

# Psychotropes et poids

Dr LOÏCK LOCATELLI<sup>a</sup> et Pr ALAIN GOLAY<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2018; 14: 605-9

**Les psychotropes peuvent faire prendre du poids et induire un syndrome métabolique réduisant ainsi la qualité de vie et l'espérance de vie des patients. La prise de poids est également responsable d'une mauvaise adhésion aux traitements et donc de rechutes des maladies psychiques. Cette prise de poids et le syndrome métabolique sont insuffisamment traités pour les patients obèses souffrant de troubles psychiques. Des recommandations existent.**

## Psychotropic drugs and weight

*Psychotropic drugs can induce weight gain and a metabolic syndrome, reducing the quality of life and the life expectancy of patients. Weight gain is also responsible for poor adherence to treatment and therefore relapses of mental illness. This weight gain and the metabolic syndrome are insufficiently treated for obese patients with mental disorders. Recommendations exist.*

## INTRODUCTION

Le surpoids et l'obésité sont devenus des épidémies mondiales et les patients souffrant de troubles psychiatriques sont à plus haut risque que la population générale.<sup>1</sup> Le surpoids et l'obésité peuvent entraîner un syndrome métabolique impactant la qualité de vie et l'espérance de vie. L'obésité est également un risque pour d'autres maladies comme des troubles respiratoires, ostéoarticulaires ou néoplasiques.<sup>2</sup> En plus des complications somatiques, le surpoids et l'obésité peuvent provoquer des souffrances en lien avec l'image corporelle, affaiblir la confiance en soi et diminuer les interactions sociales.<sup>2</sup> Dans les maladies psychiatriques, les psychotropes sont souvent pointés du doigt pour leur impact sur la prise de poids pouvant mener à l'obésité. Ces molécules peuvent également agir de façon moins visible sur d'autres composantes du syndrome métabolique comme l'intolérance au glucose, le diabète et la dyslipidémie.<sup>3</sup> Les patients souffrant de troubles psychiatriques graves ont une espérance de vie plus limitée que la population générale et des études ont montré qu'ils ne recevaient pas toujours les soins adéquats, notamment en ce qui concerne la prise de poids et le syndrome métabolique.<sup>3,4</sup> Il est donc important que les recommandations de prévention cardiovasculaire lors de la prescription de psychotrope soient respectées.

## LIEN ENTRE MALADIES MENTALES ET POIDS

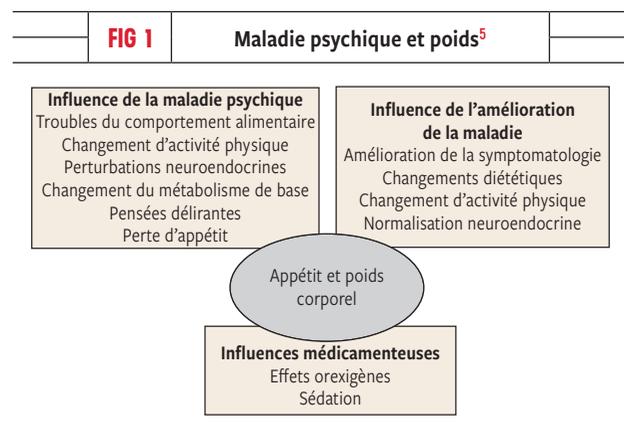
Des fluctuations pondérales se retrouvent fréquemment dans les maladies mentales. Leurs étiologies sont multiples, com-

prenant à la fois des prédispositions génétiques, des facteurs de stress développementaux et environnementaux, l'hygiène de vie et les médicaments psychotropes.<sup>4</sup> Une maladie mentale peut induire des fluctuations pondérales par son impact sur l'hygiène de vie (figure 1).<sup>5</sup> L'exemple emblématique de la maladie psychique induisant une perte de poids est l'anorexie mentale. Une perte de poids moins importante liée à un appétit diminué se retrouve chez plus de 50% des patients souffrant de dépression mélancolique.<sup>6</sup> Des manifestations psychotiques telles qu'un délire paranoïaque d'empoisonnement peuvent également entraîner une perte de poids. Une amélioration de ces symptômes conduit à une reprise pondérale généralement perçue comme cliniquement positive par le soignant mais pas par le patient.<sup>6</sup>

A l'opposé et de façon plus fréquente, d'autres symptômes de maladies psychiatriques peuvent induire une prise de poids, comme par exemple un appétit augmenté et l'attrait pour une nourriture riche en sucre et graisses dans la dépression atypique.<sup>6</sup> D'autres symptômes, tels qu'une perte de l'élan vital ou certaines manifestations psychotiques, peuvent également entraîner une prise de poids. L'amélioration de ces symptômes peut consécutivement amener à une perte de poids.

## LIENS ENTRE PSYCHOTROPES ET POIDS

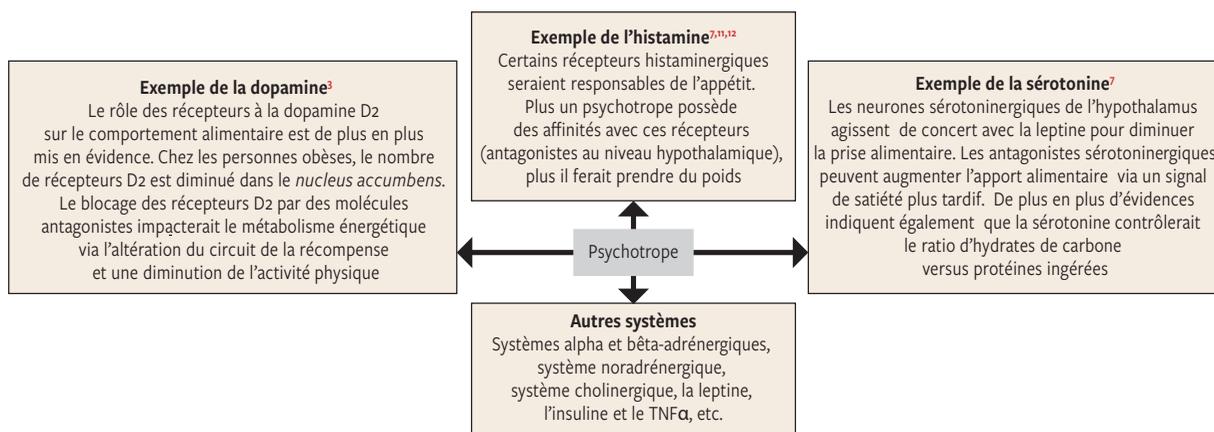
Outre les symptômes psychiques, les médicaments psychotropes jouent un rôle important dans les fluctuations pondérales au cours d'une maladie mentale. Cette prise de poids est problématique car elle peut impacter le bien-être psychique des patients, entraîner la survenue d'événements cardiovasculaires consécutifs au développement d'un syndrome métabolique; elle peut aussi mener à une interruption de traitement et à une rechute de la maladie psychique.<sup>5,7,8</sup> Si la majorité des psychotropes sont accusés de faire prendre du poids, d'autres molécules peuvent induire une perte de poids transitoire.<sup>7</sup> Les effets des psychotropes sur le poids diffèrent



<sup>a</sup> Service d'enseignement thérapeutique pour maladies chroniques, Département de médecine communautaire, de premier recours et des urgences, HUG, 1211 Genève 14  
alain.golay@hcuge.ch

**FIG 2 Mécanismes pharmacologiques pouvant influencer l'appétit**

ATB: antibiothérapie.



donc selon leur classe, mais également parmi les sujets prenant la même molécule. En effet, sur le plan génétique, des différences dans les cytochromes P450 ou les protéines de transport par exemple peuvent faire varier la pharmacocinétique d'un psychotrope.<sup>9</sup> Les patients ne sont donc pas tous égaux face à la prise de poids. La posologie et la durée du traitement peuvent également jouer un rôle. La réponse clinique, le genre, le tabagisme, l'indice de masse corporel initial sont d'autres facteurs influençant l'évolution du poids. Il est malheureusement difficile d'établir un profil de patient à risque. L'influence d'un psychotrope sur le poids peut être également en lien avec ses effets sur le psychisme, comme la sédation. Les dépenses énergétiques diminuées entraînent alors une prise de poids.<sup>3</sup>

Dans la majorité des cas, la prise de poids sous psychotropes est associée à une augmentation de l'appétit. Les psychotropes agissent sur différents neurotransmetteurs en perturbant des mécanismes neuroendocriniens<sup>10</sup> régulant de façon complexe l'appétit. L'impact des différents psychotropes sur l'appétit varie donc en fonction des systèmes sur lesquels ils agissent (figure 2).<sup>7</sup> Ces mécanismes étant souvent combinés, plus une molécule agit sur différents modulateurs de l'appétit, plus elle aura tendance à faire prendre du poids.<sup>8</sup>

Pour finir, certains patients évoquent une prise de poids malgré une perte d'appétit, ce qui laisserait penser que les psychotropes diminueraient également le métabolisme de base (figure 3).<sup>8</sup>

### LES DIFFÉRENTS TYPES DE PSYCHOTROPES

Les psychotropes peuvent être classifiés en fonction des actions cliniques recherchées.<sup>13</sup>

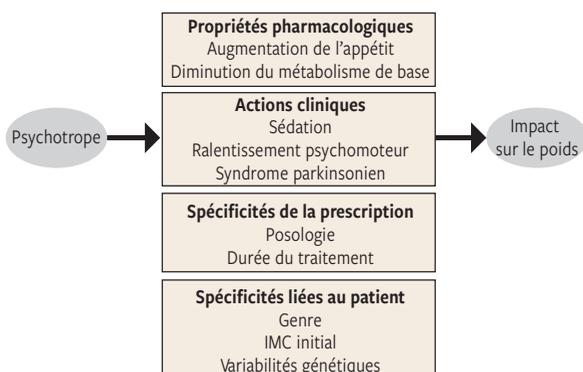
#### Antidépresseurs

On classe généralement les antidépresseurs en quatre catégories: les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (les « double-action »), les antidépresseurs tricycliques (ATC) et les « autres antidépresseurs ». Ces médicaments peuvent être prescrits lors de troubles dépressifs, mais également dans de nombreuses autres situations telles que les troubles anxieux et les troubles obsessionnels compulsifs (ISRS), les troubles du sommeil, les douleurs neurologiques (ATC) et les troubles somatoformes (double-action). Les antidépresseurs tricycliques induisent fréquemment une prise de poids. On a longtemps pensé que la stimulation du système sérotoninergique favorisait la satiété et que les ISRS induiraient une perte de poids. Cliniquement, la plupart des six molécules ISRS n'influencent pas le poids et une parmi elles, la fluoxétine possède un effet anorexigène induisant une légère perte de poids lors de son introduction, mais qui semblerait ne pas se maintenir sur le long terme.<sup>7</sup> Dans la catégorie des autres antidépresseurs, la mirtazapine est réputée pour faire prendre du poids en augmentant la faim.<sup>7</sup> A l'opposé, le bupropion peut induire une légère perte de poids stable dans le temps et est de ce fait utilisé aux Etats-Unis en combinaison pour le traitement de l'obésité (tableau 1).<sup>14</sup>

#### Anxiolytiques

Les anxiolytiques les plus courants sont les différentes benzodiazépines (oxazépam par exemple) et les molécules appelées communément « Z-Drugs » (zolpidem par exemple). Ces molécules n'induiraient pas directement une prise de poids.<sup>6</sup>

**FIG 3 Différentes manières dont un psychotrope peut agir sur le poids**



<b>TABLEAU 1</b>	<b>Classification des anti-dépresseurs selon leur effet sur le poids</b>
------------------	--------------------------------------------------------------------------

ISRS: inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.

Molécules pouvant induire une prise de poids	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tous les antidépresseurs tricycliques, surtout amitriptyline</li> <li>• Mirtazapine</li> <li>• Paroxétine (ISRS)</li> </ul>
Molécules n'ayant potentiellement pas d'effet sur le poids	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La majorité des ISRS</li> <li>• Les antidépresseurs doubles actions (venlafaxine et duloxétine)</li> </ul>
Molécules pouvant induire une perte de poids	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluoxétine (ISRS): effet potentiellement transitoire, reprise du poids perdu</li> <li>• Bupropion</li> </ul>

En revanche, certaines molécules, comme des antihistaminiques ou des bêtabloquants, peuvent être également prescrites comme anxiolytiques et induire une prise de poids.

### Thymorégulateurs

Les thymorégulateurs forment une classe médicamenteuse regroupant différentes molécules stabilisant l'humeur. Leurs indications comprennent à la fois les troubles bipolaires, mais également certains cas de dépressions unipolaires et des maladies neurologiques telles que l'épilepsie et les migraines. Le lithium est le thymorégulateur agissant le plus sur la prise de poids, surtout s'il existe un surpoids ou une obésité au préalable. La prise de poids serait de 10 kg sur 10 ans chez deux tiers des patients.<sup>5</sup> Le lithium agirait sur le taux de la leptine<sup>15</sup> et peut perturber le fonctionnement de la thyroïde. Il possède également un effet «insuline-like» augmentant la pénétration du glucose dans les adipocytes et il stimule l'appétit.<sup>8</sup> La sensation de soif et l'appétence pour les boissons sucrées sous un traitement de lithium sont également décrites, ainsi que le risque de rétention hydrosodée.<sup>8</sup> Le valproate serait également responsable d'une prise de poids importante mais difficilement quantifiable, suivi de la carbamazépine qui aurait un effet plus modéré. En revanche, la lamotrigine n'aurait pas d'effet délétère sur le poids.<sup>5</sup> Le topiramate peut induire une légère perte de poids mais n'est pas reconnu comme thymorégulateur en Suisse. Il est utilisé dans le traitement combiné de l'obésité aux Etats-Unis<sup>14</sup> et hors indication (off label) en Suisse (**tableau 2**).

### Antipsychotiques

Les antipsychotiques, ou neuroleptiques, peuvent être classés en deux catégories selon l'époque de leur découverte. On distingue les antipsychotiques typiques (dits de première génération) et ceux atypiques (dits de deuxième génération). Ces

<b>TABLEAU 2</b>	<b>Classification des thymorégulateurs selon leurs effets sur le poids</b>
------------------	----------------------------------------------------------------------------

Molécules pouvant induire une prise de poids	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lithium (++)</li> <li>• Valproate (++)</li> <li>• Gabapentine (+)</li> <li>• Carbamazépine (+)</li> </ul>
Molécules n'ayant potentiellement pas d'effet sur le poids	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lamotrigine</li> </ul>
Molécules pouvant induire une perte de poids	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Topiramate</li> </ul>

molécules sont prescrites lors de troubles psychotiques, mais également lors d'état d'agitation en traitement aigu, pour des états maniaques, certaines dépressions avec symptômes psychotiques et des troubles de comportement lors de démences.

Si les antipsychotiques de deuxième génération sont considérés aujourd'hui comme traitement de premier choix lors de troubles psychotiques et de schizophrénie, ils sont aussi responsables de prises de poids plus importantes que ceux de première génération.<sup>5,16</sup> Certaines molécules favoriseraient également des dyslipidémies et des troubles du métabolisme du glucose (intolérance au glucose et diabète de type 2 non insulinoéquérant)<sup>5</sup> indépendamment d'une prise de poids.

Une forte affinité (antagoniste ou agoniste partiel) aux récepteurs dopaminergiques D2 est le seul mécanisme commun à tous les antipsychotiques et nécessaire à leur efficacité.<sup>3,9</sup> Cependant, tous les antipsychotiques interagissent différemment avec d'autres types de récepteurs distincts (sérotoninergiques, anticholinergiques muscarinergiques, histaminergiques et noradrénergiques) et avec diverses affinités. Ce sont probablement des effets pharmacodynamiques multiples et synergiques qui produisent une prise de poids et un syndrome métabolique (**tableau 3**).<sup>3</sup>

### PRÉVENTION

La prise de poids liée à un traitement psychotrope est difficile à maîtriser et à inverser.<sup>8</sup> Il est donc fondamental de la prévenir dès l'instauration du traitement, ce d'autant plus que la majorité du poids est pris durant les premiers mois de traitement. Malgré les recommandations existantes concernant la prévention de la prise de poids et l'apparition du syndrome métabolique, les patients continuent à recevoir peu de soins. Cette prévention nécessite une collaboration rapprochée entre le psychiatre, généralement en charge du traitement psychotrope et le médecin généraliste, en charge du suivi cardiométabolique.<sup>4,16</sup> Avant la prescription d'un psychotrope, il faut évaluer le risque individuel de prise de poids et autant que possible choisir la molécule avec le moins de risques cardiovasculaires.<sup>3</sup>

De plus, il est nécessaire d'informer les patients sur cet effet secondaire lors de l'initiation du traitement et de lui parler des règles d'hygiène de vie concernant tant la nutrition que l'activité physique.<sup>10</sup> Ces conseils peuvent être donnés par le praticien ou dans un centre éducatif spécialisé.

Lors de l'initiation du traitement et durant le suivi, il est fondamental de surveiller les données anthropométriques telles

<b>TABLEAU 3</b>	<b>Classification des antipsychotiques atypiques selon leurs effets sur le poids</b>
------------------	--------------------------------------------------------------------------------------

Molécules pouvant induire une prise de poids	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clozapine (++)</li> <li>• Olanzapine (++)</li> <li>• Quétiapine (+)</li> <li>• Risperidone (+)</li> </ul>
Molécules n'ayant potentiellement pas d'effet sur le poids	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aripiprazole</li> </ul>
Molécules pouvant induire une perte de poids	

que le poids, le tour de taille et de hanche et de suivre leur évolution. La tension artérielle doit aussi être contrôlée à chaque visite et un bilan lipidique et une glycémie à jeun effectués à intervalles réguliers. Lors d'un traitement avec un antipsychotique atypique, la fréquence recommandée est tous les trois mois la première année, puis annuellement.<sup>16</sup>

Si la prise de poids est importante malgré des mesures hygiéno-diététiques, une prise en charge psychothérapeutique de type cognitivo-comportementale ciblée sur les habitudes alimentaires peut être utile. Au besoin, une aide médicamenteuse peut être envisagée, sous réserve d'être systématiquement accompagnée d'un changement de style de vie,<sup>14</sup> comme tout traitement de l'obésité. La metformine continue de montrer son efficacité pour prévenir la prise de poids liée aux antipsychotiques<sup>14</sup> à la fois lorsqu'elle est combinée à des modifications du style de vie et comparée à des modifications du style de vie uniquement.<sup>17</sup> Cette indication n'est pour le moment pas encore reconnue en Suisse.

## CONCLUSION

Une prise de poids pouvant mener au syndrome métabolique et à l'obésité se rencontre fréquemment chez les patients

souffrant de maladies mentales et les psychotropes jouent un rôle prépondérant dans celle-ci. L'effet principal des psychotropes sur la prise de poids est l'augmentation de l'appétit. Le psychiatre prescripteur du psychotrope ainsi que le médecin de premier recours doivent travailler conjointement pour suivre les recommandations liées à la surveillance du poids et des autres paramètres liés au syndrome métabolique.

**Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- Toujours informer le patient du risque de prise de poids lors de l'introduction d'un médicament psychotrope
- Envisager un encadrement pour mettre en place des mesures d'hygiène de vie avant la prise des premiers kilos

1 Locatelli L, Boulanouar L, Pataky Z, et al. Comment le poids influence la santé mentale et réciproquement? *Rev Med Suisse* 2017;13:642-6.

2 The GBD 2015 Obesity Collaborators, Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *New Eng J Med* 2017;377:13-27.

3 \* Correll CU, Lencz T, Malhotra AK. Antipsychotic drugs and obesity. *Trends Mol Med* 2011;17:97-107.

4 Hasnain M, Vieweg WVR, Fredrickson SK, et al. Clinical monitoring and management of the metabolic syndrome in patients receiving atypical antipsychotic medications. *Prim Care Diabetes* 2009;3:5-15.

5 Zimmermann U, Kraus T, Himmerich H, et al. Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. *J*

*Psychiatr Res* 2003;37:193-220.

6 Vieweg WVR, Levy JR, Fredrickson SK, et al. Psychotropic drug considerations in depressed patients with metabolic disturbances. *Am J Med* 2008;121: 647-55.

7 Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1259-72.

8 Ruetsch O, Viala A, Bardou H, et al. Prise de poids pharmaco-induite par les psychotropes et sa prise en charge: revue des données de la littérature. *L'Encéphale* 2005;31:507-16.

9 Choong E. Etude clinique et pharmacogénétique sur la réponse et les effets secondaires des médicaments psychotropes, Thèse de doctorat: Université de Genève, 2011, no.sc. 4334.

10 Baptista T. Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and

management, *Acta Psychiatr Scand* 1999;100:3-16.

11 \*\* Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, et al. Head-to-head comparison of metabolic side effects of second generation antipsychotic in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis, *Schizophr Res* 2010;123:225-33.

12 Deng C, Weston-Green K, Huang XF. The role of histaminergic H1 and H3 receptors in food intake: a mechanism for atypical antipsychotic-induced weight gain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:1-4.

13 \* Achab S, Aubry JM, Berney P, et al. Guide pour l'emploi des psychotropes d'usage courant, version 2015, Cellule du médicament, Département de santé mentale et psychiatrie, Genève: Hôpitaux universitaires de Genève.

14 \*\* Srivastava G, Apovian M. Current pharmacotherapy for obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:12-24.

15 Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, et al. Weight gain and serum leptin levels in patients on lithium treatment. *Neuropsychobiology* 2002;46:67-9.

16 \*\* Choong E, Solida A, Lechaire C, et al. Suivi d'un syndrome métabolique induit par les antipsychotiques atypiques: recommandations et perspectives pharmacogénétiques. *Rev Med Suisse* 2008;4:1994-9.

17 Wu RR, Zhao JP, Jin H, et al. Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:185-93.

\* à lire

\*\* à lire absolument