreint de patients inclus dans l'étude ainsi que l'impossibilité de distinguer l'effet des APA de celui de la maladie elle-même sur le métabolisme du glucose constituent des limites importantes de l'étude.

La deuxième étude publiée sur le sujet est celle d'Henderson et coll., qui a effectué des tests de tolérance au glucose auprès de 36 patients non obèses et jumelés selon l'IMC, traités depuis au moins 30 mois avec la clozapine, l'olanzapine ou la rispéridone, pour déterminer la variabilité de certains paramètres, tels les taux de glucose et d'insuline à jeun, la sensibilité et la résistance à l'insuline et la réponse de l'insuline au glucose⁴⁴. On a décelé une augmentation significative du taux d'insuline à jeun, de la résistance à l'insuline et du taux de leptine

entre les groupes clozapine et olanzapine, comparative-ment au groupe rispéridone ($p < 0,03$). Aucune différence n'a cependant été observée entre ces deux mêmes groupes quant à la sécrétion de l'insuline en réponse au glucose, aux taux de cortisol et d'hormone de croissance et au profil lipidique. Certaines limites, telles l'absence de répartition aléatoire et l'exclusion des patients obèses, sont cependant à prendre en considération dans l'interprétation des résultats. Le fait que l'indice d'adiposité sous-capillaire et que le ratio taille/hanche n'aient pas été comparables entre les trois groupes de traitement, les résultats les plus élevés étant observés avec la clozapine et les moins élevés avec la rispéridone, soulève un doute quant à l'absence d'un effet confondant du poids dans les résultats.

La dernière étude révisée, réalisée sur des rats et analysant l'effet direct des APA sur le métabolisme du glucose, est celle d'Houseknecht et coll.⁴⁵. Celle-ci évaluait, à l'aide de la technique de l'état hyperinsulinémique/euglycémique (perfusion d'une dose constante d'insuline, soit 3 mU/kg/min, et d'une dose variable de glucose permettant le maintien d'un état euglycémique), l'effet de quatre APA, soit l'olanzapine, la clozapine, la rispéridone et la ziprasidone, sur la sensibilité à l'insuline, la production hépatique de glucose et l'utilisation périphérique du glucose chez des rats. Les résultats ont démontré une diminution de la sensibilité à l'insuline proportionnelle à la dose reçue après une dose unique de clozapine et d'olanzapine ($p < 0,001$), tandis qu'aucun effet significatif n'a été noté avec la rispéridone et la ziprasidone. Après cinq jours de traitement, un maintien de la résistance à l'insuline a été observé seulement en présence de clozapine (dose de 10 mg/kg/jour). Finalement, des essais avec traceurs radioactifs ont permis de déterminer qu'une seule dose de clozapine ou d'olanzapine entraînait une inhibition de la rétroaction de la production du glucose au foie par l'insuline, ce qui démontre l'existence d'une relation de cause à effet entre la diminution de la sensibilité à l'insuline et l'utilisation de telles molécules. Le fait que l'étude ait été réalisée sur des rats et que les doses utilisées étaient en général plus élevées que celles utilisées en clinique rend les résultats difficilement transposables aux humains. Les résultats démontrent tout de même un effet direct des APA sur le métabolisme du glucose et ouvrent la voie à de nouvelles recherches sur le sujet.

Diverses hypothèses ont été proposées pour tenter d'expliquer cette altération du métabolisme du glucose. Certains auteurs mentionnent que les APA inhiberaient les transporteurs du glucose situés dans le tissu périphérique⁴⁶. D'autres laissent plutôt entendre que la clozapine et l'olanzapine, qui sont tous deux de puissants antagonistes muscariniques non sélectifs, pourraient empêcher l'action suppressive de l'insuline sur la production hépatique de glucose par l'inhibition de la voie muscarinique⁴⁷. Finalement, les APA causeraient, selon l'avis de certains, une diminution de la réponse des cellules beta du pan-

Tableau III : Hormones protéiques influencées par la prise d'antipsychotiques^{20, 33-37}

Hormone protéique	Source	Mécanisme d'action	Effet des APA
Leptine	Cellules adipeuses blanches (Normalement proportionnelle à la quantité de tissus adipeux)	<ul style="list-style-type: none"> - En quantité normale dans l'organisme : - ↓ effets stimulants de certaines hormones qui ↑ l'appétit - ↑ oxydation des acides gras - ↑ sensibilité à l'insuline - En quantité anormalement ↑ dans l'organisme *: - ↓ métabolisme du glucose - ↓ l'action de l'insuline - ↑ tension artérielle - Altération de la fonction endothéliale - Altération du bilan lipidique 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ action de la leptine ↑ leptine circulante
Ghréline	Estomac et duodénum avant les repas (Normalement inversement proportionnelle à la quantité de tissus adipeux)	<ul style="list-style-type: none"> - ↑ appétit - Permet la régulation à long terme du poids en ↑ la déposition du gras - ↑ apport nutritionnel 	?
Adiponectine	Adipocytes (Normalement inversement proportionnelle au poids et à la concentration d'insuline circulante)	<ul style="list-style-type: none"> - ↑ la sensibilité à l'insuline - Facilite le métabolisme des lipides et des hydrates de carbone 	?

*Selon des études fonctionnelles et une étude sur les rats et les souris
APA : antipsychotique atypique

créas au développement de résistance à l'insuline, ce qui pourrait aggraver la situation à plus long terme²⁸. L'existence d'un effet direct des APA sur l'hypothalamus serait également possible⁴⁵.

Perturbations liées au métabolisme des lipides

Le métabolisme des lipides pourrait également être une cible directe des APA. C'est du moins ce que laisse entendre l'étude de Birkenaes et coll., qui mesure la prévalence de syndrome métabolique, d'obésité, d'hyperglycémie, d'hypertension et de dyslipidémie chez 242 patients souffrant d'une maladie mentale et traités avec l'olanzapine ou la clozapine, avec d'autres antipsychotiques (quétiapine, rispéridone et ziprasidone surtout, et APT) ou ne recevant aucune médication¹⁷. Des concentrations de triglycérides supérieures (1,64 IC95 % 1,41 à 1,86 mmol/L) et de HDL inférieures (1,27 IC95 % 1,18 à 1,36 mmol/L) ont été observées dans les groupes clozapine et olanzapine comparativement au groupe témoin (1,15 IC95 % 0,92 à 1,38 mmol/L et 1,51 IC95 % 1,42 à 1,61 mmol/L), et ce, même après ajustement pour le poids ($p = 0,003$ et $p < 0,001$, respectivement). Les auteurs de l'étude concluent que l'olanzapine et la clozapine induisent le développement de dyslipidémies indépendamment du gain de poids. Le fait que le groupe témoin ait été constitué de patients atteints d'une maladie mentale est intéressant, puisqu'il permet de supprimer l'effet confondant de la maladie elle-même. D'autres études sont cependant nécessaires afin de conclure quant à l'effet réel des APA sur le profil lipidique.

L'hypothèse de la leptine

Plusieurs publications récentes discutent de l'effet possible des APA sur le métabolisme de certaines hormones protéiques et des conséquences de cette modification sur les diverses voies métaboliques (tableau III). L'hypothèse de la leptine est probablement la plus décrite à ce jour³⁷⁻⁴⁰. Étant donné que les APA possèdent un potentiel inhibiteur de ces récepteurs, ils entraîneraient une diminution de l'activité de la leptine et causeraient, notamment, un gain de poids par la diminution de l'effet anorexigène de la leptine ainsi qu'une altération du métabolisme du glucose et des lipides^{21,37}. Il est également possible que les APA entraînent une augmentation de la leptine circulante par l'inhibition de sa rétroaction négative au niveau central. Ainsi, l'augmentation de la leptine associée aux APA serait directement causée par les molécules elles-mêmes et non par le gain pondéral lié à leur utilisation. Certaines études ont démontré que l'augmentation rapide des concentrations de leptine n'était pas tout à fait superposable à l'augmentation de poids observée à la suite de l'introduction d'un APA^{48,50,51}. Par ailleurs, Franks et coll. ont observé que la leptine était associée à l'aggravation du syndrome métabolique, et plus particulièrement au gain pondéral, à la résistance à l'insuline et au développement d'intolérance au glucose, indépendamment du poids, chez 748 patients non atteints de maladie mentale⁴¹. Malgré toutes ces observations, aucune étude n'a cependant pu démontrer que les APA entraînaient, indépendamment du gain de poids, une augmentation des concentrations de leptine. Des recherches supplémentaires sont nécessaires afin de statuer sur cette question.

Les hypothèses portant sur la ghréline et l'adiponectine

La ghréline est une hormone orexigène sécrétée principalement par l'estomac et par le duodénum avant les repas, entraînant une augmentation de l'appétit. Elle contribue également à la régulation à long terme du poids en favorisant, par la promotion du neuropeptide Y, l'accumulation du gras et l'augmentation des apports nutritionnels³⁸. De façon générale, la ghréline est inversement proportionnelle à la quantité de tissus adipeux. Bien que son rôle dans le développement de l'obésité liée à la mauvaise alimentation soit bien établi⁵², sa place exacte dans les rouages du gain pondéral associé aux APA n'est pas parfaitement définie. L'adiponectine est, quant à elle, une hormone produite par les adipocytes³⁸. Son taux circulant est inversement proportionnel au poids et aux concentrations d'insuline. Elle permettrait, entre autres, d'augmenter la sensibilité à l'insuline et de faciliter le métabolisme des lipides et des hydrates de carbone^{38,40}. Comme pour la ghréline, l'effet des APA sur l'adiponectine reste mal connu, et les données des diverses études ayant évalué cette question sont encore conflictuelles³⁸.

Suivi clinique des perturbations métaboliques

La prise de poids liée aux APA est un problème fréquent, dont les conséquences sur la santé cardiovasculaire et sur le bien-être global des patients ne sont pas négligeables. Le gain pondéral est une cause fréquente d'abandon de traitement, qui est à son tour souvent lié à une rechute clinique : dans l'étude CATIE, environ 10 % des patients ont cessé leur médication pour cette seule raison³⁶. Il est donc essentiel de prendre en considération les effets à court et à long terme du développement de complications métaboliques associées à la prise d'APA et d'évaluer les risques et les bénéfices d'un tel traitement sur la santé globale du patient, surtout chez les individus ayant un IMC de base supérieur à 25 kg/m². Si on penche pour l'introduction d'un APA, la mise en place d'un suivi étroit et d'un contrôle efficace des divers facteurs de risque est nécessaire dès la mise en place du

traitement. Les divers effets métaboliques possibles doivent être exposés au patient dans le but de promouvoir l'adoption d'habitudes de vie saines et équilibrées. Il est conseillé de vérifier l'état de santé du patient (antécédents familiaux, poids et taille, tour de taille, tension artérielle, glucose à jeun et bilan lipidique) avant d'entreprendre un traitement avec un antipsychotique et d'instaurer un traitement adéquat si un problème est décelé². Le pharmacien joue un rôle clé dans le suivi de ces patients, qu'il les rencontre en clinique externe ou lors d'hospitalisations, puisque son analyse du profil pharmacologique le place en première ligne pour détecter la présence de perturbations métaboliques associées à la prise d'antipsychotiques, telles la hausse des glycémies ou la prise de poids. Les patients devraient bénéficier d'un suivi assidu au cours de la première année suivant le début du traitement pour la surveillance de l'apparition de changements métaboliques (tableau IV). Si de tels changements sont observés, la mise en place d'activités physiques simples (marche, tâches ménagères, jardinage, etc.) ainsi que l'instauration d'un régime alimentaire faible en calories sont à favoriser puisqu'ils permettent l'atteinte d'une perte de poids substantielle. La combinaison de ces deux mesures à une thérapie comportementale serait tout particulièrement efficace et entraînerait une perte de poids d'environ 8 à 10 % après six mois⁴⁹. La prise en charge des patients à l'aide d'un programme d'exercices plus intensif est également une option intéressante qui permet de suivre de près l'évolution physiologique des patients. Cependant, ces mesures sont difficiles à instaurer chez certains patients parfois incapables de structurer suffisamment leur vie pour y intégrer de tels changements³⁰. Les tensions artérielles, de même que les cibles glycémiques et lipidiques visées, sont les mêmes que pour un individu sans maladie psychiatrique, et le choix du traitement pharmacologique à instaurer pour traiter ces pathologies se fait selon les mêmes algorithmes^{2,53,54}. Par ailleurs, si, malgré la mise en place de mesures non pharmacologiques, on observe à n'importe quel moment après le début du traitement un gain de poids de plus de 5 %, on devrait envisager un changement d'agent². Si cela n'est pas possible ou que la nouvelle molécule entraîne les mêmes problèmes méta-

Tableau IV : Recommandations pour le suivi des patients sous APA²

Paramètre	Base	4 sem.	8 sem.	12 sem.	Trimestriel	Annuel	Tous les 5 ans
Historique personnel et familial	X					X	
Poids (IMC)	X	X	X	X	X		
Tour de taille	X					X	
Tension artérielle	X			X		X	
Glycémie à jeun	X			X		X	
Profil lipidique à jeun	X			X			X

Sem. : semaine, IMC : indice de masse corporelle

boliques, il faudrait entreprendre un traitement médical. Diverses options thérapeutiques existent pour tenter de limiter le gain pondéral associé aux APA.

L'orlistat a d'abord été considéré comme un médicament de choix dans le traitement du gain pondéral causé par les APA, puisqu'il ne possède pas d'action sur le système nerveux central et ne risque donc pas d'interférer avec les molécules utilisées en psychiatrie. Son action amaigrissante est liée à son inhibition de la lipase, ce qui entraîne une diminution d'environ 30 % de l'absorption des gras par l'intestin⁵⁵. Trois rapports de cas positifs, d'une durée de trois à 12 mois, décrivent respectivement des pertes de poids de 3,3 kg, de $2,03 \pm 5,2$ kg/m² et de 6 % du poids initial⁵⁶⁻⁵⁸. Un autre rapport de cas présente une perte de poids de 13 kg chez un patient après 14 mois de traitement⁵⁹. L'orlistat est cependant peu prisé par les psychiatres étant donné ses effets secondaires contraignants, telles les flatulences et l'incontinence fécale, qui limitent son utilisation chez les patients psychiatriques d'emblée souvent peu fidèles à leur médication³⁰.

L'amantadine est surtout connue pour ses propriétés antivirales et antiparkinsoniennes. Plus récemment, son effet antagoniste sur les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et son action stimulante de la voie dopaminergique ont été reconnus comme étant bénéfiques dans le traitement de la prise de poids liée aux APA. Une série de cas regroupant 12 patients traités avec l'amantadine (doses de 100 à 300 mg/jour) décrit une stabilisation du poids chez 11 d'entre eux et une perte moyenne de 3,5 kg après une moyenne de 21 semaines de traitement⁶⁰. Une autre étude, regroupant 43 patients ayant pris en moyenne 15 kg à la suite d'un traitement avec l'olanzapine d'une durée moyenne de 17 mois, rapporte une perte d'environ 2,2 kg après 12 semaines de traitement⁶¹. Par ailleurs, une étude à double insu et comparative, avec placebo, a démontré que l'amantadine, lorsqu'elle était combinée à l'olanzapine, permettait de diminuer les concentrations de leptine circulante, comparativement à l'olanzapine seule⁶². Cette molécule s'avère donc intéressante, et bien que des interactions pharmacodynamiques avec les antipsychotiques pouvant parfois mener à l'exacerbation des symptômes psychotiques ont déjà été rapportés dans la littérature, aucune détérioration clinique n'a été rapportée dans les rapports de cas et les études cliniques présentées ci-dessus⁶⁰⁻⁶².

La sibutramine est un agent anorexigène qui exerce son action par inhibition de la noradrénaline, de la sérotonine et de la dopamine⁶³. Malgré son efficacité assez bien établie dans le traitement de l'obésité primaire, les données probantes appuyant son utilisation chez les patients psychiatriques présentant un surplus de poids à la suite d'un traitement avec APA sont plutôt faibles⁶⁴⁻⁶⁷. De plus, étant donné son action sur plusieurs neurotransmetteurs, son utilisation peut être associée à un déséquilibre psychiatrique des patients qui en reçoivent³⁰. La

prise concomitante d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et de sibutramine serait également à éviter, ce qui limite son utilisation chez les patients atteints d'une maladie mentale nécessitant un tel traitement⁴⁹.

Plusieurs études à répartition aléatoire et comparatives, avec placebo, ont été réalisées dans les dernières années pour évaluer l'effet de la metformine sur la prise de poids des patients traités avec des APA⁶⁷⁻⁷¹. Cette molécule possède un potentiel intéressant, puisqu'elle permet d'améliorer le métabolisme des lipides et du glucose par son action sur la sensibilité à l'insuline, en plus d'augmenter la sensibilité à la leptine⁷². Les résultats des différentes études effectuées à ce jour sont cependant mitigés; parmi les cinq études publiées entre 2006 et 2008, seulement trois démontrent des résultats positifs⁶⁸⁻⁷⁰. La première d'entre elles comportait 80 patients atteints de schizophrénie ou de troubles schizo-affectifs et âgés de 46 ans en moyenne⁶⁸. Les patients (n = 80), recevant 5 à 20 mg d'olanzapine par jour depuis au moins quatre mois consécutifs, étaient répartis aléatoirement dans le groupe metformine (850 à 2550 mg par jour) ou dans le groupe placebo, pour une durée de 12 semaines. L'IMC, le poids total et le tour de taille, l'hémoglobine glyquée, le taux d'insuline, la résistance à l'insuline, le taux de lipides et le taux de leptine étaient mesurés au départ ainsi qu'au bout des 12 semaines de traitement. Les patients traités avec de la metformine ont perdu en moyenne $1,4 \pm 3,2$ kg (p = 0,01), et leur taux de leptine a eu tendance à diminuer (p = 0,09), tandis que le groupe ayant reçu le placebo a maintenu un poids stable (p = 0,7). La résistance à l'insuline a augmenté de façon significative dans le groupe placebo et est restée constante dans le groupe metformine (p = 0,8). Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes quant aux autres variables étudiées.

Les deux autres études affichant des résultats positifs ont été réalisées en Chine. La première regroupait 128 patients âgés de 18 à 45 ans et traités pour un premier épisode de schizophrénie⁶⁹. Ils étaient inclus dans l'étude s'ils avaient vu leur poids initial augmenter de plus de 10 % au cours de la première année suivant le début de la prise d'un APA (olanzapine, rispéridone, clozapine ou sulpiride [non disponible au Canada]). Les patients étaient répartis au hasard dans quatre groupes : metformine seule (n = 30), placebo seul (n = 29), modifications du style de vie additionnées à la prise de metformine (MSV + M) (n = 30) ou modifications du style de vie additionnées à la prise de placebo (MSV + P) (n = 29). Les doses de metformine étaient titrées 250 mg une fois par jour jusqu'à 250 mg trois fois par jour. Une diminution significative du poids, de l'IMC et du tour de taille a été observée dans les groupes metformine seule et MSV + M au terme des 12 semaines de traitement. Lorsque ces valeurs ont été comparées aux valeurs de base, les patients du groupe metformine seule avaient perdu 3,2 kg, soit 4,9 % de leur poids de base, et

ceux du groupe MSV + M avaient perdu une moyenne de 4,7 kg, soit 7,3 % de leur poids initial. Les résultats du groupe MSV + M étaient significativement supérieurs à ceux du groupe metformine seule quant à la perte de poids ($p = 0,02$), ainsi qu'à la diminution de l'IMC ($p = 0,01$) et du tour de taille ($p = 0,03$), tandis que les résultats du groupe metformine seule étaient supérieurs à ceux du groupe MSV + P quant à ces mêmes paramètres ($p = 0,004$, $p = 0,0006$ et $p < 0,001$, respectivement). Le fait que l'étude ait été réalisée en Chine, que les doses de metformine et d'APA utilisées ne soient pas comparables à celles recommandées en Amérique du Nord, que les patients n'avaient reçu leur diagnostic que peu avant le début de l'étude et qu'ils aient été jeunes et moins obèses limite considérablement la validité externe de cette étude.

La deuxième étude, réalisée par le même groupe d'investigateurs, comptait 40 patients âgés entre 18 et 50 ans⁷⁰. Par répartition aléatoire, 20 patients ont été assignés au groupe olanzapine 15 mg par jour et metformine 250 mg trois fois par jour, et 20 patients au groupe olanzapine et placebo, pour une durée totale de 12 semaines. Bien que les deux groupes de traitement aient présenté une augmentation de poids tout au long du traitement, la metformine a permis de limiter cette prise de poids à $1,5 \pm 2,72$ kg, versus $2,26 \pm 1,12$ kg dans le groupe placebo ($p < 0,05$). Aucune différence n'a cependant été observée entre les deux groupes quant à l'augmentation de l'IMC et du ratio taille/hanches. Il est intéressant de noter que les taux d'insuline et la résistance à l'insuline ont augmenté de façon significative dans le groupe placebo, mais qu'aucun changement n'a été noté dans le groupe metformine. La validité externe de cette étude reste encore une fois problématique, et sa faible durée ne permet pas de savoir si l'effet bénéfique observé avec la metformine se maintient à long terme.

Le topiramate, d'abord utilisé comme antiépileptique, a vu son utilisation s'étendre au traitement du trouble bipolaire, de la migraine, des douleurs neuropathiques et maintenant du surplus de poids. Son action anorexigène serait apparemment liée à son inhibition glutaminergique⁷³. Huit rapports de cas faisant état de résultats positifs et portant sur l'association du topiramate à une thérapie antipsychotique chez des patients adultes schizophrènes ont été publiés à ce jour⁷⁴⁻⁸¹. Les doses de topiramate utilisées variaient entre 75 à 350 mg/jour. Après deux à 12 mois de traitement, les pertes de poids observées oscillaient entre 2,5 et 33 kg, et le traitement était bien toléré par la majorité des patients. Par ailleurs, deux études à répartition aléatoire avec comparaison à un placebo^{82,83}, d'une durée de 10 et 12 semaines, rapportent également des pertes de poids significatives avec des doses de 200 à 250 mg par jour de topiramate ($- 5,35 \pm 4,35$ kg et $- 5,6$ IC95 % - 8,5 à - 30,0 kg, respectivement). L'utilisation de cette molécule pour le contrôle du gain de poids associé à la prise d'APA semble donc très prometteuse. Divers effets secondaires cognitifs, tels le ralentis-

sement psychomoteur, la sédation, la somnolence, la fatigue, les problèmes de mémoire et les paresthésies, assez souvent rapportés dans les essais cliniques faits à ce jour, limitent cependant son administration à certains patients davantage sensibles à ce type d'effets indésirables⁷⁴⁻⁸³. Une augmentation graduelle des doses et un suivi étroit devraient être privilégiés lors de l'instauration d'un tel traitement.

Bien que certaines données isolées existent quant à l'utilisation de la fluoxétine, de la fluvoxamine, de la bétahistine et des antagonistes histaminiques de type II pour le traitement du gain pondéral associé aux APA, l'utilisation de ces agents n'est pas recommandée pour le moment. D'autres molécules plus récentes, tels la zonisamide, le bupropion et les antagonistes sélectifs des récepteurs cannabinoïdes de type I, doivent être évaluées dans le cadre de futures études cliniques pour l'obtention d'informations supplémentaires quant à leur efficacité et à leur innocuité dans cette indication précise. En résumé, l'agent pharmacologique idéal servant à contrôler la prise de poids reste à découvrir : en plus d'être souvent très mal tolérée par les patients aucune des molécules étudiées ne possède d'indication officielle dans le traitement du gain de poids lié à la prise d'antipsychotiques.

Conclusion

Somme toute, bien que les avancées thérapeutiques liées à l'avènement des APA sur le marché ne soient pas négligeables, les effets de ces agents sur la santé cardiovasculaire des centaines d'individus qui en utilisent représentent un enjeu important dans le domaine de la santé. Les rouages exacts du développement des problèmes métaboliques liés aux APA ne sont pas encore complètement élucidés. La prise de poids semble être, de prime abord, l'un des principaux facteurs impliqués dans ce phénomène. De plus en plus de données laissent cependant croire à une action directe des APA sur le métabolisme du glucose et des lipides, ce qui ouvre la voie au développement de nouvelles molécules visant davantage le contrôle de ces voies métaboliques. Le suivi étroit des patients ayant nouvellement entrepris un traitement avec un APA et la mise en place de traitements adéquats pour contrôler les divers facteurs de risque s'il y a lieu (diabète, dyslipidémie, etc.) sont essentiels pour assurer le succès de la thérapie. Si ces mesures ne sont pas suffisantes pour contrôler adéquatement le risque cardiovasculaire qui menace le patient ou si le gain de poids dépasse 5 % du poids initial et que la situation clinique le permet, on devrait envisager le changement pour un agent psychotrope de la même classe mais causant un gain de poids moindre. L'emploi de molécules entraînant une perte pondérale ou du moins un contrôle de la prise de poids peut être pris en considération pour certains individus, bien que l'efficacité et l'innocuité de ces divers médicaments limitent parfois leur utilisation.

Remerciements

L'auteure désire remercier Pierre-Yves Gagnon, pharmacien à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (Hôpital Laval), pour l'aide précieuse qu'il a apportée à la rédaction de ce manuscrit.

Pour toute correspondance :

Joëlle Flamand-Villeneuve
Département de pharmacie
Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec
2725, chemin Ste-Foy
Québec (Québec) G1V 4G5
Téléphone : 418 656-4590
Télécopieur : 418 656-4656
Courriel : joelle.flamand-villeneuve@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. Brown S. Excess mortality of schizophrenia: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997;171:502-8.
2. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity. *Diabetes Care* 2004;27:596-601.
3. Bushe C, Holt R. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl.* 2004;47:67-71.
4. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L et coll. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES. *Schizophr Res* 2005;80:19-32.
5. Stahl SM, Mignon L, Meyer JM. Which comes first; atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:171-79.
6. Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:284-9.
7. American Diabetes Association. Diabetes facts and figures. [en ligne] : www.diabetes.org/ada/facts.asp. (site visité le 1er septembre 2009).
8. Newcomer JW. Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: a review of recent evidence. *J Clin Psychiatry* 2007;68(Suppl 1):20-7.
9. Ahmed M, Hussain I, O'Brien SM, Dineen B, Griffin D, McDonald C. Prevalence and associations of the metabolic syndrome among patients prescribed clozapine. *Ir J Med Sci* 2008;177:205-10.
10. Sheehan AH. Weight gain. Dans : Tisdale JE, Miller DA, rédacteurs. *Drug-Induced Diseases: Prevention Detection and Management*. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2006. p.409-19.
11. Vanina Y, Podolskaya A, Sedky K, Shahab H, Siddiqui A, Munshi F et coll. Body weight changes associated with psychopharmacology. *Psychiatr Serv* 2002;53:842-7.
12. Goudie AJ, Cooper GD, Halford JCG. Antipsychotic-induced weight gain. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:478-87.
13. Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdag J et coll. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999;60:358-63.
14. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC et coll. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686-96.
15. Newcomer JW, Haupt DW. The metabolic effects of antipsychotic medications. *Can J Psychiatry* 2006;51:480-91.
16. Blin O, Micallef J. Antipsychotic-associated weight gain and clinical outcome parameters. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl. 7):11-21.
17. Birkenaes AB, Birkeland KI, Engh JA, Faerden A, Jonsdottir H, Ringen PA et coll. Dyslipidemia independent of body mass in antipsychotic-treated patients under real-life conditions. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:132-7.
18. Haupt DW. Differential metabolic effects of antipsychotic treatments. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16(Suppl. 3):149-55.
19. Newcomer JW. Antipsychotic medications: Metabolic and cardiovascular risk. *J Clin Psych* 2007;68(Suppl. 4):8-13.
20. Goudie AJ, Halford JC, Dovey TM, Cooper GD, Neill JC. H-1 histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:519-26.
21. Newcomer JW. Abnormalities in glucose metabolism associated with atypical antipsychotics drugs. *J Clin Psychiatry* 2004;65(Suppl. 18):36-46.
22. Koller E, Schneider B, Bennett K, Dubitsky G. Clozapine-associated diabetes. *Am J Med* 2001;111:716-23.
23. Gentile S. Contributing factors to weight gain during long-term treatment with second-generation antipsychotics. A systematic appraisal and clinical implications. *Obes Rev* 2009;10:527-42.
24. Janssen-Ortho. Monographie de la palipéridone (Invega). Toronto, Ontario. Septembre 2007.
25. Miller LJ. Management of atypical antipsychotic drug-induced weight gain: focus on metformin. *Pharmacotherapy* 2009;29:725-35.
26. Basson BR, Kinon BJ, Taylor CC, Szymanski KA, Gilmore JA, Tollefson GD. Factors influencing acute weight change in patients with schizophrenia treated with olanzapine, haloperidone, or risperidone. *J Clin Psychiatry* 2001;62:231-4.
27. Sargent PA, Sharpley AL, Williams C, Goodall EM, Cowen PJ. 5HT2C receptor activation decreases appetite and body weight in obese subject. *Psychopharmacology* 1997;133:309-12.
28. Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, Renock SM, Steinberg S, Ernsberger P et coll. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:519-26.
29. National Institute of Mental Health's Psychoactive Drug Screening Program. Site du PDSP, [en ligne]. <http://pdsp.med.unc.edu/> (site visité le 13 décembre 2009).
30. Baptista T, ElFakih Y, Uzcátegui E, Sandia I, Tálamo E, Araujo de Baptista E et coll. Pharmacological management of atypical antipsychotic-induced weight gain. *CNS drugs* 2008;22:477-95.
31. Koller EA, Doraiswamy PM. Olanzapine-associated diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2002;22:841-52.
32. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Rosenheck RA et coll. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of previous atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2006;163:611-22.
33. Koller EA, Cross JT, Doraiswamy PM, Schneider BS. Risperidone-associated diabetes mellitus: a pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy* 2003;23:735-44.
34. Stimmel GL, Gutierrez MA, Lee V. Ziprasidone : an atypical antipsychotic drug for the treatment of schizophrenia. *Clin Ther* 2002;24:21-37.
35. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss S, Magder LS, Kreyenbuhl J et coll. An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:1021-26.
36. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO et coll. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-23.
37. Popovic V, Doknic M, Maric N, Pekic S, Damjanovic A, Miljic D et coll. Changes in neuroendocrine and metabolic hormones induced by atypical antipsychotics in normal-weight patients with schizophrenia. *Neuroendocrinology* 2007;85:249-56.
38. Jin H, Meyer JM, Mudaliar S, Jeste DV. Impact of atypical antipsychotic therapy on leptin, ghrelin, and adiponectin. *Schizophrenia research* 2008;100:70-85.
39. Kim BJ, Sohn JW, Park CS, Hahn GH, Koo J, Noh YD et coll. Body weight and plasma levels of ghrelin and leptin during treatment with olanzapine. *J Korean Med Sci* 2008;23:685-90.
40. Hosojima H, Togo T, Odawara T, Hasegawa K, Miura S, Kato Y et coll. Early effects of olanzapine on serum levels of ghrelin, adiponectin and leptin in patients with schizophrenia. *J Psychopharmacology* 2006;20:75-9.
41. Franks PW, Brage S, Luan J, Ekelund U, Rahman M, Farooqi IS et coll. Leptin predicts a worsening of the features of the metabolic syndrome independently of obesity. *Obes rev* 2005;13:1476-84.
42. Friedman JM. The function of leptin in nutrition, weight, and physiology. *Nutr Rev* 2002;60(10 pt 2): 1-14; discussion 68-84, 85-7.
43. Newcomer JW, Haupt DW, Fucetola R, Melson AK, Schweiger JA, Cooper BP et coll. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:337-45.
44. Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM, Borba CP, Evins E, Hayden D et coll. Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic agents. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:19-28.
45. Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM, Borba CP, Evins E, Hayden D et coll. Acute effects of atypical antipsychotics on whole-body insulin resistance in rats: implications for adverse metabolic effects. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:289-97.
46. Dwyer DS, Donohoe D. Induction of hyperglycemia in mice with atypical antipsychotics drugs that inhibit glucose uptake. *Pharm Biochem Behav* 2003;75:255-60.
47. Vatamaniuk MZ, Horyn OV, Vatamaniuk OK, Doliba NM. Acetylcholine affects rat liver metabolism via type 3 muscarinic receptors in hepatocytes. *Life Sci* 2003;72:1871-82.
48. Brömel T, Blum WF, Ziegler A, Schulz E, Bender M, Fleischhaker C et coll. Serum leptin levels increase rapidly after initiation of clozapine therapy. *Mol Psychiatry* 1998;3:76-80.
49. Birt J. Management of weight gain associated with antipsychotics. *Ann Clin Psych* 2003;15:49-58.
50. Monteleone P, Fabrazzo M, Tortorella A, La Pia S, Maj M. Pronounced early increase in circulating leptin predicts a lower weight gain during clozapine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:424-6.
51. Theisen FM, Gebhardt S, Brömel T, Otto B, Heldwein W, Heinzel-Gutenbrunner et coll. A prospective study of serum ghrelin levels in patients treated with clozapine. *J Neural Transm* 2005;112:1411-6.
52. Zigman JM, Nakano Y, Coppari R, Balthasar N, Marcus JN, Lee CE et coll. Mice lacking ghrelin receptors resist the development of diet-induced obesity. *J Clin Invest* 2005;115:3564-72.
53. Genest J, McPherson R, Frohlich J, Anderson T, Campbell N, Carpentier A et coll. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations. *Can J Cardiol* 2009;25:567-79.

54. Canadian Diabetes Association. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes* 2008;32:1-201.
55. Roche Pharmaceuticals Inc. Xenical (orlistat): [en ligne]. www.rocheusa.com/products/xenical/pi.pdf. (site visité le 24 août 2009).
56. Anghelescu I, Klawe C, Benkert O. Orlistat in the treatment of psychopharmacologically induced weight gain. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:716-7.
57. Carpenter LL, Schecter JM, Sinischalchi J, Leon Z, Price LH. A case series describing orlistat use in patients on psychotropic medications. *Med Health R I* 2004;87:375-7.
58. Pavlovic ZM. Orlistat in the treatment of clozapine-induced hyperglycemia and weight gain. *Eur Psychiatry* 2005;20:520.
59. Dinan TG, Tobin A. Orlistat in the management of antipsychotic-induced weight gain: two case reports. *J Serotonin Res* 2001;7:14-5.
60. Floris M, Lejeune J, Deberdt W. Effect of amantadine on weight gain during olanzapine treatment [case report]. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11:181-2.
61. Baruch R, Poulin M, Thakur A, Karagianis J, Raskin J. Amantadine induces weight loss in patients treated with olanzapine. *Schizophr Res* 2002;53(3 Suppl. 1):159.
62. Graham KA, Gu H, Lieberman JA, Harp JB, Perkin DO. Double-blind, placebo-controlled investigation of amantadine for weight loss in subjects who gained weight with olanzapine. *Am J Psychiatry* 2005;162:1744-6.
63. Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR et coll. Meta-analysis: pharmacological treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005;142:532-46.
64. Henderson DC, Copeland PM, Daley TB, Borba CP, Cather C, Nguyen DD et coll. A double-blind, placebo-controlled trial of sibutramine for olanzapine-associated weight gain. *Am J Psychiatry* 2005;162:954-62.
65. Henderson DC, Fan X, Copeland PM, Borba CP, Daley TB, Nguyen DD et coll. A double-blind, placebo-controlled trial of sibutramine for clozapine-associated weight gain. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115:101-5.
66. Faulkner G, Cohn T, Remington G. Interventions to reduce weight gain in schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD005148.
67. Baptista T, Uzcátegui E, Rangel N, El Fakih Y, Galeazzi T, Beaulieu S et coll. Metformin plus sibutramine for olanzapine-associated weight gain and metabolic dysfunction in schizophrenia: a 12-week double-blind, placebo-controlled pilot study. *Psychiatry Res* 2008;159(1-2):250-3.
68. Baptista T, Rangel N, Fernández V, Carrizo E, El Fakih Y, Uzcátegui E et coll. Metformin as an adjunctive treatment to control body weight and metabolic dysfunction during olanzapine administration: a multicentric, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2007;93:99-108.
69. Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain. *JAMA* 2008;299:185-93.
70. Wu RR, Zhao JP, Guo XF, He YQ, Fang MS, Guo WB et coll. Metformin addition attenuates olanzapine-induced weight gain in drug-naive first-episode schizophrenia patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2008;165:352-8.
71. Baptista T, Martínez J, Lacruz A, Rangel N, Beaulieu S, Serrano A et coll. Metformin for prevention of weight gain and insulin resistance with olanzapine: a double-blind placebo-controlled trial. *Can J Psychiatry* 2006;51:192-6.
72. Baptista T, Sandia I, Lacruz A, Rangel N, de Mendoza S, Beaulieu S et coll. Insulin counter-regulatory factors, fibrinogen and c-reactive protein during olanzapine administration: effects of the antidiabetic metformin. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:69-76.
73. Baptista T, Araujo de Baptista E, NMK Ng Ying Kin, et coll. Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry* 2002;35:205-19.
74. Lessig MC, Shapira NA, Murphy TK. Topiramate for reversing atypical antipsychotic weight gain. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:1364.
75. Levy E, Margolese HC, Chouinard G. Topiramate produced weight loss following olanzapine-induced weight gain in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002;63:1045.
76. Lin YH, Liu CY, Hsiao MC. Management of atypical antipsychotic-induced weight gain in schizophrenic patients with topiramate. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005;59:613-5.
77. Vieta E, Sánchez-Moreno J, Goikolea JM, Colom F, Martínez-Arán A, Benabarre A et coll. Effects on weight and outcome of long-term olanzapine-topiramate combination treatment in bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:374-8.
78. Gordon A, Price LH. Mood stabilization and weight loss with topiramate. *Am J Psychiatry* 1999;156:968-9.
79. Dursun SM, Devarajan S. Clozapine weight gain, plus topiramate weight loss. *Can J Psychiatry* 2000;45:198.
80. Chengappa KN, Levine J, Rathore D, Parepally H, Atzert R. Long-term effects of topiramate on bipolar mood instability, weight change and glycemic control: A case series. *Eur Psychiatry* 2001;16:186-90.
81. Littrell KH, Petty RG, Hilligoss NM, Peabody CD, Johnson CG. Weight loss with topiramate. *Ann Pharmacother* 2001;35:1141-2.
82. Ko YM, Joe SH, Kim SH. Topiramate as an adjunctive treatment with atypical antipsychotics in schizophrenic patients experiencing weight gain. *Clin Neuropharmacol* 2005;28:169-75.
83. Nickel MK, Nickel C, Muehlbacher M, Leiberich PK, Kaplan P, Lahmann C et coll. Influence of topiramate on olanzapine-related adiposity in women: a random, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:211-7.

Abstract

Purpose: To discuss the metabolic side effects of second generation atypical antipsychotics, whether dependent or independent of weight gain. Their management will also be discussed.

Data sources: A review of the scientific literature was done using Pubmed. Selected were clinical studies and meta-analyses that were published in 1997–2009 pertaining to the metabolic side effects of various atypical antipsychotics.

Data analysis: In addition to causing significant weight gain (olanzapine = clozapine > quétiapine = risperidone > ziprasidone = aripiprazole), atypical antipsychotics are associated with insulin resistance and thus ultimately with type 2 diabetes and with dyslipidemia. These metabolic disturbances are mainly due to the presence of excess fat surrounding the abdominal viscera. However, some people, having experienced no weight gain, have developed insulin resistance or dyslipidemia, which suggests that antipsychotics have a direct action on lipid and glucose metabolism. Various peptide hormones such as leptin may be implicated in the development of such problems. We recommend strict monitoring of biological parameters (weight, blood pressure, fasting blood glucose, lipid panel, etc.) of patients treated with atypical antipsychotics. Rapid management of metabolic complications is indicated.

Conclusion: Despite the fact that atypical antipsychotics constitute an interesting therapeutic option, their metabolic profile cannot be ignored and must be considered upon treatment initiation.

Key words: *antipsychotics, weight gain, diabetes, dyslipidemia, leptin*