



HAL
open science

Prise de poids induite par les psychotropes : revue de la littérature, prise en charge pharmaceutique et évaluations en conditions pragmatiques

Maria Victoria Correa

► To cite this version:

Maria Victoria Correa. Prise de poids induite par les psychotropes : revue de la littérature, prise en charge pharmaceutique et évaluations en conditions pragmatiques. Sciences pharmaceutiques. 2019. hal-03297905

HAL Id: hal-03297905

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297905>

Submitted on 23 Jul 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2019

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 20 Mai 2019, sur un sujet dédié à :

« Prise de poids induite par les psychotropes : revue de la littérature,
prise en charge pharmaceutique et évaluations en conditions
pragmatiques »

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Maria Victoria CORREA

né(e) le 28/09/1993

Membres du Jury

Président : M. Stéphane GIBAUD

Maître de conférence – Pharmacie clinique, Faculté de
Nancy

Juges : M. Hervé JAVELOT
Mme Marie SOCHA

Pharmacien hospitalier, EPSAN Brumath
Maîtres de conférences des universités, Praticien
Hospitalier, CHU Nancy

M. Jean Marc TOSI
Mme. Coraline HINGRAY
Mme. Monique DURAND

Pharmacien hospitalier, CH Erstein
Psychiatre, CPN Laxou
Pharmacien d'officine, Champigneulle

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2018-2019

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Marie-Paule SAUDER

Innovation pédagogique

Alexandrine LAMBERT

Référente ADE

Virginie PICHON

Référente dotation sur projet (DSP)

Marie-Paule SAUDER

Responsabilités

Filière Officine

Caroline PERRIN-SARRADO

Filière Industrie

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Filière Hôpital

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Pharma Plus ENSIC

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Pharma Plus ENSAIA

Xavier BELLANGER

Pharma Plus ENSGSI

Igor CLAROT

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Luc FERRARI

Commission d'agrément des maîtres de stage

François DUPUIS

ERASMUS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Pierre LEROY

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

François BONNEAUX

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Vincent LOPPINET
Alain NICOLAS
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Francine PAULUS
Christine PERDIAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPPPEL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine CAPIZZI BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT ^H	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie

Michel BOISBRUN ^H	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER ^H	85	Chimie Physique
Cédric BOURA ^H	86	Physiologie
Joël COULON ^H	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAÏ ^H	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS ^H	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER ^H	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD ^H	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT ^H	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

ENSEIGNANTS (suite)

	Section CNU *	Discipline d'enseignement
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN ^H	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Arnaud PALLOTTA	86	Bioanalyse du médicament
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL ^H	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET ^H	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT ^H	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU ^H	87	Biochimie et Biologie moléculaire

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
------------------	----	--------------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

^H Maître de conférences titulaire HDR

* Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D' exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

Aux membres du jury,

A Monsieur Stéphane GIBAUD, pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse d'exercice.

A Monsieur Hervé JAVELOT, d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse. Je tiens à vous remercier pour l'intérêt que vous avez apporté à ce sujet, pour votre aide et vos orientations, et surtout pour le temps que vous m'avez accordé. Veuillez trouver ici mes remerciements les plus sincères et ma profonde reconnaissance.

A Madame Marie SOCHA, d'avoir accepté de codiriger ce projet de thèse. Merci pour vos enseignements, votre relecture et vos conseils.

A Madame Coraline HINGRAY et à Monsieur Jean Marc TOSI, de m'avoir fait l'honneur de juger ce travail et de siéger parmi les membres du jury.

A Madame Monique DURAND, pour votre participation à ce jury de thèse. Je vous remercie d'avoir permis la diffusion de mon questionnaire au sein de votre pharmacie. Merci pour votre encadrement (celui de votre équipe également) lors de mon stage de 6^{ème} année, et de m'avoir transmis vos connaissances et votre passion.

Merci également,

Aux diététiciennes et à tous les patients qui ont répondu aux questionnaires.

A mes parents,

Merci pour votre soutien tout au long de mes études, pour l'éducation que vous m'avez apportée, et pour votre amour.

A mon frère et à ma sœur,

Merci d'être présent à mes côtés, de me faire toujours autant rigoler chaque jour. Vous êtes les piliers de ma vie.

A Margaux,

Merci pour tes encouragements et tes conseils. Je suis heureuse que tu fasses partie de notre famille.

A mes amis de promotion,

Merci pour votre amitié, gentillesse et pour tous ces moments passés ensemble.

A mes cramées,

Merci pour votre soutien sans faille, vos conseils, et votre joie de vivre. Restez comme vous êtes et à mes côtés !

Table des matières

I. La prise de poids	3
A. Définitions	3
1. Indice de masse corporelle (IMC) : Obésité et surpoids	3
2. Périmètre abdominal	4
3. Epidémiologie	6
a) En France	6
b) Dans le monde	7
4. Risques et complications liés à la prise de poids	7
a) Complications somatiques	7
b) Complications psychologiques et sociales	13
B. Homéostasie énergétique	14
1. Balance énergétique	14
2. Régulation de la prise alimentaire	14
a) Neuropeptides	16
b) Récepteurs et neurotransmetteurs	19
c) Les signaux de régulation périphérique	23
C. Santé mentale et prise de poids	25
1. Troubles bipolaires	25
a) Prise de poids	26
2. Schizophrénie	26
a) Prise de poids	27
3. Dépression	28
a) Prise de poids	30
4. Prévalence du surpoids et de l'obésité des patients suivis en psychiatrie	31
5. Les comorbidités associées à la prise de poids en santé mentale	32
II. Psychotropes dans la prise de poids	34
A. Antipsychotiques	34
1. Généralités	34
a) Définitions	34
b) Mécanismes d'actions	34
c) Classifications	35
2. Classement des antipsychotiques en fonction du risque de gain pondéral	37
a) Pharmacologie	37
b) Classement comparatif	39
3. Antipsychotiques classiques	42
4. Antipsychotiques atypiques	43

a)	Clozapine	43
b)	Olanzapine	44
c)	Rispéridone	45
d)	Quétiapine	46
e)	Amisulpride.....	47
f)	Aripiprazole.....	47
5.	Facteurs de risque de la prise de poids sous antipsychotiques.....	48
B.	Antidépresseurs	50
1.	Généralités – définitions	50
2.	Effets sur le poids	52
a)	Antidépresseurs tricycliques	53
b)	IMAO	55
c)	ISRS.....	55
d)	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	57
e)	Autres antidépresseurs.....	59
f)	Synthèse sur la prise de poids sous antidépresseurs	61
C.	Thymorégulateurs	63
1.	Généralités	63
a)	Lithium.....	63
b)	Famille des valproate et dérivés	65
c)	Lamotrigine.....	66
d)	Carbamazépine	66
e)	Autres traitements.....	67
f)	Synthèse de l'action pharmacologique des thymorégulateurs.....	69
2.	Effets sur le poids	70
a)	Lithium.....	70
b)	Valproate et dérivés.....	71
c)	Lamotrogine.....	72
d)	Autres molécules	72
D.	Observance.....	74
III.	Prise en charge de la prise de poids iatrogène induite par les psychotropes.....	75
A.	Prévention.....	75
B.	Conseils hygiéno-diététiques.....	76
1.	Equilibre alimentaire	76
2.	Activité physique.....	78
3.	Prise en charge des effets indésirables	79
a)	Sécheresse buccale	79

b) Sédation	80
C. Stratégies pharmacologiques de la prise de poids sous psychotropes	81
1. Changer de psychotrope (le <i>switch</i>).....	81
2. Traitements pharmacologiques de la prise de poids	82
a) Aripiprazole.....	83
b) Metformine (Glucophage® et générique).....	86
c) Orlistat (Xenical®)	89
d) Anticonvulsivants anorexigènes.....	90
(1) Topiramate (Epilemax® et générique)	90
(2) Zonisamide (Zonegran® et génériques).....	92
e) Amantadine (Mantadix®)	94
f) Mélatonine (Circadin® et préparation magistrale).....	95
g) Autres outils pharmacologiques de régulation de la prise de poids	96
(1) Sibutramine	96
(2) d-Fenfluramine.....	97
(3) Antidépresseurs.....	97
(a) IRNa (Inhibiteur de la Recapture de la Noradrénaline).....	97
(b) ISRS	98
(c) IRNaD en association (bupropion/naltrexone).....	98
(4) Antidiabétiques incréтинomimétiques.....	99
h) Stratégies annexes.....	101
i) Synthèse pour des recommandations françaises.....	101
IV. Evaluations en conditions pragmatiques	106
A. Réalisation d'une enquête auprès des patients et des diététiciennes	106
1. Objectif.....	106
2. Choix de la population à interroger	106
3. Choix de l'outil	106
B. Présentation des résultats et analyse.....	107

Liste des figures

FIGURE 1 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA FORMULE DE L'IMC ET DES INTERVALLES PHYSIOPATHOLOGIQUES ASSOCIES A CETTE FORMULE.....	3
FIGURE 2 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES OBESITES GYNOÏDE ET ANDROÏDE.....	4
FIGURE 3 : IMAGE REPRESENTANT LE BON POSITIONNEMENT DU RUBAN POUR MESURER LE TOUR DE TAILLE...	5
FIGURE 4 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES DIFFERENTS NOYAUX HYPOTHALAMIQUES	15
FIGURE 5 : SYSTEMES VENTRICULAIRES DE L'ENCEPHALE	16
FIGURE 6 : POSITIONNEMENT DU NOYAU ARQUE AU SEIN DE L'HYPOTHALAMUS.....	16
FIGURE 7 : REGULATION PHYSIOLOGIQUE DU BILAN ENERGETIQUE.....	18
FIGURE 8 : LES VOIES DE PROJECTIONS DOPAMINERGIQUES.	20
FIGURE 9 : SYSTEME DE RECOMPENSE ET LES DIFFERENTES REGIONS CEREBRALES IMPLIQUEES	21
FIGURE 10 : REGULATION « NON HOMEOSTATIQUE » DE LA PRISE ALIMENTAIRE	21
FIGURE 11 : PRISE DE POIDS SOUS ANTIPSYCHOTIQUES	41
FIGURE 12 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE L'ACTION DES PRINCIPAUX ANTIDEPRESSEURS A REGULATION MONOAMINERGIQUE	51
FIGURE 13 ; REPRESENTATION DES DIFFERENTES CLASSES DES ANTIDEPRESSEURS A REGULATION MONOAMINERGIQUE.....	51
FIGURE 14 : ASSOCIATION ENTRE L'AFFINITE DES RECEPTEURS H1 DES ANTIDEPRESSEURS ET LA PRISE DE POIDS..	62
FIGURE 15 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DU MECANISME D'ACTION DES THYMOREGULATEURS.....	69
FIGURE 16 : REPRESENTATION DE LA PYRAMIDE ALIMENTAIRE	77
FIGURE 17 : REPARTITION DES REPONSES « PATIENTS » A LA QUESTION « SELON VOUS LA PRISE DE POIDS S'EST MANIFESTEE SURTOUT A L'INSTAURATION DU TRAITEMENT ? »	107
FIGURE 18 : ORIGINES DE LA PRISE DE POIDS PERÇUES PAR LES PATIENTS.....	108
FIGURE 19 : INOBSERVANCE DES PATIENTS A LA SUITE D'UNE PRISE DE POIDS SOUS TRAITEMENT PAR PSYCHOTROPES.....	109
FIGURE 20 : INFORMATIONS REÇUES PAR LES PATIENTS SUR LE RISQUE DE PRISE DE POIDS	109
FIGURE 21: PERCEPTION DES PATIENTS SUR LEUR ALIMENTATION AVANT LA MISE SOUS TRAITEMENT	111
FIGURE 22: PERCEPTION DES PATIENTS SUR LEUR ALIMENTATION APRES LA MISE SOUS TRAITEMENT	111
FIGURE 23 : BESOINS D'ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS FACE A UNE PRISE DE POIDS PAR UN MEDECIN, UN PHARMACIEN ET/OU UNE DIETETICIENNE.....	112
FIGURE 24 : IMPACT DE LA PRISE DE POIDS SUR L'ACTIVITE PHYSIQUE	113
FIGURE 25 : LES ENJEUX DE LA COMMUNICATION AUTOUR DE LA PRISE DE POIDS POUR LES PATIENTS SOUS PSYCHOTROPES	119
FIGURE 26 : ILLUSTRATION DES DIFFERENTS INTERMEDIAIRES DU PARCOURS D'EDUCATION THERAPEUTIQUE PATIENT DE PROXIMITE.....	121
FIGURE 27 : FICHE "PSYCHOTROPES & PRISE DE POIDS"	122

Liste des tableaux

TABLEAU I : PERIMETRE ABDOMINAL PAR SEXE, ET RISQUE DE COMPLICATIONS METABOLIQUES ASSOCIÉ A L'OBESITE	5
TABLEAU II : CRITERES DIAGNOSTIQUES DU SYNDROME METABOLIQUE SELON L'OMS ET LA NCEP-ATPIII	10
TABLEAU III : EFFETS INDESIRABLES DES PRINCIPAUX NEUROLEPTIQUES CLASSIQUES ET ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES	40
TABLEAU IV : AFFINITES (NM) DES NEUROLEPTIQUES CLASSIQUES	40
TABLEAU V : AFFINITES (NM) DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES	40
TABLEAU VI : REPRESENTATION DES INDICATIONS DES ANTIDEPRESSEURS DANS LES TROUBLES ANXIEUX	52
TABLEAU VII : PRINCIPALES AFFINITES DES ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES COMMERCIALISES EN FRANCE	53
TABLEAU VIII : REPRESENTATION DES INDICATIONS OFFICIELLES DES IRSNA ET LES RAPPORTS D'ACTIVITE D'INHIBITION DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE ET DE LA NORDRENALINE	58
TABLEAU IX : DONNEES COMPARATIVES D'AFFINITES POUR LES PRINCIPAUX RECEPTEURS POUR LA MIANSERINE ET LA MIRTAZAPINE	60
TABLEAU X : GAIN DE POIDS ET CONSTANTES INHIBITRICES (K _i) ASSOCIES A DIFFERENTS ANTIDEPRESSEURS	61
TABLEAU XI : INDICATIONS OFFICIELLES (ANSM) DES MEDICAMENTS A BASE DE VALPROATE ET DERIVES.	65
TABLEAU XII : INDICATION OFFICIELLES (ANSM) DE LA LAMOTRIGINE CHEZ L'ADULTE	66
TABLEAU XIII : INDICATION OFFICIELLES (ANSM) DE LA CARBAMAZEPINE CHEZ L'ADULTE.....	67
TABLEAU XIV : ANTIPSYCHOTIQUES AYANT UNE INDICATION DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES.	67
TABLEAU XV : EFFETS INDESIRABLES PSYCHIQUES DU TOPIRAMATE	91
TABLEAU XVI : EFFETS INDESIRABLES PSYCHIQUES DU ZONISAMIDE D'APRES LA MONOGRAPHIE OFFICIELLE DE L'ANSM.....	94
TABLEAU XVII : STRATEGIES ANNEXES DE LUTTE CONTRE LA PRISE DE POIDS SOUS ANTIPSYCHOTIQUES	101
TABLEAU XVIII : SYNTHESE SUR LES TRAITEMENTS D'ADJONCTION POUR UN USAGE DANS LA LUTTE CONTRE LA PRISE DE POIDS IATROGENE, EN FRANCE	102

Liste des abréviations

ADS ou SDA : Serotonin-Dopamine Antagonists
AgRP : Agouti-Related Protein
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
APA: AntiPsychotique Atypique
APG: Antipsychotique de Première Génération
ARC : noyau arqué
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
ATV : Aire Tegmentale Ventrale
BAP: British Association for Psychopharmacology
BED: Binge-Eating Disorder
CART : Cocaine Amphetamine Related Transcript
CCK : Cholécystokinine
CHMP : Comité des médicaments à usage humain
EMA : Agence Européenne des Médicaments
EPSAN : Etablissement Public de Santé Alsace Nord
ETP : Education Thérapeutique Patient
FAD : Food and Drug Administration
GABA : Acide γ -aminobutyrique
GLP-1 : Glucagon-Like Peptide-1
GSK-3 : Glycogen Synthase Kinase 3
HAS : Haute Autorité de Santé
HbA1c : Hémoglobine glyquée
HTA : Hypertension Artérielle
HVM : Hypothalamus Ventro-Médian
IMAO : Inhibiteurs de la Monoamines Oxydase
IMC : Indice de Masse corporelle
IRNaD : Inhibiteur de la Recapture de la Dopamine et de la Norépinéphrine
IRSNa : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
MARTA: Multi-Acting Receptor Targeted Antipsychotics
NPY : Neuropeptide Y
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PNNS : Programme National Nutrition Santé

POMC : Pro-Opio-MélanoCortine

PVN: Noyau Para Ventriculaire

PYY: Peptide YY

RTH : Rapport/ratio Taille-Hanches

SAS : Syndrome d'Apnée du Sommeil

SERT : Transporteur de la Sérotonine

SN : Substance Noire

TEP: Tomographie à Emission de Positron

TOC : Trouble Obsessionnel Compulsif

Introduction :

Le nombre de personnes en surpoids ou obèses a nettement augmenté depuis les années 1970. L'obésité se voit désormais considérée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme une épidémie mondiale. Ce problème de surcharge pondérale morbide entraîne de nombreuses complications somatiques mais aussi un retentissement psychosocial majeur. Ainsi, l'obésité est associée à de nombreuses pathologies qualifiées de « secondaires » : cardio-métaboliques, articulaires, centrales (dépression) et de nombreux cancers (1). Par ailleurs, les apports nutritionnels inadaptés associés à une activité physique insuffisante jouent un rôle prépondérant dans l'émergence des cancers et des maladies cardiovasculaires qui représentent plus de la moitié des décès annuels en France (2).

Ces constats amènent à positionner « l'amélioration du statut nutritionnel », partout dans le monde, comme un enjeu fort de santé publique ; le Programme National Nutrition Santé (PNNS), initié en 2001, a par exemple vocation à améliorer l'état de santé de l'ensemble de la population française par le levier nutritionnel (2).

Des données publiées en 2016 dans le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH) révélaient, à partir d'une population de près de 30 000 participants (30 à 69 ans, en 2013) issus de la cohorte Constance (cohorte épidémiologique « généraliste » constituée de 200 000 adultes âgés de 18 à 69 ans à l'inclusion), des prévalences du surpoids et de l'obésité de 25.3 % et 15.6 % chez les femmes et de 41 % et 15.8 % chez les hommes (1).

L'importance du surpoids et de l'obésité chez les patients pris en soin en santé mentale est bien établie (3–5). A titre d'exemple, chez les patients schizophrènes la prévalence de l'obésité est évaluée entre 45 et 55 % (6,7) ; à cela venant s'ajouter des prévalences elles-mêmes augmentées chez ces patients de tabagisme, de dyslipidémies, de diabète ou encore d'hypertension artérielle, venant augmenter le risque cardiovasculaire dans cette population. Le surpoids et l'obésité chez les patients pris en soins en santé mentale présentent des déterminants multiples impliquant notamment le comportement alimentaire, des facteurs socio-environnementaux, la maladie elle-même et, bien sûr, les traitements médicamenteux et au premier plan, les psychotropes. Ces derniers se voient souvent bien identifiés par les patients et les soignants, comme des éléments contributifs de la prise de poids, notamment dans les situations où une cinétique d'effet apparaît particulièrement claire, avec, schématiquement, une prise de poids associée aux premiers mois de traitement. Il n'en reste pas moins que ces phénomènes n'échappent pas à certains facteurs confondants puisque l'initiation du traitement correspond en général à la phase aiguë de la maladie pouvant elle-même contribuer à la prise de poids. Le lien entre traitements psychotropes et prise de poids implique une prise d'information soigneuse sur un phénomène conservant une part de mystère

au plan pharmacologique, complexifiant la prévisibilité du phénomène. Comme nous le verrons, le gain pondéral n'obéit pas à un effet de classe parmi les psychotropes, tandis que l'effet n'est pas toujours relié à la dose. Ces éléments incitent à identifier finalement des « molécules à risque », pour lesquelles un panel de leviers pharmacologiques semble être en cause. Une meilleure compréhension de ces phénomènes doit permettre notamment au pharmacien d'officine de mieux maîtriser les enjeux de la communication avec les patients souffrant de troubles psychiques et se voyant prescrire des traitements à risque. L'alliance qui se joue au comptoir, face à des patients de plus en plus acteurs de leur prise en soin, doit inciter à dépasser la connaissance rudimentaire des thérapeutiques pouvant conduire à des conseils minimalistes et parfois inadaptés.

Dans la première partie de ce travail nous aborderons les généralités concernant l'obésité et le surpoids : définitions, épidémiologie dans la population générale et celle suivie en psychiatrie, complications somatiques et psychologiques. Puis, nous décrirons les concepts actuels de la régulation énergétique et de la prise alimentaire à travers les différents récepteurs, neurotransmetteurs et neuropeptides afin de comprendre la part de responsabilité des psychotropes dans la prise de poids.

Dans la deuxième partie, l'objectif sera de référencer, à l'aide des dernières données de la littérature, les médicaments psychotropes (en particulier les antipsychotiques, antidépresseurs et thymorégulateurs) entraînant une prise de poids, et d'analyser pour chaque molécule les mécanismes pharmacologiques sous-jacents responsables du gain pondéral. Nous essayerons de quantifier ce gain et d'identifier, quand cela est possible, les risques relatifs au sein d'une classe.

La troisième partie sera consacrée aux solutions non pharmacologiques (préventions, conseils hygiéno-diététiques, etc..) et pharmacologiques (switch médicamenteux, molécules ayant des propriétés dans la régulation pondérale ou dans la perte de poids) face un gain de poids iatrogène.

Enfin dans une dernière partie, nous nous intéresserons au regard porté sur la prise de poids iatrogène par les patients souffrant d'un trouble psychique et par les diététiciens exerçant en santé mentale ; cette évaluation sera réalisée par l'analyse de deux questionnaires.

En conclusion, nous élargirons le cadre des informations très fondamentales et théoriques portées par cette thèse pour traiter du regard officinal sur la question de la prise de poids sous psychotropes. Les quelques données disponibles dans la littérature seront évoquées et la présentation des enjeux de la communication au comptoir sera abordée de façon schématique et didactique et une fiche-conseil sera proposée.

I. La prise de poids

A. Définitions

1. Indice de masse corporelle (IMC) : Obésité et surpoids (8)

Selon l’OMS, « le surpoids et l’obésité se définissent comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui représente un risque pour la santé ».

Pour estimer le surpoids et l’obésité, on utilise l’indice de masse corporelle (IMC ; voir figure 1), ou index de Quételet, pour les adultes de 20 à 65 ans. Il correspond au poids divisé par la taille au carré, exprimé en kg/m². L’IMC permet de définir le niveau de corpulence et de quantifier le niveau de surpoids ou d’obésité.

L’intervalle de référence de l’IMC est situé entre 18,5 et 25 kg/m².

Le surpoids est défini par un IMC égal ou supérieur à 25 kg/m².

L’obésité est définie au niveau international par un IMC égal ou supérieur à 30kg/m², et se voit associée à une augmentation du risque de comorbidités et de mortalité.

L’obésité est divisée en 3 stades : l’obésité modérée (30 < IMC < 35 kg/m²), l’obésité sévère (35 < IMC < 40 kg/m²) et l’obésité morbide (IMC > 40 kg/m²) qui sont associées respectivement à des situations de « haut risque », « très haut risque » et « extrêmement haut risque » de complications somatiques.

Cependant, il est important de noter que l’utilisation de l’IMC, qui est une mesure de la corpulence, a de multiples limites. En effet le calcul de l’IMC ne tient pas compte de la composition corporelle (masse musculaire, tissu adipeux) qui peut être différente pour un même IMC. Le rapport entre IMC et masse grasse est variable selon l’âge, le sexe, la corpulence, la constitution morphologique. Il est également dépendant de l’activité physique ainsi un sportif peut avoir un IMC supérieur à 25 sans augmentation de la masse grasse mais une masse musculaire importante.

• $IMC = \text{indice de masse corporelle} = \frac{\text{Poids en kg}}{(\text{taille en mètre})^2}$

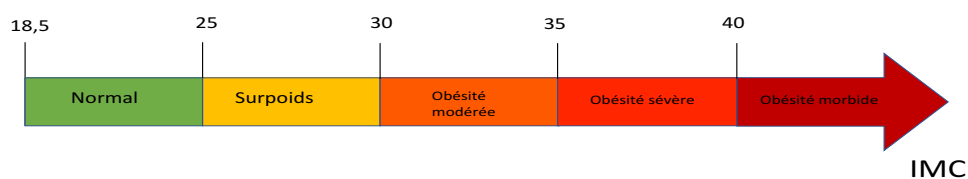


Figure 1 : Représentation schématique de la formule de l’IMC et des intervalles physiopathologiques associés à cette formule.

2. Périmètre abdominal

Vague, dans les années 1956, a été le premier à différencier deux types d'obésité (voir figure 2) (9).

L'obésité

- Androïde (ou abdominales) : excès de masse adipeuse au niveau du tronc et de l'abdomen (ventre)
- Gynoïde : le tissu adipeux se développe principalement dans la région glutéofémorale (hanches/fesses).

Vague caractérise déjà à l'époque le risque de développer des complications métaboliques et cardiovasculaires chez les formes androïdes.

Un peu plus tard, Per Björntorp et al. (10) démontrent dans leur étude que l'augmentation du volume des adipocytes abdominaux et l'accumulation de tissu adipeux central sont deux facteurs de risque de maladies métaboliques.

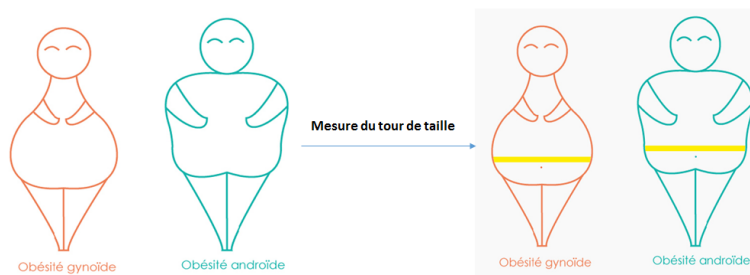


Figure 2 : Représentation schématique des obésités gynoïde (dite en forme de poire) et androïde (en forme de pomme). D'après Obécentre, les centres spécialisés obésité de la région Centre-Val de Loire) (11).

L'obésité abdominale s'accompagne donc d'une accumulation de graisse au niveau viscéral, légitimant la terminologie connexe d'obésité « intra-abdominale ». Cette obésité, définie également comme viscérale, correspond à l'incapacité du tissu sous-cutané à stocker les graisses excédentaires qui vont alors s'accumuler au niveau de nombreux organes.

L'obésité viscérale serait un facteur de risque d'insulinorésistance (ou « résistance à l'insuline »). Celle-ci correspond à une diminution de la réponse à l'insuline des cellules cibles (hépatique, adipeuse et musculaire) et s'accompagne généralement d'une hyperinsulinémie compensatrice. On parle également de pré-diabète pour qualifier cette situation clinique. Les autres facteurs de risque de l'insulinorésistance seraient la dyslipidémie athérogénique (définie par une hypertriglycéridémie (valeur normale $\leq 1,5\text{g/L}$) et de faibles concentrations plasmatiques de HDL-cholestérol), l'état prothrombotique (situation favorisant la formation d'un caillot) et l'état inflammatoire.

La mesure de référence pour le périmètre abdominal est appelée « tour de taille ». Ce dernier est bien corrélé avec la quantité de graisse intra-abdominale (graisse viscérale).

La mesure du tour de taille a surtout un intérêt quand l'IMC est inférieur à 35 car, au-delà, le tour de taille est presque toujours augmenté.

La mesure est faite à l'aide d'un mètre ruban non élastique, enroulé horizontalement autour du tronc, entre la dernière côte et le haut de l'os de la hanche (mi-distance entre le rebord costal inférieur et l'épine iliaque antéro-supérieure, voir figure 3 ci-dessous, pour les valeurs de référence, voir tableau I).

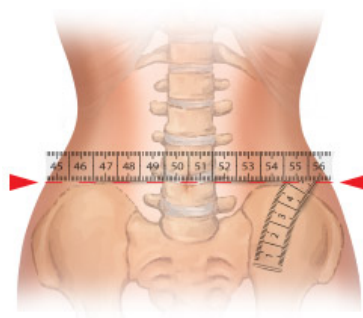


Figure 3 : Image représentant le bon positionnement du ruban pour mesurer le tour de taille ; d'après (12).

Tableau I : Périmètre abdominal par sexe, et risque de complications métaboliques associé à l'obésité (d'après OMS, 2002).

Risque de complications métaboliques	Périmètre abdominal (cm)	
	Hommes	Femmes
Augmenté	≥ 94	≥ 80

Enfin, le rapport tour de taille/tour de hanches (ou rapport/ratio taille-hanches, RTH) s'avère également être un autre indicateur potentiellement pertinent pour évaluer l'accumulation de graisse au niveau de la ceinture abdominale (détermination de la masse musculaire au niveau des fesses et des cuisses au regard de la structure osseuse). Le RTH a ainsi été considéré comme une mesure supplémentaire de « l'état de santé » et que des mesures > 1,0 chez l'homme et > 0,85 chez la femme seraient associées, du fait de l'accumulation graisseuse au niveau de l'abdomen, aux diverses pathologies observées avec l'obésité (OMS, 2000). Cependant, il apparaît également que la simple mesure du tour de taille serait, *in fine*, un

indicateur plus adapté en matière prédictive, sur l'exemple de ce qui a été constaté dans les maladies coronariennes (OMS, 2000).

3. Epidémiologie

a) *En France (13)*

Depuis 1997, les études ObÉpi-Roche, initiées par Roche (laboratoire privé) en partenariat avec la TNS healthcare SOFRES (groupe privé d'études marketing et statistiques), analysent tous les trois ans la prévalence de l'obésité et ses comorbidités dans la population française adulte (18 ans et plus).

Ainsi la prévalence de l'obésité chez l'adulte de 18 ans et plus était de 8,5 % en 1997, 10,1 % en 2000, 11,9 % en 2003, 13,1 % en 2006, 14,5 % en 2009 et 15 % en 2012.

Il existe différentes enquêtes pour estimer la prévalence de l'obésité chez l'adulte, où l'on note parfois quelques différences dans les chiffres dues aux méthodologies utilisées, mais l'on constate une nette augmentation de cette prévalence depuis 1990.

Le nombre estimé de personnes obèses est passé en France de 3 566 000 en 1997 à 6 922 000 en 2012 soit une augmentation d'environ 94%.

Parmi les autres résultats informatifs de 2012 dans l'enquête ObÉpi-Roche, on retrouve notamment que :

- 32,2 % de la population adulte de plus 18 ans est en surpoids
- L'IMC moyen de la population française est de 25,4 kg/m² en 2012 contre 24,3 kg/m² en 1997,
- La prévalence de l'obésité est significativement plus élevée chez les femmes (15,7 %) que chez les hommes (14,3 %),
- On observe une augmentation du tour de taille moyen, passé de 85,2 cm à 90,5 cm entre 1997 et 2012,
- La prévalence de l'obésité augmente avec l'âge, avec une progression nettement plus importante entre 2009 et 2012 dans la tranche d'âge des Français âgés de 18 à 24 ans. ¹

¹ : L'étude ObEpi-Roche n'a pas transmis de données actualisées depuis 2012, <http://www.roche.fr/innovation-recherche-medicale/decouverte-scientifique-medicale/cardio-metabolisme/enquete-nationale-obepi-2012.html>

b) Dans le monde (14)

Plusieurs études nationales et internationales sur 188 pays, ont permis d'observer le changement de la prévalence de l'obésité entre 1980 et 2013. Une augmentation de celle-ci a été documentée dans les pays développés et les pays en voie de développement.

La progression la plus spectaculaire de l'obésité à l'échelle mondiale a été constatée au cours des années 90, tandis qu'une progression moins rapide est observée depuis, surtout dans les pays développés. Ce phénomène est notamment constaté aux Etats-Unis où cette affection touche plus de 30 % des adultes.

En 2016, selon les estimations mondiales de l'OMS, plus de 1,9 milliard d'adultes étaient en surpoids dont plus de 650 millions étaient obèses.

Environ 13% de la population adulte mondiale (11% des hommes et 15% des femmes) était obèse et 39% (39% des hommes et 40% des femmes) étaient en surpoids.

Enfin, l'OMS mentionne que la prévalence de l'obésité a presque triplé au niveau mondial entre 1975 et 2016.

4. Risques et complications liés à la prise de poids

Le risque de complication associé à l'obésité dépend de la répartition du tissu adipeux, du niveau d'obésité, et de la présence éventuelle d'autres facteurs de risque cardiovasculaires associés (âge, tabac, diabète, hypertension artérielle (HTA), dyslipidémie, notamment).

La localisation (périphérique ou viscérale) est à l'origine de complications distinctes (mécaniques, métaboliques ou inflammatoires).

a) Complications somatiques

- **Hypertension artérielle et complications cardiovasculaires**

Le risque de développer une HTA chez les patients souffrant d'obésité serait multiplié par 2,42 chez les 20-39 ans et 1,54 chez les 40 à 64 ans (15).

Aux Etats-Unis, les enquêtes NHANES² II (National Health and Nutrition Examination Survey) montrent que la prévalence de l'hypertension chez les adultes présentant un excès de poids est 2,9 fois supérieure à celle observée chez les adultes ayant un poids normal.

Le surpoids et plus encore l'obésité s'avèrent inducteurs des propriétés sécrétoires de divers systèmes/organes : genèse de l'insulinorésistance-hyperinsulinisme, activation du système rénine-angiotensine et du système sympathique ; autant d'éléments susceptibles d'entraîner une augmentation de la tension artérielle.

En plus du risque HTA, l'obésité augmente le risque de survenue d'autres maladies cardiovasculaires telles que :

- l'insuffisance coronarienne, correspondant à une irrigation insuffisante du myocarde due à une diminution de calibre des artères coronaires ; la traduction clinique en est « l'angine de poitrine »),
- les accidents vasculaires cérébraux,
- les infarctus du myocarde en favorisant le développement des lésions athérogènes (processus de formation d'un dépôt lipidique sur la paroi interne des artères et qui peut se calcifier ou s'ulcérer).

Les facteurs de risque dans le développement de ces complications cardiovasculaires sont nombreux : au-delà de l'obésité, le simple gain de poids au cours de la vie, mais aussi la sédentarité ou encore une nutrition de mauvaise qualité (et ce même indépendamment du surpoids).

Les études de Framingham³ font du poids le troisième facteur prédictif le plus important de la cardiopathie coronarienne chez l'homme, après l'âge et la dyslipidémie (OMS).

On note une incidence de coronaropathie plus élevée chez les sujets obèses (IMC > 30 kg/m²) comparativement aux sujets de corpulence normale (IMC < 25 kg/m²) : de 1,7 chez les hommes et de 3,1 chez les femmes.

² NHANES est un programme d'études conçu pour évaluer la santé et l'état nutritionnel des adultes et des enfants aux États-Unis. Quatre enquêtes ont été menées depuis 1970. La collecte actuelle de données NHANES a débuté en 1999 et demeure une enquête annuelle continue.

³ Étude épidémiologique centrée initialement sur les maladies cardiovasculaires avec un suivi réalisé dans cette ville depuis 1948 et qui a notamment conduit à la notion de « facteur de risque » associé aux maladies cardiovasculaires.

On retrouve également un risque relatif d'accident vasculaire cérébral 1,5 fois plus élevé chez les sujets obèses comparativement aux sujets de corpulence normale.

Le risque relatif de développer une insuffisance cardiaque augmente significativement de 1,37 chez l'homme et de 1,46 chez la femme pour chaque augmentation de catégorie d'IMC (normal, surcharge pondérale, obésité) indépendamment des autres facteurs de risque d'athérosclérose (16).

Selon une étude de l'université de Glasgow (17), le risque d'infarctus mortel est particulièrement élevé en cas d'obésité, et même lorsque cette obésité n'est pas associée à d'autres causes d'infarctus du myocarde comme le tabagisme ou l'hypertension.

Des complications veineuses et thromboemboliques sont également observées plus fréquemment dans le surpoids et l'obésité. L'augmentation de la pression abdominale sur le système veineux des membres inférieurs favorisant la stase veineuse serait l'une des explications de cette complication.

- **Complications métaboliques (18)**

Le syndrome métabolique correspond à une association variable d'anomalies glucidiques (hyperglycémie, insulino-résistance) et lipidiques (hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie) dans un contexte de surcharge graisseuse viscérale (surpoids ou obésité abdominale, dite androïde, voir précédemment). Dans ce contexte le risque de développer une maladie cardiovasculaire (hypertension notamment) et un diabète apparaît nettement majoré.

Il existe de nombreuses définitions du syndrome métabolique, parmi lesquelles celles de l'OMS et de la National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) (confère tableau II).

Tout d'abord selon l'OMS, le critère clé de la définition est une hyperglycémie à jeun et/ou une anomalie de la tolérance au glucose associée à au moins deux critères supplémentaires.

La définition du National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III (NCEP/ATPIII) quant à elle se base sur la présence d'au moins trois critères cliniques et biologiques parmi cinq anomalies.

Tableau II : Critères diagnostiques du syndrome métabolique selon l'OMS et la NCEP-ATPIII

OMS	NCEP-ATPIII
<p>GAJ > 110mg/dl ou HGPO (2H) > 140 mg/dl + 2 autres critères parmi les 4 suivants</p> <p>TG ≥ 150mg/dl et/ou HDL-C ≤ 35mg/dl(H) ≤ 40mg/dl (F)</p> <p>PA > 140/90 mmHg</p> <p>Taille/hanche : > 0,90 (H), > 0,85 (F) et/ou IMC ≥ 30 kg/m²</p> <p>Microalbuminurie > 20mg/min</p>	<p>Au moins 3 des critères suivants :</p> <p>Glycémie à jeun ≥1,10 g/L</p> <p>TG ≥1,50 g/L</p> <p>HDL cholestérol <0,40 g/L, hommes <0,50 g/L, femmes</p> <p>PA ≥130/85 mm Hg</p> <p>Tour de taille : >102 cm (H), >88 cm (F)</p>

GAJ : glycémie à jeun ; HGPO ; hyperglycémie provoquée oralement ; TG : triglycéridémie ; HDL-C : high density lipoprotein-high density lipoprotein-cholestérol ; IMC : indice de masse corporelle ; PA : pression artérielle ; HTA : hypertension artérielle. Microalbuminurie : albuminurie (présence d'albumine dans les urines) pathologique, traduisant une néphropathie (affection des reins) débutante, particulier diabétique.

Le diagnostic de syndrome métabolique permet d'affiner l'évaluation du risque cardiovasculaire du patient et d'estimer les éventuelles pathologies associées telles que le diabète de type 2, l'hépatopathie non alcoolique, le syndrome d'apnées du sommeil (SAS) et de syndrome des ovaires polykystiques. Il va permettre, si nécessaire, de mettre en place un traitement médicamenteux, et de sensibiliser précocement le patient à la nécessité d'acquies une meilleure hygiène de vie.

- **Complications respiratoires**

Syndrome d'apnée du sommeil (SAS) (15) :

Le SAS est la complication respiratoire majeure liée à l'obésité. On note ainsi que 70% des personnes avec SAS sont obèses et au moins 20% des obèses auraient un SAS (19). La prévalence du SAS est plus importante chez les hommes obèses que chez les femmes obèses. Cette différence peut s'expliquer par le fait que l'obésité androïde, de fait plus souvent rencontrée chez les hommes, est un facteur de risque de SAS important.

Chez les sujets apnéiques obèses, il existe un rétrécissement des voies aériennes supérieures notamment au niveau de la surface pharyngée. Ce rétrécissement est dû à une hypertrophie

du voile du palais et des amygdales, à la présence de dépôts graisseux dans l'arrière gorge, et à un excès de graisse sous-cutanée au niveau cervical.

L'accumulation de tissu adipeux à l'intérieur et autour de l'abdomen, des côtes et du diaphragme entraînerait aussi une raideur au niveau de la cage thoracique et augmente le travail de la respiration.

Les graisses accumulées, comme décrit précédemment, au niveau du cou et de l'abdomen, favorisent l'apparition d'un SAS en bloquant le passage de l'air dans les voies respiratoires supérieures (nez, gorge) en position couchée. Les signes cliniques d'un SAS sont les ronflements, un sommeil non réparateur/ agité, des pauses respiratoires pendant le sommeil, un besoin d'uriner plus d'une fois au cours de la nuit (nycturie). Le SAS contribue également à augmenter le risque de survenue d'insulinorésistance, d'HTA et de troubles du comportement alimentaire.

Syndrome obésité-hypoventilation (15) :

L'augmentation de masse grasse sous cutanée et/ou viscérale dans l'obésité peut provoquer un syndrome d'hypoventilation alvéolaire défini par une hypoxémie ($PaO_2 < 70$ mmHg), et une hypercapnie ($PaCO_2 > 45$ mmHg), et ne présentant pas d'autres causes d'insuffisance respiratoire. Les mécanismes principaux de ce trouble sont l'augmentation du travail respiratoire et la diminution de la performance des muscles respiratoires (conséquence mécanique de l'obésité sur le système respiratoire).

Asthme :

L'obésité est également un facteur de risque d'asthme ; son incidence est multipliée chez les sujets obèses par 1.4 et 1.8 respectivement chez les hommes chez les femmes, comparativement aux sujets avec un IMC normal (20).

- **Complications rhumatologiques (15)**

L'obésité est associée au développement de l'arthrose principalement de par les effets mécaniques liés à la surcharge pondérale, et les changements métaboliques eux-mêmes associés à l'augmentation du tissu adipeux et à l'alimentation.

La gonarthrose fémorotibiale (arthrose située entre le fémur et le tibia), notamment chez la femme, mais aussi l'arthrose touchant la hanche sont les atteintes articulaires les plus fréquentes.

La mobilité de ces individus touchés se voit limitée créant un handicap fonctionnel qui contribue de fait à augmenter le risque de prise de poids.

- **Complications rénales (15)**

L'obésité, particulièrement lorsque l'IMC est supérieur à 45, est souvent associée à une protéinurie (présence de protéines dans les urines). Si cette évolution physiopathologique demeure mal comprise, elle pourrait être liée à un changement structurel du glomérule ou le fait d'une rétention sodée due à l'activation du système rénine-angiotensine. Au long cours, cette protéinurie peut évoluer vers une insuffisance rénale chronique. A l'inverse, une perte de poids peut améliorer ce symptôme.

- **Complications digestives et hépatiques (19)**

Les patients obèses peuvent être plus fréquemment sujets au reflux gastro-œsophagien provoqué par une hyperpression abdominale et/ou l'alimentation.

Le risque de lithiase biliaires (présence de calculs dans la vésicule et les voies biliaires) et de stéatose hépatique (accumulation de graisse dans les cellules du foie) se voit également augmenté.

- **Complications cutanées (19)**

Ces complications sont essentiellement les mycoses des plis sous-mammaires et inguinaux, les vergetures (plus importantes lorsque la prise de poids est rapide), le lymphœdème (œdème par obstruction des vaisseaux lymphatiques).

- **Cancer (21)**

Le surpoids et l'obésité font partie des facteurs de risque de cancer notamment dans les cancers hormonodépendants et gastro-intestinaux : cancer du sein après la ménopause, endomètre, côlon-rectum, rein, œsophage, vésicule biliaire, notamment.

Chez les personnes en surpoids et/ou obèses on constate une augmentation des taux de plusieurs hormones, facteurs de croissance et cytokines comme l'insuline, l'*insulin-like growth factor-1* (littéralement facteur de croissance-1 ressemblant/analogue à l'insuline ou IGF-1) ou encore la leptine. Ces différents messagers sont impliqués dans des fonctions biologiques jouant un rôle important dans la cancérogenèse.

Selon une étude en Europe, 3 % des cancers chez l'homme et 6 % chez la femme sont attribuables au surpoids et à l'obésité. De plus, ces deux facteurs augmentent le risque de récurrence, de second cancers et de mortalité globale.

b) Complications psychologiques et sociales

Les patients obèses présentent souvent une diminution de leur qualité de vie (difficulté à exécuter des gestes de la vie quotidienne), mais subissent aussi une forme de discrimination sociale (stigmatisation) (19).

Les personnes en surpoids et ou en situation d'obésité souffrent par ailleurs d'une mauvaise image d'eux-mêmes, pouvant impacter leur vie sociale. Les complications somatiques, et le retentissement social, sont autant de facteurs qui impactent la qualité de vie de ces patients.

Sur le long terme, une dépression secondaire peut éclore nécessitant une prise en charge psychologique et/ou thérapeutique.

B. Homéostasie énergétique

1. Balance énergétique (22) (23)

L'organisme, pour assurer la régulation du poids, doit contrôler sa balance énergétique, autrement dit équilibrer les apports et les dépenses.

Les apports énergétiques proviennent de l'alimentation, et les dépenses énergétiques se voient divisées en trois composantes : le métabolisme de base, la thermogénèse et l'activité physique.

La dépense énergétique de repos représente environ 70 % de la dépense énergétique totale et correspond à l'énergie consommée par l'organisme à jeun et au repos. Cette dépense assure notamment l'opérationnalité des grandes fonctions vitales (cardiorespiratoires).

La thermogénèse représente 10 à 15 % de la dépense énergétique totale et correspond au coût énergétique induit par :

- la consommation des aliments (absorber, dégrader et stocker les aliments),
- la régulation de la température corporelle
- ou encore certaines situations psychologiques comme le stress ou la peur (où la consommation énergétique est reliée à l'adaptation physiologique de ces situations).

Enfin, la dépense énergétique liée à l'activité physique est le dernier composant de la fluctuation de la dépense énergétique et fait l'objet d'une grande variabilité d'un individu à l'autre.

On observe une prise de poids lorsque la balance énergétique est déséquilibrée : les apports en énergie sont alors supérieurs aux dépenses (exprimés en calories). On parlera alors d'une balance énergétique positive.

2. Régulation de la prise alimentaire (24)

L'initiation de la prise alimentaire met en jeu différentes structures hypothalamiques qui régulent les hormones de la faim et de la satiété.

L'hypothalamus est au cœur de la régulation du comportement alimentaire. Dans les années 1940 des expériences pionnières ont conduit à identifier un centre de la « prise alimentaire », autrement dit « de la faim » (aire hypothalamique latérale), et un centre de la satiété, autrement dit de régulation négative de l'aire précédente (aire hypothalamique ventromédiane ou noyau ventromédian ou ventromédial) (voir figure 4 ci-dessous).

Ces dernières années, de nouvelles données ont mis en évidence le rôle primordial du noyau arqué (ARC) dans la régulation de l'homéostasie énergétique. En effet, celui-ci joue un rôle fondamental dans l'intégration des messages périphériques renseignant sur le statut nutritionnel et l'adiposité.

Le noyau paraventriculaire (PVN) contribue également à la régulation du comportement alimentaire, vraisemblablement de façon plus accessoire que l'ARC, mais aussi dans un axe d'intégration des informations périphériques via les messagers que nous évoquerons dans les chapitres ultérieurs.

D'autres structures cérébrales, ayant des connexions avec l'hypothalamus (qualifiées souvent de « régions extra-hypothalamiques »), sont impliquées dans le contrôle de l'appétit. Il s'agit notamment de l'aire tegmentale ventrale (ATV) et le noyau accumbens (impliqués notamment dans le « système de récompense » et les addictions) ou encore le noyau du tractus solitaire (cible des afférences vagales et qui participe à induire la sensation de faim).

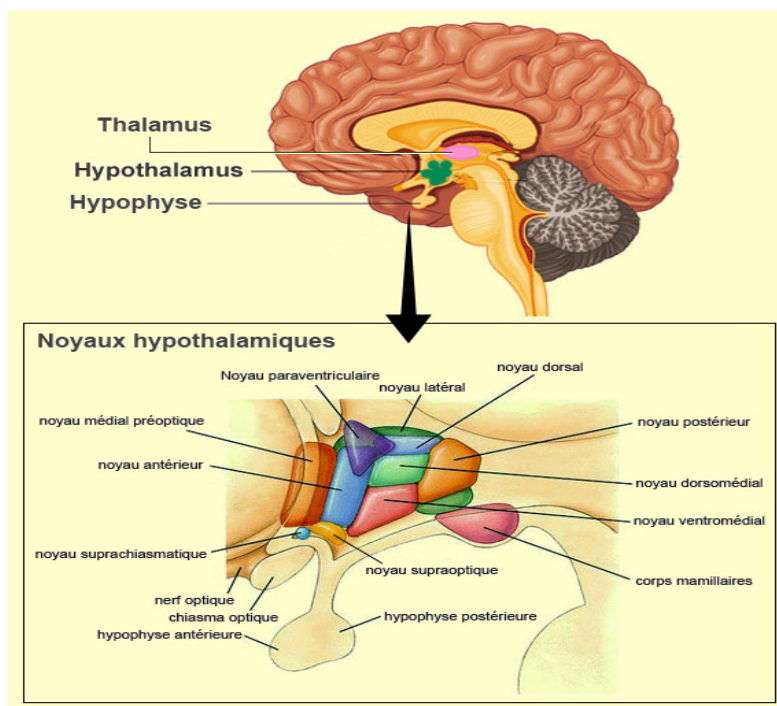


Figure 4 : Représentation schématique des différents noyaux hypothalamiques ; d'après (25).

a) *Neuropeptides (26) (24)*

L'ARC, que nous avons évoqué précédemment, est situé dans l'hypothalamus médiobasal, de chaque côté du 3^{ème} ventricule (voir Figure 6). Il est à proximité de l'éminence médiane, qui fait partie des organes circumventriculaires où les échanges sang/cerveau sont facilités par la présence de vaisseaux fenêtrés. De ce fait, les différentes populations neuronales de l'ARC répondent aux facteurs circulants (leptine, insuline, ghréline), impliqués dans la régulation de l'appétit et donc de la prise alimentaire.

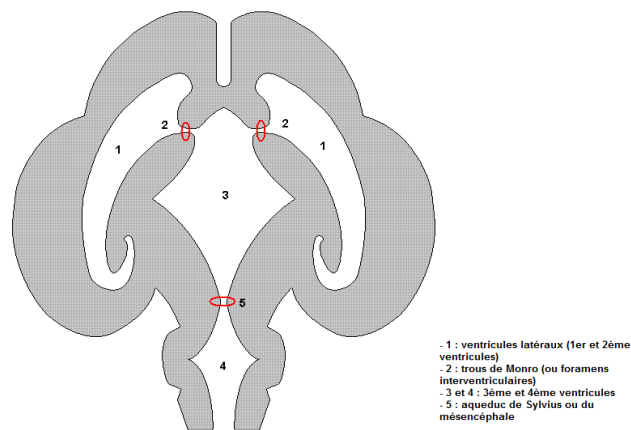


Figure 5 : Systèmes ventriculaires de l'encéphale ; d'après (27).

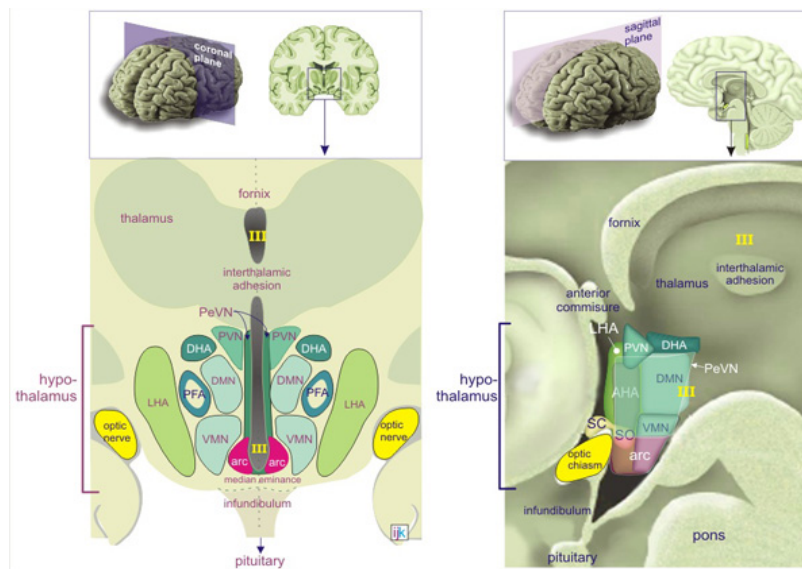


Figure 6 : Positionnement du noyau arqué au sein de l'hypothalamus d'après le site www.netterimages.com.

ARC : noyau arque ; DHA : aire hypothalamique dorsale ; DMN : noyau dorsomédian ; LHA : aire hypothalamique latérale ; PeVN : noyau periventriculaire ; PFA : aire périfornicale ; PVN : noyau paraventriculaire ; VMN : noyau ventromédian ; SC : noyau supraoptique ; SO : noyau suprachiasmatique.

L'ARC comprend plusieurs populations neuronales (voir figure 7) :

- Celles qui contribuent à la synthèse de peptides orexigènes (NPY [neuropeptide Y] et AgRP [*agouti-related protein*]) :
 - Le **NPY** : peptide de 36 acides aminés. C'est un puissant orexigène : il augmente, stimule la prise alimentaire, et active les mécanismes de sauvegarde de l'énergie.
 - L'**AgRP** : peptide de 112 acides aminés cosynthétisé dans les neurones à NPY est un antagoniste endogène du récepteur aux mélanocortines ; il stimule également la prise alimentaire.
- Celles qui contribuent à la synthèse de peptides anorexigènes (CART [*cocaine amphetamine related transcript*] ;] et l' α -MSH [*melanocyte stimulating hormone* ; hormone mélanotrope, mélanotropine, mélanocortine, ce dernier nom étant le plus fréquemment employé]) :
 - Le **CART** : différentes isoformes ; il s'agit de polypeptides de petits poids moléculaires dont la synthèse est notamment induite par l'administration de cocaïne ou d'amphétamine et concourt à la réduction de la prise alimentaire constatée dans l'addiction à ces drogues,
 - L' **α -MSH/mélanocortine** : peptide de 14 acides aminés ; issu d'une pro-hormone, la pro-opio-mélanocortine (POMC), par l'action des enzymes spécifiques appelées pro-hormones convertases (= enzyme de clivage). Ce polypeptide appartient à la famille des mélanocortines et à un effet anorexigène.

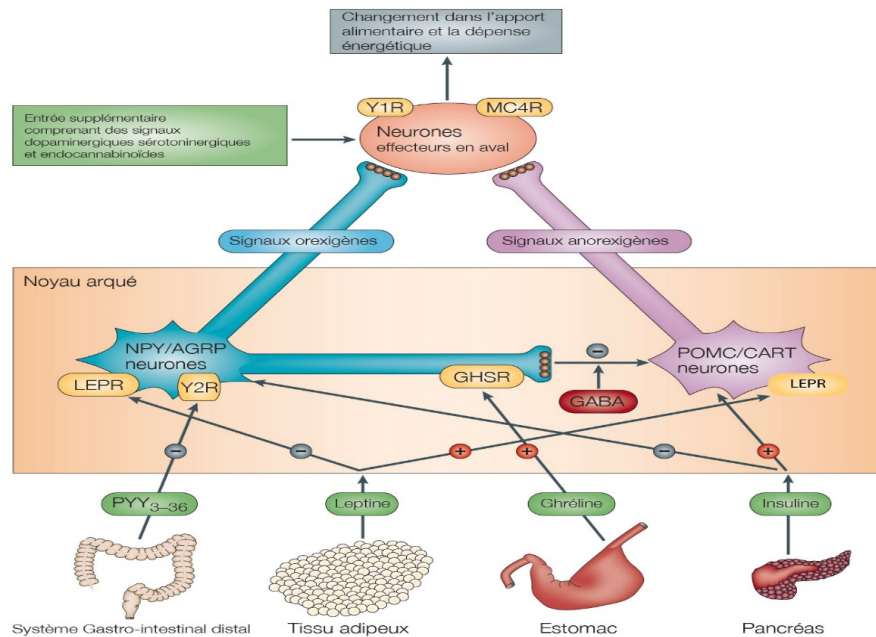


Figure 7 : Régulation physiologique du bilan énergétique ; d'après (28). Les neurones AgRP / NPY et les neurones POMC / CART sont situés dans le noyau arqué de l'hypothalamus. Ils sont régulés conjointement et de façon opposée par la leptine du tissu adipeux, à travers son récepteur (LEPR ; pour LEptin Receptor). L'insuline sécrétée par le pancréas a un effet anorexigène. La ghréline (synthétisée par l'estomac et le duodénum) stimule les neurones NPY / AggP en se fixant sur son récepteur de sécrétagogue (GHSR ; pour Growth Hormone Secretagogue receptor). Le peptide YY3-36 (PYY3-36) synthétisé dans le tractus gastro-intestinal distal à effet inhibiteur sur les neurones NPY / AgRP. Les neurones NPY / AgRP ont également un effet inhibiteur sur les neurones POMC / CART par la libération de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), qui peut être stimulée par l'activation des GHSR. Les signaux orexigènes et anorexigènes produits par les neurones NPY / AgRP et POMC / CART sont ensuite envoyés vers les neurones dits de second ordre, qui reçoivent également des signaux dopaminergiques, sérotoninergiques et endocannabinoïdiques. Ces neurones de seconds ordres expriment des récepteurs Y1 et MC4R (dont le rôle sera expliqué un peu plus loin).

A côté des populations neuronales de l'ARC prédéfinies, les hypocrétines ou orexines (orexine-A/hypocrétine-1 et orexine-B/hypocrétine-2 ; les récepteurs OX1R présentent une forte affinité pour l'orexine A, tandis que les récepteurs OX2R présentent une affinité similaire pour les orexines A et B) sont des neurotransmetteurs polypeptidiques sécrétés par des neurones dits « orexinergiques » et localisés dans l'hypothalamus latéral et l'aire périfornicale. Ces neurones sont qualifiés de « multitâches » en ce sens qu'ils régulent un ensemble de fonctions vitales, incluant les états de veille/sommeil, le comportement alimentaire, l'homéostasie énergétique, le système de récompense, la cognition et l'humeur. Dans les modèles animaux, la carence en orexine conduit à l'obésité et ce même lorsque la consommation de calories est inférieure à celle d'animaux témoins ; la réduction de l'activité physique semble être la principale cause de prise de poids dans ces modèles. A l'inverse, la

signalisation orexinergique favorise la résistance à l'obésité grâce à une meilleure régulation de l'activité physique spontanée et des dépenses énergétiques. Par ailleurs, les neurones orexinergiques (i) montrent des connexions aux régions impliquées dans la cognition et la régulation de l'humeur (dont l'hippocampe) et (ii) améliorent par leur activité la neurogenèse hippocampique, les capacités de mémoire et l'humeur (29).

b) Récepteurs et neurotransmetteurs

- Sérotonine (30)

L'action physiologique de la sérotonine est portée par plusieurs récepteurs dont certains sont impliqués dans la prise alimentaire : les récepteurs des sous-types 5HT_{1A/1B}, 5HT_{2A} et, plus particulièrement, les 5HT_{2C} (30)(31). Tout d'abord, ce dernier sous-type de récepteurs est celui qui est le plus exprimé dans l'hypothalamus (32). Ensuite, la mCPP (m-chlorophénylpipérazine), qui est un agoniste non spécifique des récepteurs de la sérotonine avec une haute affinité pour les récepteurs 5HT_{2C} diminue la prise alimentaire tandis que ces effets sont bloqués par des antagonistes non sélectifs avec une haute affinité pour ces mêmes récepteurs (33)(34). Enfin, l'action anorexigène médiée par les récepteurs 5HT_{2C} s'est vue secondairement confirmée par des études chez des souris knock-out pour ces récepteurs (autrement dit, dépourvues de récepteurs 5HT_{2C} fonctionnels) ; on observe chez ces animaux une hyperphagie chronique induisant une obésité tardive (35)(36) et une sensibilité réduite aux effets anorexigènes de la dexfenfluramine (37). Les données récentes de la littérature indiquent *in fine* que le sous-type 5HT_{2C} des récepteurs de la sérotonine est le seul pour lequel la déficience d'expression (déficience génétique à travers les souris KO) entraîne l'hyperphagie et l'obésité (31).

- Dopamine (38)

La dopamine est synthétisée par des neurones situés dans la substance noire (SN) et l'ATV. Il existe quatre grandes voies de projections des corps neuronaux à dopamine : la voie nigrostriée, la voie mésocorticale, la voie mésolimbique et la voie tubéro-infundibulaire (voir figure 8). Par ces voies, la dopamine affecte de nombreuses fonctions physiologiques, telles que la cognition, le contrôle des mouvements coordonnés, la sécrétion hormonale, ainsi que des comportements motivés et émotionnels.

Les récepteurs D₃ et D₄ sont particulièrement importants dans les voies mésolimbiques et mésocorticales. Les récepteurs D₂ participent à l'effet inhibiteur de la dopamine sur la sécrétion de la prolactine.

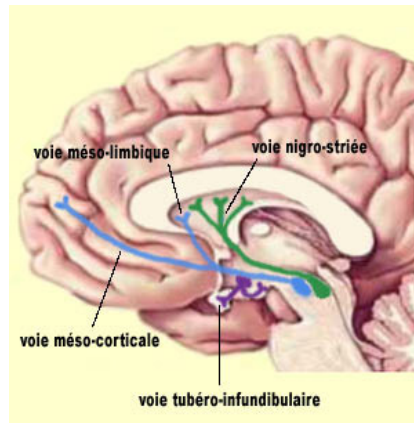


Figure 8 : Les voies de projections dopaminergiques ; d'après (25).

Les voies mésolimbiques trouvent leur origine dans l'ATV du mésencéphale et innervent le cortex cingulaire, le septum, le noyau accumbens et le tubercule olfactif (Figure 9). Ces voies participent à l'apprentissage de l'aspect hédonique de la nourriture (système de récompense / renforcement). L'activation de ce système de récompense, en lien avec la nourriture, est modulée par différents paramètres comme le goût, l'odeur, l'aspect ou l'état de stress et provoque une libération de dopamine. Celle-ci se réalise à plusieurs niveaux : noyau accumbens, hippocampe, amygdale et/ou le cortex préfrontal par des neurones dopaminergiques issus de l'ATV (26).

Les régulateurs homéostatiques de la consommation, tels que la leptine, l'insuline et la ghréline, contrôlent et interagissent avec le circuit de récompense de l'apport alimentaire et augmentent ou diminuent la valeur motivationnelle de la nourriture selon les besoins énergétiques (39). La leptine et l'insuline inhibent directement les neurones dopaminergiques (diminution de décharge de neurones dopaminergiques → diminution de la libération de dopamine au niveau du noyau accumbens → diminution du renforcement), alors que la ghréline les active (→ augmentation de la valeur « récompense » accordée à une nourriture) (voir figure 10). Dans l'obésité, la sensibilité du système de récompense à des signaux tels que la leptine peut être altérée (40).

Des données récentes mettent en lien le rôle joué par les récepteurs de la dopamine et sa libération dans la suralimentation et l'obésité, et ce particulièrement en lien avec le fonctionnement et l'expression des récepteurs striataux D₂ (Barik, 2013). Les patients obèses, comme les patients addictes aux drogues, présentent des niveaux d'expression des récepteurs D₂ diminués dans les aires striatales, tandis que les études d'imagerie ont montré que ces mêmes aires sont activées par la nourriture et les drogues. Les études basées sur la

tomographie à émission de positron (TEP) suggèrent quant à elles, que la disponibilité en récepteurs D₂ est diminuée chez les patients obèses de façon proportionnelle à l'IMC, suggérant que le déficit en stimulation dopaminergique chez les obèses pourrait entretenir la suralimentation comme moyen de compensation à la diminution d'activation des circuits de récompense, médiés par la dopamine.

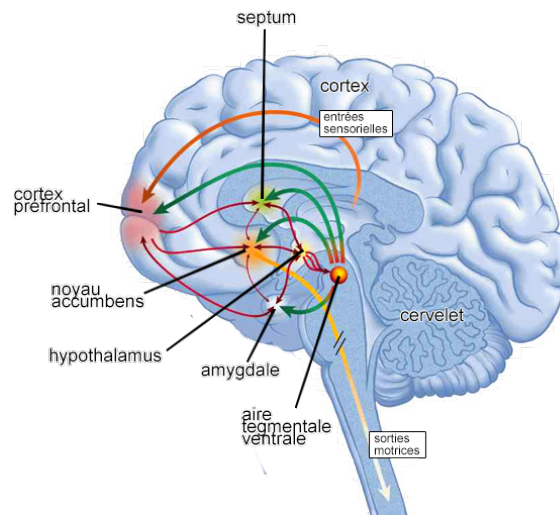


Figure 9 : Système de récompense et les différentes régions cérébrales impliquées ; d'après (41).

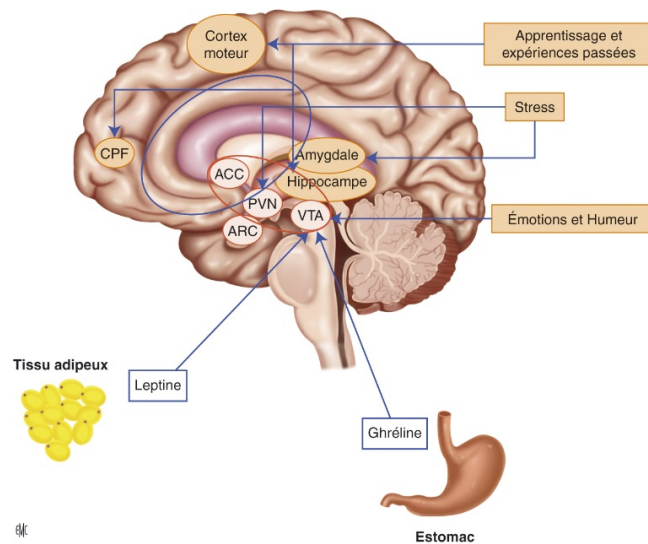


Figure 10 : Régulation « non homéostatique » de la prise alimentaire d'après (42). Représentation des zones cérébrales impliquées dans les aspects motivationnels (cercle rouge) et hédoniques (cercle bleu), du comportement alimentaire. Les neurones dopaminergiques du circuit méso-accumbens (aire ventrale tegmentale VTA- noyau accumbens Acc) régulent des hormones périphériques comme la leptine et la ghréline. ARC : noyau arqué ; CPF : cortex préfrontal ; PVN : noyau paraventriculaire.

- Adrénaline et Noradrénaline

L'injection de noradrénaline dans le PVN stimule la prise alimentaire, préférentiellement glucidique. Physiologiquement il existe une interaction entre les systèmes noradrénergique et sérotoninergique. Au réveil, les réserves glucidiques (dont la principale action est de fournir de l'énergie) sont basses et l'activité noradrénergique est élevée, ce qui favorise une prise alimentaire glucidique. L'augmentation de la glycémie provoque par la suite le passage du tryptophane dans le cerveau qui se transforme en sérotonine. Cela a pour conséquence de freiner la consommation de glucides et d'augmenter l'absorption de protéines, ce qui favorise la synthèse de dopamine et de noradrénaline (grâce à la tyrosine, acide aminé précurseur de ces neurotransmetteurs). Les taux glucidiques étant à nouveau bas après la phase de sommeil, la synthèse de noradrénaline sera à nouveau favorisée dans le noyau paraventriculaire et poussera à une ingestion de glucides. Au niveau de l'hypothalamus latéral, les récepteurs β de la noradrénaline inhibent la prise alimentaire. Ces récepteurs β ont aussi un rôle dans la thermogénèse qui est un des facteurs de régulation de l'évolution pondérale (43).

Une hypothèse ancienne vise effectivement à décrire l'hypoactivité sympathique, avec notamment la réduction de la thermogénèse, des valeurs tensionnelles et du niveau global d'activité (hypotension/sédation), comme pouvant conduire à un gain de poids. Un exemple a été fourni par les lésions chirurgicales de l'hypothalamus ventromédian chez les rongeurs, chez lesquels l'augmentation de l'appétit, puis l'apparition d'une obésité, semblaient pouvoir s'expliquer par une activité sympathique abaissée (44).

- Histamine (38)

On retrouve les corps cellulaires des neurones à histamine dans la région tubéromamillaire de l'hypothalamus postérieur. Ces corps cellulaires se projettent majoritairement vers les structures mésolimbiques (riches en récepteurs H_1), et vers le cortex et certaines régions de l'hippocampe (riches en récepteurs H_2). Les neurones tubéromamillaires reçoivent également des afférences d'autres monoamines mais aussi de substances P qui vont modifier le système histaminergique.

L'histamine dans le système nerveux est un neurotransmetteur excitateur. Il joue un rôle dans l'activité cognitive, dans la régulation de l'appétit, dans la vigilance et dans la régulation de certaines hormones. Les récepteurs H_1 de l'hypothalamus ventro-médian (HVM) et des noyaux paraventriculaires (PVN) médians jouent un rôle important dans la régulation de la prise alimentaire. L'activation de ces récepteurs entraîne un effet anorexigène (45). La prise alimentaire est inhibée par l'activation des récepteurs H_1 postsynaptiques ou l'inhibition des récepteurs présynaptiques H_3 dans le HVM ou le PVN. Par ailleurs, l'histamine est également

un neurotransmetteur sécrété à la suite de la mastication et envoie aux neurones situés dans l'HVM un message de satiété 15-20 minutes après le début du repas (46). L'histamine hypothalamique est impliquée dans le contrôle de l'homéostasie énergétique et pourrait jouer un rôle dans la modulation du comportement alimentaire induit par la leptine via le sous-type des récepteurs H₁. Le neuropeptide Y peut également moduler le système histaminergique au niveau des neurones tubéromamillaire (38).

c) *Les signaux de régulation périphérique (26)*

- La ghréline :

La ghréline est une hormone peptidique sécrétée principalement par l'estomac et une partie de l'intestin. Elle agit par l'intermédiaire de récepteurs qui sont exprimés au niveau de l'hypophyse, de l'hypothalamus et de l'hippocampe et en périphérie au niveau des glandes surrénales, de la thyroïde, du cœur, des adipocytes ou encore du muscle squelettique. Elle augmente la sensation de faim et la prise alimentaire en agissant directement sur les neurones à NPY/AgRP, via ses récepteurs sécrétagogues à l'hormone de croissance (GHS-R ; *Growth Hormone Secretagogue – Receptor*) et bloque par la suite la POMC.

La libération de la ghréline est initiée un peu avant un repas pour s'arrêter après l'épisode de prise alimentaire.

Selon une étude chez l'animal, la perte de fonction du gène pour NPY et AgRP conduit à une privation de l'action orexigène de la ghréline (47). La ghréline participerait également à la régulation du système de récompense (par une action sur les neurones dopaminergiques) et à la régulation du métabolisme énergétique notamment pour augmenter la glycémie ou favoriser la vidange gastrique.

Il existe une corrélation inverse entre la concentration plasmatique en ghréline et l'IMC chez l'homme. On observe ainsi chez ses sujets obèses de faibles concentrations plasmatiques en ghréline, tandis que chez des patients atteints d'anorexie mentale elle se trouve augmentée, comparativement à des sujets témoins de même sexe et de même âge.

- Cholécystokinine :

La cholécystokinine, ou CCK, est synthétisée par des cellules endocrines de l'intestin sous l'action des lipides et des protéines alimentaires ; elle est également synthétisée par les neurones hypothalamiques au cours des repas. L'administration de CCK entraîne la satiété et diminue fortement la prise alimentaire.

- PYY (ou PYY₃₋₃₆ ; principale isoforme)

Le peptide YY est secrété pendant la période postprandiale par les cellules endocrines de l'intestin grêle et du côlon. Sa concentration plasmatique est associée à la quantité de calories ingérées et reste élevée plusieurs heures après la fin du repas. L'action anorexigène du PYY₃₋₃₆ entraîne une inhibition directe des neurones orexigènes NPY/AgRP de l'ARC (voir figure 7).

- Leptine :

La leptine est une hormone protéique comportant 167 acides aminés, et produite essentiellement dans l'adipocyte, mais aussi dans l'estomac, le placenta et les muscles squelettiques.

Elle joue un rôle dans la régulation à long terme de l'homéostasie énergétique par le contrôle central de l'appétit et de l'activité métabolique périphérique.

La concentration plasmatique en leptine s'avère étroitement liée au niveau de la masse grasse de l'individu. Son taux circulant s'élève quelques heures après la prise alimentaire et proportionnellement à la quantité d'insuline sécrétée. En effet, l'augmentation d'insuline dans le sang entraîne une augmentation de la masse adipeuse, ce qui stimule alors la sécrétion de leptine. Cette augmentation exerce une action sur l'hypothalamus, en inhibant les voies orexigènes et donc de la prise alimentaire (inhibition de la production de NPY/AgRP), et active les voies anorexigènes (neurones à POMC).

- Insuline

L'insuline est une hormone sécrétée par les cellules du pancréas. Elle a principalement une action hypoglycémiante par réduction de la synthèse hépatique de glucose associée à une augmentation de la captation et de l'utilisation périphérique du glucose. Le taux circulant d'insuline est aussi corrélé à la masse adipeuse, et vise à inhiber la prise alimentaire. L'insuline a donc un effet anorexigène au niveau du système nerveux central. La sécrétion d'insuline stimulée par l'arrivée de glucose exerce majoritairement un effet satiétogène. Elle participe donc non seulement au stockage rapide du glucose sous forme de glycogène mais aussi à informer les structures hypothalamiques des variations métaboliques.

C. Santé mentale et prise de poids

De nombreuses données dans la littérature (voir par exemple : (3,4,48) font état d'une prise de poids chez les patients atteints de schizophrénie, de dépression, ou encore de troubles bipolaires et traités par psychotropes.

Dans l'ensemble, la prise de poids dans la population de patients souffrant de troubles mentaux semble s'expliquer par différents facteurs liés à l'environnement, à la maladie, et aux médicaments comme nous le verrons ultérieurement (3,5).

1. Troubles bipolaires (49)(50) et (51)

Le trouble bipolaire a été décrit par Kraepelin à la fin du XIX^{ème} siècle sous le nom de psychose maniaco-dépressive (PMD). Ce trouble de l'humeur correspond schématiquement à une alternance de phases « hautes » ou d'excitations (manie ou hypomanie) et de phases « basses » ou de dépression, avec des périodes de stabilité (euthymie).

On classe actuellement les troubles bipolaires en différents types cliniques, en fonction des accès que le patient a présentés.

Dans le DSM 5, les troubles bipolaires sont classés en trouble bipolaire :

- De type I (au moins un épisode maniaque ou mixte),
- De type II (un ou plusieurs épisodes dépressifs majeurs et au moins un épisode d'hypomanie)
- Non spécifié.

Selon le rapport de l'HAS (52), en France, la prévalence du trouble bipolaire est estimée entre 1 et 2,5 % dans les études en population générale.

Ce trouble apparaît entre 15 et 25 ans en moyenne. Le trouble bipolaire de type II a une prédominance féminine. Un patient de 25 ans souffrant de trouble bipolaire perd en moyenne 9 ans d'espérance de vie, 12 années de « bonne santé », et 14 années d'activité professionnelle. Le trouble bipolaire fait partie des 10 maladies les plus handicapantes et coûteuses selon l'OMS au niveau mondial.

Le taux de suicide chez les sujets bipolaires est de 6%. On constate, par rapport à la population générale, un risque suicidaire multiplié par 15 chez ces patients (N. Fouilhoux, 2006).

Les causes supposées des troubles bipolaires semblent multiples, avec notamment l'influence de facteurs génétiques et/ou environnementaux : le risque de maladie est de 20 % pour les descendants et apparentés directs contre 0,5 à 1 % dans la population générale.

a) *Prise de poids (53)*

Les variations thymiques rencontrées par les patients bipolaires peuvent représenter un obstacle au suivi de règles hygiéno-diététiques et à la pratique d'activités physiques régulières. L'émergence de symptômes dépressifs semble constituer un facteur prédictif à l'apparition d'un gain de poids et d'un syndrome métabolique. Ceci pourrait être en rapport avec des modifications de l'appétit, une diminution de l'exercice physique et une moindre attention portée à soi-même. Il est à noter que les troubles bipolaires sont également associés à des comportements addictifs (ou des tendances) plus fréquents que dans la population générale : consommation excessive d'alcool et de tabac, qui ont également des conséquences sur la prise de poids et sur le plan cardio-métabolique.

Dans une étude de McElroy et al. (2001) (54), portant sur 875 patients bipolaires, la prévalence des troubles du comportement alimentaire était de 14,3 %, avec une fréquence importante pour le syndrome d'hyperphagie incontrôlée (ou hyperphagie boulimique ; *binge-eating disorder [BED]*) (8,8 %) et de « boulimie nerveuse » (*bulimia nervosa*) (4,8%). Le BED se caractérise par des épisodes d'hyperphagie compulsive avec ingestion, dans un temps limité, de quantités importantes de nourriture sans comportement de compensation pour empêcher la prise de poids. La présence de ces deux troubles alimentaires comorbides au cours de la vie serait associée à un IMC moyen plus élevé.

Le gain de poids ne s'avère pas sans conséquence sur le fonctionnement psychique des patients souffrant de bipolarité. En effet, il a été mis en évidence un risque supérieur de rechute thymique chez les patients obèses comparativement aux patients de poids normal.

2. Schizophrénie (51) (55)

La schizophrénie peut se décrire avec deux versants symptomatologiques :

- Un versant négatif qui concerne la perturbation de la personnalité coupée du monde extérieur dans le syndrome de dissociation. Elle se traduit par un retrait affectif et social, un émoussement des affects, une absence de plaisir.

- Un versant positif concernant le délire, la paranoïa, les hallucinations, la désorganisation du discours, des phases d'agitation, notamment.

Les symptômes sont très variables d'un patient à l'autre, et évoluent tout au long de la maladie.

Le diagnostic de schizophrénie repose sur la conjonction d'éléments rapportés ci-après (56) :

- Association de symptômes positifs (comme vu précédemment : idées délirantes, hallucinations...), signes de désorganisation et symptômes négatifs
- Présence des symptômes qui durent depuis au moins 6 mois
- Présence d'une répercussion sociale ou professionnelle depuis le début de ces troubles
- Absence de diagnostic différentiel

L'étiologie précise de la schizophrénie demeure inconnue. Elle pourrait être due à l'interaction de facteurs multiples qui associe des facteurs biologiques (troubles neuro-développementaux) et environnementaux (événement de la vie, stress psychologique, histoire personnelle).

Il existe plusieurs types de schizophrénie : simple, paranoïde, hébéphrénique, catatonique, dysthymique.

La schizophrénie concerne environ 0,7% de la population mondiale, dont 600 000 personnes en France.

Comme pour les troubles bipolaires, il existe un important taux de mortalité par suicide (10%) par rapport à la population générale (huit fois plus). Un patient souffrant de schizophrénie à une espérance de vie diminuée de 20 à 30 ans par rapport à la population générale de par le risque de suicide, mais aussi l'apparition de pathologies cardiovasculaires (57).

a) *Prise de poids*

Les patients atteints de schizophrénie sont souvent sujets à une envie irrésistible en ce qui concerne la prise alimentaire (cette action compulsive est nommée *craving* en addictologie). Cette prise alimentaire inadaptée perturbe évidemment l'apport calorique global que peuvent avoir les patients (5). Les personnes souffrants de schizophrénie sont par ailleurs très souvent sujettes à des troubles du sommeil. Ce problème conduit également à un retentissement sur le niveau de fonctionnement de ces personnes ; elles sont effectivement moins actives en journée du fait des perturbations du sommeil, ce qui peut également contribuer à la prise de poids.

Selon P. Manu et al. (58), les patients souffrant de schizophrénie ont un apport calorique plus élevé sous forme d'aliments très caloriques et une dépense énergétique globale plus faible. Une consommation élevée de graisses saturées et une faible consommation de fruits et de

fibres alimentaires seraient présentes chez les patients schizophrènes selon ces mêmes auteurs. Ces patients auraient également un apport quotidien en calories et en protéines par kilogramme de poids corporel plus élevé, indépendamment de l'IMC.

Par ailleurs, des symptômes tels que l'apathie (incapacité d'être ému ou de réagir) ou l'apragmatisme (incapacité à entreprendre des actions) peuvent contribuer à placer les patients dans une passivité globale ne leur permettant pas d'élaborer activement une alimentation dite « équilibrée ». Le fait d'organiser, planifier des repas, s'avère souvent être une démarche excessivement complexe pour certains patients. Dans ce contexte, la facilité d'accès à des aliments appétants et rapides à préparer (pizzas, plats préparés, etc...) vient, au-delà même des préférences alimentaires réelles, solutionner une incapacité générée par la maladie elle-même.

Notons cependant, que lors de la phase aiguë de la maladie (bouffée délirante), un amaigrissement peut également faire suite à un refus d'alimentation par exemple. Dans le cadre de marginalisation de certains patients schizophrènes, on constate également une dénutrition importante.

3. Dépression (51)

Le DSM 5 définit la dépression comme suit (59) :

- A. Au moins 5 des symptômes suivants ont été présents durant la même période de deux semaines et représentent un changement par rapport au fonctionnement précédent : au moins un de ces symptômes est soit (i) une humeur dépressive, soit (ii) une perte d'intérêt ou de plaisir. Remarque : Ne pas inclure les symptômes qui sont clairement attribuables à une autre condition médicale.
1. Humeur dépressive présente la plus grande partie de la journée, presque tous les jours, comme signalée par la personne (p. ex., se sent triste, vide, désespérée) ou observée par les autres (p. ex., pleure). (Remarque : Chez les enfants et les adolescents, peut-être une humeur irritable.)
 2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes, ou presque toutes, les activités, la plus grande partie de la journée, presque tous les jours (signalée par la personne ou observée par les autres).
 3. Perte de poids significative en l'absence de régime ou gain de poids (p. ex., changement de poids excédant 5 % en un mois), ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. (Remarque : Chez les enfants, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue.)
 4. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.

5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (observable par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).
6. Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).
8. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par la personne ou observée par les autres).
9. Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

B. Les symptômes entraînent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

C. L'épisode n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou d'une autre affection médicale.

Les critères A à C représentent un épisode de dépression majeure.

Les réponses à une perte significative (par exemple, deuil, ruine financière, pertes d'une catastrophe naturelle, maladie grave ou invalidité) peuvent inclure les sentiments de tristesse intense, la rumination sur la perte, l'insomnie, le manque d'appétit et la perte de poids listés dans le Critère A, ce qui peut ressembler à un épisode dépressif. Bien que ces symptômes puissent être compréhensibles ou jugés appropriés en rapport avec la perte, la présence d'un épisode dépressif majeur, en plus de la réponse normale à une perte importante, devrait également être examinée avec soin. Cette décision requiert inévitablement l'exercice du jugement clinique basé sur l'histoire de l'individu et les normes culturelles pour l'expression de la détresse dans le contexte de la perte.

D. L'apparition de l'épisode dépressif majeur n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou un autre trouble du spectre schizophrénique et un autre trouble psychotique.

E. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque ou d'épisode hypomaniaque.
Remarque : Cette exclusion ne s'applique pas si tous les épisodes similaires à la manie ou l'hypomanie sont induits par une substance ou sont imputables aux effets physiologiques d'une autre condition médicale.

En 2010, l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé, estime que 7,5 % des 15-85 ans ont eu un épisode dépressif caractérisé au cours des 12 derniers mois. La prévalence est deux fois plus importante chez les femmes que chez les hommes (60).

Sont considérés comme facteurs de risque : le sexe masculin, l'âge avancé, l'isolement social, certains aspects de l'épisode dépressif (agitation, insomnie rebelle, troubles psychotiques), des antécédents personnels et familiaux de conduites suicidaires.

Chez les patients dépressifs, le taux de suicide apparaît très variable en fonction des sources (entre 5 et 20%), vraisemblablement en lien avec la sévérité de la dépression (Balázs et al., 2003) (61).

a) *Prise de poids*

Le nombre d'épisodes dépressifs, l'intensité des symptômes, les traitements (seuls ou en combinaison) et le niveau d'activité physique, semblent être des facteurs déterminant pour déterminer le risque de surpoids et d'obésité chez les patients déprimés (62).

En 2010, Luppino et al. ont publié la première méta-analyse examinant le risque de dépression chez les individus en surpoids ou obèses et inversement. Des associations bidirectionnelles entre la dépression et l'obésité ont ainsi pu être objectivées puisque les personnes obèses avaient un risque augmenté de 55 % de développer une dépression au fil du temps, tandis que les personnes déprimées avaient quant à elles, un risque accru de 58% de devenir obèses.

L'association entre la dépression et l'obésité était par ailleurs plus forte que l'association entre la dépression et le surpoids, reflétant un gradient d'impact thymique lié à l'importance du déséquilibre pondéral. Il n'est pas exclu également que la dépression et l'anxiété, fréquemment associées, soient à l'origine de phénomènes de compensation alimentaire pouvant jouer un rôle dans la prise de poids ou la survenue de l'obésité.

Notons par ailleurs que l'obésité et la dépression ont notamment en commun des perturbations de l'axe corticotrope, des anomalies de transmission de certains neuromédiateurs, et la présence d'un syndrome inflammatoire. Concernant ce dernier, il est désormais établi que la neuro-inflammation chronique est susceptible d'altérer ou de contribuer à l'altération de l'humeur. Des études récentes suggèrent par ailleurs l'existence d'un lien entre l'obésité, le microbiote intestinal et la dépression, en mettant l'accent sur les mécanismes sous-jacents aux effets d'une alimentation riche en graisses sur l'inflammation chronique et la physiologie cérébrale (Schachter et al., 2018).

4. Prévalence du surpoids et de l'obésité des patients suivis en psychiatrie

L'obésité apparaît beaucoup plus fréquente chez les patients souffrant d'un trouble psychique que dans la population générale. Les effets de la pathologie psychiatrique, les médicaments, l'hygiène de vie et la sédentarité contribuent à cette prise de poids (3).

Une étude réalisée par McElroy et al. en 2002 (63), chez des patients présentant un trouble bipolaire, a mis en évidence une prévalence du surpoids de 58 %, de l'obésité de 21 %, et de l'obésité morbide de 5%. En 2003, Keck et McElroy, ont examiné 45 études (64). La conclusion de cette vaste revue de la littérature confirme que les patients atteints de troubles bipolaires apparaissent comme étant plus à risque que la population générale pour le surpoids et l'obésité.

Une dernière étude réalisée en 2012 par M. Gurpegui et al. (65) met également en évidence, sur un plus petit échantillon, une prévalence de surpoids de 39 % et de l'obésité 34 % chez les patients bipolaires. Gurpegui et al., dans cette même étude, montrent, en accord avec d'autres données, que parmi les patients atteints de schizophrénie, 43 % présentaient un surpoids et 24 % une obésité. Une étude nord-américaine (66) a montré sur 183 patients un risque d'obésité chez les schizophrènes multiplié par 2,8 à 3,5 et un IMC moyen de 30 kg/m² (correspondant à la limite entre le surpoids et l'obésité modérée). Enfin en 2013, une grande méta-analyse a été publiée par Michell et al., collectant les données de 77 publications pour un total de 25 692 patients et objectivant un taux global de syndrome métabolique de 32,5% chez les patients schizophrènes ; le tour de taille se révélait par ailleurs être le meilleur outil prédictif du syndrome métabolique dans cette étude (67).

Enfin, en ce qui concerne les patients souffrant de dépression, une étude portugaise (68), comprenant 127 patients adultes en ambulatoire et sous traitement psychiatrique, a observé un surpoids et une obésité présentes dans 72% des cas ; 72% avaient une masse grasse excessive et 69% avaient un tour de taille supérieur à la valeur limite maximale.

5. Les comorbidités associées à la prise de poids en santé mentale (62)

Les comorbidités associées à la prise de poids chez les patients pris en soin en psychiatrie, contribuent à une diminution de l'espérance de vie par rapport à la population générale. En effet, il est possible que ces comorbidités participent à une diminution de l'observance aux soins, une dégradation de l'état général et des ré-hospitalisations.

L'installation d'une prise de poids pourrait être le premier pas vers « l'autoroute métabolique » selon Stephen M. Stahl (57), entraînant un cumul de facteurs de risque cardiométaboliques et pouvant conduire à un décès prématuré.

- Syndrome métabolique : (62)

Chez les patients souffrant d'un trouble psychique et ayant un traitement médicamenteux, le syndrome métabolique est deux à trois fois plus fréquent que dans la population générale.

La prévalence est de 29 à 51 % chez les patients atteints de schizophrénie dans la grande étude nord-américaine CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness - coordonnée par le Pr Jeffrey Lieberman cette étude comparait l'efficacité (« *effectiveness* ») des antipsychotiques atypiques (APA) à un antipsychotique classique, la perphénazine, chez les patients atteints de schizophrénie chronique ; il s'agissait d'une étude naturalistique de grande envergure, randomisée, contrôlée en double aveugle, réalisée dans une cinquantaine de centres hospitaliers ou de cliniques aux U.S.A. et ayant inclus 1493 patients).

La prévalence de ce syndrome augmente avec l'âge et l'IMC, et est plus forte chez les femmes. Pour les sujets présentant un trouble bipolaire, ou une dépression, les données actuelles montrent des prévalences en moyennes respectives pour le syndrome métabolique de 30% et de 13 à 38%.

- Maladie cardiovasculaire

Les médicaments les plus associés au gain de poids corporel semblent logiquement augmenter le risque de coronaropathie et / ou de taux élevés de triglycérides ; l'obésité étant elle-même associée à un risque accru de maladie cardiovasculaire et d'hyperlipidémie.

- Résistance à insuline et diabète (69)

La première explication à la survenue d'un diabète est liée à une forte prise de poids, source de résistance à l'insuline.

De façon globale, 30% des patients souffrant de pathologie psychiatrique présentent un prédiabète ou diabète.

Les antipsychotiques de seconde génération, en particulier l'olanzapine et la clozapine, favorisent la survenue d'un diabète. La clozapine entraînerait une augmentation de la glycémie, même chez les patients ayant une glycémie normale avant la mise en place du traitement. Selon Newcomer et al., la glycémie à jeun et les taux d'insuline sont plus élevés chez les patients traités par olanzapine, clozapine et rispéridone que chez les patients traités par antipsychotique de première génération (APG) ou sous placebo.

Il est donc vraisemblable que les antipsychotiques induisant la prise de poids la plus élevée (clozapine et olanzapine) sont aussi davantage associés à l'apparition d'un diabète comorbide (70).

Néanmoins, il est à noter aujourd'hui que les effets sur la sécrétion d'insuline et/ou la sensibilité à l'insuline des antipsychotiques, impliquent des mécanismes beaucoup plus complexes au-delà des conséquences liées à la simple prise de poids (comme par exemple le blocage des récepteurs muscariniques qui pourrait contribuer à altérer l'insulino-sécrétion).

II. Psychotropes dans la prise de poids

A. Antipsychotiques

1. Généralités

a) Définitions

En 1952, deux psychiatres français, Jean Delay et Pierre Deniker, mettent en évidence les propriétés antipsychotiques de la chlorpromazine, qui deviendra le chef de file des antipsychotiques de 1^{ère} génération.

Les antipsychotiques, sont utilisés pour traiter les personnes atteintes de schizophrénie, ou présentant des caractéristiques psychotiques associées au trouble bipolaire ou à la dépression (71).

b) Mécanismes d'actions (72)

Les neuroleptiques classiques, appelés aussi antipsychotiques de première génération (APG) ou antipsychotiques typiques, ont en commun la propriété d'être antagonistes des récepteurs dopaminergiques D₂, responsables de l'essentiel de leur efficacité thérapeutique, mais également des nombreux effets secondaires. Ce blocage des récepteurs D₂ entraîne une diminution d'activité de la voie mésolimbique ; voie dont l'hyperactivité est à l'origine des symptômes positifs.

Mais ce blocage dopaminergique conduit également à trois types d'effets indésirables potentiels : (i) des troubles moteurs (syndromes extrapyramidaux) par le blocage de la voie nigrostriée, (ii) une majoration des symptômes négatifs et cognitifs par le blocage de la voie mésocorticale (déjà hypoactive dans la schizophrénie), et enfin (iii) des troubles endocriniens avec une hyperprolactinémie par le blocage de la voie tubéroinfundibulaire.

A côté du blocage D₂, les neuroleptiques classiques réalisent un blocage des récepteurs muscariniques M₁, histaminergiques H₁ et des adrénergiques α_1 ; ces blocages conduisent respectivement aux effets suivants : (i) effets anticholinergiques, (ii) effets sédatifs et prise de poids, (iii) hypotension orthostatique, fatigue/somnolence et vertiges (71).

Les antipsychotiques de 2^{nde} génération ou antipsychotiques atypiques (APA), ont un profil récepteuriel souvent décrit comme plus vaste (notion pouvant se discuter compte tenue de la pharmacologie des phénothiazines, parmi les neuroleptiques classiques).

Ils sont caractérisés par deux vagues conceptuelles différentes permettant de scinder potentiellement deux types d'APA, pouvant même être dissociées en APA de 2^{ème} et 3^{ème} génération.

L'authentique « 2^{ème} génération », les premiers APA, apparaît schématiquement avec les années 90 et repose, essentiellement, sur le blocage des récepteurs 5HT_{2A} associé au blocage des récepteurs D₂, toujours présents. Globalement l'antagonisme D₂ des 2^{èmes} générations est moins puissant, à l'image des affinités plus faibles pour les récepteurs D₂ des MARTA - *Multi-acting Receptor Targeted Antipsychotics* (MARTA) – clozapine, olanzapine, quétiapine, comparativement aux neuroleptiques classiques comme l'halopéridol ou les phénothiazines. Des exceptions existent cependant à l'image de la rispéridone et de l'amisulpride qui présentent un fort antagonisme D₂. Globalement, la moindre affinité pour les récepteurs dopaminergiques permet théoriquement de préserver davantage les patients des effets indésirables décrits précédemment. L'antagonisme 5HT_{2A} tempère encore le blocage des récepteurs D₂ et ses conséquences négatives sur les voies mésocorticales, nigrostriées et tubéroinfundibulaires. Les APA de 3^{ème} génération sont représentés en France exclusivement à ce jour par l'aripiprazole. Leurs caractéristiques pharmacologiques sont l'agonisme partiel sur les récepteurs D₂, préservant les effets sur la voie mésolimbique (en situation d'hyperactivité dopaminergiques), complété par des effets d'antagonisme des récepteurs 5HT_{2A} et d'agonisme partiel 5HT_{1A}; ces effets pouvant être décrits comme synergiques ou additifs, associés au caractère partiel de l'agonisme D₂, pour tempérer l'impact du blocage dopaminergique sur les voies mésocorticales, nigrostriées et tubéroinfundibulaires.

c) *Classifications*

La classification clinico-pharmacochimique des antipsychotiques peut se présenter comme suit :

- Neuroleptiques classiques ou antipsychotiques de 1^{ère} génération :
 - o sédatifs :
 - chlorpromazine, lévomépromazine, cyamémazine, propériciazine = phénothiazines aliphatiques et pipéridinées,
 - pipampérone = butyrophénone sédatif,
 - tiapride = benzamide.
 - o polyvalents ou incisifs :
 - pipotiazine = phénothiazine pipérazinée,
 - halopéridol = butyrophénone,
 - flupenthixol et zuclopenthixol = thioxanthènes,
 - dropéridol (polyvalent/sédatif) et pimozide (polyvalent/incisif) = benzimidazoles (profil d'activité proche de l'halopéridol),

- penfluridol = diphenylbutylpiperidine (profil d'activité proche de l'halopéridol),
- loxapine = dibenzo-oxazépine.
- déshinbiteurs ou « d'action bipolaire » :
 - sulpiride = benzamide (dose \leq 600mg/j pour action déshinbitrice et antiproductive $>$ 600mg/j),
 - fluphénazine = phénothiazine pipérazinée (action désinhibitrice à faibles doses, contestée et reposant sur des données anciennes ; cette molécule, uniquement encore présente sous forme de spécialité injectable retard).

NB : discussion parfois sur le positionnement des antipsychotiques en 1^{ère} ou 2^{ème} génération ; ex pour loxapine, tiapride, sulpiride notamment.

- Antipsychotiques atypiques ou de 2^{ème} génération : classification « clinico-pharmacochimique »
 - (polyvalents) : {tous les APA sont polyvalents, classification théoriquement uniquement des « neuroleptiques classiques »}
 - olanzapine, quétiapine, clozapine (ou MARTA, voir précédemment) = dibenzodiazépines,
 - rispéridone, palipéridone et ziprazidone (sérotonine/dopamine antagonistes) = benzisoxazoles,
 - aripiprazole (agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques) = dérivés de la quinoline).
 - déshinbiteurs :
 - amisulpride = benzamide (dose \leq 300mg/j pour action désinhibitrice & antiproductive $>$ 400mg/j).

2. Classement des antipsychotiques en fonction du risque de gain pondéral

a) Pharmacologie

Les effets antagonistes portant sur les récepteurs D₂, 5HT_{2C}, H₁ et M₃ ont été identifiés comme les principales modulations pharmacologiques susceptibles d'induire ou de contribuer à la prise de poids sous antipsychotiques (73,74).

- 5HT_{2C}, H₁ et M₃

La sérotonine est connue de longue date pour fournir un signal de satiété, par son action hypothalamique, via les récepteurs 5-HT_{2C} ; l'antagonisme ou l'inactivation (souris KO) du récepteur 5-HT_{2C} entraîne ainsi une augmentation de l'appétit, de la prise alimentaire et, *in fine*, une prise de poids (73). L'antagonisme 5-HT_{2C} semble par ailleurs diabétogène indépendamment de l'effet obésogène. D'autres leviers réceptologiques concourent à des effets additifs ou synergiques ; l'antagonisme D₂ pourrait ainsi augmenter les effets médiés par les récepteurs 5-HT_{2C} sur la prise alimentaire (73).

D'anciennes données ont souvent mis en avant l'importance de l'antagonisme des récepteurs H₁ dans la prise de poids ; les données de préclinique confirmant d'ailleurs l'augmentation du poids de façon dose-dépendante avec l'antagonisme H₁. Par ailleurs, ces données ont été confirmées par l'impact orexigène hypothalamique, via les récepteurs H₁, pour des molécules telles que l'olanzapine, la clozapine et la quétiapine, tandis que la rispéridone n'induisait pas un tel effet. Le caractère prépondérant ou secondaire de cet effet antagoniste H₁ pourrait d'ailleurs se discuter en fonction des molécules (73).

Au niveau hypothalamique, la stimulation cholinergique est identifiée comme un levier favorisant la prise alimentaire via les récepteurs M₃ ; cette donnée semble en contradiction avec le potentiel obésogène des APA, présentant un antagonisme M₃. Cependant, l'implication de l'antagonisme M₃ dans la dérégulation pondérale et glycémique pourrait venir des récepteurs M₃ non pas centraux, mais périphériques. Ainsi, le blocage de ces derniers viendrait inhiber la stimulation cholinergique de la sécrétion d'insuline par les îlots pancréatiques (73,74).

- D₂

o Dopamine et prolactine

L'antagonisme des récepteurs D₂ par les médicaments antipsychotiques est fréquemment à l'origine d'une élévation de la sécrétion de prolactine via un blocage de l'effet inhibiteur de la dopamine au niveau de l'hypophyse. L'hyperprolactinémie est associée à une augmentation du risque d'obésité ; il paraît donc légitime d'envisager la prise de poids chez les patients

traités par antipsychotiques comme une conséquence de l'élévation des taux de prolactine. Les preuves de cette interprétation seraient fournies par les résultats obtenus avec le sulpiride, un antagoniste D₂ relativement sélectif. Cependant, la sécrétion de prolactine est également stimulée par la sérotonine par le biais des récepteurs 5-HT_{2C}, notamment ; l'antagonisme de ces récepteurs devrait, dans ce cas, minimiser les effets induits par la prolactine sur le poids. Toutefois, ce constat est en contradiction avec la prise de poids moindre associée à des antagonistes D₂ relativement sélectifs tels que l'halopéridol et l'amisulpride et des effets beaucoup plus importants de médicaments tels que l'olanzapine et la clozapine, présentant un profil antagoniste 5-HT_{2C}, et ayant des effets relativement faibles sur la prolactine.

- Dopamine et système de récompense

D'autres influences sur l'apport alimentaire pourraient être liées au système de récompense dopaminergique, que nous avons évoqué précédemment. Un blocage important des récepteurs dopaminergiques D₂ dans le système de récompense dopaminergique pourrait contribuer aux effets dysphoriques (perturbation de l'humeur accompagnée d'un sentiment déplaisant, dérangent, d'inconfort émotionnel pouvant intégrer des symptômes relevant de la tristesse, de l'anxiété, de l'insatisfaction, de la tension, de l'irritabilité, ou de l'indifférence), avec des conséquences sur la prise alimentaire. On peut supposer, par extrapolation des données précliniques, qu'une perturbation des mécanismes de récompense pourrait entraîner une désinhibition de la prise alimentaire. Cependant, le même paradoxe survient que pour la dérégulation de la prolactine, puisque la perturbation du système de récompense par l'antagonisme D₂ devrait être atténuée ici par l'antagonisme 5HT_{2A} retrouvé avec les APA. Ceci est encore une fois en contradiction avec les faits cliniques et les perturbations métaboliques majeures associées aux APA. Ainsi, bien que nous ne puissions pas exclure l'influence des APA sur le système de récompense dopaminergique pour contribuer à un comportement alimentaire pathologique, il semble peu probable que ces mécanismes soient un facteur majeur dans la détermination du gain de poids induit par ces médicaments. Notons enfin, que les récepteurs des leptines, sur les neurones dopaminergiques, au niveau de l'hypothalamus et de la voie mésolimbique (système de récompense), contrôlent négativement la prise alimentaire ; l'antagonisme D₂ des antipsychotiques pourrait donc également contribuer à perturber cette régulation.

Comme nous l'avons exposé précédemment avec l'antagonisme H₁, le caractère prépondérant ou secondaire de l'antagonisme D₂ pourrait varier en fonction des molécules (ex : implication prépondérante dans la prise de poids sous amisulpride ou sulpiride, mais également sous une phénothiazine comme la chlorpromazine au côté de l'effet antagoniste H₁ ; effet secondaire ou additif pour les MARTA au regard de l'antagonisme 5HT_{2C}, notamment).

- α_1

L'antagonisme α_1 quant à lui, est également évoqué de façon récurrente pour son implication dans la prise de poids en raison de plusieurs arguments : (i) l'implication du système noradrénergique hypothalamique dans le contrôle de la prise de poids, (ii) le fait que la majorité des antipsychotiques présentant cet antagonisme induisent une prise de poids, (iii) l'induction enfin d'une hypotension orthostatique, à côté de l'effet antagoniste H_1 sédatif, pouvant contribuer à une moindre activité physique. Cependant, les différences d'affinités entre récepteurs conduisent à penser que ce mécanisme n'est pas primordial, notamment dans l'induction de la prise de poids sous APA, puisque si la clozapine présente bien un fort antagonisme α_1 , à l'inverse, l'olanzapine et la quétiapine présentent des antagonismes α_1 beaucoup plus faibles que la rispéridone ou les phénothiazines.

Ces éléments nous incitent à établir la différenciation des neuroleptiques/antipsychotiques au plan réceptologique afin d'envisager une éventuelle prévisibilité pharmacologique de la prise de poids avec ces traitements.

b) Classement comparatif

Les neuroleptiques/antipsychotiques peuvent être classés schématiquement en fonction de leur profil principal d'effets indésirables.

D'un point de vue général il est fréquent de considérer que les neuroleptiques classiques présentent davantage des effets indésirables de type moteurs, en lien avec l'antagonisme D_2 majoritaire, tandis que les APA induisent davantage des effets indésirables de type métaboliques, dont la prise de poids, en lien avec les antagonismes $5-HT_{2C}$, H_1 et M_3 (voir tableau III pour les effets indésirables, IV et V pour les affinités réceptorielles).

Tableau III : Effets indésirables des principaux neuroleptiques classiques et antipsychotiques atypiques

	SP	Akathisie	DT	HP	Prise de poids	Dyslipidémies	Hyperglycémie	Effets anticholinergiques	QT
CHLOR	+	+	+	+	+	++	+	+++	+
HAL	+++	++	+++	+++	+	0	0	0	+
RIS	+	++	+	++	+	0	0	0	+
CLZ	0	0	0	0	+++	+++	+++	+++	+
OLAN	0	0	0	0	+++	+++	+++	+	0
QUET	0	0	0	0	++	+	++	0	0
AMI	+	+	+	+++	++	0	0	0	0
ARI	0	++	0	0	0	0	0	0	0

CHLOR : chlorpromazine ; HAL : halopéridol ; RIS : rispéridone ; CLZ : clozapine ; OLAN : olanzapine ; QUET : quétiapine ; AMI : amisulpride ; SP : syndrome parkinsonien ; DT : dyskinésie tardive ; HP : hyperprolactinémie

Tableau IV : Affinités (nM) des neuroleptiques classiques

	SUL	CHLOR	CYAM	HAL	TIAP
D ₂	9.8	2	5.8	1.5	0.1-0.3
5HT _{2A}	-	19	1.5	53	-
5HT _{1A}	-	642	517	1927	-
α _{1A}	-	2.6	2.3	12*	-
M ₁	-	25	13	-	-
M ₃	-	67	32	-	-
H ₁	-	0.2	9.3	1.8*	-
5HT _{2C}	-	27.1	12	-	-

*antagonisme silencieux

SULP : sulpiride ; CYAM ; cyamémazine ; TIAP : tiapride

Tableau V : Affinités (nM) des antipsychotiques atypiques

	AMI	RIS		OLA	CLZ		QUET		ARI
		RIS	PAL		CLZ	norCLZ	QUET	norQUET	
D ₂	2.2	3.3	2.8	17	157	101	310	196	1.6
5HT _{2A}	-	0.2	1.2	2	5.3	11	120	48	8.7
5HT _{1A}	-	423	617	2282	123	14	394	45	5.6
α _{1A}	-	5	2.5	112	1.6	105	22	144	25.9
M ₁	-	-	-	26	6.2	67.6	489	38.3	6780
M ₃	-	-	-	52.7	19.2	95.7	1631	-	4680
H ₁	-	20	20	2.2	1.1	3.4	6.9	3.5	27.9
5HT _{2C}	-	12	48	10.2	9.4	11.9	1843	107	22.4

PAL : palipéridone ; norCLZ : norclozapine ; norQUET : norquétiapine

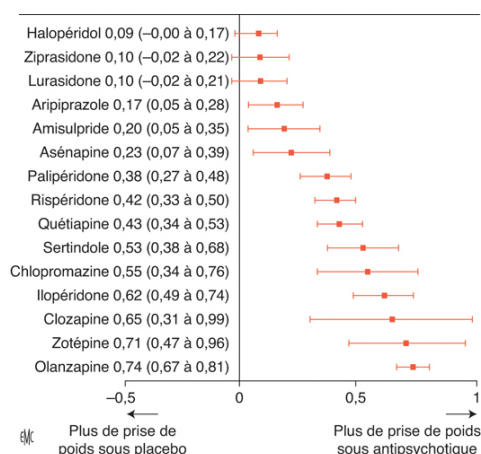


Figure 11 : Prise de poids sous antipsychotiques (différence moyenne standardisée ; intervalle de confiance [IC] 95 %) ; d'après (75).

En 2013, le Professeur Stefan Leucht de l'Université de Munich, qui a écrit ou participé à plus de 130 méta-analyses, a publié avec ses collaborateurs, un travail de comparaison sur l'efficacité et la tolérance de 15 neuroleptiques/antipsychotiques et regroupant les données de 212 essais cliniques et un total de 43049 patients (75). Les données collectées sur les différents essais prenaient comme point de mesure l'évaluation réalisée à 6 semaines, tant en ce qui concerne l'efficacité que la tolérance. Si l'on se concentre sur les médicaments disponibles en France on peut dire que l'olanzapine, la clozapine et la quétiapine (les MARTA), ainsi la rispéridone, la palipéridone et la chlorpromazine engendrent des prises de poids supérieures à l'halopéridol, l'amisulpride et l'aripiprazole (cf. figure 11). Toujours parmi les médicaments disponibles France, seul l'halopéridol n'induisait pas de prise poids significativement supérieure au placebo. Ces éléments semblent apporter la confirmation que les molécules plus spécifiquement antagonistes D₂ (halopéridol, amisulpride), ou agonistes partiels pour ces mêmes récepteurs et ne présentant pas une affinité d'antagonisme 5-HT_{2C}, H₁, voir M₃, comparables aux MARTA, ne sont soit pas inductrices ou faiblement inductrices d'une prise de poids en comparaison des MARTA telles que l'olanzapine et la clozapine. A l'inverse, la rispéridone/palipéridone et la chlorpromazine, qui voient leurs propriétés de forts antagonistes D₂ complétées par des propriétés d'antagonistes 5-HT_{2C}, H₁ et parfois faiblement M₃, sont inductrices d'une prise de poids de façon modérée.

Au-delà de cette méta-analyse, d'autres études permettent de rendre compte par molécules ou classes thérapeutiques de l'impact pondéral des neuroleptiques/antipsychotiques.

3. Antipsychotiques classiques

Certaines phénothiazines, comme la chlorpromazine, sont associées à un gain de poids supérieur à celui de la fluphénazine ou des butyrophénones (halopéridol et dérivés). On compte en moyenne une prise de poids de 4kg au cours des trois premiers mois de traitement sous chlorpromazine. Une augmentation de 16% par rapport au poids maximal idéal a été constatée sous chlorpromazine, et de 10% avec la fluphénazine.

En ce qui concerne les phénothiazines, la cyamémazine (molécule la plus fréquemment prescrite chez les patients hospitalisés en santé mentale en France (Briet et al., 2017)) apparaît moins inductrice de prise de poids que la chlorpromazine. La chlorpromazine est plus fortement antagoniste D_2 et H_1 (surtout) que la cyamémazine, mais plus faiblement antagoniste M_3 et $5HT_{2C}$. Ces données confortent l'idée d'une prise de poids essentiellement D_2/H_1 -dépendante sous phénothiazines.

L'halopéridol et le pimozide sont à la fois associés à des gains et des pertes de poids (70) ; ce qui va dans le sens du potentiel limité ou nul des antagonistes D_2 relativement purs en tant qu'inducteurs de gain pondéral. A l'inverse, la loxapine, qui ne fait partie de la méta-analyse de Leucht et al. (2013), est également décrite comme génératrice de gain ou de perte de poids alors que sa pharmacologie la rapproche sensiblement des MARTA (APA présentant une affinité élevée pour les récepteurs $5-HT_{2A}$, D_2 et les autres systèmes (cholinergique, histaminergique, $5-HT_{1A}$, $5-HT_{2C}$ et autres) ; (76)). Cependant, elle présente des affinités : (i) antihistaminiques inférieures à l'olanzapine, la clozapine, ainsi que la norclozapine et la norquétiapine, (ii) antagonistes M_3 très faibles en comparaison de l'olanzapine et de la clozapine, et (iii) antagonistes $5HT_{2C}$ inférieures à l'olanzapine, la clozapine et la norclozapine, mais une très forte affinité pour ces mêmes récepteurs, supérieure à celles de tous les MARTA, en lien avec l'un de ses métabolites issus d'une N-déméthylation, l'amoxapine (antidépresseur tétracyclique, commercialisé sous le nom de DEFANYL®). Enfin la loxapine présente une affinité pour les récepteurs D_2 légèrement supérieure à celle de l'olanzapine, mais très nettement supérieure à celles de la clozapine, de la quétiapine et de leurs métabolites.

4. Antipsychotiques atypiques (70)

a) Clozapine (77)

La clozapine est associée au plus fort gain de poids par rapport à d'autres antipsychotiques. La prise de poids moyenne, rapportée par diverses études, est comprise entre 4 et 11 kg. Au plan pharmacologique, la clozapine est typique des MARTA avec des affinités pour un très grand nombre de sous-types de récepteurs. Parmi ses caractéristiques celles qui peuvent être reliées à la prise de poids sont prioritairement les fortes affinités pour les récepteurs H_1 et $5HT_{2C}$ et ce pour la clozapine et la norclozapine. Des actions additives/synergiques pourraient être portées par les affinités pour les récepteurs M_3 et éventuellement α_1 , en lien avec la seule clozapine. L'affinité pour les récepteurs D_2 apparaît très faible en regard des autres affinités, cependant, celle-ci ne pouvant pas être écartée de sa contribution à l'effet antipsychotique de la clozapine, son impact sur la prise de poids peut néanmoins être considéré également comme additif ou synergique des autres effets.

Henderson et al. (2010) ont réalisé chez 31 patients traités par clozapine et 15 patients traités par rispéridone un bilan alimentaire de 4 jours, un test de tolérance au glucose intraveineux et un profil lipidique. Les patients soignés par clozapine consommaient des quantités significativement plus élevées en graisses saturées. Comparativement au groupe de patients traités par rispéridone, les patients sous clozapine ont également présenté un apport lipidique total significativement plus élevé. De plus, ils présentaient une résistance plus élevée à l'insuline et une tolérance au glucose plus élevée que dans le groupe rispéridone. L'altération de l'homéostasie glucidique chez les patients traités par clozapine pourrait être associée ou aggravée par une consommation élevée en graisses saturées.

A côté des autres effets évoqués précédemment, il doit être noté que l'antagonisme par la clozapine des récepteurs $5-HT_{2A}$ conduit par ailleurs à la diminution de la recapture du glucose au niveau des muscles squelettiques et à la stimulation de la production de glucose et de cortisol par le foie. Ce dernier contribuerait également *in fine* à une augmentation de la prise alimentaire et à une diminution de la sensibilité à l'insuline.

Notons enfin que Kraus et al. (1999) ont mesuré le taux de leptine de façon hebdomadaire pendant un mois chez des patients hospitalisés en psychiatrie et traités avec de la clozapine, de l'olanzapine, de l'halopéridol, ou aucun traitement psychopharmacologique. Dans le groupe traité par la clozapine, le taux plasmatique de leptine était significativement augmenté de 2 ng/ml dès la première semaine. Les effets sur l'IMC et le poids étaient évidents à partir de la troisième semaine. L'olanzapine induisait des effets similaires, tandis que le poids, l'IMC et le taux de leptine restaient stables chez les patients recevant de l'halopéridol ou aucun traitement psychopharmacologique (78).

b) Olanzapine

L'olanzapine a une structure chimique proche de celle de la clozapine et entraîne une prise de poids similaire à cette dernière, pouvant atteindre 12 kg aux posologies usuelles.

Bien qu'intégrée dans les MARTA, décrits précédemment, l'olanzapine se rapproche des APA « conventionnels » définis par leurs propriétés d'antagonistes de la dopamine (D_2) et de la sérotonine ($5-HT_{2A}$) (ADS) (*serotonin-dopamine antagonists (SDA)*). L'olanzapine présente ainsi en dehors de ses caractéristiques « MARTA » : fortes affinités H_1 et $5HT_{2C}$ et une affinité M_3 inférieure à la clozapine, mais supérieure à la quétiapine, une activité non négligeable d'antagoniste D_2 , nettement supérieure à celle des autres MARTA. L'olanzapine agit en revanche très faiblement sur les récepteurs α_1 comparativement la clozapine et la quétiapine.

En préclinique, il a été observé que le traitement par olanzapine augmente fortement la prise alimentaire, diminue la tolérance au glucose et modifie l'activité physique et la dépense énergétique chez la souris (79). L'hyperphagie induite par l'olanzapine et la prise de poids ont été significativement atténuées chez des souris dépourvues de récepteurs $5-HT_{2C}$, tandis que l'administration d'un agoniste spécifique de ces récepteurs, la lorcaserine, supprimait l'hyperphagie et la prise de poids provoquées par l'APA. La lorcaserine améliorait également la tolérance au glucose chez les souris recevant de l'olanzapine (79). Ces données confirment le rôle primordial des récepteurs $5-HT_{2C}$ sous olanzapine.

Dans une méta-analyse récente (Bak et al. 2014) (77) a été évalué le gain de poids sous cet antipsychotique. Elle prend en compte quatre périodes : de 0 à 6 semaines, de 6 à 16 semaines, de 16 à 38 semaines et plus de 38 semaines. L'augmentation du poids chez les patients traités par olanzapine est significativement plus importante dans la dernière période (38 semaines et au-delà) que dans la première période (0-6 semaines). Les sujets ont pris 1,74 kg en moyenne de plus dans la phase 4 (> 38 semaines) que dans la phase 1 (\leq 6 semaines). Chez les patients qui n'avaient encore jamais reçus de traitement par antipsychotique, la prise de poids à 0-6 semaines sous olanzapine était de 3,42 kg et de 5,41kg dans la phase 4 (\geq 38 semaines).

Comme avec la clozapine chez les patients sous olanzapine, on observe une augmentation du taux de leptine. Les taux plasmatiques d'AgRP (peptide orexigène ; voir précédemment) n'ont pas diminué chez les patients ayant pris du poids sous olanzapine, même avec l'augmentation de taux de leptine ; ceci suggérant une perturbation du contrôle hypothalamique par l'APA.

Dans leur revue littéraire, Manu et al. (58) relatent des données récentes chez le rat dans lesquelles l'olanzapine : (i) augmentait le taux d'ARNm du NPY, orexigène, et diminuait le taux de POMC, anorexigène, dans le noyau arqué, (ii) et induisait une augmentation de l'expression de la ghréline et une induction de sa voie de signalisation ; ces éléments concourant à l'hyperphagie.

c) *Rispéridone*

La prise de poids liée au traitement par rispéridone semble beaucoup plus modérée par rapport à la clozapine ou l'olanzapine. Elle serait comprise en moyenne entre 2 et 3 kg par patient.

La rispéridone se présente comme un authentique ADS, avec des propriétés d'antagonistes fort de la dopamine (D_2) et de la sérotonine ($5-HT_{2A}$). Cette molécule dévoile en revanche, une affinité pour les récepteurs H_1 inférieure à celles de tous les MARTA et une affinité pour les récepteurs $5-HT_{2C}$ légèrement inférieure à celles de la clozapine et de l'olanzapine, tandis que son métabolite principal, la palipéridone, présente une affinité beaucoup plus faible pour ces mêmes récepteurs.

Globalement, la prise de poids sous rispéridone pourrait s'interpréter comme issue d'une conjugaison d'effets associant : l'antagonisme $5-HT_{2C}$, l'antagonisme D_2 , associés à un fort blocage des récepteurs α_1 (pour la rispéridone, comme la palipéridone) ; l'antagonisme H_1 modéré pouvant être additif/synergique des actions principales précitées.

Cependant, la prise de poids reste un effet indésirable important sous rispéridone chez certains patients, notamment chez les enfants. Cette substance est effectivement le seul médicament APA bénéficiant actuellement en France d'une autorisation en pédiatrie dans l'indication suivante : « traitement symptomatique de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante dans le trouble des conduites chez les enfants à partir de 5 ans et les adolescents présentant un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental diagnostiqués conformément aux critères du DSM-IV, chez lesquels la sévérité des comportements agressifs ou d'autres comportements perturbateurs nécessitent un traitement pharmacologique » (monographie Risperdal[®], Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)).

Ratzoni G et al. (2002) ont évalué dans une étude la prise de poids associé aux traitements par olanzapine, rispéridone et l'halopéridol chez des patients adolescents. Les groupes olanzapine et rispéridone ont présenté un gain de poids significatif durant la durée de l'étude, alors que le poids moyen du groupe halopéridol n'avait pas changé. La prise de poids concernant la rispéridone a été de 3.9 +/- 4.8 kg. Une prise de poids extrême (> 7%) a été enregistrée pour 9 patients (42,9%) sur 21. Dans une étude parue en 2014, Javelot et al., (80)

ont constaté des effets de compensation bidirectionnels chez des enfants recevant une bithérapie rispéridone-méthylphénidate ; le méthylphénidate étant généralement anorexigène. Ainsi, dans cette cohorte de 42 patients, des effets de compensation sur le poids s'observaient selon que les enfants avaient reçu en premier traitement la rispéridone (n = 16) ou le méthylphénidate (n = 28).

Une étude chez le rat publiée en 2015 (81), a montré chez des rats femelles juvéniles, que le traitement à la rispéridone augmentait l'apport alimentaire et le gain de poids et ce, après 12 jours de traitement. L'APA induisait également, au plan comportemental, une diminution significative de l'activité locomotrice. De plus, la rispéridone a significativement augmenté l'expression d'ARNm des récepteurs H₁, du NPY et de l'AgRP au niveau hypothalamique.

d) Quétiapine (82)

Parmi les MARTA, la quétiapine apparaît souvent comme étant associée à des prises de poids plus faibles comparativement à la clozapine et l'olanzapine (ce que fait apparaître globalement la méta-analyse de Leucht et al., 2013) et d'une intensité comparable à la rispéridone.

La quétiapine présente un profil pharmacologique « atypique » parmi les MARTA. Ainsi, son affinité pour les récepteurs : (i) 5-HT_{2C} et M₃ est nettement plus faible comparativement à l'olanzapine et la clozapine, (ii) D₂ s'avère également plus faible que pour ces mêmes comparateurs. Le principal vecteur orexigène théorique pourrait être la forte activité antihistaminique à la fois de la quétiapine et de la norquétiapine ; activités cependant inférieures, encore une fois, aux autres MARTA. Ces effets sont complétés par une activité modérée de blocage α_1 . En clinique, ces effets H₁/ α_1 sont bien identifiés et contributifs de l'intérêt de la quétiapine, notamment comme régulateur de l'insomnie au décours des phases aiguës (schizophrénie, manie dans le trouble bipolaire) et ce parfois dès les faibles doses ; ils sont également par extension et du fait des formes LP commercialisées (XEROQUEL[®] LP), une source parfois importante de ralentissement de l'activité physique.

Notons cependant qu'en 2014, Rasmussen et al. (83) ont publié une étude d'imagerie (TEP) montrant que l'occupation des récepteurs 5-HT_{2A} par la quétiapine était positivement corrélée à l'augmentation de l'IMC. Le radiotracer utilisé était la [¹⁸F] altansérine qui se fixe également sur les récepteurs 5-HT_{2C}, mais avec une affinité beaucoup moins grande. Cette étude ne permettait cependant pas de vérifier si une corrélation comparable pouvait être établie pour les récepteurs H₁ et/ou α_1 .

e) *Amisulpride*

Les changements de poids corporel associés à l'amisulpride semblent être inférieurs à ceux induits par les APA évoqués précédemment, avec une prise de poids moyenne de 0,2 à 1,4 kg (84).

L'amisulpride présente une affinité sélective pour les récepteurs D_2/D_3 ; cette particularité incite parfois à classer cette molécule dans un groupe à part (D_2/D_3 receptor antagonists) où l'on retrouve notamment le sulpiride. Si l'amisulpride présente des affinités pour les récepteurs 5-HT_{2B} et 5-HT₇, pour lesquels il n'existe pas de contribution évidente pour la prise de poids, elle ne présente pas d'affinité pour les récepteurs cités précédemment : 5-HT_{2C}, H₁, M₃ ou α_1 . Ainsi, l'éventuel gain de poids attribué à cette molécule semble être d'origine strictement dopaminergique (voir précédemment).

Des études à plus long terme (6 à 12 mois) ont rapporté un gain de poids corporel de seulement 0,2 kg sous l'amisulpride et une perte de poids corporel de 1,2 kg pour l'halopéridol et 0,8 kg pour le placebo. Cependant, davantage de patients sous amisulpride (21%) avaient vu leur poids augmenté ($\geq 5\%$ du poids corporel de référence) comparativement à ceux traités par l'halopéridol (13 %) ou le placebo (11 %) (Taylor DM et al. 2000).

Dans une étude comparative avec la rispéridone, l'amisulpride était associée à un gain de poids corporel significativement moindre : 1,4 kg associé à la rispéridone et 0,4 kg avec l'amisulpride (Peuskens J et al. 1999).

L'amisulpride semble ainsi induire un gain de poids corporel moyen plus faible que les autres APA et peut se situer comme suit (d'après Leucht et al., 2013) (75), induction d'une prise de poids :

- (i) moindre que les MARTA, la chlorpromazine, la palipéridone/ rispéridone,
- (ii) plus importante (de façon non significative) que l'halopéridol,
- (iii) à peu près équivalente à celle de l'aripiprazole.

f) *Aripiprazole*

L'aripiprazole est donc associé à une faible prise de poids, comparable à l'amisulpride (d'après Leucht et al., 2013) (75).

Au plan pharmacologique, l'aripiprazole est un agoniste partiel des récepteurs D_2 qui présente une affinité modérée pour les récepteurs H₁, 5-HT_{2C} et α_1 et une affinité très faible pour les récepteurs M₃. Toutes ces propriétés révèlent une puissance d'action sur ces récepteurs moindres que les MARTA, tandis que l'affinité H₁ s'avère également plus faible comparativement à des molécules telles que la loxapine, la rispéridone/palipéridone, ou les

phénothiazines comme la chlorpromazine ou la cyamémazine. Par ailleurs et enfin, le caractère agoniste partiel des récepteurs D₂ s'avère théoriquement préservant en terme d'effets indésirables par son action globalement régulatrice : expression d'un profil d'antagoniste en situation d'hyperdopaminergie et d'agoniste en situation d'hypodopaminergie. Ces éléments expliquent la meilleure tolérance globale des agonistes partiels des récepteurs D₂ (aripiprazole et désormais le brexpiprazole – Rexulti® - commercialisé aux USA).

Ce profil favorable en termes de tolérance, incite potentiellement à voir l'aripiprazole comme une bonne stratégie antipsychotique, potentiellement en première intention, mais également en seconde intention, notamment pour les situations où cette molécule n'apparaîtrait pas suffisamment incisive et régulatrice des premiers épisodes. Ainsi, dans la méta-analyse de Barak et Aizenberg (2011) (85), des données compilées portant sur 784 patients schizophrènes ou schizoaffectifs ont permis d'établir que le passage sous aripiprazole lors d'un switch à partir d'un autre antipsychotique (olanzapine (46%), rispéridone (30%), neuroleptique classique (22%), sulpiride (3%), clozapine (1%) et quétiapine (1%)), permettait une diminution de poids moyenne de $2,55 \pm 1,5$ kg.

Ces éléments ne doivent cependant pas occulter la réalité de troubles métaboliques pouvant survenir avec l'aripiprazole et ce, de façon potentiellement insidieuse. Ainsi, il a été démontré que l'aripiprazole pouvait induire une résistance à l'insuline, associé à d'autres modifications métaboliques, même en l'absence de prise de poids ou d'augmentation de la prise alimentaire (86).

5. Facteurs de risque de la prise de poids sous antipsychotiques – informations de synthèse (84)

La connaissance de certains des facteurs de risque du gain de poids peut avoir une importance particulière quant au choix de l'antipsychotique ; les données de synthèse de Russell et Mackell (2001) apportaient les éclairages suivants :

- Le régime alimentaire des patients constituerait un meilleur facteur prédictif d'un gain de poids que le choix de telle ou telle molécule antipsychotique.
- La prise de poids est très fréquente chez les jeunes patients qui n'ont jamais reçu de traitement antipsychotique. Il existerait par ailleurs, un risque plus élevé de gain de

poids lorsque ces patients sont traités par des antipsychotiques atypiques. Dans une étude rétrospective sur des dossiers médicaux et portant sur 91 patients, un gain de poids significatif (> 5 kg) est survenu chez 38 % des patients jeunes (âge moyen de 27 ans) contre 16 % chez des patients un peu plus âgés (âge moyen de 38 ans).

- Les femmes apparaissent plus susceptibles que les hommes de présenter un surpoids ou une obésité chez les patients ayant un diagnostic de schizophrénie ou traités par antipsychotiques. Heimberg et al. ont rapporté dans une petite étude portant sur 40 patients (26 hommes et 14 femmes), après 6 mois de traitement sous clozapine, que 78% des femmes étaient 5 % au-dessus de leur poids de base comparé à seulement 33% des hommes. Cependant, un régime (limitation sur le nombre de calories journalières) permettait de réduire la prévalence de cette prise de poids à 40 % chez les femmes et de faire disparaître ce risque chez les hommes.
- La faible masse corporelle avant traitement constituerait également un facteur de risque de prise de poids ultérieure.
- L'utilisation au long cours est logiquement associée à une prise de poids plus importante par rapport à l'utilisation à court terme.
- L'utilisation de stabilisateurs d'humeur (normothymiques) associée à un antipsychotique atypique s'avère également être un facteur additif du risque de prise de poids.

B. Antidépresseurs

1. Généralités – définitions (71)

Le principe général de tous les antidépresseurs est de favoriser l'action synaptique, de façon concertée ou isolée, des neurotransmetteurs suivants : la dopamine, la noradrénaline et la sérotonine. Cet effet est réalisé soit par une inhibition de la recapture, soit par une inhibition de l'enzyme de dégradation (monoamine oxydases ou MAO), soit par une augmentation de la libération des neuromédiateurs (activation de récepteurs présynaptiques), soit, enfin, par une action sur des récepteurs post-synaptiques. Les antidépresseurs se voient essentiellement identifiés comme des régulateurs des symptômes « clés » de la dépression (humeur dépressive, perte d'intérêt ou de plaisir). Mais ils présentent également, de façon variable en fonction des molécules, des propriétés anxiolytiques, sédatives et antalgiques.

On peut classer les antidépresseurs comme suit :

- Les antidépresseurs agissant sur les 3 monoamines, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (ou IMAO),
- Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS),
- Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa),
- Les tricycliques ou imipraminiques qui agissent schématiquement comme inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, mais avec davantage d'effets « collatéraux » que les IRSNa (effets anticholinergiques et antihistaminiques notamment),
- Les antagonistes des récepteurs α_2 présynaptiques, qui induisent une désinhibition de la libération de la sérotonine et de la noradrénaline,
- Et les autres molécules avec des mécanismes d'action différents : comme par exemple les molécules avec une action sur les récepteurs de la mélatonine, présentant une action dite « multimodale », ou augmentant l'activité des cellules pyramidales hippocampiques.

NB : les deux dernières classes citées pouvant être régulièrement regroupées sous le terme d'atypiques, elles, représentent aussi des molécules avec une action sédative, par des mécanismes différents (effets antihistaminiques ou effets mélatoninergiques).

Les mécanismes d'action et les différentes classes existantes avec les molécules concernées sont représentés sur les figures 12 et 13.

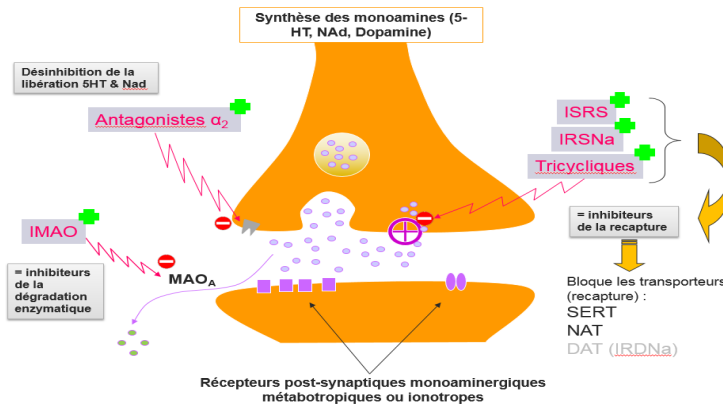


Figure 12 : Représentation schématique de l'action des principaux antidépresseurs à régulation monoaminergique ; d'après (87).

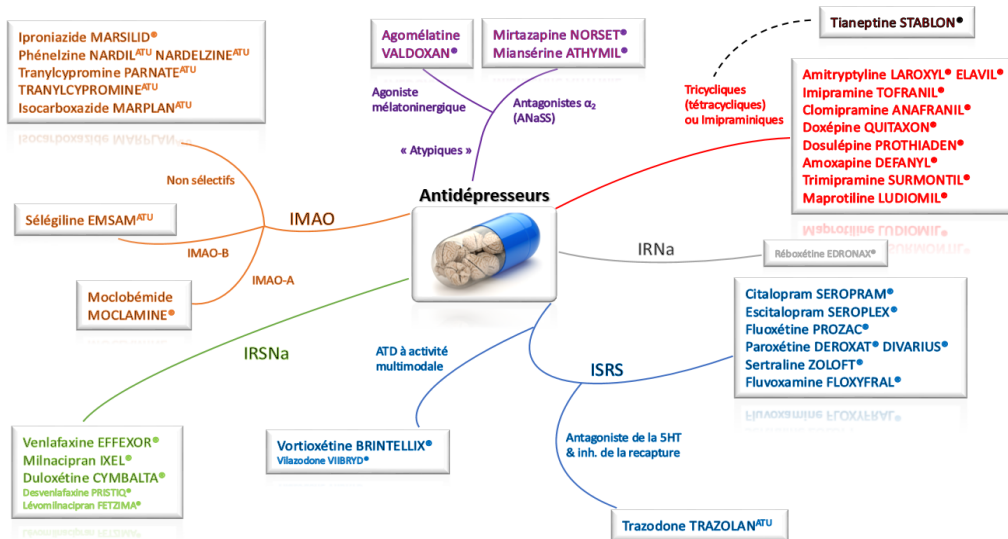


Figure 13 : Représentation des différentes classes des antidépresseurs à régulation monoaminergique ; d'après (87).

Les antidépresseurs sont prescrits en cas d'épisode dépressif caractérisé, mais également dans les troubles anxieux, comme le trouble panique (TP ; avec ou sans agoraphobie), de phobie sociale, de trouble anxieux généralisé (TAG), d'état ou de syndrome de stress post-traumatique (SSPT), de trouble obsessionnel compulsif (TOC), de trouble des conduites alimentaires.

Tableau VI : Représentation des indications des antidépresseurs dans les troubles anxieux ; d'après (88).

		TOC	Trouble panique (AP / TP)		Trouble « anxiété sociale » (phobie sociale)	TAG	SSPT
			Prévention AP	TP (avec ou ss ag.)			
ISRS	Paroxétine						
	Citalopram						
	Escitalopram						
	Fluoxétine						
	Fluvoxamine						
	Sertraline						
IRSNa	Venlafaxine						
	Duloxétine						
Imipraminiques	Clomipramine						

Les antidépresseurs peuvent aussi être indiqués en cas de douleur chronique, en particulier dans le cadre des douleurs neuropathiques, et en cas d'énurésie.

Il n'a pas été établi de différence d'efficacité entre les différents antidépresseurs dans le cadre de la dépression. Les ISRS, qui ont bon profil de tolérance, sont indiqués en première intention. L'amélioration clinique se manifeste entre 15 jours et un mois après le début du traitement. La réponse thérapeutique complète nécessite plusieurs semaines. Le traitement par antidépresseur doit être suffisamment long, de 6 mois à 1 an, pour prévenir les rechutes. La résistance pharmacologique est caractérisée par l'absence de réponse ou une réponse insuffisante après deux traitements successifs bien conduits (emmenés à une posologie efficace et sur une durée suffisante). L'arrêt du traitement doit être progressif et programmé avec le patient pour éviter un syndrome de sevrage (ou syndrome d'arrêt des antidépresseurs) (87).

2. Effets sur le poids

L'effet des antidépresseurs sur le poids varie selon les individus, mais certaines molécules sont bien identifiées comme présentant un risque supérieur.

Dans une méta-analyse portant sur les résultats de la littérature jusqu'en Janvier 2009, Serretti et al. (2010) ont montré que l'amitriptyline (antidépresseur tricyclique ; Laroxyl®), la mirtazapine et la paroxétine étaient associées à un risque accru de prise de poids, tandis qu'une perte de poids se produit avec la fluoxétine et le bupropion (les effets de la fluoxétine semblent être limités à la phase aiguë du traitement) (89). Notons que dans cette méta-analyse les données concernant la miansérine n'étaient pas rapportées (la miansérine n'est pas

commercialisée aux USA, mais en Grande-Bretagne et en France, par exemple) alors que son impact sur le poids est bien identifié et ce, sans surprise, compte tenu de sa proximité pharmacologique avec la mirtazapine.

a) *Antidépresseurs tricycliques*

Les antidépresseurs tricycliques ont été parmi les premiers antidépresseurs utilisés dans la prise en charge pharmacologique de la dépression. Ils sont nommés ainsi en raison de leur structure chimique à trois noyaux. Tous les antidépresseurs tricycliques inhibent de manière forte ou modérée les recaptures de la sérotonine et noradrénaline et sont des antagonistes notamment des récepteurs histaminergiques H₁, α₁, 5HT_{2C} et M₁ (57) (voir tableau ci-dessous).

Tableau VII : Principales affinités des antidépresseurs tricycliques commercialisés en France ; d'après (90).

DCI / nom commercial	SERT	NET	DAT	5-HT _{2C}	α ₁	D ₂	H ₁	mACh
Amitriptyline (LAROXYL®)	2.8–4.3	19–35	3250	4.0	4.4–24	196–1460	0.5–1.1	9.6
Amoxapine (DEFANYL®)	58	16	4310	2.0	50	3.6–160	7.9–25	1000
Clomipramine (ANAFRANIL®)	0.14–0.28	38–54	≥2190	65	3.2–38	78–190	13–31	37
Dosulépine (PROTHIADEN®)	8.6–78	46–70	5310	-	419	-	3.6–4.0	25–26
Doxépine (QUITAXON®)	68–210	13–58	≥4600	8.8–200	24	360	0.09–1.23	23–80
Imipramine (TOFRANIL®)	1.3–1.4	20–37	8500	120	32	620–726	7.6–37	46
Maprotiline (LUDIOMIL®)	5800	11–12	1000	122	90	350–665	0.79–2.0	570
Trimipramine (SURMONTIL®)	15–18	1.8–4.4	1140	8.5	55	2,570	3.0–15	37
Amitriptyline (LAROXYL®)	149–2110	≥2450	≥3780	537	24	143–210	0.27–1.5	58

Dans la littérature, les tricycliques, sont connus pour engendrer la plus importante prise de poids parmi les antidépresseurs (91).

Une association significative entre l'affinité des antidépresseurs pour le récepteur H₁ et le gain de poids a été décrite dans l'article de Virginio Salvi (92). L'activité antihistaminergique s'avère

d'ailleurs globalement le meilleur prédicteur du gain de poids avec les antidépresseurs ; donnée sur laquelle nous reviendrons.

De plus, la sécheresse buccale provoquée par les effets anticholinergiques sous tricycliques, peut conduire à une consommation excessive de boissons sucrées et hypercaloriques et induire une prise de poids (un nombre non négligeable de patients consommant exclusivement des sodas). L'envie accrue de sucreries a été rapportée chez des patients prenant de l'amitriptyline, et de l'imipramine (84).

L'amitriptyline (Laroxyl®) est l'antidépresseur tricyclique à plus haut risque de prise de poids en période aiguë et chronique de traitement (89). La nortriptyline (non commercialisée en France) était significativement associée à une prise de poids pendant le traitement aigu.

L'amitriptyline présente au plan pharmacologique la plus forte affinité parmi les tricycliques commercialisés en France pour les récepteurs α_1 alpha-adrénergiques, H_1 histaminergiques et cholinergiques M_1 et M_3 (82) ; mais également une forte affinité pour les récepteurs $5HT_{2C}$, bien qu'inférieure à celle de l'amoxapine (Defanyl®).

Dans une étude portant sur 51 femmes prenant de l'amitriptyline, la prise de poids moyenne était de 4 kg. Dans une autre étude le gain moyen était de 7 kg, et 73% des participants à l'étude ont signalé une augmentation de leur désir de sucreries. Enfin l'amitriptyline a été associée à une prise de poids dans des échantillons de patients allant d'une insuffisance pondérale à obèse (93).

Maurizio Fava (91), dans une revue de la littérature parue en 2000 sur la prise de poids sous antidépresseurs, a notamment rapporté les effets pondéraux des tricycliques. Une augmentation du poids a ainsi été constatée après 5 semaines de traitement par amitriptyline qui s'avérait significativement supérieure à celle observée sous milnacipran (Ixel®). Tandis que Fernstrom et al. ont montré que 15 % d'un groupe de 52 patients traités par l'imipramine ont eu un gain de poids égal ou supérieur à 10 % de leur poids initial après 16 semaines de traitement.

Les résultats concernant l'imipramine sont souvent décrits comme moins spectaculaires en ce qui concerne la prise de poids comparativement à l'amitriptyline. Cependant, dans une étude américaine d'environ 8 mois, 128 patients traités dans le cadre d'une pathologie dépressive, ont reçu une dose moyenne 215 mg d'imipramine. La moitié des patients a présenté un gain de poids de 5 %. Et chez 13,3% des patients, il a été observé un gain de poids supérieur à 10 % de leur poids initial (94).

Au plan pharmacologique, l'imipramine présente des affinités modérées pour les récepteurs H_1 , α_1 , M_3 et $5HT_{2C}$ et bien inférieures à celles de l'amitriptyline.

b) IMAO

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) sont moins susceptibles de produire un gain de poids que les antidépresseurs tricycliques. Au sein des IMAO non sélectifs, la phénelzine (Nardil® et Nardelzine®, disponible en France en ATU ou autorisation temporaire d'utilisation) est plus susceptible que la tranylcypromine (Parnate®, disponible en France en ATU) d'induire une prise de poids. Une perte d'appétit et de poids peut survenir avec l'isocarboxazide (Marplan®, disponible en France en ATU) (93). Très peu de données sur l'impact de l'iproniazide (Marsilid®, seul IMAO non sélectif commercialisé en France, mais en rupture de très longue date) sur le poids sont disponibles ; la monographie française ne note pas d'impact pondéral dans les effets indésirables.

Les IMAO sélectifs de type A comme le moclobémide (Moclamine®) peuvent être moins susceptibles de provoquer une prise de poids à court et à long terme. Étant donné le manque de données sur d'autres IMAO réversibles et leur effet sur le poids, d'autres études sont nécessaires pour étayer ce point de vue. Dans un essai de 7 semaines, 4 patients ayant pris de l'amitriptyline ont rapporté un gain de poids significativement supérieur à ceux prenant du moclobémide. Dans une cohorte importante (n = 1120), seulement 1,4 % des patients avaient un gain de poids ≥ 10 kg au cours d'un traitement à long terme par le moclobémide (91).

c) ISRS

La fluoxétine, la sertraline, la paroxétine, la fluvoxamine, le citalopram, et l'escitalopram ont comme propriétés commune l'inhibition du transporteur à la sérotonine (SERT) ; ceci induit une augmentation de la disponibilité en sérotonine au niveau synaptique et potentialise la réponse de la neurotransmission sérotoninergique post-synaptique.

Cependant, ils se différencient par leur sélectivité et leur action à l'égard de certains récepteurs ; ces éléments pourraient induire des différences dans leur impact sur la régulation de l'appétit.

La paroxétine est considérée comme l'ISRS produisant la plus grande augmentation du poids à long terme (89). Elle exerce, en plus d'une inhibition sur la recapture de la sérotonine, des effets anticholinergiques légers via les récepteurs M_1 et M_3 et une inhibition modérée de la recapture de la noradrénaline. Cette affinité pour les récepteurs cholinergiques M_3 pourrait expliquer la prise de poids.

La fluoxétine inhibe plus faiblement encore la recapture de la noradrénaline, mais présente un effet d'antagonisme des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2C}. Elle induit généralement une

perte de poids en début de traitement et une certaine restauration du poids peut se produire dans le temps.

La sertraline présente la particularité d'avoir une action modérée d'inhibiteur de la recapture de la dopamine (dont la contribution clinique est discutée). En revanche, elle présente des affinités très faibles pour les récepteurs H_1 , α_1 , M_3 et $5HT_{2C}$. Antérieurement aux données obtenues par Salvi et al. (2016) (92), il avait été décrit que sur plus de six mois de traitement avec sertraline, des patients déprimés présentaient une augmentation de poids non significative de 0,1 % (95). Tandis qu'un traitement par sertraline sur 30 mois pour les TOC induisait une prise poids moyenne de 1,5 % (1 kg) (Fava et al.,2000)(95). Dans cette même étude qui étudiait plusieurs groupes de traitements (clomipramine, citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, et sertraline), dans le groupe sertraline, 4,5 % des patients pouvaient être identifiés comme ayant pris beaucoup de poids (gain de plus de 7 %). Mais il convient de noter que cette donnée se compare favorablement à l'évolution pondérale sous placebo (3 à 6% des patients gagnent plus de 7 % de leur poids initial). Notons enfin que la prise de poids importante n'a été observée que chez les femmes du groupe sertraline.

En ce qui concerne le citalopram, qui a de faibles propriétés antihistaminiques (H_1), et à l'escitalopram, ce sont des inhibiteurs purs du SERT. L'escitalopram apparaîtrait en lien avec cette spécificité pharmacologique, comme l'ISRS le mieux toléré.

Bien que d'anciennes données évoquaient simplement que le citalopram était associé à une perte de poids négligeable durant le traitement aigu et aucun effet significatif pendant le traitement d'entretien ; les revues plus récentes vont dans le sens d'une molécule globalement peu impactante, mais plus à risque de prise de poids que la fluoxétine ou la sertraline. Aucune preuve de gain de poids n'existe dans la littérature concernant l'escitalopram.

En synthèse sur les ISRS :

- Les mécanismes possibles de prise de poids pourraient être liés tout à la fois à une part iatrogène et en lien avec des propriétés secondaires des ISRS (effets mimiques et variables en fonction des molécules : H_1 , M_3 ou encore $5HT_{2C}$) et/ou à des propriétés orexigènes générées par l'amélioration clinique elle-même et la réactivation du système hédonique (ou circuit de récompense).
- En reprenant les données de Maina et al. (2004) (96), le constat comparatif ci-après pouvait s'établir entre ISRS (en sachant qu'il ne s'agit pas de différences significatives, mais venant corroborer un certain « ressenti clinique ») : le gain de poids le plus faible s'observait avec la fluoxétine, venait ensuite la sertraline et enfin les prises de poids les plus conséquentes étaient observées avec le citalopram, la fluvoxamine et la

paroxétine. Les données de Salvi et al. (2016) (92) permettent surtout de confirmer globalement le faible risque de prise poids avec les ISRS.

d) *Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline*

Les IRSNa bloquent donc à la fois la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. On note un double profil dépendant de la dose pour cette classe thérapeutique ; ainsi la propriété d'inhibition de la recapture de la noradrénaline ne semble s'exprimer qu'à partir de 225mg/j (97) avec la venlafaxine et à partir de 60mg/j avec la duloxétine (données contradictoires entre des informations indépendantes et celles du laboratoire ; voir Turcotte et al., 2001 et Chappell et al., 2014)(98,99).

La composante anorexigène des IRSNa est reconnue comme étant supérieure à celle des ISRS. Bien qu'en clinique de nombreux praticiens peuvent observer des pertes de poids sous ISRS, il n'en demeure pas moins que ces molécules ne permettent pas de maintenir, lors des essais cliniques, une perte de poids soutenue dans le traitement de l'obésité (100). A l'inverse, la sibutramine, un IRSNa (anciennement commercialisée en France dans le traitement de l'obésité sous le nom de Sibutral® - et suspendu en 2010 en lien avec une augmentation du risque de complications cardiovasculaires et une efficacité jugée trop modeste pour la perte de poids au regard de ce risque) induit la satiété. La dépression, la désinhibition alimentaire et le stress sont globalement associés à l'accumulation de graisse abdominale et au développement du syndrome métabolique. La sibutramine, dans le cadre des essais cliniques, avait entraîné non seulement une perte de poids significative, mais également une réduction de la graisse abdominale et une amélioration des risques associés au syndrome métabolique (profil lipidique, glycémie, insuline, HbA1c et acide urique) (100). De la même façon, le bupropion, un inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la norépinéphrine (IRNaD ; commercialisé en France comme aide au sevrage tabagique, mais également comme antidépresseur dans d'autres pays) entraîne une légère perte de poids chez les adultes obèses. La perte de poids n'étant pas associée à une diminution de l'apport calorique, celle-ci pourrait être liée à une augmentation de la dépense énergétique. Les données de préclinique tendent à démontrer que l'inhibition de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline seraient à l'origine respectivement d'une augmentation d'activité et de la température corporelle, mais l'usage chronique du bupropion ne réduirait pas significativement le poids corporel en raison d'une augmentation compensatoire de la prise alimentaire (101). Globalement, ces résultats plaident en faveur d'une implication de la composante d'inhibition de la recapture de la noradrénaline dans la perte de poids.

En France, trois IRSNa sont commercialisés ; nous synthétisons dans le tableau ci-après leur action pharmacologique par les rapports d'activité d'inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (« effets 5HT/Nad »).

Tableau VIII : Représentation des indications officielles des IRSNa et les rapports d'activité d'inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; d'après (102).

	Venlafaxine (Effexor®)	Duloxétine (Cymbalta®)	Milnacipran (Ixel®)	Lévomilnacipran (non commercialisé en France)
Effets 5HT/Nad	30/1	10/1	1/1	1/2
Indications	Anxiété généralisée, phobie sociale (peur ou évitement des situations sociales) et trouble panique (attaques de panique).	Dépression, trouble anxiété généralisée (sentiment chronique d'anxiété et de nervosité), douleur neuropathique diabétique	États dépressifs de l'adulte	Trouble dépressif majeur (caractérisé) chez l'adulte, en particulier pour des patients ayant déjà présentés des symptômes résiduels de fatigue sous antidépresseurs.

Il est à noter que la venlafaxine et la duloxétine qui se comportent à faibles doses comme des ISRS et secondairement comme d'authentiques IRSNa, présentent dans leurs effets indésirables, fréquents ou peu fréquents, autant la prise que la perte de poids. A l'inverse, pour le milnacipran, seule molécule à présenter à part égale des effets d'inhibition sur les deux systèmes de recapture, seule la perte de poids est rapportée comme effet indésirable, certes peu fréquent. Ces éléments corroborent encore une fois l'idée de l'effet anorexigène de l'inhibition de la recapture de la noradrénaline.

Dans une étude sur 12 semaines qui comparait la venlafaxine et la fluoxétine, les résultats n'ont montré aucun gain de poids significatif chez les patients traités avec l'un ou l'autre médicament. La venlafaxine, elle, n'est pas associée à une prise de poids à court terme, comme la fluoxétine.

Selon plusieurs données présentées dans l'article de Thomas.N Wise (103), les patients traités par la duloxétine ont présenté une perte de poids après un traitement de courte durée, suivie d'une légère prise de poids sur un traitement à plus long terme. Les changements de poids observés montrent que la duloxétine a des effets minimes sur le poids pour la majorité des patients.

e) *Autres antidépresseurs*

- Mirtazapine et miansérine

La mirtazapine et la miansérine sont souvent classés parmi les antidépresseurs atypiques et au plan pharmacologique, comme des antagonistes des récepteurs α_2 présynaptiques qui induisent une désinhibition de la libération de la sérotonine et de la noradrénaline (57).

Ces molécules bloquent également des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} et 5-HT₃ (également 5-HT₆ et 5-HT₇ pour la miansérine), et les récepteurs H₁. La miansérine présente également la particularité d'une activité modérée de la recapture de la noradrénaline.

L'effet antihistaminique de ces molécules en font de bon choix « deux en un », compte tenu de leur profil sédatif, pour obtenir un effet antidépresseur associé à un effet hypnotique avec la prise le soir ; cette démarche pouvant parfois éviter la prise chronique de benzodiazépines ou leurs dérivés (zolpidem, zopiclone).

Globalement, l'effet antihistaminique est retenu comme le premier argument pharmacologique inducteur de la prise de poids avec ses deux traitements (92). Les effets de blocage, des récepteurs α_2 -adrénergiques, 5-HT_{2C} ou encore la faible affinité pour les récepteurs dopaminergiques D₁ et D₂, pourraient être des arguments complémentaires pour expliquer le gain pondéral associé au traitement par mirtazapine ou miansérine (70).

Au cours d'une étude de 20 semaines, publiée par Montgomery et al., 1998, la prise de poids était plus fréquente avec la mirtazapine (13 %) qu'avec le placebo. Cependant, ce gain pondéral était moins fréquent avec la mirtazapine qu'avec l'amitriptyline (22 %). Ainsi, si cette molécule peut apparaître comme moins susceptible de causer un gain de poids que les tricycliques, elle n'en demeure pas moins associée à ce risque, tant en aiguë qu'à long terme (91). La mirtazapine peut être ainsi placée entre les ISRS et les tricycliques en termes de risque relatif de prise de poids, à court terme et en usage chronique.

La miansérine n'étant pas commercialisée aux USA, elle dispose de beaucoup moins de données cliniques dans la littérature internationale. D'anciens résultats rapportaient par exemple, que le sommeil et l'appétit s'amélioraient chez la majorité des patients et qu'un gain de poids était observé chez 10 % des patients recevant plus de 40 mg de miansérine par jour (104).

Au niveau du risque de prise de poids, enfin, les monographies françaises accordent toutes les deux un risque très fréquent de prise de poids avec ces deux traitements. Si l'effet de recapture de la noradrénaline peut éventuellement se concevoir comme une contribution anorexigène

(voir précédemment) pour la miansérine, il convient de remarquer que cette molécule présente des affinités pour les récepteurs 5-HT_{2C}, α_2 et H₁ supérieurs à ceux de la mirtazapine, pouvant annuler un éventuel différentiel.

Tableau IX : Données comparatives d'affinités pour les principaux récepteurs pour la miansérine et la mirtazapine ; d'après (90).

Cibles moléculaires	MIANSERINE Affinités (K _i en nM)	MIRTAZAPINE Affinités (K _i en nM)
SERT	4000	
NET	71	
DAT	9400	
5-HT _{1A}	1500	
5-HT _{2A}	3.21	69 énantiomère S (+)
5-HT _{2B}	10.9	
5-HT _{2C}	2.59	39
5HT ₃	40	79 énantiomère R (-)
5-HT ₆	68.1	
5-HT ₇	56	265
α_1 adrenoceptor	74	500
α_{2A} adrenoceptor	4.8	20 énantiomère S (+) pour autorécepteurs
α_{2B} adrenoceptor	27	
α_{2C} adrenoceptor	3.8	18 énantiomère S (+) pour autorécepteurs
D ₁ receptor	923	4167
D ₂ receptor	2052	>5454
D ₃ receptor	2841	5723
H ₁ receptor	1.0	1.6

- Agomélatine et tianeptine

Parmi les autres antidépresseurs atypiques, l'agomélatine un agoniste mélatoninergique (récepteurs MT₁ et MT₂) et un antagoniste des récepteurs 5HT_{2c}, sans effet sur la capture des monoamines, ni aucune affinité pour les récepteurs α , β adrénergiques, histaminergiques, cholinergiques, dopaminergiques et les récepteurs aux benzodiazépines (d'après la monographie française de Valdoxan®). Ce traitement récent bénéficie d'encore peu de recul, mais la fréquence estimée à partir des données des essais cliniques pour les effets indésirables rapportés après la commercialisation (notifications spontanées) permet de recenser la prise de poids comme un effet indésirable fréquent et la perte de poids comme peu fréquent (d'après la monographie française de Valdoxan®). Ces éléments rendent

plausibles les interprétations suivantes pour expliquer la prise de poids : contribution mixte d'effets sédatifs mélatoninergiques et l'action de blocage des récepteurs 5HT_{2c}.

La tianeptine est une molécule peu utilisée à l'échelle internationale rendant difficile l'évaluation de son impact pondéral (exclue des grandes revues et/ou méta-analyses sur le sujet). Néanmoins, la monographie française du produit ne mentionne pas les variations du poids dans les effets indésirables (d'après la monographie française de Stablon®). Par ailleurs, les éléments de caractérisation pharmacologiques en lien avec cette molécule ne permettent pas d'ailleurs de trouver d'arguments justifiant de telles variations ; la tianeptine est effectivement décrite comme une molécule augmentant l'activité spontanée des cellules pyramidales de l'hippocampe et qui en accélère la récupération après leur inhibition fonctionnelle et qui augmente également le taux de recapture de la sérotonine par les neurones du cortex et de l'hippocampe (d'après la monographie française de Stablon®).

f) Synthèse sur la prise de poids sous antidépresseurs

Pour réaliser cette synthèse, nous proposons de nous appuyer sur les résultats issus de la méta-analyse de Salvi et al. (2016) (92). Une association significative a été notée entre l'affinité des antidépresseurs pour les récepteurs H₁ et la prise de poids. Cette association est observée également pour les antidépresseurs qui ont une affinité pour les récepteurs 5HT_{2c}, M₃ et α_{1A}, cependant elle disparaît lorsqu'il existe par ailleurs une affinité pour les récepteurs H₁.

Le tableau X montre les valeurs de changement de poids associées à l'utilisation de différents antidépresseurs et leur affinité pour les récepteurs 5HT_{2C}, M₃, α_{1A}, et H₁.

Tableau X : Gain de poids et constantes inhibitrices (Ki) associés à différents antidépresseurs ; d'après Salvi et al. (92).

Molécules	Ki H1	Ki M3	Ki Alpha 1 a	Ki 5HT2c	Prise de poids en kg
Amitriptyline (LAROXYL®)	0,81	25,3	14	4	1,52
Bupropion (ZYBAN LP®)*	10,000	10,000	4200	10,000	-1,13
Citalopram (SEROPRAM®)	283	1430	5600	617	-0,64
Clomipramine (ANAFRANIL®)	47	-	3,2	43,3	1
Désipramine NC	64	210	23	748	0,82
Duloxétine (CYMBALTA®)	2300	3000	8300	916	-0,55

Escitalopram (SEROPLEX®)	1973	1242	3870	-	-0,33
Fluoxétine (PROAZC®)	2683	1000	2775	194	-0,94
Fluvoxamine (FLOXYFRAL®)	10,000	-	1288	-	-0,02
Imipramine (TOFRANIL®)	26,5	60	32	120	-0,20
Mirtazapine (NORSET®)	1,6	800	-	39	1,74
Nortriptiline NC	7,35	50	55	-	2,00
Paroxétine (DEROXAT)®	10,000	80	2779	10,000	- 0,28
Sertraline (ZOLOFT®)	10,000	1300	201	1000	-0,87
Trazodone (TRAZOLAN®)	1100	10,000	27	223	-0,20
Venlafaxine (EFFEXOR®)	10,000	10,000	10,000	7300	-0,50

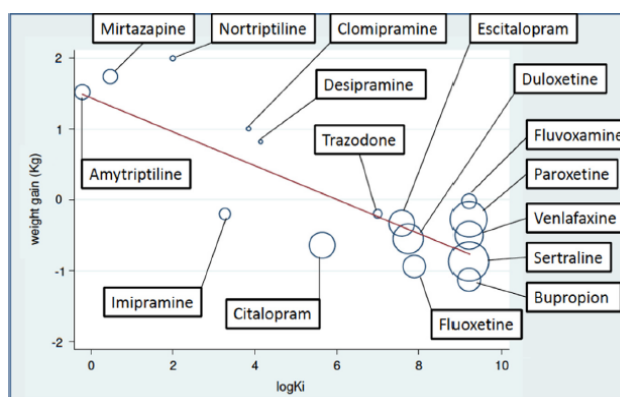


Figure 14 : Association entre l'affinité des récepteurs H1 des antidépresseurs et la prise de poids. La taille des cercles est proportionnelle à la précision de chaque estimation ; d'après Salvi et al) (92).

C. Thymorégulateurs

1. Généralités (71)

Les normothymiques ou thymorégulateurs sont utilisés dans le traitement des troubles bipolaires. Selon Stephen M. Stahl le thymorégulateur « idéal » serait censé traiter à la fois la manie et la dépression bipolaire tout en prévenant la survenue d'épisodes d'un pôle ou de l'autre. Aucun des produits actuels ne permet d'atteindre cet idéal selon l'auteur. On considère plutôt que les différentes molécules qui existent aujourd'hui sont efficaces sur différentes phases du trouble bipolaire : traitement des épisodes maniaques et/ou dépressifs, ainsi que prévention des désordres thymiques récidivants.

Les traitements thymorégulateurs de première intention sont les sels de lithium et le valproate de sodium. Les traitements de seconde intention font appel aux antipsychotiques atypiques : aripipazole, olanzapine, rispéridone et quétiapine.

Le seul médicament ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le cadre de la dépression bipolaire, est la quétiapine. La prescription d'un antidépresseur en monothérapie dans les troubles bipolaires, est contre-indiquée du fait du risque de virage maniaque. L'association d'un antidépresseur avec thymorégulateur est légitime uniquement dans les épisodes dépressifs d'intensité modérée à sévère. Les tricycliques se voient contre-indiqués du fait du risque augmenté de virage maniaque par rapport aux autres antidépresseurs.

En cas d'échec, après 4 à 6 semaines de traitement, les bithérapies thymorégulatrices associent le plus souvent :

- lithium + anticonvulsivant (valproate de sodium dans les formes à polarité maniaque, lamotrigine dans les formes à polarité dépressive)
- ou lithium (ou autre anticonvulsivant cité précédemment) + antipsychotique atypique (quétiapine lors d'une dépression bipolaire ou d'une manie, olanzapine, rispéridone ou aripiprazole lors d'un épisode maniaque ou mixte).

a) *Lithium*

Le lithium bénéficie des indications officielles ci-après en France :

- Prévention des rechutes des troubles bipolaires et des états schizoaffectifs intermittents,
- Traitement curatif des états d'excitation maniaques ou hypomaniaques.

Le mécanisme d'action du lithium n'est pas totalement connu. Certaines des premières théories sur le mécanisme d'action du lithium découlent de recherches actives sur l'équilibre électrolytique dans les troubles bipolaires et la dépression. Ces premières études ont mis en évidence une augmentation du sodium lors des épisodes dépressifs et maniaques et sa normalisation au cours du traitement par lithium. Des études plus récentes ont également révélé une augmentation du sodium intracellulaire sous lithium. Il a été montré ensuite que le lithium agissait sur le transporteur membranaire du Na⁺, et les seconds messagers intracellulaires (105).

L'Akt, aussi appelée protéine kinase B (PKB), et la glycogène synthétase kinase 3 (*glycogen synthase kinase 3*; GSK3) semblent jouer un rôle dans la régulation de l'humeur par l'intermédiaire de neurotransmetteurs tels que la dopamine et la sérotonine. L'Akt est une sérine/thréonine kinase activée en réponse à la stimulation de la voie des phosphatidylinositol phosphates. Une fois activée, Akt va inactiver GSK3. L'activité de ces kinases est affectée en réponse à plusieurs médicaments psychotropes incluant les antipsychotiques, les antidépresseurs et le lithium. L'Akt est activée par le lithium, et va donc inhiber GSK3. Cette inhibition entraîne une cascade d'effets pharmacologiques qui seraient à l'origine des effets thymorégulateurs du lithium (106).

Le lithium a également un effet important sur plusieurs neurotransmetteurs.

Différents rapports ont montré, *in vitro* et *in vivo*, que le lithium pouvait induire une augmentation de la libération de sérotonine au niveau synaptique (Baumann et al., 1996). En 2016, une publication canadienne (105) présente des études menées chez l'animal qui indiquent que le lithium augmente la transmission de la sérotonine par de multiples mécanismes notamment par une augmentation de l'absorption de tryptophane, une augmentation de la libération de sérotonine (due à l'inhibition des récepteurs présynaptiques 5HT_{1A}). Le lithium joue également un rôle dans la neurotransmission dopaminergique. L'administration de lithium ne semble pas réduire le tonus dopaminergique basal, mais inhibe l'activité dopaminergique accrue. Ces éléments pourraient contribuer aux effets anti-maniaques. En ce qui concerne le système glutamatergique, le lithium présente plusieurs actions complémentaires. Premièrement, en administration aiguë, il augmente la libération de glutamate, bloque la recapture du glutamate et stimule les récepteurs NMDA en entrant en compétition avec l'ion magnésium (Mg²⁺; en l'absence de stimulation, les récepteurs NMDA sont bloqués par un ion Mg²⁺ qui occupe l'entrée du canal du récepteur).

b) *Famille des valproate et dérivés*

Dans cette famille, on retrouve le valpromide (Dépamide[®]), le divalproex ou divalproate de sodium (Depakote[®]) et le valproate de sodium (Dépakine[®]). L'efficacité de ces médicaments est beaucoup mieux établie dans la manie aiguë que dans la prévention des rechutes dépressives.

Les indications de ces traitements sont référencées dans le tableau ci-après (confère le tableau XI). Dépakine[®] n'est pas un traitement du trouble bipolaire, même si son usage hors AMM est parfois rencontré dans une indication thymorégulatrice (par exemple sujet âgé avec difficulté de déglutition).

Tableau XI : Indications officielles (ANSM) des médicaments à base de valproate et dérivés.

DEPAKOTE [®] Divalproate de sodium	Adultes uniquement Traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium. La poursuite du traitement après l'épisode maniaque peut être envisagée chez les patients ayant répondu au divalproate de sodium lors de l'épisode aigu.
DEPAMIDE [®] Valpromide	Adultes uniquement Traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium. La poursuite du traitement après l'épisode maniaque peut être envisagée chez les patients ayant répondu au valpromide lors de l'épisode aigu.
DEPAKINE [®] Valproate de sodium	Chez l'adulte : soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique : Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, et syndrome de Lennox-Gastaut. Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

Comme pour le lithium on observe notamment, en plus de la prise de poids, les effets indésirables suivants : la sédation/ somnolence, les troubles digestifs, les tremblements, l'ataxie (manque de coordination fine des mouvements volontaires) (51).

Malgré son utilisation de longue date, le ou les mécanismes de l'activité du valproate sont toujours controversés. Les premières études ont porté sur sa capacité à atténuer l'hyperexcitabilité neuronale par la potentialisation de la neurotransmission inhibitrice gabaergique, alors que des études plus récentes ont dévoilé des activités sur les canaux sodiques voltages dépendants et sur les récepteurs NMDA.

c) Lamotrigine

La lamotrigine présente les indications rapportées ci-après dans le tableau XII. La dose d'entretien de la lamotrigine doit être atteinte très progressivement, environ sur six semaines, en raison du risque d'effets indésirables cutanés (51).

Tableau XII : Indication officielles (ANSM) de la lamotrigine chez l'adulte.

LAMICTAL® Lamotrigine	Indication « Troubles bipolaires » Pour les adultes âgés de 18 ans et plus : * Prévention des épisodes dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire de type I et qui ont une prédominance d'épisodes dépressifs. * Epilepsie * Adultes et adolescents âgés de 13 ans et plus * Traitement en monothérapie ou en association des épilepsies partielles et généralisées, incluant les crises tonico-cloniques. * Crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut. LAMICTAL est administré en association à un autre traitement mais peut être l'anti-épileptique (AE) de première intention dans le syndrome de Lennox-Gastaut.
--------------------------	--

La tolérance cutanée sous lamotrigine est l'effet indésirable le plus souvent mis en avant. Les effets indésirables de ce type surviennent généralement lors des 8 premières semaines après l'instauration du traitement. Comme le transcrit la monographie française de la lamotrigine, la majorité des éruptions sont bénignes et transitoires, mais des éruptions cutanées graves, nécessitant une hospitalisation et un arrêt de la lamotrigine, ont également été rapportées et peuvent mettre en jeu le pronostic vital (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique), syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS ; *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* ; aussi appelé syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse).

d) Carbamazépine

Les indications officielles de la carbamazépine sont répertoriées dans le tableau ci-après. La carbamazépine peut être associée au lithium ou aux antidépresseurs en fonction des situations cliniques. La carbamazépine qui est un puissant inducteur enzymatique a de nombreuses interactions médicamenteuses.

Tableau XIII : Indications officielles (ANSM) de la carbamazépine chez l'adulte.

<p>TEGRETOL® Carbamazépine</p>	<p>Chez l'adulte</p> <ul style="list-style-type: none"> * Prévention des rechutes dans le cadre des troubles bipolaires, notamment chez les patients présentant une résistance relative, des contre-indications ou une intolérance au lithium. * Traitement des états d'excitation maniaques ou hypomaniaques. <p>Epilepsies</p> <ul style="list-style-type: none"> * soit en monothérapie ; * soit en association à un autre traitement antiépileptique ; * traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire * traitement des épilepsies généralisées : crises tonico-cloniques. <p>Douleurs</p> <ul style="list-style-type: none"> * Traitement des névralgies du trijumeau et du glossopharyngien. * Traitement des douleurs neuropathiques de l'adulte.
------------------------------------	--

e) *Autres traitements*

Les autres traitements pouvant participer d'une activité thymorégulatrice et bénéficiant d'une AMM dans l'indication du trouble bipolaire en France, sont les APA.

Ainsi, les molécules concernées et leurs indications sont les suivantes :

Tableau XIV : Antipsychotiques ayant une indication dans les troubles bipolaires (ANSM).

<p>Olanzapine (ZYPREXA®)</p>	<p>Chez l'adulte</p> <ul style="list-style-type: none"> * Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères. * Prévention des récives chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque * Traitement de la schizophrénie
<p>Risperidone (RISPERDAL®)</p>	<ul style="list-style-type: none"> * Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires. * Traitement de la schizophrénie * Traitement de courte durée de l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère * Traitement symptomatique de courte durée de l'agressivité persistante dans le trouble des conduites chez les enfants à partir de 5 ans et les adolescents.

Aripiprazole (ABILIFY®)	<p>Adultes</p> <ul style="list-style-type: none"> * Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I et dans la prévention de récurrences d'épisodes maniaques * Traitement de la schizophrénie <p>Adolescent âgé de 13 ans</p> <ul style="list-style-type: none"> * Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I
Quétiapine (XEROQUEL®)	<p>Adultes</p> <ul style="list-style-type: none"> * Traitement des troubles bipolaires * Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires. * Traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires. * Prévention des récurrences des épisodes maniaques ou dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par la quétiapine. * Traitement de la schizophrénie * Traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients présentant un Trouble Dépressif Majeur (TDM).

Parmi les autres traitements, on peut identifier le recours hors AMM à d'autres molécules présentant un profil d'anticonvulsivant :

- Les « gabapentinoïdes » - prégabaline (Lyrica®) et gabapentine (Neurontin®) : ces molécules peuvent être utiles comme adjuvants aux stabilisateurs de l'humeur de première ligne chez les patients résistants et ceux présentant des co-morbidités notamment de type trouble anxieux et/ou abus de substances. De plus, ces agents peuvent être utilisés chez des patients bipolaires présentant des affections neurologiques associées telles que la migraine, les douleurs neuropathiques ou encore le syndrome des jambes sans repos (Muneer, 2016) (107),
- Les dérivés de la carbamazépine pourraient présenter un intérêt dans l'avenir :
 - o L'oxcarbazépine (Trileptal®) est un dérivé cétonique de la carbamazépine. Certaines données pourraient permettre d'envisager à terme ce traitement comme à la fois plus efficace (dans certaines composantes symptomatologiques du trouble bipolaire) et mieux toléré que la carbamazépine (107).
 - o L'eslicarbazépine (Zebinix®), l'énantiomère actif issu du métabolisme de l'oxcarbazépine, pourrait également présenter un intérêt dans le trouble

bipolaire, mais il bénéficie à l'heure actuelle de moins d'évaluation que l'oxcarbazépine (107).

- Le topiramate (Epitomax[®]), au-delà de ses effets antiépileptiques, s'avère surtout reconnu aujourd'hui pour son potentiel anorexigène ; il pourrait ainsi être utilisé en tant que traitement d'adjonction à l'olanzapine, par exemple, avec peut-être des effets bénéfiques supplémentaires sur la symptomatologie affective. Son bénéfice en tant que traitement prophylactique de la migraine permet aussi d'envisager son intérêt comme thérapeutique d'ajout chez les sujets bipolaires présentant cette comorbidité (107),
- A l'heure actuelle, les essais cliniques publiés ne révèlent aucune preuve d'efficacité du lévétiracetam (Keppra[®]) en tant que stabilisateur de l'humeur (108).

f) Synthèse de l'action pharmacologique des thymorégulateurs

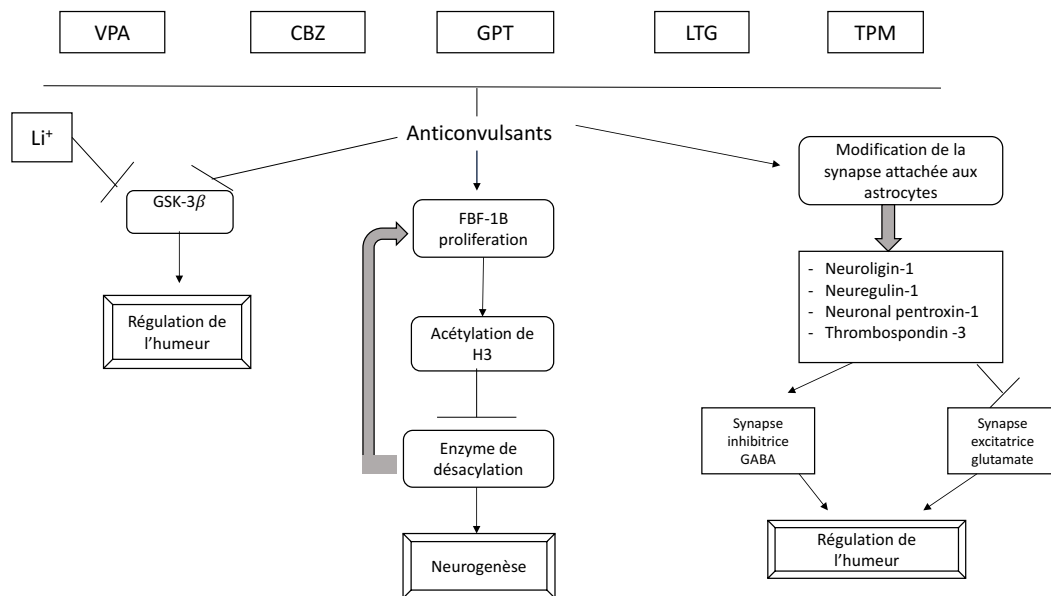


Figure 15 : Représentation schématique du mécanisme d'action des thymorégulateurs. D'après Muneer 2016, (107).

VPA = valproate ; CBZ = carbamazépine ; GPT = gabapentine ; LTG = lamotrigine ; TPM= topiramate ; FBF-1B = acteur de croissance des fibroblastes,

Le lithium ainsi que les autres anticonvulsivants ont divers mécanismes d'action.

Ils agissent en partie en inhibant la GSK-3β centrale. Ils amplifient les effets du GABA, soit par augmentation de sa libération, soit par diminution de sa recapture, ou encore par diminution de sa dégradation. La neurogenèse apparaît en outre favorisée par les anticonvulsivants par le biais de facteurs de croissance des fibroblastes, de la désacétylation des histones et de protéines liées aux astrocytes.

2. Effets sur le poids

a) Lithium

Un gain de poids est observé chez 25 % des patients sous traitement par lithium selon Torrent et al (109). Les patients sous lithium peuvent avoir un gain pondéral estimé entre 4,5 et 12 kg en moyenne (109,110).

Différents mécanismes pourraient expliquer cette prise de poids : la rétention hydrique, l'augmentation de l'appétit et l'hypothyroïdie subclinique. Le lithium a des effets sur la glande thyroïde, en induisant notamment une diminution de la sécrétion des hormones thyroïdiennes (hypothyroïdie). Parmi les effets indésirables endocrinologiques induits par le lithium, on référence : l'apparition d'un goitre isolé (en euthyroïdie) ou associé à une hypothyroïdie (parfois hyperthyroïdie), la possible de l'émergence d'une hypercalcémie et/ou hyperparathyroïdie ; cette dernière pouvant être liée à un adénome. Un autre facteur pouvant impacter le poids est le syndrome polydipsique (diabète insipide néphrogénique avec polyurie et polydipsie), car certains patients peuvent être tentés de consommer de grandes quantités de boissons à haute teneur calorique (109). Le mécanisme d'action du lithium est associé à un effet semblable à l'insuline (*insulin-like effect*) sur le métabolisme des glucides qui stimule l'appétit.

L'augmentation de l'IMC avec le lithium est positivement corrélée avec une augmentation des niveaux de leptine (111). Il a été démontré que l'administration de leptine stimule le renouvellement de la sérotonine et que le traitement au lithium augmente les taux de sérotonine dans diverses régions du cerveau (Baptista et al., 1990). La leptine et la sérotonine agissent toutes deux en tant qu'agents anorexigènes et régulent le métabolisme énergétique et l'alimentation via le système mélanocortical en se liant à leurs récepteurs hypothalamiques. Ces effets conjoints de la leptine et du lithium sur les niveaux de sérotonine pourraient, entraîner une régulation négative des récepteurs de ce neurotransmetteur, atténuer l'effet anorexigène de la leptine et *in fine* contribuer à la prise de poids sous lithium. Une autre théorie propose que la leptine diminue la synthèse de la sérotonine et sa libération (Yadav et al., 2009). L'effet excitateur du lithium sur le système sérotoninergique pourrait atténuer l'effet inhibiteur de la leptine sur la sérotonine. Par la suite, l'impact anorexigène de la leptine serait moins efficace.

Cette augmentation du poids sous lithium, semble se produire principalement au cours des deux premières années. Elle toucherait également plus les femmes que les hommes, même si cette différence n'est pas relevée par tous les auteurs. Enfin, les patients présentant un

poids élevé avant la mise sous traitement présenteraient un risque accru de prise de poids sous lithium (5).

La prise de poids sous lithium semble être dose-dépendante selon la littérature (Abou-Saleh et Coppen 1989, Gelenberg et al., 1989). Cependant, celle-ci resterait faible à des concentrations plasmatiques de lithium inférieures à 0,8 mmol/l (Sachs GS et al. 1999).

b) Valproate et dérivés

On estime que 3 à 20 % des patients prennent du poids sous acide valproïque. Un essai en double aveugle d'un an dans le trouble bipolaire a révélé qu'environ un quart des patients présentaient une prise de poids sous ce traitement par rapport au groupe témoin. Dans le cadre du traitement de l'épilepsie, une étude indique une prise de poids de 5kg chez 20 % des patients traités par l'acide valproïque (109).

La prise de poids sous valproate et ses dérivés semblerait plus fréquente chez les femmes que chez les hommes. Une étude a rapporté une prise de poids significative chez 43,6 % des femmes par rapport à 23,5 % des hommes recevant ce traitement (112).

Le mécanisme contribuant à la prise de poids lors d'un traitement par l'acide valproïque reste encore aujourd'hui incertain, mais pourrait inclure : une dysrégulation du système hypothalamique, un effet sur les niveaux d'adipokines⁴ et l'apparition d'une insulino-résistance. En effet, le gain de poids pendant le traitement par valproate est lié à une augmentation de libération de l'insuline associée à une diminution du taux de glucose, ce qui peut stimuler l'appétit et entraîner une prise de poids (113).

Le mécanisme d'action du valproate, en tant que thymorégulateur, serait lié à une augmentation de la transmission au niveau de la voie gabaergique. Le renforcement de cette voie pourrait aussi être à l'origine d'un appétit accru et donc d'une prise de poids ; ces effets pouvant être accentués par la baisse des dépenses énergétiques en lien avec l'impact sédatif (112).

Une hypothèse plus récente est que le valproate peut induire un gain de poids en modifiant l'expression des gènes des adipokines exprimés dans le cerveau ; ces gènes codent pour les neuropeptides impliqués dans le métabolisme énergétique central conduisant à une résistance

⁴ « Le tissu adipeux est reconnu en tant « qu'organe » capable de synthétiser et de sécréter plusieurs centaines de molécules qui exercent des actions pléiotropes, en particulier sur la régulation du métabolisme glucidolipidique, l'inflammation, l'angiogenèse ou la reproduction, molécules rassemblées sous le terme d'adipokines. De nombreux travaux ont été réalisés sur les adipokines « phares » que sont la leptine et l'adiponectine, notamment en raison de leur implication dans le métabolisme énergétique ». (Bastard et al., 2016)

à la leptine et à l'insuline (112). Belcastro et al ont rapporté des études cliniques signalant une augmentation des taux sériques de leptine (anorexigène) chez les enfants et les adultes qui prennent du poids pendant le traitement par valproate. Ils montrent également que les taux de ghréline diminuent chez les très jeunes enfants, avant et indépendamment d'un gain de poids, au cours des premières années de traitement par acide valproïque.

c) *Lamotrigine*

La lamotrigine a peu d'effet sur le poids. Comparativement aux autres molécules décrites précédemment (lithium et valproate), la lamotrigine entraîne un gain de poids beaucoup plus faible. Dans une étude randomisée de 18 mois, les patients ont d'abord reçu 200 mg de lamotrigine par jour jusqu'à stabilisation puis ont été assignés à des groupes lamotrigine, lithium ou placebo. Les changements moyens du poids corporel observés à la fin de l'étude, étaient respectivement de 1,2, 4,2 et - 2,2 kg pour le placebo, le lithium et la lamotrigine (109). Une autre étude récente confirme que la lamotrigine n'est pas associée à un gain de poids significatif (112). De plus, il a été montré que la lamotrigine réduit le poids comparativement au lithium dans un échantillon de patients obèses présentant un trouble bipolaire de type I (113).

d) *Autres molécules*

- Carbamazépine :

Dans une étude réalisée en 2013, sur un échantillon de 1423 patients recevant un antiépileptique, la carbamazépine n'a pas été associée à un changement de poids significatif (114).

Le mécanisme de gain de poids parfois observé sous carbamazépine demeure discuté entre la stimulation de l'appétit, la rétention d'eau et les changements dans le profil lipidique. La carbamazépine ne semble pas provoquer d'hyperglycémie (109).

En début de traitement la carbamazépine peut avoir des effets sédatifs (51). La diminution de la dépense énergétique, pourrait dans ce cas, être un facteur contributif du gain de poids. La monographie de l'ANSM qualifie le risque de prise poids sous carbamazépine comme fréquent.

- Les dérivés de la carbamazépine
 - L'oxcarbazépine (Trileptal®) et l'eslicarbazépine (Zebinix®)

Il existe peu d'études sur la prise de poids iatrogène à travers ces deux traitements.

Dans une étude de Anastasia Garoufi et al. (2016) une analyse du gain pondéral a été réalisée pendant 8 mois chez des enfants atteints d'épilepsie et traités soit par oxcarbazépine soit par valproate. Une augmentation du poids a été observée de manière significative chez les patients sous oxcarbazépine. L'augmentation était similaire à celle observée dans le groupe traité par valproate.

Enfin, seule l'oxcarbazépine voit sa monographie de l'ANSM intégrer la notion de risque de prise de poids (effet fréquent) ; l'eslicarbazépine est associée à une fréquence indéterminée à risque de perte de poids.

- Gabapentine (Neurontin[®]) et prégabaline (Lyrica[®]) :

Dans les études sur l'épilepsie, la gabapentine a provoqué un gain de poids dose-dépendante seul ou en association avec un autre médicament. Environ 25 % des patients prennent plus de 10 % de leur poids initial. Chez les patients atteints de trouble bipolaire, une augmentation moyenne de 0,9 à 3 kg après 12 semaines de traitement a été signalée. (109) Concernant la prégabaline, une étude a montré un gain de poids de 4 kg en moyenne sur 6 mois sur un échantillon de 62 patients épileptiques, mais il convient de noter que le gain de poids était corrélé positivement au nombre de médicaments anticonvulsivants (115).

Les gabapentinoïdes induisent, selon les monographies de l'ANSM, une prise de poids qualifiée de fréquente.

- Topiramate (Epilemax[®]) et lévétiracetam (Keppra[®])

Ces deux molécules apparaissent comme des médicaments à « poids neutre » voir même susceptibles d'entraîner une perte de poids pour le topiramate (cf partie III - chapitre C) (116). Gidal et al. (2003), ont réalisés une analyse de la modification du poids chez des patients traités par lévétiracetam dans le cadre d'un traitement des crises partielles d'épilepsie. Aucun changement significatif du poids n'a été noté (117).

D. Observance

L'OMS définit l'observance comme la « concordance entre le comportement d'une personne – prise de médicaments, suivi d'un régime et/ou modifications du comportement – et les recommandations d'un soignant ».

On parle aussi d'adhérence ou de compliance à une thérapeutique pour désigner l'observance.

Dès 1984, Cotton et Antill mettaient en évidence la faible observance dans les maladies chroniques (118). Aujourd'hui, on considère que plus de 80 % des patients atteints de pathologie chronique ne suivent pas suffisamment bien leurs traitements pour en retour avoir les bénéfices optimaux. En Europe, l'observance aux traitements serait inférieure à 70 % (118).

Le gain de poids est un effet indésirable pour nombre de patients qui peut avoir des répercussions psychologiques. Selon les patients, il fait partie des effets indésirables les plus pénibles et handicapant (Gitlin MJ et al 1989). Les patients déjà stigmatisés par la maladie mentale peuvent être davantage discriminés dans la vie quotidienne, du fait de ce surpoids. Cette situation menace le bénéfice éventuel du traitement sur le long terme puisque la prise de poids est associée à une plus mauvaise observance (119).

Dans une enquête de Kampman et al. (1999) menée auprès de 565 patients, parmi les effets secondaires les moins bien tolérés par les patients sous traitement antipsychotique, on trouve la prise de poids en troisième rang après les effets extrapyramidaux et la sédation.

Le gain de poids chez les patients sous lithium en traitement prophylactique induit une mauvaise observance dans 50 % des cas, et jusqu'à 90 % des patients ont sérieusement envisagé l'arrêt du traitement (109). Comme pour les patients sous antipsychotique, il s'agit du troisième effet secondaire le plus gênant et pouvant entraîner une mauvaise observance (110).

Enfin, une étude américaine de 2005 a étudié les raisons d'interruption ou de « non-conformité » au respect de la prescription chez les patients traités par antidépresseur (120). Parmi les 10 raisons rapportées par les patients ayant reçu une prescription d'au moins un médicament antidépresseur pour légitimer ces situations d'interruption/ « non-conformité », la prise de poids est en deuxième position après « l'oubli de prise » et parmi les effets indésirables considérés comme « extrêmement difficiles à vivre », le gain de poids apparaissait en premier.

III. Prise en charge de la prise de poids iatrogène induite par les psychotropes

Face à la prise de poids sous psychotropes, la HAS recommande en premier lieu les thérapies non médicamenteuses ; à savoir, l'éducation thérapeutique, l'approche psychologique, l'activité physique et un suivi médical adapté (121).

A. Prévention

La prévention constitue à la fois une démarche évidente pour éviter de prendre en charge les complications liées à une prise de poids, mais aussi une dimension régulièrement sous-investie.

Le médecin lors de la prescription, mais aussi le pharmacien, lors de la dispensation, se doivent d'une part, d'informer sur l'émergence possible de cet effet et, d'autre part, peuvent recommander (i) d'adopter un régime alimentaire adapté, (ii) d'avoir une activité physique régulière, (iii) et enfin de limiter la consommation d'alcool et/ou de tabac.

L'information des patients avant le début du traitement permet une surveillance et la mise en place de mesures hygiéno-diététiques, qui permettent de limiter la prise de poids (voir notamment ce qui a été décrit précédemment avec les résultats de Heimberg et al. (1995), montrant le bénéfice d'un régime adapté permettant d'éviter totalement la prise de poids sous clozapine après 6 mois chez les hommes).

Selon un rapport de l'ANSM datant de mars 2010, il est recommandé :

- de contrôler le poids après 1 mois et 3 mois de traitement, puis trimestriellement. Cette surveillance peut être plus fréquente si la prise de poids est rapide et importante. Une prise de poids de 7 %, particulièrement si elle est rapide, doit alerter le prescripteur.
- de pratiquer des bilans cliniques réguliers : pesée, calcul de l'IMC, mesure du périmètre abdominal, mesure de la pression artérielle.
- d'interroger le patient sur ses antécédents médicaux personnels et familiaux et sur ses traitements en cours. Les patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque (dyslipidémie, hypertension artérielle ou hyperglycémie) doivent être informés qu'une diminution de poids soutenue d'au moins 3 % à 5 % sera bénéfique pour leur santé (58).

B. Conseils hygiéno-diététiques

Le régime alimentaire, l'exercice et la thérapie cognitivo-comportementale sont les principaux moyens non pharmacologiques de perdre du poids et de pérenniser cette perte de poids. Le régime et l'exercice produisent un bénéfice, mais exigent un engagement et une motivation de la part du patient. Ceci peut s'avérer difficile, voire très difficile, chez des individus présentant des troubles mentaux, en fonction, notamment, de leur intensité, mais aussi des habitudes préexistantes à l'apparition du trouble (4). Il faut analyser les conduites alimentaires de chaque patient, les apports qualitatifs et quantitatifs pour délivrer des conseils adaptés et réalistes.

1. Equilibre alimentaire

Des conseils diététiques simples peuvent aider à contrôler les apports qualitatifs et quantitatifs quotidiens. Ces conseils reposent sur trois points : encourager la diversification, informer et réfléchir cette dernière sur la base de la pyramide alimentaire (cf. repères nutritionnels plus bas) et appliquer les principes de la chronobiologie - c'est-à-dire réfléchir à la répartition des repas (Formation continue UTIP, septembre 2018).

Le Programme national nutrition santé (PNNS) propose depuis, 8 repères (122) nécessaires à un bon équilibre alimentaire. Ces repères de consommation correspondent à des groupes d'aliments (fruits et légumes, produits laitiers, pain, viandes, poissons, matières grasses ajoutées, produits sucrés...). Ce ne sont pas des normes, mais des points de repère :

- au moins 5 fruits et légumes par jour
- 3 produits laitiers par jour (3 ou 4 pour les enfants, les adolescents et les personnes âgées)
- des féculents à chaque repas et selon l'appétit en privilégiant les céréales complètes
- viande, poisson, œuf : 1 à 2 fois par jour
- limiter la consommation de matières grasses
- limiter les produits sucrés
- limiter la consommation de sel
- de l'eau à volonté, pendant et entre les repas

Remarque : les besoins varient selon les individus mais aussi chez un même individu (selon son activité physique et l'environnement dans lequel il se trouve).

Tout régime alimentaire doit refléter les capacités du patient à s'y tenir. Pour un maintien du poids sur le long, il est important que le régime soit sain sur le plan nutritionnel.

La pyramide alimentaire est un outil pédagogique qui peut aider schématiquement les patients à respecter les recommandations alimentaires (voir figure 16). Pour chaque groupe d'aliments de base, la pyramide fournit le nombre recommandé de portions. Elle représente les proportions idéales des différentes classes d'aliments pour arriver à une alimentation équilibrée. A la base, on trouve les aliments qui doivent représenter la plus grande part de notre alimentation. Plus on se rapproche du sommet, moins il est nécessaire de consommer les aliments représentés.

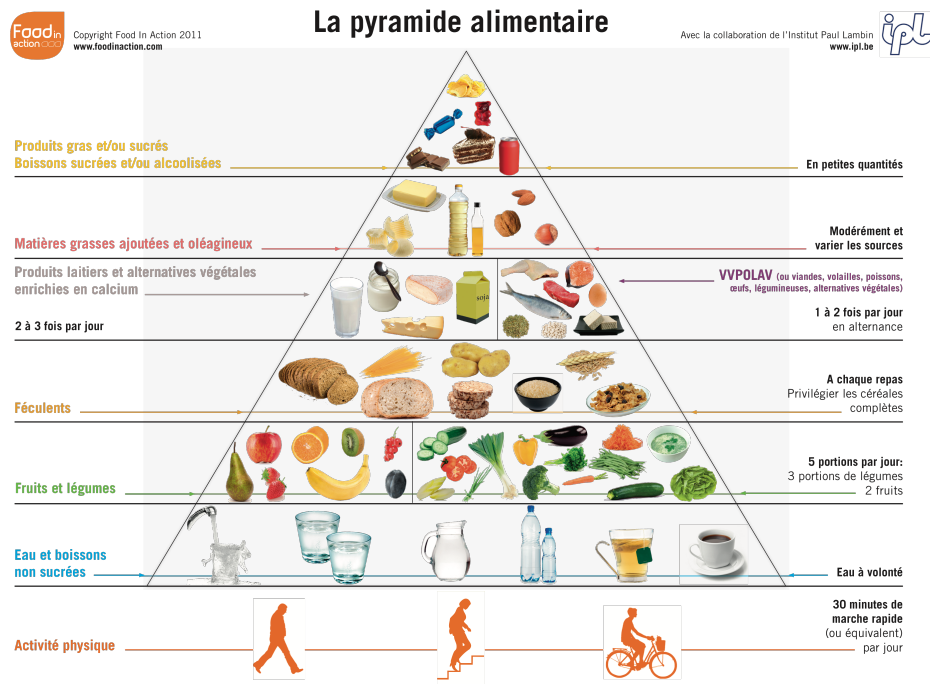


Figure 16 : Représentation de la pyramide alimentaire ; d'après (123).

Lors d'une prise de poids constatée ou d'un surpoids, une enquête alimentaire simple peut-être réalisée afin de connaître les habitudes alimentaires du patient : les prises alimentaires entre les repas, l'absence de satiété, la quantité d'aliments, la présence de troubles alimentaires. Dans ce dernier cas, le professionnel de santé comme le pharmacien peut diriger le patient vers une consultation plus spécifique (nutritionniste, diététicienne).

Il est bien établi qu'atteindre l'équilibre alimentaire est plus difficile chez les patients de troubles psychiques.

Les aspects sociologiques à la fois du surpoids et de l'obésité, mais aussi de la maladie psychique, sont bien connus. Dans les pays dits « en voie de développement » ou « développés », le surpoids et l'obésité concernent surtout les populations les plus pauvres, davantage touchées par le chômage et avec un niveau d'éducation moins élevé (124). Par ailleurs, le lien entre maladie psychique et pauvreté est également bien établi, générant

différentes catégories d'explications en fonction du caractère supposé endogène (hypothèses de la fragilité constitutionnelle et de la dérive sociale) ou exogène (hypothèses de la fragilité sociale et de l'inégalité des soins) de la maladie mentale (125). Ainsi, les classes les plus pauvres se retrouvent, elles, confrontées à des risques accrus de troubles psychiques et de surpoids et d'obésité. Ce paradoxe très récent (à l'échelle de l'humanité), liant pauvreté et surpoids, s'explique en grande partie par l'accès facile et à faible coût des aliments hautement transformés, contenant des « calories vides » (dépourvus de nutriments utiles : fibres, acides gras insaturés, vitamines, minéraux) et donc sans valeur nutritionnelle (124). La facilité d'accès des aliments précités explique aussi leur succès en lien avec la complexité de planification et de préparation des repas chez des personnes en perte de confiance, de repères et/ou souffrant de troubles cognitifs au décours d'un trouble psychique. De ce fait, les patients souffrant de ces troubles consomment fréquemment les aliments hautement transformés (plats préparés, gâteaux, par exemple) ainsi que des boissons sucrées (soda, parfois en remplacement complet de l'eau, à la fois pour le caractère appétant et des vertus parfois énergisantes/dynamisantes supposées) (126).

2. Activité physique

Dans son rapport sur la prise en charge du surpoids et de l'obésité (127), la HAS décrit l'activité physique comme « tout mouvement corporel produit par la contraction des muscles squelettiques entraînant une augmentation de la dépense d'énergie au-dessus de la dépense de repos ». L'exercice physique régulier est conseillé. Les données de littérature sur le bénéfice d'une activité physique pour la santé sont désormais très nombreuses (pour une revue généraliste, voire par exemple : Warburton et al, 2006 (128)). L'activité physique est associée à une diminution de mortalité et de morbidité en ce qui concerne le diabète, certains cancers, les maladies cardio-vasculaires (dont l'HTA), l'ostéoporose et la dépression ; les effets bénéfiques s'expriment d'autant plus dans des populations précédemment sédentaires (128). Être actif semble avoir des avantages à la fois sur le plan central et périphérique et représente une stratégie de choix en termes de rapport bénéfice/risque, notamment pour les activités exposant le moins aux risques musculo-squelettiques (129). L'exercice physique a des effets positifs sur le poids notamment s'il est associé à des interventions sur l'alimentation et les stratégies comportementales (127).

Une étude australienne (Poulin et al., 2007) a examiné l'efficacité d'un programme d'exercices chez 110 patients atteints de trouble bipolaire, de schizophrénie et de trouble schizo-affectif sous traitement antipsychotiques. La moitié des patients ont reçu une formation sur un régime

alimentaire équilibré et l'activité physique et ont participé à un programme d'activité physique structuré et supervisé, pendant 18 mois ce qui n'a pas été le cas de l'autre moitié des patients (groupe témoin). À la fin de l'étude, le groupe avec une intervention présentait un poids, un IMC et une circonférence de la taille, significativement plus faibles qu'au départ, ainsi que des profils lipidique et glycémique significativement améliorés. Le groupe témoin avait, quant à lui, connu des augmentations significatives du poids, de l'IMC, du tour de taille, du taux des LDL-c et de triglycérides (130).

Chez les patients obèses non diabétiques, l'activité physique augmente la sensibilité à l'insuline, la tolérance au glucose et améliore le profil lipidique indépendamment des modifications du poids ou de la masse grasse (15).

De multiples données de la littérature montrent par ailleurs, que chez des patients souffrant de schizophrénie, l'activité physique induit une diminution de la sévérité des symptômes positifs et négatifs, de l'anxiété, ainsi qu'un bénéfice sur la qualité de vie et la cognition sociale (129).

Pour les patients obèses ou en surpoids, l'exercice physique doit être débuté progressivement. Un objectif initial de 30 à 45 minutes d'activité physique (même la marche rapide) 3 à 5 fois par semaine. Selon Tréhout et Dollfus (2018), différents types d'activités (comme l'endurance, le vélo, renforcement musculaire, yoga) sont rapportés comme bénéfiques dans des études chez les patients schizophrènes et se voient proposées, en fonction des protocoles, 2 à 5 fois par semaines, sur une durée de 6 à 24 semaines. Il est cependant important de noter que la pratique d'une activité sportive doit être accompagnée par un professionnel qualifié, et être adaptée aux capacités physiologiques (notamment cardiaque) de chaque patient. En effet, certains antipsychotiques peuvent augmenter le risque d'arythmie ventriculaire (en lien avec allongement de l'espace QT).

3. Prise en charge des effets indésirables

a) *Sécheresse buccale*

Les effets anticholinergiques de certains psychotropes peuvent provoquer d'importantes sécheresses buccales et conduire à une prise de boissons sucrées importante, notamment en lien avec les habitudes préexistantes des patients.

La sécheresse buccale peut être améliorée prioritairement par des règles d'hygiène :

- Boire suffisamment d'eau (au moment des repas et en prises fractionnées sur le reste la journée, en visant 1.5-2 litres d'eau par jour en situation constatée d'effets anticholinergiques),

- Manger des aliments mous tels que des soupes, purées...
- Éviter la caféine ou l'alcool qui déshydratent,
- Avoir une bonne hygiène bucco-dentaire : lavage des dents après les trois principaux repas en supprimant les grignotages entre les repas,
- Consommer des bonbons ou des gommes à mâcher sans sucre pour activer la libération de salive,

Des traitements peuvent secondairement venir améliorer des hyposialies médicamenteuses persistantes en dépit des recommandations précédentes et être prescrits par le médecin ou recommandés par le pharmacien :

- le Sulfarlem[®] (anétholtrithione) : qui augmente la sécrétion de la bile et de la salive.
- des sprays buccaux :
 - Aequasyl[®] (triesters de glycérol oxydés), Artisial[®] (mélange de plusieurs sels : calcium chlorure dihydrate, magnésium chlorure hexahydrate, phosphate dipotassique, phosphate monopotassique, potassium chlorure, sodium chlorure),
 - GUM[®] HYDRAL[™] : ce dernier produit est décliné également sous forme de bain de bouche, de dentifrice et de gel humectant, tous dans l'indication de la sécheresse buccale (ingrédients communs : citrate de sodium, bétaïne, taurine, acide hyaluronique).

b) Sédation

La sédation peut avoir un effet négatif sur la qualité de vie, en contribuant notamment à la prise de poids (131). Pour gérer la sédation liée au traitement, les médecins peuvent envisager de switcher pour un médicament moins sédatif. Cependant, l'utilisation de certains psychotropes ayant des propriétés sédatives peut être nécessaire pour maintenir un contrôle des symptômes. Changer le schéma posologique d'un médicament sédatif du matin au soir, ou répartir les prises avec une posologie plus élevée le soir, peut atténuer l'impact négatif de la somnolence et de la sédation sur le fonctionnement au quotidien (131).

C. Stratégies pharmacologiques de la prise de poids sous psychotropes

1. Changer de psychotrope (le *switch*)

L'*American Psychiatric Association* recommande prioritairement d'instaurer des mesures nutritionnelles face à la prise de poids iatrogène (face à un traitement dont le rapport bénéfice/risque est jugé favorable même en présence d'une prise de poids). Dès l'augmentation d'une unité de l'IMC (à partir de 18,5), il peut être proposé de changer de psychotrope (130).

En ce qui concerne les antidépresseurs, les molécules à risque de prises de poids sont bien identifiées (voir précédemment : amitriptyline, mirtazapine et miansérine ou encore la paroxétine) et les stratégies de changement de molécule paraissent souvent plus accessibles en clinique que pour les antipsychotiques. Le succès par ailleurs en première intention des ISRS, globalement moins concernés par cet effet indésirable, peut avoir tendance également à placer la prise de poids comme un problème plus « secondaire » que dans la schizophrénie (ou le trouble bipolaire) avec le recours aux antipsychotiques.

Le switch entre antipsychotiques pour limiter le gain pondéral se conçoit souvent comme une stratégie prioritaire (avant l'adjonction d'un éventuel agent anorexigène) lorsque le rapport bénéfice/risque d'un tel changement est jugé favorable. Ce dernier doit effectivement être envisagé après une évaluation minutieuse du risque de rechute (132). Au-delà de ce risque, il convient de rappeler que le switch s'applique davantage face à la prise de poids que face à d'autres effets indésirables, comme la sédation, pour lesquels une relation effet-dose semble identifiée et où la simple diminution de dose peut s'avérer régulièrement pertinente (133).

Parmi les molécules commercialisées en France : l'halopéridol, l'aripiprazole et l'amisulpiride apparaissent comme les meilleures options d'après la littérature (132) ; données d'après 2 méta-analyses, dont celle de Leucht et al., 2013, évoquée précédemment. Malgré le peu de données disponibles : (i) une première méta-analyse regroupant 4 essais rapporte une perte de poids moyenne de 1,94 kg en passant de l'olanzapine à la quétiapine ou l'aripiprazole (Mukundan et al., 2010) (134), (ii) une seconde intégrant 9 études, évoquée précédemment (Barak et Aizenberg, 2011) (85), note une diminution moyenne du poids de $2,55 \pm 1,5$ kg en passant de l'olanzapine, la rispéridone, le sulpiride, la clozapine, la quétiapine ou un neuroleptique classique à l'aripiprazole (132). Les données de synthèse de Barak et Aizenberg (2011) ont mis par ailleurs en évidence que la réduction de poids la plus importante était observée chez les patients passant de l'olanzapine à l'aripiprazole (- 2.74 kg en moyenne).

Cependant, dans l'étude CAMP (*Comparison of Antipsychotics for Metabolic Problems*) publiée par Stroup et al. (2011 ; non incluse dans les méta-analyses précédentes), le passage d'un antipsychotique à haut risque métabolique, olanzapine, quétiapine ou rispéridone, à un antipsychotique présentant un risque plus faible, l'aripiprazole, améliore les paramètres métaboliques (cholestérol non-HDL⁵, poids, triglycérides sériques), mais augmente le taux d'arrêt de traitement. Des données similaires étaient relevées dans la méta-analyse de Mukundan et al. (2010) dans laquelle les patients apparaissaient moins susceptibles de vivre une sortie d'étude s'ils restaient sous olanzapine comparativement au passage sous quétiapine ou aripiprazole. Ces résultats renvoient à ce que nous évoquions précédemment sur la bonne évaluation du rapport bénéfice/risque d'un tel changement de traitement.

En synthèse, les données issues des recommandations Cochrane, de la WFSBP (*World Federation of Societies of Biological Psychiatry*) et de la BAP (*British Association for Psychopharmacology*) suggèrent qu'en termes de prévention de la prise de poids par le switch thérapeutique (en sélectionnant les molécules commercialisées en France) : (i) le passage de l'olanzapine à l'aripiprazole apparaît comme la stratégie la plus pertinente, tandis que (ii) des données plus limitées incitent au passage de la quétiapine et de la rispéridone à l'aripiprazole et de l'olanzapine à la quétiapine (133).

2. Traitements pharmacologiques de la prise de poids

Les thérapeutiques à visée amaigrissante ou anorexigène ont une place de plus en plus limitée. A l'heure actuelle, il n'existe pas de réelle solution médicamenteuse pour le traitement du surpoids ou de l'obésité.

Ces traitements sont indiqués lorsque les mesures hygiéno-diététiques et comportementales s'avèrent insuffisantes.

De nombreuses molécules ont été retirées du marché entre les années 1990 et 2014 du fait d'une balance bénéfice/risque défavorable et du fait de l'apparition d'effets indésirables très graves sur le système cardio-vasculaire et nerveux (135).

L'AMM de ces médicaments prend désormais en compte plusieurs critères : le risque de dérive lié à ces molécules (pharmacodépendance), les effets réels sur le poids et la gravité des effets indésirables (rapport bénéfice/risque sur les deux derniers critères).

⁵ * Cholestérol non-HDL (C-non-HDL en anglais non-HDL-C) correspond au cholestérol total en enlevant le HDL cholestérol (identifié comme le « bon cholestérol ») ; le C-non-HDL revient donc à prendre l'ensemble du « mauvais cholestérol » pour une personne.

Parmi les exemples récents, l'affaire du Médiator[®] (benfluorex) a été particulièrement marquante. Ce médicament était un dérivé de la norfenfluramine ; une substance anorexigène du groupe des amphétamines et qui est aussi le métabolite actif de trois anciens médicaments : la fenfluramine (Pondéral[®]), la dexfenfluramine (Isoméride[®]) et donc le benfluorex ; désormais tous retirés du marché. Au moment de son retrait du marché en 2009 le Médiator[®] n'avait plus qu'une indication restreinte comme « adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale » (des indications beaucoup plus vastes étaient sous-entendues dans la monographie au moment de la commercialisation du traitement en 1976 ; Nau, 2011 (136)). Il s'agit d'un exemple marquant d'un traitement qui, du fait de ses propriétés amphétaminiques, présentait certes un bénéfice potentiel sur le poids, mais dont le rapport bénéfice/risque, compte tenu des effets indésirables très graves à type d'hypertension artérielle pulmonaire et de valvulopathies, était en réalité hautement défavorable.

L'essentiel des données disponibles dans la littérature concernent la régulation pharmacologique de la prise de poids sous antipsychotiques. Nous présenterons de manière prioritaire les molécules à la fois disponibles en France et faisant l'objet du plus haut niveau de recommandation⁶ dans les recommandations récentes de la BAP intitulées : « Recommandations de la BAP sur la prise en charge du gain de poids, des troubles métaboliques et du risque cardiovasculaire associés à la psychose et au traitement par antipsychotiques ».

a) *Aripiprazole*

L'aripiprazole s'apparente donc à un antipsychotique « atypique parmi les atypiques » (88) du fait notamment de son profil d'agoniste partiel sur les récepteurs D₂, d'antagoniste 5HT_{2A} et d'agoniste partiel 5HT_{1A}. Ces effets pourraient apparaître comme des actions additives et/ou synergiques venant tempérer l'impact délétère du blocage dopaminergique sur les voies mésocorticales, nigrostriées et tubéroinfundibulaires (72). Si les données de la littérature s'accordent à voir cette molécule comme relativement bien tolérée au plan pondéral (voir notamment la méta-analyse de Leucht et al., 2013 ; Cooper et al., 2016 ; Dayabandara et al., 2017) (75,133,132), il s'agit, au-delà des switchs, de la seule molécule antipsychotique commercialisée en France qui ait fait l'objet d'études comme stratégie d'adjonction à un autre antipsychotique à des fins d'amélioration de la tolérance métabolique et/ou pondérale.

⁶ Groupe A de recommandations, à savoir : traitements bénéficiant de données à partir d'essais cliniques randomisés contrôlés pour des patients traités par antipsychotiques. Les traitements proposés sont par ailleurs disponibles au Royaume-Uni mais ne sont pas nécessairement autorisés pour le traitement de l'obésité ; nous sélectionnons donc à notre niveau ceux commercialisés en France.

Dans une méta-analyse regroupant trois essais en double aveugle (Henderson et al., 2009 : olanzapine + placebo versus olanzapine + aripiprazole ; Fleischhacker et al., 2010 et Fan et al., 2013 : clozapine + placebo versus clozapine + aripiprazole) une différence significative moyenne entre l'aripiprazole et le placebo de -2,13 kg (IC 95% -2,87 à -1,39) a été observée (132,133).

Notons que l'adjonction d'aripiprazole à la clozapine conduit à des résultats contradictoires, mais globalement non concluants, en ce qui concerne l'amélioration symptomatologique dans la schizophrénie (Cooper et al., 2010). Cependant, il n'est pas observé non plus d'effets contre-thérapeutiques à l'adjonction de cet APA à l'olanzapine et la clozapine, notamment. Cette stratégie peut donc à la fois apparaître comme potentiellement pertinente pour la régulation du poids et sûre sur le plan symptomatique dans la schizophrénie et par extension, le trouble bipolaire (133). L'impact global de la polythérapie antipsychotique ne doit pas, néanmoins, être sous-estimé au regard des autres effets indésirables potentiels ; l'association de l'aripiprazole à d'autres antipsychotiques étant par ailleurs identifiée de longue date comme plus fréquente qu'avec les autres molécules (137). Les données notamment sur le syndrome malin des neuroleptiques pouvant par exemple interpellier ; avec un sur-risque identifié à la fois pour l'aripiprazole et la polymédication (138–141).

Dans le trouble bipolaire, les données disponibles à ce jour ne permettent pas d'identifier l'aripiprazole comme une stratégie pertinente d'adjonction à un autre thymorégulateur à des fins de régulation pondérale (142,143). A titre d'exemple, l'étude de Jeong et al. (2012) observait que les patients recevant une combinaison aripiprazole + valproate présentaient moins d'effets extrapyramidaux que ceux traités par halopéridol + valproate, mais prenaient plus de poids (142,143).

L'impact pondéral de l'adjonction d'aripiprazole a également été étudié dans la dépression par des équipes américaines. Effectivement, aux USA, l'aripiprazole bénéficie d'indications dans la schizophrénie, le trouble bipolaire et l'autisme comme en France, mais également dans la dépression comme traitement d'adjonction à un antidépresseur en cas de réponse inadéquate au traitement antidépresseur en monothérapie. Cette indication incite à évaluer l'impact de ces bithérapies au plan pondéral. De manière intuitive, ces associations ne se conçoivent pas initialement comme des stratégies visant à réguler la prise de poids étant associée à des traitements qui présentent un risque inférieur ou au pire comparable à celui de l'aripiprazole. Compte tenu de son profil d'agoniste partiel pour les récepteurs 5-HT_{2C}, il peut être émis (i) l'hypothèse prioritaire que ce mécanisme explique la faible prise poids associée à ce traitement en monothérapie et (ii) les hypothèses secondaires selon lesquelles (a) en présence d'antidépresseurs à forte activité sérotoninergique (typiquement ISRS), l'aripiprazole agit

comme un antagoniste du récepteur 5-HT_{2C}, augmentant ainsi le risque de prise de poids, (d) tandis que dans les environnements à faible activité sérotoninergique (antidépresseurs peu ou pas sérotoninergiques), l'aripiprazole agit comme un agoniste du récepteur 5-HT_{2C}, ce qui réduirait ou limiterait ce même risque (144).

Deux études ont été réalisées pour évaluer cette hypothèse :

(i) dans la première, l'évolution pondérale et l'IMC de patients traités par aripiprazole en monothérapie (n = 1177) ont été comparés aux mêmes paramètres chez des patients, soit sous aripiprazole associé à un antidépresseur sérotoninergique (fluoxétine, paroxétine, sertraline ou venlafaxine) (n = 145), soit sous aripiprazole plus un antidépresseur faiblement sérotoninergique (bupropion) (n = 77), avec une durée de traitement d'au moins 6 mois sous aripiprazole en monothérapie ou en association et l'évolution des paramètres était réalisée sur l'année suivante (144). Dans ces populations, seul le groupe aripiprazole plus antidépresseur sérotoninergique avait une augmentation significative du poids et de l'IMC (144) ;

(ii) dans la seconde étude, la même équipe a tenté de reproduire ces résultats dans une population de patients différente et avec un nombre de patients plus conséquent sous antidépresseurs (n = 575 – aripiprazole monothérapie ; n = 1210 – aripiprazole + antidépresseur sérotoninergique ; n = 130 – aripiprazole + antidépresseur faiblement sérotoninergique ; notons que la composition thérapeutique précise des deux derniers groupes n'est pas clairement fournie, les auteurs précisant seulement que le second groupe avec « activité sérotoninergique élevée » recevait « par exemple la sertraline », tandis que le troisième avec une « faible activité sérotoninergique » recevait « par exemple le bupropion »). Dans ces trois groupes, une augmentation significative du poids a été observée et il n'existait pas de différence statistiquement significative sur le gain de poids entre les trois groupes (145).

Le brexpiprazole, évoqué précédemment (commercialisé aux USA sous le nom de Rexulti®) bénéficie d'indications accordées par la FDA dans la schizophrénie et comme traitement d'adjonction pour le traitement de la dépression. Le 31 mai 2018, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a adopté un avis favorable, recommandant l'octroi d'une AMM pour le médicament Rxulti® (brexpiprazole) destiné au traitement de la schizophrénie. Une décision de l'ANSM est attendue sur ce dossier pour la France. Le brexpiprazole peut se voir caractérisé au plan pharmacologique comme un autre antipsychotique de 3^{ème} génération et présentant donc des similarités globales avec l'aripiprazole : agonisme partiel sur les récepteurs D₂ et 5HT_{1A} et antagonisme des récepteurs 5HT_{2A}. De manière affinée, il peut être décrit que le brexpiprazole présente plus d'activité bloquante et moins d'activité stimulante sur les récepteurs D₂ que l'aripiprazole (on définit également cela par une « activité intrinsèque » plus faible sur le récepteur), pouvant limiter les effets de type agitation/impatiences/akathisie (pouvant également exprimer un potentiel

antipsychotique potentiellement plus robuste) (146,147). Ceci pourrait par ailleurs ne pas s'avérer contreproductif en termes d'effets extrapyramidaux : (i) du fait, d'une part, du caractère malgré tout d'agoniste partiel du brexpiprazole sur les récepteurs D₂, et (ii) d'autre part, du fait que cette molécule se présente comme un antagoniste des récepteurs 5HT_{2A} et α_{1B}, ainsi qu'un agoniste partiel des récepteurs 5HT_{1A} et ce, de manière plus importante que l'aripiprazole ; l'ensemble de ses actions pharmacologiques étant identifiées comme favorables pour réduire le risque d'apparition de syndrome extrapyramidaux (leviers compensateurs du blocage dopaminergique striatal) (146,147).

Dans une étude publiée en 2018, Weiss et al. (publication des laboratoires Lundbeck et Otsuka – traitement des données issues des études cliniques de chaque médicament) ont exploré les effets du brexpiprazole et de l'aripiprazole sur le poids lorsque ces traitements étaient utilisés en monothérapie pour traiter la schizophrénie et comme traitement d'appoint au traitement antidépresseur dans l'épisode dépressif majeur, et ce, à court terme (4 à 6 semaines) et à long terme (≤ 52 semaines). L'évolution pondérale avec le brexpiprazole et l'aripiprazole dans le traitement à court terme et à long terme de la schizophrénie ou de la dépression était similaires : (i) à court terme, pour la schizophrénie l'augmentation moyenne du poids était de 1,2 kg pour le brexpiprazole et de 0,6 kg pour l'aripiprazole, pour la dépression cette augmentation était de 1,5 kg pour le brexpiprazole et de 1,6 kg pour l'aripiprazole, (ii) à long terme pour la schizophrénie, l'augmentation moyenne du poids était de 2,1 kg pour le brexpiprazole et de 3 kg pour l'aripiprazole, pour la dépression, cette augmentation était de 3,2 kg pour le brexpiprazole et de 4,0 kg pour l'aripiprazole (148). Si le détail des antidépresseurs reçu dans ces études n'est pas mentionné il n'en demeure pas moins que le brexpiprazole, comme l'aripiprazole, n'apparaissent pas comme des stratégies de régulation pondérale directe (prise de poids en lien avec la maladie elle-même) ou indirecte (lutte contre une prise de poids iatrogène liée à l'antidépresseur).

b) Metformine (Glucofage® et générique)

La metformine est un antidiabétique oral de la famille des biguanides possédant des effets potentiellement anorexigènes. Elle réduit la glycémie basale et postprandiale, mais n'entraîne pas d'hypoglycémie car ne stimule pas la sécrétion d'insuline contrairement aux sulfamides.

La metformine chez les diabétiques semble agir par trois mécanismes d'actions principaux :

- Diminution de la production hépatique de glucose, en inhibant la néoglucogenèse et la glycogénolyse,
- Augmentation de la sensibilité à l'insuline dans les muscles et le tissu adipeux,
- Retard de l'absorption intestinale du glucose (149).

La metformine aide également les diabétiques à perdre du poids ou au moins à maintenir leur poids stable (dans la monographie française de la metformine est ainsi précisé que « dans les études cliniques, l'utilisation de la metformine était associée à une stabilité pondérale ou une modeste perte de poids »).

Le principal mécanisme de perte de poids peut être la réduction de l'insulino-résistance et une diminution de la sensation de faim. L'augmentation du taux de *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), un incrétine (hormone satiétogène intestinale sécrétée en réponse à un repas), pourrait également jouer un rôle (132).

Une méta-analyse de Mizuno et al. (2014), sur les stratégies pharmacologiques de lutte contre la prise de poids sous antipsychotiques (décrite dans l'article de Dayabandara et al. (132), a montré une différence moyenne de 3,17 kg dans le groupe metformine par rapport au placebo. Le groupe placebo a eu gain de poids au fur et à mesure du temps, et le groupe sous metformine avait perdu du poids. Une autre méta-analyse plus récente de 12 études de Silva et al. (2016) montre également un changement moyen de poids de 3,27 kg entre la metformine et le placebo et la dose utilisée dans les essais variait de 750 à 1 500 mg / jour (150).

Trois autres essais contrôlés, tous décrits dans l'article de Mc Elroy (130), ont montré que le gain de poids et la résistance à l'insuline associés aux antipsychotiques peuvent être atténués avec la metformine :

- Première étude : diminution du gain de poids et de la sensibilité à l'insuline chez 39 enfants ou adolescents sous antipsychotiques (olanzapine, rispéridone, quétiapine) afin de traiter des troubles mentaux sévères et dont le poids avait augmenté d'au moins 1 % dans l'année (IMC moyen de référence = 27-29).
- Seconde étude : 40 patients divisés en 2 groupes, ont pris pendant 12 semaines de l'olanzapine (15 mg/j) plus metformine (750 mg/j) ou placebo. Les paramètres de poids et de sensibilité à l'insuline étaient significativement meilleurs dans le groupe metformine. La majorité des patients de cette étude avait un poids normal.
- Troisième étude : 128 patients atteints de schizophrénie au premier épisode et ayant gagné au moins 10 % de leur poids avant traitement (IMC moyen de base = 25) ont reçu soit un traitement de 12 semaines par placebo, soit par metformine seule, soit metformine + une intervention structurante sur leur mode de vie (intégrant des règles hygiéno-diététiques), ou enfin cette même intervention structurante sur le mode de vie + le placebo. La metformine seule, l'intervention sur le mode de vie seule et les deux traitements combinés étaient tous efficaces pour réduire le gain de poids induit par les antipsychotiques. L'association « metformine + mode de vie » avait de meilleurs

résultats pour réduire la prise de poids. Et la metformine seule était plus efficace que l'intervention sur le mode de vie seule pour la perte de poids et l'amélioration de la sensibilité à l'insuline.

Ces différents constats sont venus nuancer les anciennes synthèses disponibles dans la littérature dans les années 2000, affirmant qu'il n'existe pas de preuves suffisantes (peu ou pas de perte de poids en particulier pour les adultes) pour l'utilisation de la metformine comme traitement des adultes en surpoids ou obèses qui ne souffrent pas de diabète (62,151,152).

S'il n'apparaît toujours pas légitime à l'heure qu'il est de présenter la metformine comme une stratégie anorexigène généralisable à toutes les situations de surpoids, son recours dans la situation spécifique d'une prescription d'antipsychotique obésogène et/ou diabétogène interpelle de plus en plus.

Des données publiées en 2008 et 2009 ont ainsi permis de préciser que l'effet « stabilisateur » du poids lié à l'adjonction de metformine semblait plus fort chez les patients lorsqu'il s'agissait de leur premier épisode psychotique ou qu'ils étaient simplement naïfs par rapport à l'usage des APA ; particulièrement avec les traitements associés à la prise de poids la plus importante, tels que la clozapine et l'olanzapine (voir Smith, 2012 (153), citant les travaux de Carrizo et al., 2009 ; Chen et al., 2008 et Wu et al., 2008 ; Praharaj et al., 2014). Da Silva et al., 2016 ont réalisé une méta-analyse (150) des essais versus placebo évaluant l'efficacité de la metformine dans le traitement de la prise de poids induite par les antipsychotiques (période 2000-2015 ; 12 études incluses et 743 patients). Il a été montré que la metformine est efficace dans le traitement de la prise de poids induite par les antipsychotiques chez les patients atteints de schizophrénie ou de trouble schizoaffectif. Dans une autre méta-analyse, Siskind et al. (2016) (154) ont évalué les essais versus placebo sur l'efficacité de la metformine dans le traitement de la prise de poids induite spécifiquement par la clozapine (essais jusqu'en 2015 ; 8 études incluses et 478 patients). La metformine a entraîné une perte de poids cliniquement significative chez les personnes sous clozapine et peut réduire les taux de syndrome métabolique. Ces résultats sont décrits par les auteurs comme une source d'interrogation sur l'éventuelle inclusion de la metformine dans les protocoles de traitement des personnes sous clozapine. Cette réflexion a déjà pu amener certains services de psychiatrie à prescrire de manière systématique la metformine avec la clozapine (au même titre que la prescription de laxatif). Ces éléments doivent également se concevoir en terme de rapport bénéfice/risque dans des situations où la clozapine arrive en dernière ligne de traitement et donc en situation de résistance. Il peut donc paraître légitime de vouloir dans cette optique, préserver au maximum les patients de façon préventive des effets indésirables les plus impactant et potentiellement source d'abandon de traitement.

Si l'ensemble de ces résultats doit cependant être mis en perspective avec les autres solutions pharmacologiques disponibles (155), il convient de rappeler que la metformine ne présente aucun effet indésirable psychique référencé à ce jour (voir la monographie de l'ANSM) et les notifications dans la littérature demeurent exceptionnelles pour une médication introduite en France depuis 1957 (mais aux USA seulement en 1995) (voir par exemple : Venkatasubramanian et al., 2010 pour un cas potentiel d'induction psychotique ; à l'inverse, la metformine pourrait présenter des effets antidépresseurs en améliorant les fonctions cognitives chez les patients déprimés et diabétiques (156,157).

c) *Orlistat (Xenical®)*

D'après la monographie officielle de l'ANSM, l'orlistat, ou tétrahydrolipstatine (Xenical®) est « un inhibiteur puissant, spécifique et d'action prolongée des lipases gastro-intestinales ». Il forme une liaison covalente avec le site sérine actif des lipases gastriques et pancréatiques. Ces lipases inactivées ne peuvent plus « hydrolyser les triglycérides d'origine alimentaire en acides gras libres et monoglycérides absorbables ». Il diminuerait de 30 % l'absorption intestinale de graisses alimentaires, avec une perte significative de poids (18).

Il est utilisé dans la prise en charge du surpoids et de l'obésité, mais n'est pas remboursé par la sécurité sociale (et n'est pas agréé aux collectivités⁷), ce qui limite de fait, son usage.

Il présente un profil d'effets indésirables encore mal connu : flatulences, douleurs abdominales, diarrhées/stéatorrhées, voire incontinences fécales. Le traitement doit être interrompu s'il n'y a pas eu une perte de plus de 5 % après 12 semaines.

En l'absence d'un régime hypocalorique, l'effet de l'orlistat reste modeste chez les patients traités par antipsychotiques. Deux études menées chez des personnes atteintes de schizophrénie ont démontré un effet sur le poids, mais celui-ci a été observé uniquement chez les hommes (133,154,158,159). Joffre et al. (2008) ont étudié sur 71 patients l'effet du placebo ou de l'orlistat sur 16 semaines en plus d'un traitement par la clozapine ou l'olanzapine ; seuls les hommes présentaient une perte de poids (-2,36 kg versus +0,62 kg). Tchoukhine et al. (2011), dans une étude sur 44 patients sous clozapine ou olanzapine, ont comparé l'adjonction d'orlistat ou de placebo, durant une prolongation d'étude en ouvert sur 16 semaines. Encore une fois, un effet a été observé seulement chez les hommes et les données de la phase ouverte ont suggéré qu'en l'absence de perte de poids au cours des 16 premières semaines,

⁷ * « Agrément aux collectivités » : pour être achetés et utilisés à l'hôpital, les médicaments doivent être inscrits sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics. Cette liste est établie par les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, après avis de la Haute Autorité de Santé (HAS).

la poursuite du traitement n'apporte rien. Cependant, les données de synthèse récentes ne retiennent pas l'orlistat comme un agent amaigrissant de premier choix pour le surpoids induit par les antipsychotiques (132,133).

Dans une revue de la littérature, Nihalani et al. (2011) (160) rapportent deux grands essais contrôlés versus placebo qui documentent l'efficacité de l'utilisation de l'orlistat sur une période allant jusqu'à deux ans. Après un an, le groupe orlistat avait perdu 10,2 % du poids corporel dans une étude et 8,8 % dans l'autre. Après 2 ans, deux fois plus de patients prenant de l'orlistat ont maintenu une perte de poids de plus de 10 %. Une étude chez des patients souffrant d'un trouble psychique a rapporté que 13 patients présentant un gain de poids imputable à un psychotrope avaient perdu grâce à l'orlistat 34,6 % (5.6 kg) de la prise de poids iatrogène ; parmi ces patients, 9 souffraient d'un trouble dépressif majeur et prenaient des antidépresseurs sérotoninergiques.

L'orlistat apparaît enfin comme un traitement bien toléré au plan psychique, non inducteur de symptômes psychotiques, très exceptionnellement dépressiogène (avec un seul cas rapporté dans la littérature) et, enfin, l'anxiété rapportée comme un effet indésirable fréquent dans la monographie française n'est pas décrite dans les données de synthèse de la littérature internationale (161).

d) *Anticonvulsivants anorexigènes*

(1) Topiramate (Epitomax® et générique)

Le topiramate est un antiléptique qui a montré des propriétés anorexigènes et de diminution de l'IMC. Son activité anticonvulsivante s'exprime vraisemblablement par son action de potentialisation de la neurotransmission gabaergique, une inhibition des récepteurs glutamatergiques AMPA et le blocage des canaux Na⁺ et Ca²⁺ (133). Par ailleurs, le topiramate exercerait son action de régulation pondérale négative en stimulant la lipoprotéine lipase tout en inhibant l'anhydrase carbonique et la lipogenèse ; *in fine* il diminue l'appétit et augmente la satiété (132).

Trois essais cliniques sur quatre avec le topiramate en complément des antipsychotiques ont rapporté une perte de poids statistiquement significative, allant de 1,5 kg à 5 kg en moyenne (133). L'une des études utilisant des doses de 100 et 200mg/j rapporte un effet anorexigène dose-dépendant. En dehors de ces études, une autre, plus récente, a décrit le bénéfice à long terme du topiramate : 10 personnes atteintes de schizophrénie ont obtenu une perte de poids moyenne de 1,79 kg après 4 mois, mais une perte de poids moyenne jusqu'à 4,32 kg a encore

été décrite 12 mois après l'arrêt du traitement (133). Des données existent par ailleurs sur une éventuelle amélioration des symptômes psychotiques, observée dans de petits essais à court terme, avec le topiramate en ajout aux antipsychotiques (133). Compte tenu de ces éléments, la tentation d'une certaine systématisation du recours à ce traitement en cas d'usage d'APA obésogène/diabétogène existe. Il convient cependant de rappeler que le topiramate n'est pas neutre en termes d'effets indésirables psychiques (voir tableau XV). Les symptômes de la lignée psychotique sont certes peu fréquents, mais se présentent déjà comme des éléments potentiellement rédhibitoires à la prescription. Par ailleurs, la diversité symptomatologique des effets indésirables psychiques observée plus fréquemment est également de nature à perturber la stabilité psychique des patients psychotiques et/ou induire des confusions sur le diagnostic de l'évolution clinique. Ces éléments contreproductifs sont bien mis en avant dans les synthèses de la littérature traitant des agents pharmacologiques anorexigènes dans la schizophrénie (132,133).

Tableau XV : Effets indésirables psychiques du topiramate d'après la monographie officielle de l'ANSM

Fréquence / Type d'effet indésirable	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à <1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à <1/100	Rare ≥ 1/10 000 à <1/1 000
Affections psychiatriques	Dépression	Bradyphrénie, insomnie, trouble du langage expressif, anxiété, état confusionnel, désorientation, agressivité, altération de l'humeur, agitation, variations d'humeur, humeur dépressive, colère, troubles du comportement	Idées suicidaires, tentative de suicide, hallucination, trouble psychotique, hallucination auditive, hallucination visuelle, apathie, absence de discours spontané, trouble du sommeil, labilité émotionnelle, libido diminuée, impatience, pleurs, dysphémie, humeur euphorique, paranoïa, persévération, attaque de panique, crise de larmes, trouble de la lecture, insomnie d'endormissement, émoussement émotionnel, pensée anormale, perte de la libido, indifférence,	Manie, trouble panique, sensation de désespoir*, hypomanie

			insomnie de milieu de nuit, distractibilité, éveil matinal précoce, réaction de panique, élévation de l'humeur	
--	--	--	--	--

** identifié comme un effet indésirable dans les cas spontanés rapportés après commercialisation. Sa fréquence était calculée à partir de l'incidence dans les essais cliniques, ou était calculée si l'évènement n'a pas eu lieu dans les essais cliniques.*

Une combinaison de phentermine (phenyl-tertiary-butylamine) ou α,α -diméthylphénéthylamine (dérivé amphétaminique anorexigène) et de topiramate (Qsymia®)⁸ est disponible aux États-Unis depuis 2012 pour les IMC > 30 kg/m² (obésité) ou IMC \geq 27 kg/m² (surpoids) en présence d'au moins une comorbidité liée au poids telle que l'hypertension, le diabète de type 2 ou une dyslipidémie.

Même si le topiramate a pu être envisagé dans certaines études comme une stratégie de régulation de la prise de poids sous antidépresseurs (162,163); l'effet dépressiogène étant très fréquent avec cette substance, elle n'apparaît comme un choix pertinent dans cette indication. Rappelons également que l'ANSM a émis en Octobre 2016, concernant le topiramate (EPITOMAX® et ses génériques), une « mise en garde sur l'utilisation hors AMM dans les troubles de l'humeur », rappelant que « de nombreuses prescriptions de topiramate en dehors des conditions de l'AMM [étaient] observées, notamment comme thymorégulateur, alors même que sur la base des études réalisées, [son] efficacité dans les troubles de l'humeur n'est pas démontrée [et que par ailleurs] [son] utilisation expose les patients à des risques d'effets indésirables potentiellement graves ».

(2) Zonisamide (Zonegran® et génériques)

Le zonisamide est un anticonvulsivant relativement récent (commercialisation en 2005) et dont le mécanisme d'action n'est pas encore totalement élucidé. Ce dernier semble reposer au moins en partie sur une action « sur les canaux sodiques et calciques voltage-dépendants, en bloquant les décharges neuronales synchrones, en réduisant la propagation des décharges

⁸ Ce traitement a été refusé par l'Agence Européenne du Médicament (EMA – European Medicines Agency) en raison de son rapport bénéfice/risque jugé défavorable.

épileptiques et en interrompant ainsi l'activité épileptique qui en résulte » (selon la monographie française du Zonégran[®], ANSM). Le zonisamide semble également présenter un effet modulateur sur l'inhibition neuronale induite par le GABA et inhiber la libération de glutamate ; ces effets pourraient n'être cependant qu'un effet secondaire au regard de l'action sur les canaux Na⁺ et Ca²⁺ (164).

Une démonstration de l'effet anorexigène du zonisamide a été obtenue chez des patients obèses, notamment, par Gadde et al., 2012 (165) . Cette étude sur une année a permis d'observer un effet significatif en termes de perte de poids uniquement à la dose de 400mg/j (et non à 200mg/j). Cependant, la conclusion apportée à cette étude relève que le zonisamide a permis de modérément augmenter la perte de poids obtenue grâce à des conseils sur le régime alimentaire et le mode de vie, mais a eu une incidence élevée en termes d'effets indésirables (notamment des troubles neuropsychiatriques de type changement d'humeur et troubles de la mémoire). Par ailleurs, la prolongation de cette étude sur 6 mois a révélé que les patients antérieurement sous 400mg/j de zonisamide reprenaient significativement plus de poids que ceux sous placebo ou zonisamide à 200mg/j ; la conclusion de cette étude mentionne qu'à l'image de ce qui a pu être constaté avec la sibutramine, le gain de poids après l'arrêt d'un traitement anorexigène semble être plus rapide qu'après l'arrêt des interventions axées sur le mode de vie (Shin et al., 2014) (166). Ces éléments rendent globalement négatif le rapport bénéfice/risque du recours au zonisamide.

Les résultats obtenus dans la population de patients schizophrènes peuvent apparaître néanmoins encourageant. En dehors d'une série de cas et d'une étude en ouvert, Ghanizadeh et al. ont publié en 2013 un essai randomisé, contrôlé versus placebo, en double aveugle mené sur dix semaines chez 41 patients schizophrènes (n = 21 dans le groupe zonisamide) et recevant une dose stable de l'antipsychotique en cours (le plus souvent la rispéridone (56 % des patients) ; les autres étant par fréquence décroissante sous clozapine, olanzapine, quétiapine et aripiprazole. Des variations significatives étaient observées en faveur du groupe zonisamide pour le poids, l'IMC et le tour de taille, par ailleurs, il n'était pas observé de différence significative sur la fréquence des effets indésirables entre les deux groupes. Notons cependant, que les 2 seules sorties d'étude ont eu lieu dans le groupe zonisamide et ce, pour les 2 patients en raison d'effets notamment psychiques (insomnies pour l'un, recrudescence psychotique pour l'autre).

Ces derniers éléments incitent également, *in fine*, à nuancer le rapport bénéfice/risque du zonisamide en tant que traitement du surpoids induit par les antipsychotiques ; d'une part, les données disponibles à ce jour portent sur une étude avec un faible nombre de sujets, n'intégrant pas une population importante de patients sous les traitements les plus à risque

(clozapine, olanzapine), d'autre part, les effets indésirables, notamment « très fréquents » et « fréquents » rapportés par la monographie intègrent l'agitation et les troubles psychotiques (voir tableau ci-dessous).

Tableau XVI : Effets indésirables psychiques du zonisamide d'après la monographie officielle de l'ANSM.

Fréquence / Type d'effet indésirable	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à <1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à <1/100	Rare ≥ 1/10 000 à <1/1 000
Affections psychiatriques	Agitation Irritabilité États confusionnels Dépression	Labilité émotionnelle Anxiété Insomnies Troubles psychotiques	Nervosité Agressivité Idées suicidaires Tentative de suicide	Hallucinations

De la même façon que pour le topiramate, l'effet dépressiogène étant très fréquent avec le zonisamide, son utilisation comme agent de lutte contre la prise de poids iatrogène au décours d'un épisode dépressif majeur n'apparaît pas recommandée.

e) *Amantadine (Mantadix®)*

L'amantadine augmente la libération de dopamine et présente une activité d'inhibiteur de sa recapture. Elle présente également un effet antagoniste des récepteurs NMDA (132). Les données d'une méta-analyse reprise dans la revue de Cooper et al. (2016) référencent six essais dont seulement deux menés en double aveugle et qui s'avèrent donc méta-analysables ; les deux essais comprenaient des patients atteints de trouble bipolaire ou de schizophrénie. Tous les participants ont reçu de l'amantadine ou un placebo en plus de l'olanzapine, mais certains participants prenaient également des antidépresseurs ou des normothymiques. Les deux études ont rapporté une perte de poids faible mais statistiquement significative dans le groupe amantadine et une prise de poids dans le groupe placebo (133). Seule la plus petite des deux études a rapporté des changements statistiquement significatifs sur l'IMC.

Il convient cependant de noter que, de par son action dopaminergique, l'amantadine peut s'opposer aux effets thérapeutiques des molécules antipsychotiques (132,133). Si la monographie française du Mantadix® ne permet pas d'obtenir des informations classées en fonction de leur fréquence, les effets indésirables psychiques y sont abondamment référencés (plus fréquemment : insomnies, nervosité ; plus rarement : dépression, anxiété, hallucinations, confusion et exceptionnellement : psychose). Ces éléments s'ajoutent à la recommandation d'une surveillance plus étroite pour les patients présentant des antécédents « d'hallucinations ou ayant un état psychonévrotique grave non contrôlé par un traitement », tandis que

l'association entre l'amantadine et un neuroleptique (autre que la clozapine) est déconseillée du fait de l'antagonisme réciproque entre molécules (monographie Mantadix[®], ANSM).

f) Mélatonine (Circadin[®] et préparation magistrale)

La mélatonine est sécrétée par l'épiphyse (ou glande pinéale) avec une sécrétion essentiellement nocturne (augmente avec l'obscurité, pic entre 2 et 4 heures du matin, puis diminution durant la seconde partie de la nuit) ; son action est médiée principalement par les récepteurs MT₁ et MT₂, impliqués dans la régulation des rythmes circadiens et du sommeil (paradoxal pour les MT₁ et non-paradoxal pour les MT₂).

Deux études randomisées, en double aveugle versus placebo ont étudié l'effet régulateur pondéral de la mélatonine chez des patients pris en soins en santé mentale. Une première étude portait sur 44 patients, schizophrènes ou bipolaires, traités par un APA (quétiapine, olanzapine, rispéridone ou clozapine), pendant 8 semaines et recevant, pour le groupe mélatonine, 5mg/j de ce traitement. La seconde étude portait sur 48 patients schizophrènes, traités par olanzapine, pendant 8 semaines et recevant, pour le groupe mélatonine, 3mg/j de ce traitement. Dans ces deux études, la prise de poids sous APA était significativement plus faible avec l'adjonction de mélatonine.

Une synthèse récente de la littérature (167) référence également une étude menée chez des adolescents bipolaires et recevant tous une combinaison olanzapine-lithium et pour lesquels l'adjonction de mélatonine a eu des effets métaboliques positifs (cholestérol total, glycémie à jeun et triglycérides).

Cependant, ces éléments encourageants sont aujourd'hui largement remis en cause par les données de synthèse récemment publiées dans le cadre de revues et/ou méta-analyses et ne retrouvant pas d'effets de la mélatonine sur le poids en général (168) et pour la prise de poids sous APA en particulier (169). La place accordée à de nouvelles études impliquant des agonistes mélatoninergiques ne doit néanmoins pas être négligée en tant que perspective thérapeutique pour réguler la prise de poids iatrogène sous APA (170).

Etonnamment, la spécialité Circadin[®] (LP 2mg) ne référence que la prise (et non la perte) de poids parmi les effets indésirables « peu fréquents » (monographie Circadin[®], ANSM) ; compte tenu du fait que les résultats positifs observés dans la littérature se rapportent à la forme à la libération immédiate, un effet inverse lié à la forme à LP n'est pas à exclure. Notons enfin que parmi les effets indésirables psychiques, seuls des effets peu fréquents ou rares sont rapportés ; les symptômes psychotiques ne sont jamais décrits, tandis que les troubles de

l'humeur, l'humeur dépressive, ou la dépression sont des évènements rares (monographie Circadin®, ANSM). L'impact psychogène de la mélatonine est décrit de façon exceptionnel dans la littérature, tandis qu'un éventuel bénéfice comme stratégie d'adjonction aux antipsychotiques a été discuté, notamment pour ses effets anti-inflammatoires et antioxydants, en plus de la régulation du sommeil (171,172).

g) Autres outils pharmacologiques de régulation de la prise de poids

(1) Sibutramine

En 2010, l'ANSM a suspendu l'AMM de la sibutramine (Sibutra[®]) à la suite d'une augmentation du risque de complications cardiovasculaires et d'une efficacité modeste chez les patients traités par médicament anti-obésité. Dans l'étude SCOUT (*Sibutramine Cardiovascular OUTcomes*) menée sur 9800 patients en surpoids ou obèses chez des patients de 55 ans et plus et ayant des facteurs de risque cardiovasculaires élevés, une augmentation de 16 % du risque de survenue d'évènements cardiovasculaires a été observée chez les patients du groupe sibutramine (11,4 %) comparativement au groupe placebo (10 %) ; cette différence significative était essentiellement le fait d'une incidence plus élevée en infarctus et accidents vasculaires cérébraux, non fatals, dans le groupe sous sibutramine (173) (Communication Laboratoire Abbott).

La sibutramine peut être classée comme un inhibiteur des recaptures de la sérotonine, noradrénaline et dopamine, autrement dit un inhibiteur de la recapture des monoamines (ou MRI pour *Monoamine Reuptake Inhibitor* ou IRM pour Inhibiteurs de la Recapture des Monoamines). Compte tenu de l'affinité pour les différents transporteurs monoaminergiques, l'action de la sibutramine serait préférentiellement sérotoninergique et noradrénergique ; cette substance n'a cependant jamais démontré d'action antidépressive. La sibutramine est transformée en deux métabolites actifs : la déméthylsibutramine et la didesméthylsibutramine qui confèrent l'essentiel de l'activité d'IRM à la molécule.

La sibutramine avait démontré une réduction de poids significative dans plusieurs essais contrôlés versus par placebo en double aveugle (174). Dans ces études, les patients ont perdu environ 5 % de leur poids initial et ont maintenu cela pendant au moins un an, principalement en raison d'une diminution de l'appétit et d'une augmentation de la dépense énergétique. L'importance de la perte de poids moyenne sous sibutramine a été parfois comparée à celle imputable à l'orlistat (174).

La sibutramine a donné des résultats contrastés sur le poids chez les patients traités par antipsychotiques dans deux petits essais (perte de poids significative (3,8 vs 0,8 kg) dans un essai et résultats non significatifs dans un autre (1,9 vs 0,5 kg) (132). Un autre essai randomisé, contrôlé, comparant la sibutramine et la metformine et à un placebo pendant 12 semaines pour la prise de poids sous olanzapine n'a pas donné de résultats significatifs (132). Ces éléments, associés au retrait du marché du Sibutral[®], ne permettent plus d'envisager cette stratégie thérapeutique (ou le développement de dérivé de cette même molécule) pour la prise de poids iatrogène, notamment en lien avec les antipsychotiques (133).

(2) d-Fenfluramine

Comme nous l'avons exposé précédemment, la fenfluramine (Pondéral[®]) est un dérivé amphétaminique anorexigène, d'action sérotoninergique, retiré du marché français il y a maintenant plus de 20 ans (1997) ; des effets indésirables graves, valvulopathies cardiaques et hypertension artérielle pulmonaire, avaient été rapportés.

L'affaire du Médiator[®], combinée au refus récent de l'EMA pour la commercialisation de Qsymia[®], intégrant un dérivé amphétaminique, semblent conforter dans l'idée que ces dérivés ne présentent plus d'avenir en tant que stratégie pharmacologique de la régulation pondérale.

(3) Antidépresseurs

(a) IRNa (Inhibiteur de la Recapture de la Noradrénaline)

La réboxétine est un antidépresseur qui inhibe spécifiquement la recapture de la noradrénaline. Il s'agit d'un traitement non commercialisé en France ; les données d'efficacité et de tolérance donnant un avis contrasté sur la pertinence de l'intégration de cette molécule dans l'arsenal thérapeutique des antidépresseurs (88).

Les seules données disponibles dans la littérature actuellement chez les patients de santé mentale, révèlent à travers deux études (issues de la même équipe) le bénéfice de la réboxétine pour lutter contre la prise de poids sous olanzapine ; ces données nécessitent d'être confirmées, mais peuvent poser les bases de l'intérêt de ce traitement dans les pays commercialisant l'Edronax[®] (132,133).

(b) ISRS

La fluoxétine et la fluvoxamine, deux ISRS (voir précédemment), ont été étudiées pour leur impact anorexigène.

Une réduction du poids peut résulter d'un traitement par fluoxétine, mais pourrait être seulement transitoire. Elle serait par ailleurs inefficace pour diminuer la prise de poids chez les patients schizophrènes et lors des dépressions bipolaires chez des patients recevant de l'olanzapine (130).

La fluvoxamine, a été décrite comme pouvant atténuer la prise de poids associée à la clozapine ainsi que les troubles métaboliques subséquents ; la fluvoxamine étant par ailleurs un inhibiteur fort du CYP1A2, elle bloque le métabolisme de la clozapine et diminue les taux de norclozapine, ce mécanisme pouvant expliquer une part de son action bénéfique (175).

Notons cependant que les données de synthèse concernant la prise de poids liée aux antipsychotiques démontrent l'absence de bénéfice en lien avec l'adjonction de fluoxétine (deux essais) ou de fluvoxamine (un essai) (132,133).

(c) IRNaD en association (bupropion/naltrexone)

Le bupropion (amfébutamone, Zyban[®]) est un inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline (voir précédemment) est et développé en France dans le sevrage tabagique et aussi comme antidépresseur dans d'autres pays (voir précédemment).

Chez les adultes en surpoids ou obèses, le bupropion (300-400 mg / jour) pendant 6 mois a entraîné une légère perte de poids sous placebo (40).

En plus de son action noradrénergique potentiellement contributive de la perte de poids (voir précédemment), le bupropion stimule l'activité des cellules POMC *in vitro* et augmente la sécrétion d' α -MSH, un peptide anorexigène (voir chapitre I).

Parmi les effets indésirables observés avec le bupropion, sont référencés comme très fréquents à peu fréquents, l'insomnie, l'agitation, l'anxiété ; la dépression est également citée, mais elle est en lien avec un effet secondaire lié au sevrage tabagique et spécifique de la seule indication française (le bupropion ayant par ailleurs une efficacité démontrée dans l'épisode dépressif majeur). Les symptômes de type délires, idées paranoïdes, nervosité, agressivité ou psychose apparaissent rares ou surviennent à une fréquence indéterminée. Notons cependant que le recours à cette molécule chez des patients psychotiques ou schizoaffectifs n'apparaît pas dénué de tout danger (176,177).

De manière récente, une combinaison de traitements est apparue sur le marché et associe le bupropion et la naltrexone ; cette stratégie thérapeutique a fait l'objet de nombreuses études dans le cadre de l'obésité (178).

Comme évoqué précédemment, le bupropion active les neurones à POMC dont la sécrétion subit un rétrocontrôle négatif par les opioïdes endogènes. Dans cette optique, la naltrexone, antagoniste des récepteurs opioïdiques μ et κ principalement, bloque l'effet de rétrocontrôle négatif induit par les opioïdes endogènes et potentialise l'action du bupropion sur la POMC ; celle-ci étant, *in fine*, convertie en α -MSH, anorexigène, par les pro-hormones convertases (179). Cette combinaison de traitements bupropion/naltrexone a un effet par ailleurs sur le système de récompense et réduit le besoin irrépressible de manger (diminution du *craving*) (180). Cependant, il convient de noter que cette association n'a pas été évaluée à ce jour, à notre connaissance, pour la prise de poids iatrogène sous psychotropes en général et sous antipsychotiques en particulier (132,133).

Le CHMP de l'EMA a donné un avis favorable à l'obtention de l'AMM en 2015 pour Mysimba[®] (naltrexone/bupropion) dans le traitement de l'obésité ou du surpoids associé à, au moins une complication, chez les patients adultes (181). Tandis que l'ANSM a estimé qu'en raison d'une efficacité limitée sur le poids et des problèmes de sécurité, notamment des incertitudes au regard des effets indésirables d'ordre neuropsychiatriques et cardiovasculaires, le rapport bénéfice/risque de Mysimba[®] était négatif dans le traitement de l'obésité.

(4) Antidiabétiques incrétinomimétiques

Commercialisé sous le nom de Victoza[®] en France, le liraglutide est un antidiabétique analogue du GLP-1 (*Gucagon-Like Peptide-1*). Le GLP-1 est une incrétine, c'est-à-dire une hormone gastro-intestinale qui va faciliter le métabolisme du glucose par la stimulation de la sécrétion d'insuline. Cette incrétine a un effet sur la courbe pondérale dans le diabète de type 2. De plus, ce traitement a été récemment approuvé aux USA comme traitement de l'obésité et a démontré dans les essais cliniques une certaine efficacité pour réduire et maintenir la perte de poids (182). Si ce traitement a obtenu une AMM européenne en 2015 (commercialisé sous le nom de Saxenda[®] ; AMM européenne en même temps Mysimba[®] cité précédemment), il a en revanche été jugé comme présentant un rapport bénéfice/risque négatif par l'ANSM (bénéfice modeste observé sur le poids et incertitudes sur les risques pancréatique, biliaire et cardiovasculaire).

Une étude préclinique chez le rat a simplement démontré que cette substance réduit le gain de poids induit par l'olanzapine (132,133). Ces données doivent être dissociées des travaux évoquant le potentiel thérapeutique éventuel du liraglutide dans certaines pathologies du système nerveux central, dont la schizophrénie, du fait d'autres effets bénéfiques que la seule régulation du poids, comme par exemple, la promotion de la neurogenèse associée à une diminution de l'apoptose et du stress oxydant, ainsi que d'éventuels effets pro-cognitifs (183).

Le liraglutide (Victoza[®]) et l'exénatide (Byetta[®]), deux incrétinomimétiques, ont fait l'objet d'une méta-analyse récente pour évaluer leurs effets sur les facteurs de risque cardio-métaboliques associés aux antipsychotiques (184). Cette revue de la littérature montre l'intérêt récent pour cette stratégie thérapeutique puisque la méta-analyse intègre trois études publiées en 2017 (deux études avec l'exétanide administré 1x/semaine, une étude avec le liraglutide administré 1x/jour ; (184)). Les données méta-analysables poolées concernaient 164 patients, d'un âge moyen de $40,0 \pm 11,1$ ans et d'un poids de $105,8 \pm 20,8$ kg. Après $16,2 \pm 4,0$ semaines de traitement, la perte de poids était significativement supérieure de 3,71 kg (IC à 95% = 2,44-4,99 kg) pour le groupe sous incrétinomimétique par rapport au groupe contrôle. Le périmètre abdominal, l'IMC, l'HbA1c, la glycémie à jeun et l'adiposité viscérale étaient significativement plus faibles sous analogue du GLP-1. Le sexe, l'âge, ou encore la gravité de la psychose n'ont pas eu d'incidence significative sur les résultats. De manière intéressante, la perte de poids sous incrétinomimétique était significativement plus importante chez les patients traités par clozapine / olanzapine ($n = 141$) qu'avec les autres antipsychotiques ($n = 27$) (4,70 kg, IC à 95 % = 3,13-6,27 versus 1,5 kg IC à 95 % = -1,47-4,47). Les analogues du GLP-1 apparaissent donc dans cette méta-analyse comme efficaces et bien tolérés (les effets indésirables relevés sont ceux connus dans les monographies de l'ANSM qui référencient notamment comme effets très fréquents : nausées, vomissements et diarrhées) pour la prise de poids associée aux antipsychotiques, en particulier chez les patients traités par la clozapine / olanzapine. Cependant, des études supplémentaires demeurent nécessaires avant de pouvoir établir des recommandations d'usage en clinique avec ces traitements (184). Ces traitements ne sont pas, par ailleurs, identifiés comme étant à risque d'induire des effets indésirables psychiques.

Enfin, si les incrétinomimétiques ne sont pas encore évalués quant à leur bénéfice pour la prise de poids iatrogène avec d'autres psychotropes, il convient de noter : (i) que ces traitements pourraient, comme évoqué précédemment, jouer un rôle indirect favorable au plan cognitif dans la dépression (185) et (ii) qu'ils apparaissent comme des stratégies à la fois anxiolytiques et antidépressives en préclinique (186,187).

h) Stratégies annexes

Nous proposons ci-après une liste non exhaustive des stratégies annexes pouvant être utilisées pour leurs effets anorexigènes, principalement pour la prise de poids sous antipsychotiques (132,133).

Globalement, le niveau de preuve pour le recours à ces agents est faible dans l'indication précitée.

Tableau XVII : Stratégies annexes de lutte contre la prise de poids sous antipsychotiques ; d'après (133,188).

DCI	Commercialisation en France	Action pharmacologique / rationnel d'action anorexigène
Nizatidine	Oui	Antagoniste H ₂
Famotidine	Oui	Antagoniste H ₂
Locarsérine	Non	Agoniste 5HT _{2c}
Rimonabant	Non	Agoniste inverse des récepteurs cannabinoïdes CB ₁
Atomoxétine	Non (disponible en ATU) Straterra®	Inhibiteur de la recapture de la norépinéphrine
Dextroamphétamine	Non	Inhibiteur dopaminergique et adrénergique
Modafinil	Oui	Psychoanaleptiques, sympathomimétique d'action centrale
Mifépristone	Oui	Stéroïde synthétique à action anti-progestative
Betahistine	Oui	Antagoniste H ₃

ATU : autorisation temporaire d'utilisation

i) Synthèse pour des recommandations françaises

Les données proposées ci-après s'inspirent notamment des données récentes de la BAP citées précédemment (Cooper et al., 2016).

En ce qui concerne le switch, il peut être émis la recommandation suivante : possibilité d'envisager le switch de l'olanzapine vers l'aripiprazole après une évaluation minutieuse du

rapport bénéfique / risque ; switch à mener selon les recommandations standards (voir notamment psychiatrienet.nl, cmpsy-switch.com et les données d'Eric Constant (2013) (189) ; adaptation francophone des recommandations de CU Correll (2010) (190)) et en emmenant l'aripiprazole à dose antipsychotique efficace (précautions au regard de l'aspect phasique de l'action de l'aripiprazole et d'équivalences potentiellement incomplètes entre les faibles doses d'olanzapine et celles d'aripiprazole – limite de la conceptualisation proposée par le Collège Méditerranéen de psychiatrie ; cmpsy-switch.com).

En ce qui concerne les traitements d'adjonction il peut être proposé la synthèse suivante pour un usage en France : voir tableau ci-dessous

Tableau XVIII : Synthèse sur les traitements d'adjonction pour un usage dans la lutte contre la prise de poids iatrogène, en France

Substance	Intérêt dans la prise de poids sous antipsychotiques	Intérêt dans la prise de poids sous antidépresseurs et thymorégulateurs	Contre-indications (autre que l'hypersensibilité à la substance)
Aripiprazole	Intérêt possible pour les patients sous clozapine/olanzapine Rapport B/R de la polythérapie à évaluer	Non recommandé	/
Metformine	Intérêt confirmé pour les patients sous clozapine/olanzapine	A évaluer	<ul style="list-style-type: none"> · tout type d'acidose métabolique aiguë (telle que l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique) ; · pré coma diabétique ; · insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min) · affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que : déshydratation, infection grave, choc, · maladie pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle que : insuffisance cardiaque en décompensation, insuffisance respiratoire ; infarctus du myocarde récent, choc; insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme.

Orlistat	Données à confirmer	A évaluer	· Syndrome de malabsorption chronique. · Cholestase. · Allaitement.
Anticonvulsivants (topiramate, zonisamide) Amantadine	Données à confirmer Rapport B/R négatif en l'état	A évaluer Topiramate et zonisamide très fréquemment dépressiogène en épiléptologie	· Femme en âge de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive hautement efficace. (topiramate) · Grossesse en l'absence de données chez la femme enceinte, · Association avec les neuroleptiques antiémétiques. (amantadine)
Mélatonine	A évaluer (préciser le bénéfice de la forme LP)	Potentiellement dépressiogène	/
Autres stratégies Antidépresseurs (ISRS, bupropion/naltrexone) Incrétinomimétiques (liraglutide, exénatide)	Evaluations disponibles négatives + rapport B/R à évaluer Données à confirmer	A évaluer (limite de la polythérapie antidépressive en termes d'interactions) A évaluer	Association aux IMAO (ISRS) NB : bupropion/naltrexone non commercialisé. /

De manière très récente, une publication de synthèse a été publiée dans le journal *World Psychiatry* (Février 2019), permettant de comparer les méta-analyses d'interventions pharmacologiques et non pharmacologiques pour la santé physique des personnes atteintes de schizophrénie (ou de troubles apparentés) (191). Sur les données collectées, 27 méta-analyses ont été incluses, ce qui représente 128 essais méta-analysés et 47231 participants. Les interventions les plus efficaces en matière de réduction de poids étaient les conseils de style de vie individuels, suivis de la psychoéducation, puis des stratégies d'adjonction de traitement avec l'aripiprazole, le topiramate, la d-fenfluramine et enfin la metformine. En ce qui concerne la réduction du tour de taille, l'adjonction d'aripiprazole et de topiramate a fourni les meilleurs résultats, suivie des interventions diététiques. Le passage de l'olanzapine à la

quétiapine ou à l'aripiprazole, ainsi que l'ajout de metformine étaient les stratégies les plus efficaces contre l'hyperglycémie, alors que la résistance à l'insuline se voyait améliorée le plus efficacement par la metformine. Le topiramate s'avérait le plus efficace pour réguler les triglycérides et le LDL-cholestérol, tandis que la metformine apportait les effets bénéfiques les plus importants sur le cholestérol total et le HDL-cholestérol.

Ces données replacent globalement le caractère secondaire des interventions pharmacologiques pour la perte de poids en comparaison des conseils hygiéno-diététiques et de l'éducation thérapeutique ; à la fois en termes d'efficacité, mais bien sûr également de rapport bénéfice/risque, évitant le recours à des médications potentiellement sources d'effets indésirables. Compte tenu des éléments exposés précédemment, le rapport bénéfice/risque pour le topiramate semble demeurer insuffisant au regard du risque d'effets indésirables psychiques. Le recours à l'aripiprazole peut, quant à lui, questionner. Les données de la méta-analyse de Vancampfort et al., 2019 (191) apparaissent à la fois très encourageantes, mais questionnent quant à l'incertitude sur l'impact potentiellement diabétogène de l'aripiprazole pouvant apparaître à poids constant (86); la stabilisation ou perte du poids sous antipsychotique obésogène (clozapine, olanzapine) par une adjonction d'aripiprazole potentialiserait-elle néanmoins le risque de diabète au long cours du fait d'une polypharmacie obésogène ? Les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'y répondre et, comme l'évoque la principale revue de la littérature s'intéressant à l'adjonction d'aripiprazole dans la schizophrénie (Zheng et al., 2016 (192)) citée par l'étude de Vancampfort et al., 2019), les études disponibles concernant le poids et l'IMC ont été, pour la plupart, de courte durée et les effets de l'aripiprazole au-delà de 6 mois nécessitent clairement de nouvelles évaluations (192). En synthèse, l'adjonction d'aripiprazole représente, d'une part, un espoir objectif au vu des données récentes (Vancampfort et al., 2019) et la polypharmacie intégrant cette molécule pourrait, a contrario des autres associations, présenter des vertus protectives contre le syndrome métabolique (193). D'autre part, ces données ne doivent pas faire oublier : (i) les incertitudes qui demeurent quant à l'évaluation au long cours de l'adjonction d'aripiprazole qui n'est pas encore possible au vu des données disponibles (Zheng et al., 2016 ; Ijaz et al., 2018 ; Vancampfort et al., 2019), et, par ailleurs, (ii) la nécessité d'une évaluation soignée du rapport bénéfice/risque au plan psychique, compte tenu des effets indésirables observés dans les données méta-analytiques de Vancampfort et al. (2019) avec des taux d'anxiété et d'agitation/akathisie plus importants sous aripiprazole que sous placebo. A cet égard, en comparaison, notons que la metformine se voit confirmée sur le plan de tolérance, puisqu'elle n'est pas inductrice d'effets indésirables psychiques et que parmi les six méta-analyses disponibles avec la metformine, cinq n'ont signalé aucune différence dans les taux d'effets indésirables et l'une seulement a signalé des taux plus élevés de nausées / vomissements et de diarrhées (191). Notons cependant une limite importante au recours à la metformine, avec

la contre-indication en cas d'alcoolisme. Rappelons ici que cette évaluation doit être impérativement menée avant toute initiation de metformine en raison du risque d'acidose lactique et compte tenu du fait d'une fréquence d'alcoolisme trois fois plus importante chez les patients schizophrènes que dans la population générale (194).

IV. Evaluations en conditions pragmatiques

A. Réalisation d'une enquête auprès des patients et des diététiciennes

1. Objectif

La première enquête consistait en un questionnaire d'auto-évaluation (cf Annexe 1) dont le but premier était d'évaluer le ressenti des patients, recevant un ou plusieurs psychotropes, concernant l'importance et l'origine de la prise de poids. Elle avait pour objectif secondaire de cerner : les conséquences de cette prise de poids, le niveau d'équilibre alimentaire, et les rapports des patients avec les professionnels de santé autour de cette question.

Par la suite l'enquête s'est vue étoffée d'un nouveau questionnaire (cf Annexe 2) à destination de diététiciennes exerçant en santé mentale afin de recueillir leur avis autour de cette même problématique de la prise de poids sous psychotropes.

2. Choix de la population à interroger

Lors de mon stage d'application de sixième année à la pharmacie Durand située à Champigneulle, j'ai pu diffuser mon questionnaire (cf Annexe 1) aux patients se présentant à l'officine et ayant comme traitement un ou plusieurs psychotropes. Je leur proposais de répondre aux questions dans un espace de confidentialité.

Dans le même temps, ce même questionnaire a été diffusé dans différentes unités intra et extra hospitalières dépendant de l'Etablissement Public de Santé Alsace Nord (EPSAN) à Brumath.

Concernant le questionnaire auprès des diététiciennes (cf Annexe 2), sa diffusion a eu lieu auprès des établissements de santé mentale suivants : EPSAN (Brumath), et les centres hospitaliers spécialisés de Laxou, Brienne Le Château, Erstein et Rouffach.

3. Choix de l'outil

Pour le questionnaire à destination des patients, j'ai choisi de réaliser le questionnaire sous format papier avec principalement des questions à choix multiples afin d'obtenir des réponses quantitatives. Il contient 15 questions dont 12 à choix multiples. La première partie du questionnaire recense des informations générales et renseigne la prise de poids que les patients attribuent aux traitements.

C'est un questionnaire anonyme. En début de page, j'y ai précisé le but de l'enquête ainsi que son temps de remplissage.

En ce qui concerne le questionnaire destiné aux diététiciennes exerçant en santé mentale, il contient 10 questions à choix multiples. Le but de ce deuxième questionnaire est de connaître le regard porté par ces professionnels de santé sur le gain pondéral à travers différentes questions portant sur les effets de la maladie et/ou des médicaments sur le poids, l'adaptation du traitement, l'alimentation, et les informations aux patients.

B. Présentation des résultats et analyse

Au total, nous avons récolté 47 questionnaires exploitables (30 à l'établissement de santé mentale de Brumath et 17 à la pharmacie Durand). Ont répondu au questionnaire 27 femmes et 20 hommes.

Une des premières questions était de connaître le poids actuel et la prise de poids qui pouvait être attribuée aux traitements psychotropes.

La prise de poids moyenne chez les patients est d'environ 14,83 kg avec un gain corporel plus important chez les hommes que chez la femme (16,42 contre 13,88).

Pour la quasi-totalité des patients interrogés, la prise de poids se manifeste surtout à l'instauration du traitement (voir figure 17). Cette observation est également partagée par les diététiciennes qui sont respectivement 75 % (n = 6) et 25 % (n = 2) à être « plutôt d'accord » et « tout à fait d'accord » avec cette allégation. Cela justifie donc l'importance de prévenir le patient du risque de prise de poids et de mettre en place des moyens de préventions précocement. Les diététiciennes remarquent aussi, en majorité, une augmentation de l'appétit chez les patients à la suite de l'instauration du traitement.

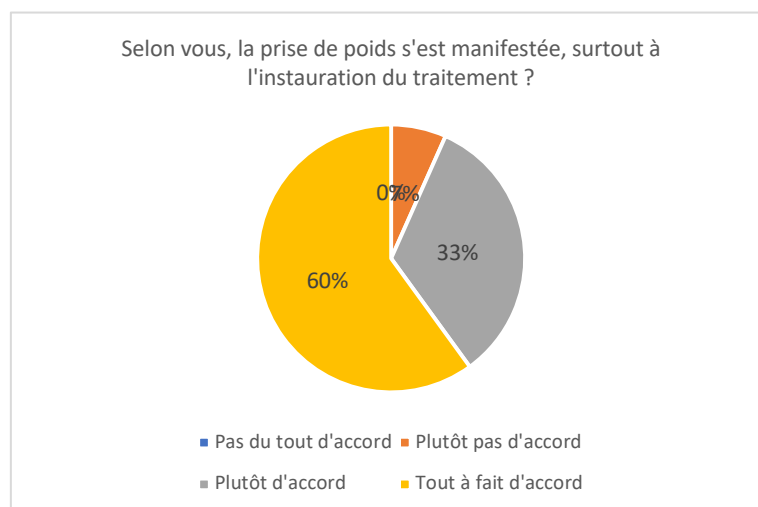


Figure 17 : Répartition des réponses « patients » à la question « Selon vous la prise de poids s'est manifestée surtout à l'instauration du traitement ? »

L'origine de la prise de poids s'avère majoritairement perçue comme un effet conjugué de la maladie et des médicaments du côté des patients (64 % des cas n = 30) (voir figure 18) et plus encore du côté des diététiciennes (100 % des cas). Cependant, les patients répondent aussi majoritairement que la prise de poids peut être exclusivement le fait des médicaments (79 % des cas n = 37) (voir figure 18) : cette réponse ambivalente témoigne du fait que la double hypothèse paraît vraisemblable aux personnes interrogées, pouvant ainsi apparaître également comme une dissociation entre « trajectoire personnelle » et « avis général » sur la question.

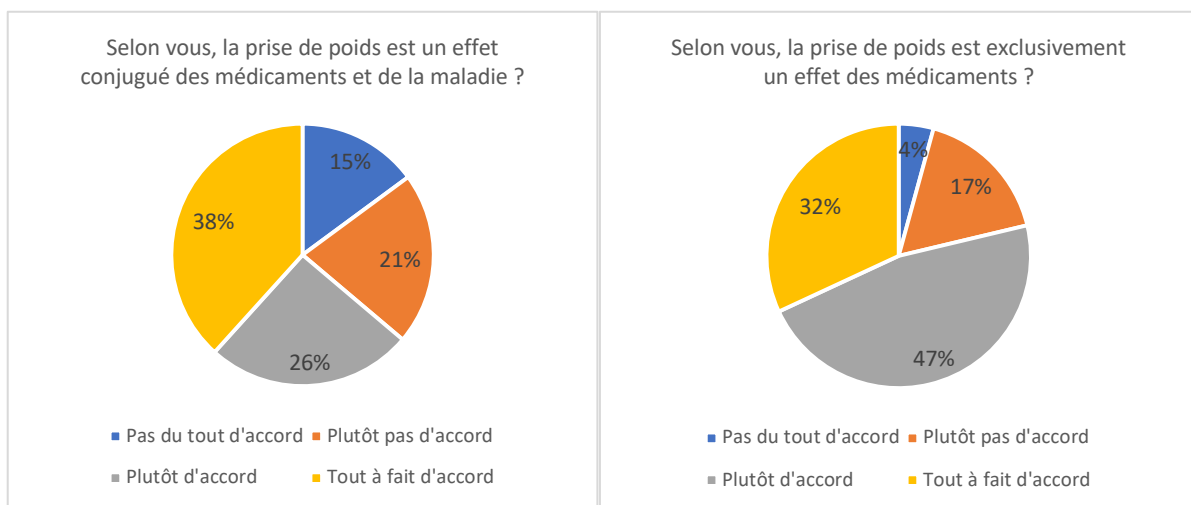


Figure 18 : Origines de la prise de poids perçues par les patients

La question portant sur l'impact de la prise de poids sur la gestion de la thérapeutique médicamenteuse révèle qu'environ 23 % (n = 11) (voir figure 19) des patients deviennent non-observants des suites de la prise de poids. Sur ces 11 patients, 5 n'avaient pas été informés d'une prise de poids à l'instauration du traitement. Selon 87 % (n = 7) des diététiciennes, le taux d'inobservance observé chez les patients à la suite d'une prise de poids serait plus important.

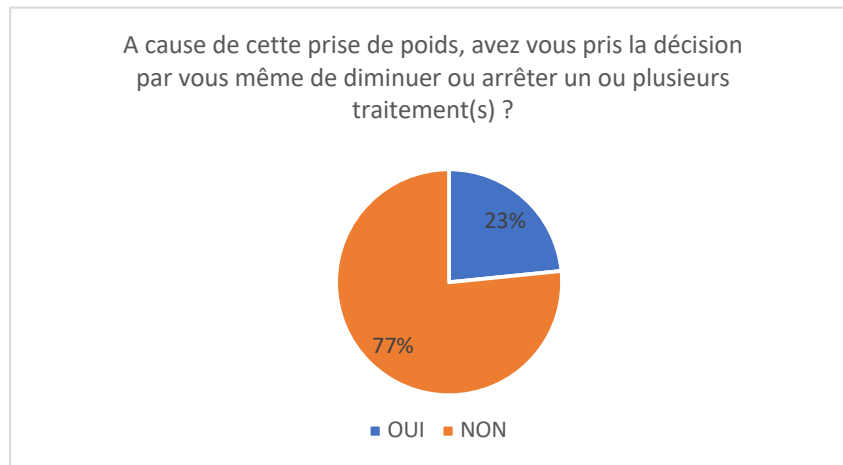


Figure 19 : Inobservance des patients à la suite d'une prise de poids sous traitement par psychotropes

Pour une majorité de patients interrogés (70 %, n = 33) (voir figure 20), le risque de prise de poids sous psychotropes n'a pas été évoqué avant le début de traitement. Les diététiciennes partagent ce sentiment d'un manque d'information en considérant majoritairement que les professionnels de santé n'informent pas les patients au début de la mise sous traitement du risque de prise de poids.

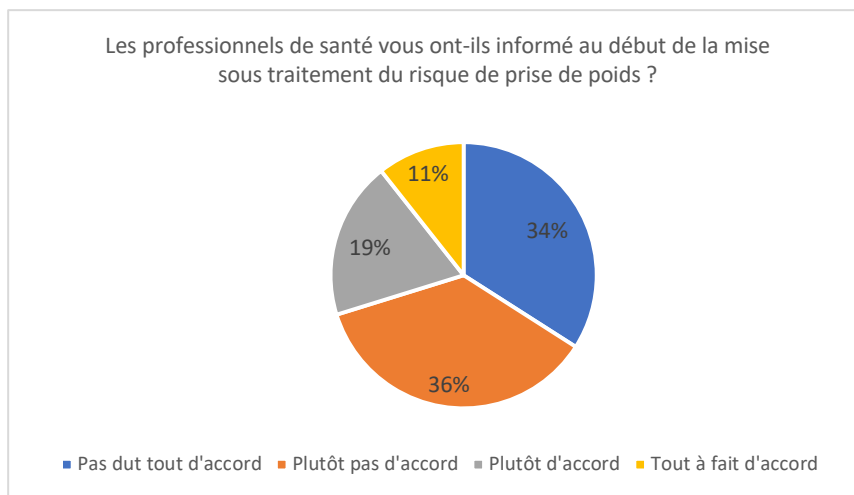


Figure 20 : Informations reçues par les patients sur le risque de prise de poids

La communication autour de la prise de poids peut induire une ambivalence légitime chez le prescripteur : (i) en parler contribue à l'information lucide du patient, mais pourrait contribuer d'une inobservance immédiate du patient, celui-ci refusant un traitement pouvant induire une prise de poids, (ii) ne pas en parler peut éviter d'alarmer le patient sur un effet indésirable qu'il ne connaîtra peut-être pas, mais peut contribuer d'une inobservance différée si le patient constate l'émergence d'un tel effet. Globalement, les conceptualisations actuelles autour du colloque singulier (principale modalité de la relation médecin-patient) incitent à repenser

l'ancienne notion d'observance, par les visions modernes d'adhésion et de concordance, au sein desquelles l'information éclairée du patient est privilégiée, ainsi que la décision concertée autour du choix des thérapeutiques (195,196).

A l'officine, lors des renouvellements, le pharmacien peut s'assurer de la bonne compliance à travers divers moyens, comme la date de renouvellement. Le suivi des effets indésirables peut se faire, quant à lui, au travers des sollicitations spontanées sur ces effets ou des demandes orientées vers des produits amaigrissants. Lorsqu'une prise de poids est objectivement constatée par le pharmacien, sans que la personne sollicitée d'aide, le débat peut être ouvert de manière indirecte en abordant de manière générale le problème des effets indésirables.

D'après notre enquête, malgré une prise de poids plus ou moins importante, dans seulement 15 % (n = 7) des cas la décision de diminuer la posologie ou d'arrêter un ou plusieurs traitements semble avoir été prise par le prescripteur. Ces données peuvent témoigner de la situation complexe face à laquelle se trouvent les médecins lors d'une prise de poids sous psychotropes, du fait : (i) du caractère fréquemment décrit comme non dose-dépendant de la prise de poids sous antipsychotique par exemple (ces données étant sujettes à controverse en fonction des molécules ⁹ (190,197,198), (ii) la réflexion autour du rapport bénéfice/risque pouvant fréquemment inciter à la poursuite du traitement malgré certains effets indésirables. Cette seconde situation peut apparaître intuitivement d'autant plus pernicieuse qu'il s'agit d'un effet souvent lentement évolutif pouvant, *a contrario* d'effets indésirables aigus – plus « bruyant » et apparent cliniquement – comme les syndromes extrapyramidaux, retarder une prise en charge efficace et adaptée : conseils diététiques, suivi pondéral rapproché, voire changement de thérapeutique. Cependant, les diététiciennes sont 75 % (n = 6) à rapporter des modifications de traitement à la suite d'une prise de poids avérée. Il y a donc une divergence entre les réponses « patients » et « diététiciennes ».

Parmi les répondants, 94 % (n = 44) n'ont pas reçu de nouveaux traitements ou de chirurgie pour diminuer une prise de poids iatrogène sous psychotropes.

⁹ Sur la base des données de Simon et al. (2009) : l'olanzapine et la clozapine semblaient induire un gain de poids relié à la concentration sérique de ces traitements, tandis que de telles données ne sont pas disponibles pour de nombreux antipsychotiques (aripiprazole, amisulpride, rispéridone, quétiapine ; sur la seule base de la dose les données sont ainsi contradictoires pour la rispéridone). Dayabandara et al., 2017 citent eux récemment la réduction de la posologie (avant le switch vers un traitement moins impactant) comme un moyen de lutte contre la prise de poids sous antipsychotique.

Les questions suivantes avaient pour but de préciser les habitudes alimentaires avant et après la mise en place du traitement. Pour une majorité de patients (62 %, n = 29) (voir figure 21), l'alimentation était identifiée comme étant équilibrée avant le début du traitement. Ces résultats sont en contradiction avec le sentiment des diététiciennes qui pensent à l'unanimité le contraire.

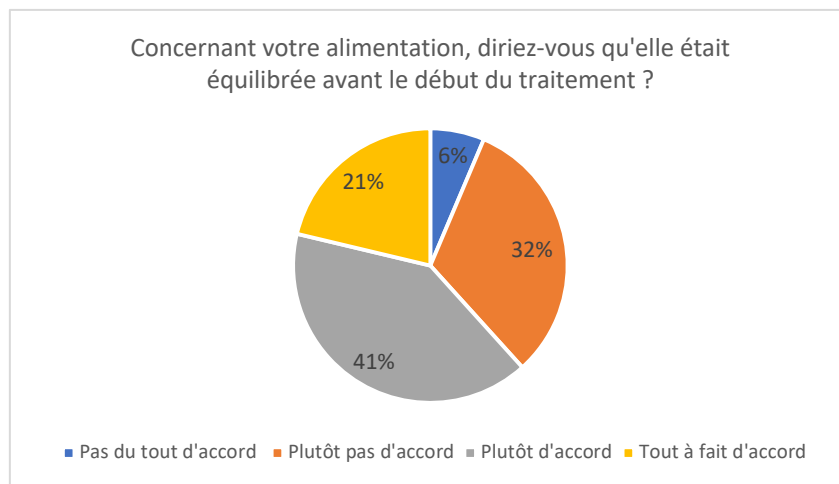


Figure 21: Perception des patients sur leur alimentation avant la mise sous traitement

Pour la moitié des patients (voir figure 22), leur alimentation est équilibrée ou davantage équilibrée depuis le début du traitement, ce qui est globalement concordant avec l'avis des diététiciennes (62,5 % (n = 5) à « être plutôt d'accord » contre 37,5 % (n = 3) « plutôt pas d'accord »).

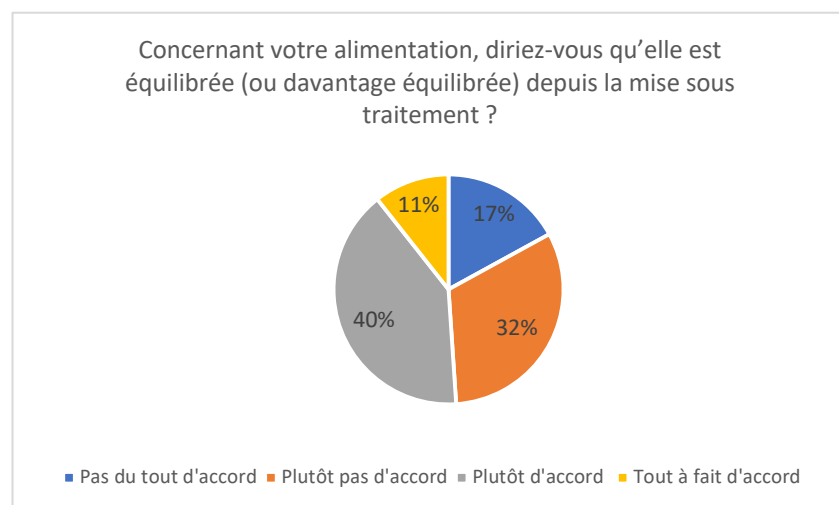


Figure 22: Perception des patients sur leur alimentation après la mise sous traitement

Une courte majorité de patients ayant répondu au questionnaire ressent le besoin d'un accompagnement par le médecin ou pharmacien (55 %, n = 26) (voir figure 23). Cependant, on constate de manière générale que les patients ayant répondu au questionnaire via l'officine Durand ne ressentent pas le besoin d'être conseillés par un médecin ou un pharmacien, et ne souhaitent pas davantage d'un accompagnement par une diététicienne. La faible prise de poids (en moyenne 6 kg), dans ce groupe, peut-être une raison. Pour certains aussi la priorité semble être donnée à l'équilibre des troubles psychiques. Ce résultat semble, en tous les cas, témoigner dans ce groupe de patient d'une absence de motivation à l'accompagnement davantage que d'un problème d'interlocuteur.

Parmi tous les patients évalués, 49 % (n = 23) (voir figure 23) ressentent le besoin d'un accompagnement chez une diététicienne. Cette proportion de patient peut sembler faible au regard de la qualification spécifique de ces professionnels. Ces résultats doivent cependant être mis en parallèle avec la proportion importante de patients (79 %) considérant que les traitements peuvent être à eux seuls responsables de la prise de poids. Dans ce contexte, un rééquilibrage de l'alimentation peut ne pas apparaître pertinent, et ce d'autant qu'une majorité de patients (62 %) considère son alimentation comme équilibrée avant la mise sous traitement.

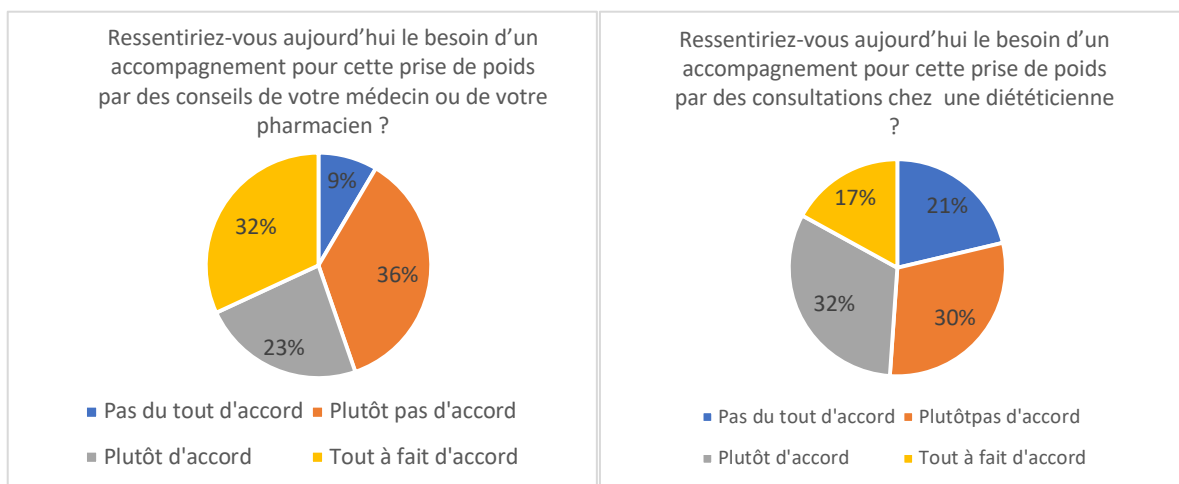


Figure 23 : Besoins d'accompagnement des patients face à une prise de poids par un médecin, un pharmacien et/ou une diététicienne.

En complément de ces éléments, la diététicienne de l'EPSAN, Mme Nicole Staub, nous a transmis les éléments d'analyse que nous retranscrivons ci-après. La demande de prise en charge au niveau diététique se voit très fortement conditionnée par le médecin prescripteur et par l'équipe. Il faut prendre en compte les possibilités du patient au moment de la mise en place du traitement. Les actions d'accompagnement et d'éducation nécessitent une certaine « sérénité » pour être bien vécues. Pour certains patients, la nourriture avec des aliments « réconfortants », typiquement riches en lipides et glucides, va avoir une valeur de refuge face

à des situations psychiques difficiles. L'alimentation peut aussi venir remplir « un vide », une carence affective, en lien avec la pathologie traitée.

Ces éléments nous rappellent qu'une alimentation « déséquilibrée » présente régulièrement une valeur d'autosoins pour le patient et que ce dernier, peut avoir légitimement quelques appréhensions à accepter un jugement extérieur – par exemple celui de la diététicienne – dont il peut aisément anticiper les prétentions régulatrices.

Pour 66 % des patients (n = 31) (voir figure 24) de notre sondage, la prise de poids limite l'activité physique. Cela peut contribuer à un mode de vie sédentaire et provoquer des effets délétères en termes de poids. La fatigue (par la maladie et/ou les traitements) peut-être une barrière à la réalisation d'une pratique sportive.

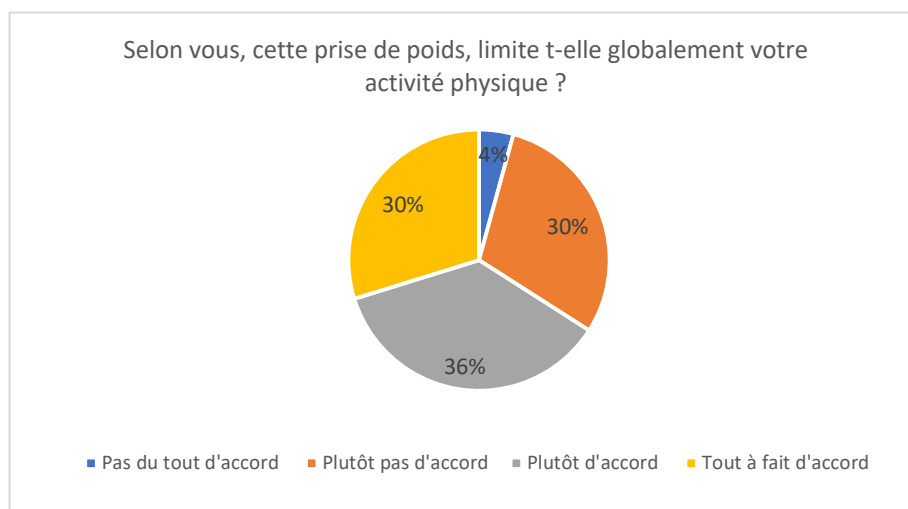


Figure 24 : Impact de la prise de poids sur l'activité physique

La fatigue, l'absence d'expérience de pratique sportive, l'anxiété, les symptômes de la maladie, les effets des traitements, l'absence de partenaire ou d'un groupe, peuvent entraîner une diminution des taux de participation aux sports et à d'autres activités physiques (129).

Il semblerait par ailleurs pertinent d'évaluer régulièrement les traitements « adjuvants » de type benzodiazépines/hypnotiques et d'encourager une pratique sportive qui aura des bénéfices aussi bien sur le plan physique (poids, bilan biologique, pression artérielle, etc.) que sur le plan psychologique (diminution de l'anxiété, de l'agressivité, amélioration du sommeil, meilleure intégration sociale) (129).

Enfin, 50 % des diététiciennes interrogées ont le sentiment de ne pas parvenir suffisamment à informer les patients du risque de prise de poids au début de la mise sous traitement. Perdre du poids à long terme est difficile à atteindre même chez les personnes en bonne santé sans

trouble psychique. Adhérer à des mesures hygiéno-diététiques ou un « régime » amaigrissant peut provoquer un certain « stress », ce qui peut être préjudiciable aux patients ayant des problèmes psychiques. De plus, pour les patients suivis en santé mentale, l'organisation des repas peut intervenir comme un élément supplémentaire, voire excessif à porter, en termes de « charge mentale » (élément dérivé dans son acception sociologique courante de la « charge mentale ménagère » ; déclinaison adaptée de la « charge cognitive » associée spécifiquement à la gestion du quotidien et plus particulièrement du foyer). De nombreux patients souffrant de troubles psychiques présentent des troubles cognitifs avec notamment des troubles des fonctions exécutives, dont la planification, l'organisation des tâches. Ces troubles se manifestent déjà de façon fréquentes pour des tâches élémentaires (rendez-vous à honorer par exemple), mais se trouvent parfois accentués avec les repas nécessitant une anticipation et une réflexion (élaboration d'une stratégie de diversification des repas), puis une éventuelle planification à plusieurs échelons (projections sur des repas équilibrés et différents sur plusieurs jours, puis éventuellement le suivi d'une recette pour la réalisation de chaque repas). Ces éléments peuvent contribuer à transformer l'organisation des repas en véritable corvée, un fardeau du quotidien, avec un sentiment de mise en échec face à l'impossibilité de suivre ce qui est « recommandé » de façon répétitive dans les médias (voir par exemple : « Pour votre santé, mangez au moins cinq fruits et légumes par jour », « Pour votre santé, bougez plus », « Pour votre santé, limitez les aliments gras, salés, sucrés », « Pour votre santé, évitez de grignoter » ; Arrêté du 27 février 2007 fixant les conditions relatives aux informations à caractère sanitaire devant accompagner les messages publicitaires ou promotionnels en faveur de certains aliments et boissons).

Selon les diététistes, il faut mettre en avant l'importance de la participation des patients dans leur prise en charge ; cet élément rejoint la dynamique actuelle de l'éducation thérapeutique faisant du patient, un acteur de ses soins. Il semble nécessaire d'adapter la prise en charge diététique, la nature et la formulation même des conseils, en fonction des patients et du trouble psychique dont ils souffrent.

Conclusion :

Le surpoids et l'obésité sont des phénomènes particulièrement fréquents chez les patients bénéficiant d'un suivi en santé mentale (199,200). L'obésité se voit par ailleurs, identifiée comme un facteur de diminution de l'espérance de vie (estimée jusqu'à un maximum de 20 années de vie perdues) (201). Les données de la littérature conduisent à des résultats différents en fonction de l'importance de l'IMC et de l'origine ethnique des patients, notamment. Ainsi, si une association modeste existe entre le surpoids et le nombre d'années de vie perdues chez les patients présentant un IMC compris entre 25 et 35, chez ceux présentant un IMC > 35, ce surpoids est associé à une diminution substantielle de l'espérance de vie et ce, davantage chez les sujets blancs que pour les sujets noirs (202). A ces éléments viennent s'ajouter une potentialisation apparente des facteurs de risque, puisque, par exemple, les femmes comme les hommes fumeurs et obèses présentent une espérance de vie réduite comparativement aux personnes de même sexe, obèses, mais non-fumeurs (202). Pour les patients souffrant de troubles psychiques, le surpoids ou l'obésité interviennent comme des facteurs de risque cardiovasculaires majeurs en ce sens qu'ils se surajoutent très souvent à d'autres, comme le tabagisme. Concrètement, il apparaît par exemple que les personnes souffrant de schizophrénie présentent des risques relatifs de tabagisme, de dyslipidémie, de diabète, d'hypertension ou d'obésité, supérieurs à la population générale (6,7). Il est ainsi estimé que ces éléments contribuent grandement à la diminution globale de l'espérance de vie des patients schizophrènes avec, par exemple, d'après des données récentes, une réduction médiane de l'espérance de vie de 14,5 ans (13,6 ans chez les femmes et 15,9 ans chez les hommes) (203).

Ces éléments incitent globalement à se préoccuper des raisons de la prise de poids des patients souffrant de troubles psychiques. Comme nous l'avons exposé dans ce travail de thèse, les causes du surpoids apparaissent comme multifactorielles et résultant d'interactions complexes entre les traitements, la maladie et le mode de vie, principalement. Cette intrication étiologique pourrait expliquer la grande variabilité interindividuelle qui caractérise la prise de poids sous psychotrope.

La synthèse réalisée dans ce travail avait notamment pour but de présenter les soubassements pharmacologiques du gain pondéral en psychiatrie.

Les antipsychotiques, les antidépresseurs, les thymorégulateurs, présentent souvent des profils pharmacologiques complexes, impliquant la modulation de nombreux récepteurs, dont plusieurs pourraient être impliqués dans la régulation du poids. Même si ces interactions ne permettent pas à elles seules de prédire la prise de poids sous psychotropes, certaines modulations pharmacologiques, particulièrement celles portant sur les récepteurs 5-HT_{2C}, H₁,

M₃, α₁ et D₂, semblent plus prédictives que d'autres du gain pondéral. A titre d'exemple, les antipsychotiques atypiques, particulièrement la clozapine et l'olanzapine (classés dans les « MARTA » ; voir précédemment), possèdent des affinités relativement élevées pour la majorité des récepteurs précités et sont les antipsychotiques associés aux plus fortes prises de poids dans la littérature.

Pour la prise en charge de la schizophrénie et du trouble bipolaire, les antipsychotiques les plus à risque de faire prendre du poids sont la clozapine et l'olanzapine, et, dans une moindre mesure, les phénothiazines (notamment chlorpromazine et cyamémazine), la quétiapine et la rispéridone/palipéridone. En ce qui concerne les thymorégulateurs, le lithium et la carbamazépine sont toutes les deux des substances identifiées à risque. Notons que la gabapentine, la prégabaline et l'oxcarbazépine, qui sont régulièrement utilisés comme normothymiques, dans un cadre hors AMM, sont aussi générateurs de prise de poids. Pour la dépression et les troubles anxieux, plusieurs traitements sont identifiés comme étant à risque : la mirtazapine et la miansérine, l'amitriptyline et la clomipramine, et enfin, parmi les ISRS, globalement peu à risque de prise de poids, la paroxétine présenterait un risque supérieur aux autres. Notons que ces deux derniers antidépresseurs présentent également des indications dans les troubles anxieux (voir Tableau VI). Dans ce domaine, la prégabaline qui bénéficie d'une indication dans le trouble anxieux généralisé est, comme nous l'avons mentionné précédemment, également un traitement à risque.

A côté de la prise de poids iatrogène, l'approche pharmacologique peut aussi se concevoir comme une stratégie bénéfique pour venir contrecarrer le gain de poids induit par les psychotropes. Cependant, si les solutions théoriques s'avèrent multiples – voir précédemment notre synthèse pour des recommandations françaises avec l'évocation de l'aripiprazole, la metformine, certains anticonvulsivants (topiramate, zonisamide), l'amantadine, la mélatonine, certains antidépresseurs (ISRS, bupropion/naltrexone) ou encore les incrétinomimétiques (liraglutide, exénatide) – aucune stratégie, en dehors du recours à la metformine pour lutter contre la prise de poids sous clozapine et olanzapine, ne présente de validité clinique démontrée avec un bon rapport bénéfice/risque au plan psychique. Notons également que la recherche de stratégies pharmacologiques « anorexigènes » survient en France dans un contexte où l'affaire « Médiator[®] » marque encore grandement les esprits. Cette situation semble condamner légitimement le développement de traitements issus du groupe des amphétamines (fenfluramine, dexfenfluramine), mais aussi dérivant de ce groupe (à l'image de la phentermine dans Qsymia[®], refusé récemment par l'EMA). Cette situation pourrait conduire, par effet de « contagion », à une anticipation très précautionneuse de toute

manifestation cardiologique en lien avec les traitements amincissants (à l'image du retrait de la sibutramine, Sibutral® en 2010 en France, suite au retrait du Médiator® en 2009).

Notons également que l'une des voies actuelles les plus prometteuses en neurosciences concerne l'axe dit « intestin-cerveau ». Ainsi, les maladies psychiques sont, elles, déjà bien identifiées comme génératrices de modifications sur le microbiote, tandis que la contribution éventuelle des psychotropes pour venir réguler ou perturber ce dernier s'affirme comme une source d'investigation primordiale (204). Au cours des dernières années, des recherches en préclinique ont ainsi montré que les effets obésogènes de l'olanzapine pourraient reposer sur des perturbations métaboliques, potentiellement réversibles, du microbiote, tandis que des données chez l'homme ont objectivé que la prise de poids sous rispéridone chez des enfants et adolescents pouvait également trouver son explication par des modifications de composition au niveau du microbiote. (194). Ainsi, il n'est pas à exclure que dans les décennies à venir, des stratégies de lutte contre la prise de poids iatrogène en général, et sous psychotropes en particulier, passent par la régulation du microbiote (probiotiques, transplantation fécale ou autres).

Le regard sur la question côté officinal :

Le présent travail de thèse avait pour objet l'impact des psychotropes sur la prise de poids et non les stratégies de soins de celle-ci. Les solutions pharmacologiques anorexigènes ont été néanmoins abordées car elles découlent directement de la problématique pharmacologique et incitent à raisonner de manière plus globale sur les prescriptions avec notamment, l'impact différencié des psychotropes, ceux à risque de faire prendre du poids (voir précédemment) et ceux, au contraire, susceptibles d'en faire perdre (topiramate, zonisamide, mélatonine, amantadine ou encore certains antidépresseurs ; voir chapitre consacré). Si le pharmacien, notamment officinal, n'est pas en mesure d'orienter les prescriptions, son regard et son aiguillage dans les situations de surpoids et d'obésité, induits notamment par les psychotropes, demeurent primordiaux. Cependant, sa place dans le dispositif de soin pour l'obésité, par exemple, n'apparaît pas évidente (205). Certaines données peuvent témoigner des réticences de la population à la « prise en soin pharmaceutique » ; à titre d'exemple, 1000 patients sélectionnés dans 5 pharmacies communautaires (pharmacies d'officine nord-américaines) de l'Oklahoma avaient participé à une enquête révélant que seule une très faible proportion (13 %) des répondants était disposée à payer pour un service de gestion du poids (clinique de gestion du poids) géré par un pharmacien (206). Decottignies et al., 2017 rapportent des données australiennes ayant montré notamment le rôle bénéfique du pharmacien d'officine pour la perte de poids dans le cadre d'un programme (« *A Healthier Life*

Program » (AHLF) – « Un programme de vie plus saine ») ; ces données issues des travaux du Dr Irène Um, de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Sydney, pourraient témoigner des deux rôles que le pharmacien d'officine peut prioritairement jouer : la promotion de la santé ciblée autour de l'obésité et le service individualisé aux patients (conseils personnalisés) (205). De manière récente, Brown et al. (2016) se sont penchés sur les données de la littérature pour décrire les interventions des pharmacies d'officine pour plusieurs priorités de santé publique (réduction de la consommation d'alcool, sevrage tabagique et gestion du surpoids) ; 8 études ont ainsi pu être identifiées (aucune en France) et décrivent ces interventions comme ayant une efficacité démontrée (12 études) pour l'arrêt du tabac et comme une « option réalisable » en ce qui concerne la gestion du poids (5 études). Globalement, compte tenu de la portée potentielle, de l'efficacité et des coûts associés aux pathologies chroniques, il apparaît aujourd'hui légitime de voir les pharmacies d'officine activement contribuer aux priorités de santé publique (207).

Aborder la question de la prise de poids avec des patients souffrant de problèmes psychiques peut placer le pharmacien dans une situation délicate compte tenu d'une double compétence implicite : connaître et maîtriser deux domaines de compétences en lien avec le gain pondéral et la santé mentale. Ces compétences s'articulent généralement elles-mêmes autour de deux enjeux en lien avec le problème de santé ciblé : la connaissance théorique permettant au pharmacien de maîtriser suffisamment les implications physiopathologiques et pharmacologiques (le cœur de sa compétence) et la maîtrise d'une communication adaptée avec la population ciblée. Cette double compétence, schématisée sur la figure 25, constitue un socle d'aptitude pour le pharmacien pour gérer aussi bien le simple conseil formulé au comptoir, qu'une démarche structurée d'éducation thérapeutique du patient (ETP).

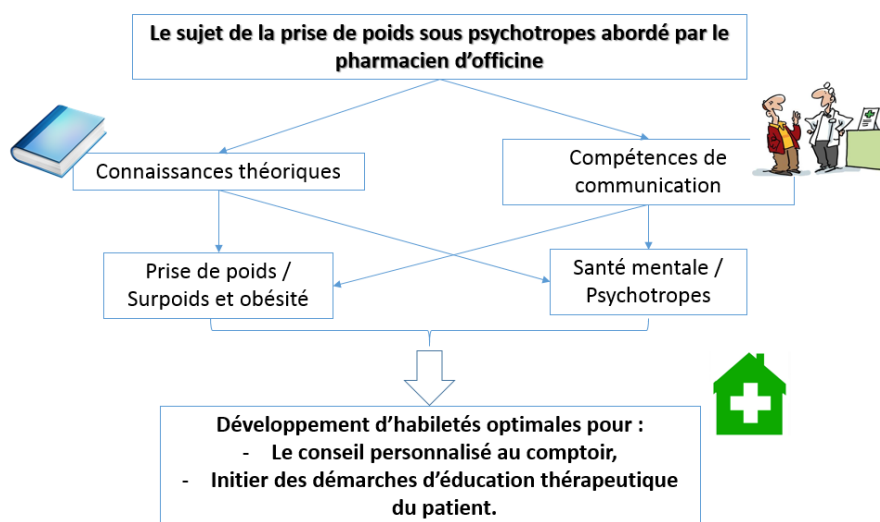


Figure 25 : Les enjeux de la communication autour de la prise de poids pour les patients sous psychotropes

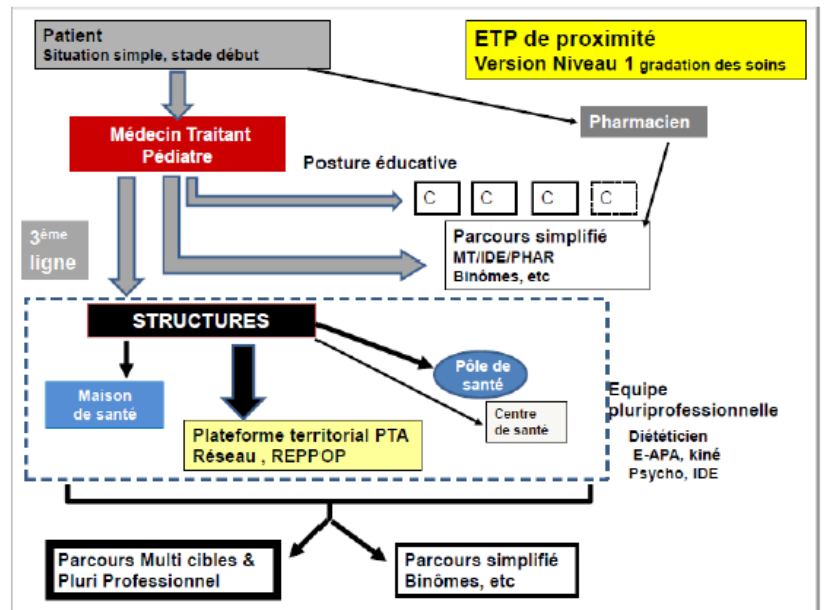
Ces éléments incitent à réfléchir sur la position du pharmacien dans le système de soin en lien avec le surpoids et l'obésité. Sa position comme un « acteur essentiel de la prise en charge » est toujours mise en avant, comme une évidence (208). Son rôle se voit essentiellement décliné sur le versant de la transmission d'informations autour des conseils hygiéno-diététiques et des précautions à prendre avec les produits amincissants (incitation au recours des outils de l'INPES, du Cespharm – (208,209)). Par ailleurs l'accent est également mis sur la chirurgie bariatrique et son accompagnement par le pharmacien : adaptation des traitements, prescription de vitamines, conseils diététiques, etc. (208,209). Ces données visent donc à informer globalement le pharmacien sur la problématique, sans pour autant lui donner d'instructions sur les modalités de communication avec le patient et ne transmettent aucune information concernant le risque de poids sous traitement et dont le pharmacien pourrait se faire le relais. L'évocation des traitements à risque de prise de poids apparaît au mieux omis, au pire soigneusement contourné, pouvant confirmer la difficulté du pharmacien à s'emparer de cette information dans l'échange avec le patient, comme un élément potentiellement difficile à présenter (injonction contradictoire apparente entre la recommandation du suivi rigoureux du traitement – observance – et la mise en garde contre les dangers potentiels de celui-ci) ou pouvant s'assimiler à une remise en cause de la prescription et donc, de la décision médicale. Une communication adaptée dans ce genre de situation consiste à informer, sans alarmer, à prévenir les conséquences potentielles d'une prescription, sans remettre en cause sa légitimité. Cet exercice consiste à bien préciser, avant la description de tout effet indésirable potentiel, que la prescription a été jugée comme bénéfique par le médecin au regard de la situation. Il n'en reste pas moins qu'au-delà du bénéfice « attendu » avec le traitement, le pharmacien se doit de prévenir son patient face au

risque de prise de poids associé à certains psychotropes, ceci pouvant impliquer : (i) de surveiller le poids particulièrement en début de traitement, (ii) d'adapter son alimentation en cas de constat de prise de poids rapide et/ou d'augmentation de l'appétit, (iii) de solliciter éventuellement l'avis d'une diététicienne en cas de difficulté d'adaptation face aux situations précédentes. Compte tenu de ces éléments identifiés et des données présentées dans le présent travail sur les psychotropes à risque, nous proposons ci-après (voir Figure 27) une fiche « Psychotropes & Prise de poids » pouvant servir d'outil de prévention et de communication, notamment en officine.

Le relais informatif par le pharmacien concernant le risque de prise de poids sous psychotropes apparaît d'autant plus pertinent qu'un suivi très précoce du risque semble nécessaire. S'il est régulièrement évoqué dans la littérature qu'il importe de prévenir le gain de poids dès l'introduction d'un traitement psychotrope identifié à risque, ces données sont généralement évoquées sans références à des études (voir par exemple Gracious et Meyer, 2005). En 2004, des recommandations établies par 4 sociétés savantes (dont l'*American Psychiatric Association*) proposaient que pour les antipsychotiques de 2^{ème} génération, si un patient gagne 5 % de son poids initial, à n'importe quel moment de la thérapie, il convient de substituer vers un autre APA. Des données récentes ont permis de préciser ces informations, puisque Vandenberghe et al. (2015) ont observé qu'un gain de poids de plus de 5 % après un mois sous traitement psychotrope était le meilleur prédicteur d'une prise de poids importante à long terme (≥ 15 % après 3 mois et ≥ 20 % après 1 an). Ces données ont été complétées très récemment par la même équipe concernant le suivi du profil lipidique, puisqu'il apparaît que les augmentations précoces (5 %) du cholestérol total, du LDL-C, des triglycérides et du non-HDL-C et une diminution (5 %) du HDL-C étaient les meilleurs prédicteurs de modifications significatives et délétères sur ces mêmes taux après 3 mois de traitement (Delacrétaz et al., 2018). Notons enfin que des résultats similaires ont conduit à identifier qu'un gain de poids de plus de 4 % était le meilleur prédicteur d'un gain de poids important (> 15 % après 3 mois) pour des adolescents (13-18 ans) recevant un traitement antipsychotique de 2^{ème} génération (Vandenberghe et al., 2018).

Ces éléments corroborent l'idée que le pharmacien, par une communication adaptée au comptoir, doit être en capacité d'informer, et ce dès la première délivrance, en prenant le temps nécessaire, sur la prise de poids sous psychotropes. En ce sens, réaliser un conseil de qualité au comptoir implique, notamment, de renforcer les connaissances : (i) sur les médicaments (pharmacologie simplifiée à des fins d'explication adaptées au niveau d'attente des patients), (ii) sur la physiopathologie de la/les maladies chroniques ciblées : maladies psychiques et obésité, (iii) sur l'organisation du réseau de soin en lien avec les maladies chroniques précitées, afin d'orienter au mieux les patients. Ce dernier élément doit, par exemple, inciter à obtenir de la documentation à destination des patients sur les réseaux associatifs constitués

à destination des patients (par exemple : CNAO, Collectif National des Associations d'Obèses, et l'UNAFAM, Union National des Amis et Familles de Malades Mentaux), mais aussi connaître les réseaux du soin eux-mêmes (CSO, Centres Spécialisés Obésité, par exemple). Notons d'ailleurs, que dans la démarche d'ETP (ETP de proximité), la place du pharmacien est citée dans le récent rapport de l'IGAS (210), avec en parallèle, la nécessité de « sensibiliser et former les pharmaciens d'officine afin qu'ils puissent repérer, informer, conseiller et orienter les personnes opérées en rupture de suivi médical ».



Source : Pr Olivier ZIEGER et le Dr Philippe BOHME CSO de Nancy

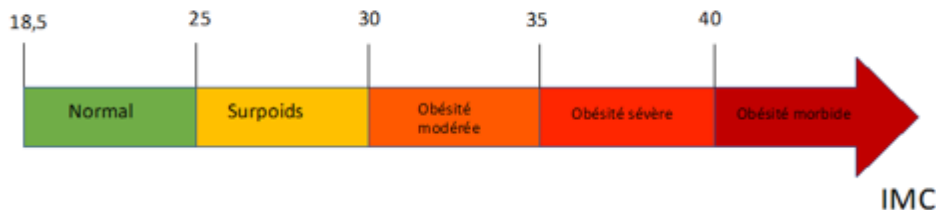
Figure 26 : Illustration des différents intermédiaires du parcours d'éducation thérapeutique patient de proximité.

Psychotropes & prise de poids

Médicament psychotrope : qui agit principalement sur le cerveau.

Surpoids & obésité :

$$\text{IMC} = \text{indice de masse corporel} = \frac{\text{Poids en kg}}{(\text{taille en mètre})^2}$$



Psychotropes à risque sur le poids :

Le traitement qui vous a été prescrit par votre médecin/psychiatre a été jugé bénéfique pour vous. Cependant, les médicaments listés ci-après sont identifiés comme étant à risque de faire prendre du poids et peuvent **nécessiter d'adapter votre alimentation**. Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien. L'avis d'une diététicienne peut être sollicité.

Il convient de surveiller l'évolution du poids dès les premières semaines du traitement ; en cas de prise de poids supérieure à 5 % de votre poids initial après un mois de traitement, parlez-en à votre médecin.

Antipsychotiques/ Neuroleptiques	Antidépresseurs	Thymorégulateurs/ Normothymiques
LEPONEX® & Gé. (clozapine)	LAROXYL® (amitriptyline)	TERALITHE® (lithium)
ZYPREXA® & Gé. (olanzapine)	ANAFRANIL® & Gé. (clomipramine)	DEPAKOTE® (divalproate)
TERCIAN®** (cyamémazine)	NORSET® & Gé. (mirtazapine)	DEPAMIDE® (valpromide)
XEROQUEL® & Gé. (quétiapine)	MIANSERINE® Gé. (miansérine)	TEGRETOL® & Gé. (carbamazépine)
RISPERDAL® & Gé.** (rispéridone)	DEROXAT® & Gé. (paroxétine)	

* Décrit surtout à doses élevées avec ce traitement et d'autres de la même famille (NOZINAN®, LARGACTIL®, NEULEPTIL®)
 ** Mais aussi les spécialités : RISPERDAL CONSTA®, XEPLION® et TREVICTA®

= ces médicaments sont donnés à titre indicatif en raison de leur impact identifié sur le poids (risque de gain pondéral) et de la fréquence de leur utilisation (d'autres molécules non listées sont également à risque, pour tout complément d'information, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien).

Figure 27 : Fiche "Psychotropes & prise de poids"

La prévention du gain pondéral iatrogène sous psychotrope s'avère insuffisante. Si l'information se voit régulièrement omise en consultation, sa présentation au patient est fréquemment inadaptée en s'appuyant de manière rigide et vague sur la modification des comportements nutritionnels, d'une part, et les conseils sur une activité physique, d'autre part.

Ces éléments peuvent être une source importante de mise en échec. Il convient donc d'adapter le message afin de le rendre accessible et réaliste.

La détection précoce d'une augmentation corporelle significative semble particulièrement importante pour éviter une prise pondérale conséquente au long cours. Le seuil d'une prise de poids de plus de 5 % (voir précédemment) après un mois sous traitement psychotrope devrait inciter à optimiser de façon concertée tous les moyens d'information et d'accompagnement (via les médecins généralistes, pharmaciens, diététiciennes) à destination des patients. La place centrale du pharmacien dans ce dispositif lui donne toute la légitimité – et la responsabilité – de la bonne gestion de ce risque iatrogène.

L'ensemble des données présentées dans ce travail apparaît aussi comme un signal d'alarme majeur devant inciter à se préoccuper plus généralement de la santé somatique des patients souffrant de troubles psychiques. La possibilité de préoccupations réconciliées entre « soma » et « psyché » a notamment été évoquée récemment par Madame la Ministre de la Santé, Madame le Dr Agnès Buzin, lors de son discours au congrès de l'Encéphale en Janvier 2018 (211), puisque, d'après elle : « l'organisation des soins met trop de distance entre les établissements spécialisés en santé mentale, les hôpitaux généraux et les praticiens de ville, de médecine somatique ou de psychiatrie » ; cette organisation ne permettant pas aux patients de bénéficier de soins somatiques aussi efficacement que dans la population générale (Buzin, 2018). De ce fait, pour les pharmaciens d'officine, aujourd'hui plus encore qu'hier, s'intéresser, s'investir, participer à générer des stratégies de prévention et de soin adaptées pour le surpoids et l'obésité chez les patients souffrant de troubles psychiques, apparaissent comme des actions incontournables pour suivre ce virage appelé en haut lieu et ayant vocation, semble-t-il, à accorder une place idoine aux soins somatiques en psychiatrie.

Annexes

Annexe 1 : Questionnaire patients



QUESTIONNAIRE

Questionnaire court, complété en 3 à 5 minutes.
Questionnaire intégralement **anonyme**.

Ce questionnaire s'adresse aux patients recevant un ou plusieurs traitement(s) psychotrope(s)* depuis au moins un an et ayant le sentiment d'avoir pris du poids.

* médicament qui agit sur le cerveau (ex. : antidépresseur, antipsychotique, etc...) - en cas de doute demandez à votre pharmacien

● Informations générales

Sexe : Homme Femme

Poids	Kg
Taille	Cm

Evaluation approximative de la prise de poids que vous attribuez au(x) traitement(s) psychotrope(s) : _____ kg

Pour l'ensemble des questions suivantes cochez la case correspondante, une seule réponse possible

● 1/ Selon vous, la prise de poids s'est manifestée,

● surtout à l'instauration du traitement ?

Pas du tout d'accord Plutôt pas d'accord Plutôt d'accord Tout à fait d'accord

● suite à une augmentation constatée de votre appétit ?

Pas du tout d'accord Plutôt pas d'accord Plutôt d'accord Tout à fait d'accord

● 2/ Selon vous, la prise de poids est,

● exclusivement un effet des médicaments ?

Pas du tout d'accord Plutôt pas d'accord Plutôt d'accord Tout à fait d'accord

● un effet conjugué des médicaments et de la maladie ?

Pas du tout d'accord Plutôt pas d'accord Plutôt d'accord Tout à fait d'accord

TSVP



3/ A cause de cette prise de poids,

- avez-vous déjà pris la décision par vous même de diminuer ou arrêter un ou plusieurs traitement(s) ?

Oui Non

- le médecin a-t-il pris la décision de diminuer ou arrêter un ou plusieurs traitement(s) ?

Oui Non

- vous a-t-on prescrit un (ou des) traitement(s), ou avez réalisé une chirurgie, pour diminuer cette prise de poids ?

Oui Non

4/ Concernant votre alimentation, diriez-vous :

- qu'elle était équilibrée avant le début du traitement ?

Pas du tout d'accord Plutôt pas d'accord Plutôt d'accord Tout à fait d'accord

- qu'elle est équilibrée (ou davantage équilibrée) depuis la mise sous traitement ?

Pas du tout d'accord Plutôt pas d'accord Plutôt d'accord Tout à fait d'accord

5/ Les professionnels de santé (médecins et pharmaciens, notamment),

- vous ont-ils informé au début de la mise sous traitement du risque de prise de poids ?

Pas du tout d'accord Plutôt pas d'accord Plutôt d'accord Tout à fait d'accord

- vous ont-ils globalement informé/conseillé sur l'alimentation ?

Pas du tout d'accord Plutôt pas d'accord Plutôt d'accord Tout à fait d'accord

6/ Ressentiriez-vous aujourd'hui le besoin d'un accompagnement pour cette prise de poids,

● par des conseils de votre médecin ou de votre pharmacien ?

Pas du tout d'accord Plutôt pas d'accord Plutôt d'accord Tout à fait d'accord

● par des consultations chez une diététicienne ?

Pas du tout d'accord Plutôt pas d'accord Plutôt d'accord Tout à fait d'accord

7/ Selon vous, cette prise de poids,

● limite-t-elle globalement votre activité physique ?

Pas du tout d'accord Plutôt pas d'accord Plutôt d'accord Tout à fait d'accord

● induit-elle une fatigue qui limite votre activité physique ?

Pas du tout d'accord Plutôt pas d'accord Plutôt d'accord Tout à fait d'accord

Fin du questionnaire

QUESTIONNAIRE

Questionnaire court, complété en 3 à 5 minutes.

Questionnaire à destination des diététiciennes exerçant en santé mentale.

Regard porté sur l'impact des traitements psychotropes sur la prise de poids (ex. : antidépresseur, antipsychotique, etc...).

1) Selon vous, la prise de poids chez les patients hospitalisés en santé mentale se produit très souvent

● Suite à l'instauration d'un traitement psychotrope ?

Pas du tout d'accord Plutôt pas d'accord Plutôt d'accord Tout à fait d'accord

● Suite à une augmentation constatée/objectivée de l'appétit ?

Pas du tout d'accord Plutôt pas d'accord Plutôt d'accord Tout à fait d'accord

2) Selon vous, la prise de poids est,

● Exclusivement un effet des médicaments ?

Pas du tout d'accord Plutôt pas d'accord Plutôt d'accord Tout à fait d'accord

● Un effet conjugué des médicaments et de la maladie ?

Pas du tout d'accord Plutôt pas d'accord Plutôt d'accord Tout à fait d'accord

3/ A cause de cette prise de poids,

● Pensez-vous que les patients prennent par eux-mêmes la décision d'arrêter leur(s) traitement(s) ?

Oui Non

● Constatez-vous souvent des adaptations de traitement de la part du médecin ?

Oui Non Je n'ai pas accès à l'information sur les traitements

TSVP



QUESTIONNAIRE

Questionnaire court, complété en 3 à 5 minutes.

Questionnaire à destination des diététiciennes exerçant en santé mentale.

Regard porté sur l'impact des traitements psychotropes sur la prise de poids (ex. : antidépresseur, antipsychotique, etc...).

1) Selon vous, la prise de poids chez les patients hospitalisés en santé mentale se produit très souvent

● Suite à l'instauration d'un traitement psychotrope ?

Pas du tout d'accord Plutôt pas d'accord Plutôt d'accord Tout à fait d'accord

● Suite à une augmentation constatée/objectivée de l'appétit ?

Pas du tout d'accord Plutôt pas d'accord Plutôt d'accord Tout à fait d'accord

2) Selon vous, la prise de poids est,

● Exclusivement un effet des médicaments ?

Pas du tout d'accord Plutôt pas d'accord Plutôt d'accord Tout à fait d'accord

● Un effet conjugué des médicaments et de la maladie ?

Pas du tout d'accord Plutôt pas d'accord Plutôt d'accord Tout à fait d'accord

3/ A cause de cette prise de poids,

● Pensez-vous que les patients prennent par eux-mêmes la décision d'arrêter leur(s) traitement(s) ?

Oui Non

● Constatez-vous souvent des adaptations de traitement de la part du médecin ?

Oui Non Je n'ai pas accès à l'information sur les traitements

TSVP



Bibliographie

1. Matta J, Zins M, Feral-Pierssens AL, Carette C, Ozguler A, Goldberg M, et al. Overweight, obesity and cardiometabolic risk factors prevalence in France: The CONSTANCES cohort. *Bull Epidémiol Hebd.* 25 oct 2016;(35-36):640-6.
2. INPES. Alimentation et activité physique. Le programme National Nutrition Santé (PNNS) [en ligne]. 2012. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/nutrition/index.asp> [consulté le 10 févr 2019]
3. Holt RIG, Peveler RC. Obesity, serious mental illness and antipsychotic drugs. *Diabetes Obes Metab.* juill 2009;11(7):665-79.
4. Schwartz TL, Nihalani N, Jindal S, Virk S, Jones N. Psychiatric medication-induced obesity: a review. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* mai 2004;5(2):115-21.
5. Zimmermann U, Kraus T, Himmerich H, Schuld A, Pollmächer T. Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. *J Psychiatr Res.* 2003;37(3):193–220.
6. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RIG, Möller H-J. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Neuropsychopharmacol.* sept 2009;24(6):412-24.
7. Bobes J, Arango C, Garcia-Garcia M, Rejas J. Healthy lifestyle habits and 10-year cardiovascular risk in schizophrenia spectrum disorders: an analysis of the impact of smoking tobacco in the CLAMORS schizophrenia cohort. *Schizophr Res.* juin 2010;119(1-3):101-9.
8. OMS. Obésité: prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale ; rapport d'une consultation de l'OMS. Genève; 2003. 284 p.
9. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr.* févr 1956;4(1):20-34.
10. Després J-P, Clément K. Obésité androïde. *EMC - Endocrinol - Nutr.* 16 août 2013;10(4):1-14.
11. Les centres spécialisés obésité de la région Centre-Val de Loire. Définition & Épidémiologie [en ligne]. Disponible sur: <http://www.obecentre.fr/lobesite-en-quelques-mots/definition-epidemiologie/> [consulté le 31 mars 2019]
12. Uniprix. Poids santé : Visez votre poids santé - Conseils santé. [en ligne]. 2015. Disponible sur: <https://www.uniprix.com/fr/conseils/1/sante/poids-sante-visez-votre-poids-sante> [consulté le 20 mai 2019]
13. ObEpi-Roche. Enquête épidémiologique de référence sur l'évolution de l'obésité et du surpoids en France [en ligne]. 2012. Disponible sur: <https://sftp.rch.cm/france/fr/03-10-12/index.html?module1&module2&module3&module4&module5&module6> [consulté le 24 avr 2018]
14. OMS. Obésité et surpoids [en ligne]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr/> [consulté le 24 avr 2018]
15. Basdevant Arnaud, Guy-Grand Bernard G. Médecine de l'obésité. Paris: Flammarion

Médecine-Sciences; 2004.

16. Roncalli J, Pathak A, Galinier M. Obésité et insuffisance cardiaque. *MT Cardio*. 2007;3(3):178–186.
17. Logue J, Murray HM, Welsh P, Shepherd J, Packard C, Macfarlane P, et al. Obesity is associated with fatal coronary heart disease independently of traditional risk factors and deprivation. *Heart Br Card Soc*. avr 2011;97(7):564-8.
18. Hansel B, Bastard J-P, Bruckert E. Syndrome métabolique. *Endocrinol-Nutr*. 31 janv 2011;1-12.
19. Collège des Enseignants de Nutrition. *Nutrition*. Elsevier Masson. 2014, 235
20. Charles M-A. Épidémiologie des obésités de l'adulte. *Endocrinol-Nutr*. 28 mars 2015;12(3):1-9.
21. Institut national du cancer. FICHE REPÈRE SURPOIDS, OBÉSITÉ ET RISQUE DE CANCERS 2013 [en ligne]. 2013. Disponible sur: http://www.sports.gouv.fr/IMG/pdf/e-cancer_surpoids_obesite_risques_de_cancers.pdf [consulté le 11 janv 2018].
22. Tounian P. Régulation du poids chez l'enfant : application à la compréhension de l'obésité. *Arch Pédiatrie*. 1 mars 2004;11(3):240-4.
23. Elisha B, Lavoie M-E, Laville M, Bastard J-P, Rabasa-Lhoret R. Physiopathologie des obésités. *Endocrinol-Nutr*. 8 juin 2013;10(3):1-13.
24. Collège des Enseignants de Nutrition. Régulation physiologique du comportement alimentaire [en ligne]. 2010. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/nutrition/enseignement/nutrition_12/site/html/cours.pdf [consulté le 13 nov 2017].
25. LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX. Hypothalamus. [en ligne]. Disponible sur: http://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d_04/d_04_cl/d_04_cl_des/d_04_cl_des.html [consulté le 20 mars 2019]
26. Luquet S. Régulation de la prise alimentaire. *Nutr Clin Métabolisme*. 2008;22(2):52–58.
27. Anatomie humaine. Le Cerveau. [en ligne]. Disponible sur: <https://www.anatomie-humaine.com/Le-Cerveau-1.html> [consulté le 20 mars 2019].
28. Bell CG, Walley AJ, Froguel P. The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet*. mars 2005;6(3):221-34.
29. Chieffi S, Carotenuto M, Monda V, Valenzano A, Villano I, Precenzano F, et al. Orexin System: The Key for a Healthy Life. *Front Physiol*. 2017;8:357.
30. Donovan MH, Tecott LH. Serotonin and the regulation of mammalian energy balance. *Front Neurosci*. 2013;7:36.
31. Lam DD, Garfield AS, Marston OJ, Shaw J, Heisler LK. Brain serotonin system in the coordination of food intake and body weight. *Pharmacol Biochem Behav*. nov 2010;97(1):84-91.
32. Yadav VK, Oury F, Suda N, Liu Z-W, Gao X-B, Confavreux C, et al. A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure. *Cell*. 4 sept 2009;138(5):976-89.
33. Kennett GA, Curzon G. Evidence that hypophagia induced by mCPP and TFMPP requires 5-HT1C and 5-HT1B receptors; hypophagia induced by RU 24969 only requires 5-HT1B receptors.

Psychopharmacology (Berl). 1988;96(1):93-100.

34. Kitchener SJ, Dourish CT. An examination of the behavioural specificity of hypophagia induced by 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C} and 5-HT₂ receptor agonists using the post-prandial satiety sequence in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. janv 1994;113(3-4):369-77.
35. Tecott LH, Sun LM, Akana SF, Strack AM, Lowenstein DH, Dallman MF, et al. Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2c} serotonin receptors. *Nature*. 6 avr 1995;374(6522):542-6.
36. Nonogaki K, Strack AM, Dallman MF, Tecott LH. Leptin-independent hyperphagia and type 2 diabetes in mice with a mutated serotonin 5-HT_{2C} receptor gene. *Nat Med*. oct 1998;4(10):1152-6.
37. Vickers SP, Clifton PG, Dourish CT, Tecott LH. Reduced satiating effect of d-fenfluramine in serotonin 5-HT(2C) receptor mutant mice. *Psychopharmacology (Berl)*. avr 1999;143(3):309-14.
38. Schulz P. *Psychiatrie et neurosciences*. Bruxelles: De Boeck; 2012. 554 p. (Psychopharmacologie clinique; vol. 1).
39. Bellisle F. Faim et satiété, contrôle de la prise alimentaire. *EMC-Endocrinol*. 2005;2(4):179–197.
40. Billes SK, Sinnayah P, Cowley MA. Naltrexone/bupropion for obesity: an investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacol Res*. juin 2014;84:1-11.
41. Neuroperformance. Satisfaction & récompenses. [en ligne]. 2013. Disponible sur: <http://www.neuroperformance.fr/satisfaction-et-recompenses/> [consulté le 20 mars 2019].
42. Viltart O, Waysfeld B. Faim et satiété, contrôle comportemental de la prise alimentaire. *EMC - Endocrinologie-Nutrition* 2016;13(3):1-11
43. Recasens C. Body weight changes and psychotropic drug treatment: neuroleptics. *L'Encephale*. juin 2001;27(3):269-76.
44. Panariello F, De Luca V, de Bartolomeis A. Weight gain, schizophrenia and antipsychotics: new findings from animal model and pharmacogenomic studies. *Schizophr Res Treat*. 2011;2011:459284.
45. Casey DE, Zorn SH. The pharmacology of weight gain with antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 7:4-10.
46. La nutrition. Comment on arrive à satiété. [en ligne]. 2009. Disponible sur: <https://www.lanutrition.fr/bien-dans-son-assiette/les-regimes-sante/le-regime-mastication/comment-on-arrive-a-satiete> [consulté le 24 avril 2018]
47. Chen AS, Marsh DJ, Trumbauer ME, Frazier EG, Guan XM, Yu H, et al. Inactivation of the mouse melanocortin-3 receptor results in increased fat mass and reduced lean body mass. *Nat Genet*. sept 2000;26(1):97-102.
48. Tohen M. Psychotropic agents and the prediction of weight gain. *J Clin Psychiatry*. nov 2015;76(11):e1474-1475.
49. Inovagora. Troubles bipolaires - Troubles psychiques - Psycom [en ligne]. 2018. Disponible sur: <http://www.psycom.org/Troubles-psychiques/Troubles-bipolaires>[consulté le 24 avr 2018]
50. Nature des troubles bipolaires. Définition Histoire La dépression La manie [en ligne].Disponible sur: <https://www.troubles-bipolaires.com/maladie-bipolaire/nature-des-troubles-bipolaires/>[consulté le 24 avr 2018]
51. Hanus M, Louis O. *Psychiatrie pour l'étudiant*. Paris: Maloine; 2010.

52. Haute Autorité de Santé. Troubles bipolaires : repérage et diagnostic en premier recours [en ligne]. 2014. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-06/troubles_bipolaires_reperage_et_diagnostic_en_premier_recours_-_note_de_cadrage_2014-06-13_10-53-16_714.pdf [consulté le 24 avr 2018]
53. Chauvet-Gélinier J-C, Gaubil I, Kaladjian A, Bonin B. Trouble bipolaire et comorbidités somatiques : diabète et troubles cardiométaboliques Données physiopathologiques. *L'Encéphale*. 1 déc 2012;38(Supplement 4):S167-72.
54. McElroy SL, Frye MA, Helleman G, Altshuler L, Leverich GS, Suppes T, et al. Prevalence and correlates of eating disorders in 875 patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. févr 2011;128(3):191-8.
55. Inserm. Schizophrénie [en ligne]. 2014. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/schizophrénie> [consulté le 2 oct 2018]
56. Collège national des Universitaires de Psychiatrie (France), Association pour l'enseignement de la sémiologie psychiatrique (France), Collège universitaire national des enseignants en addictologie (France). Référentiel de psychiatrie et addictologie: psychiatrie de l'adulte, psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, addictologie. 2016.
57. Stahl SM, Muntner N, Lemoine P. Psychopharmacologie essentielle bases neuroscientifiques et applications pratiques. Paris: Médecine sciences publications; 2010.
58. Manu P, Dima L, Shulman M, Vancampfort D, De Hert M, Correll CU. Weight gain and obesity in schizophrenia: epidemiology, pathobiology, and management. *Acta Psychiatr Scand*. août 2015;132(2):97-108.
59. Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub; 2013. 1519 p.
60. Inserm. Dépression [en ligne]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/depression> [consulté le 2 janv 2018]
61. Balázs J, Lecrubier Y, Csiszér N, Koszták J, Bitter I. Prevalence and comorbidity of affective disorders in persons making suicide attempts in Hungary: importance of the first depressive episodes and of bipolar II diagnoses. *J Affect Disord*. sept 2003;76(1-3):113-9.
62. Duval F. Affections métaboliques et psychiatrie. *Psychiatrie*. 6 mars 2013;10(2):1-17.
63. McElroy SL, Frye MA, Suppes T, Dhavale D, Keck PE, Leverich GS, et al. Correlates of overweight and obesity in 644 patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. mars 2002;63(3):207-13.
64. Keck PE, McElroy SL. Bipolar disorder, obesity, and pharmacotherapy-associated weight gain. *J Clin Psychiatry*. déc 2003;64(12):1426-35.
65. Gurpegui M, Martínez-Ortega JM, Gutiérrez-Rojas L, Rivero J, Rojas C, Jurado D. Overweight and obesity in patients with bipolar disorder or schizophrenia compared with a non-psychiatric sample. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 27 avr 2012;37(1):169-75.
66. Coodin S. Body mass index in persons with schizophrenia. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. août 2001;46(6):549-55.
67. Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, van Winkel R, Yu W, De Hert M. Prevalence of

metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders--a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull.* mars 2013;39(2):306-18.

68. Correia J, Ravasco P. Weight changes in Portuguese patients with depression: which factors are involved? *Nutr J.* 16 déc 2014;13(1):117.

69. Fève B. Mécanismes des effets diabétogènes des médicaments antipsychotiques. 22 juin 2015;9(3).

70. Franck N, Fromager F, Thibaut F. Surveillance d'un traitement par antipsychotique. *Psychiatrie.* 7 mai 2015;12(3):1-23.

71. Talbert M, Willoquet G, Gervais R. GPC 2013: guide pharmaco clinique. Rueil-Malmaison: Le Moniteur des pharmacies; 2013.

72. Javelot H. Rappels sur les profils réceptoriels des antipsychotiques (Ou d'une approche Stahlienne d'une « certaine vérité »...). Journée PSYPHAR - CHGR Guillaume Régner. 2017 juin 1; Rennes.

73. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment--pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther.* janv 2010;125(1):169-79.

74. Reynolds GP, McGowan OO. Mechanisms underlying metabolic disturbances associated with psychosis and antipsychotic drug treatment. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* 2017;31(11):1430-6.

75. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 14 sept 2013;382(9896):951-62.

76. Horacek J, Bubenikova-Valesova V, Kopecek M, Palenicek T, Dockery C, Mohr P, et al. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. *CNS Drugs.* 2006;20(5):389-409.

77. Bak M, Fransen A, Janssen J, van Os J, Drukker M. Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis. *PloS One.* 2014;9(4):e94112.

78. Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Kühn M, Uhr M, et al. Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry.* févr 1999;156(2):312-4.

79. Lord CC, Wyler SC, Wan R, Castorena CM, Ahmed N, Mathew D, et al. The atypical antipsychotic olanzapine causes weight gain by targeting serotonin receptor 2C. *J Clin Invest.* 1 sept 2017;127(9):3402-6.

80. Javelot H, Glay-Ribau C, Ligier F, Weiner L, Didelot N, Messaoudi M, et al. Methylphenidate-risperidone combination in child psychiatry: A retrospective analysis of 44 cases. *Ann Pharm Fr.* mai 2014;72(3):164-77.

81. Lian J, De Santis M, He M, Deng C. Risperidone-induced weight gain and reduced locomotor activity in juvenile female rats: The role of histaminergic and NPY pathways. *Pharmacol Res.* juin 2015;95-96:20-6.

82. Stahl SM. *Psychopharmacologie essentielle. Base neuroscientifiques et applications pratique.* 2e édition française. 2010.

83. Rasmussen H, Ebdrup BH, Oranje B, Pinborg LH, Knudsen GM, Glenthøj B. Neocortical serotonin_{2A} receptor binding predicts quetiapine associated weight gain in antipsychotic-naive first-episode schizophrenia patients. *Int J Neuropsychopharmacol.* nov 2014;17(11):1729-36.

84. Russell J m., Mackell J a. Bodyweight Gain Associated with Atypical Antipsychotics: Epidemiology and Therapeutic Implications. *CNS Drugs*. juill 2001;15(7):537-51.
85. Barak Y, Aizenberg D. Switching to aripiprazole as a strategy for weight reduction: a meta-analysis in patients suffering from schizophrenia. *J Obes*. 2011;2011.
86. Chen J, Huang X-F, Shao R, Chen C, Deng C. Molecular Mechanisms of Antipsychotic Drug-Induced Diabetes. *Front Neurosci*. 2017;11:643.
87. JAVELOT H. ANTIDEPRESSEURS & DEPRESSION RESISTANTE, 2ème journée Pharmacopsy Alsace. Erstein; 2017 oct.
88. Javelot H. Psychopharmacology of anxiety and depression: Historical aspects, current treatments and perspectives. *Ann Pharm Fr*. mars 2016;74(2):93-118.
89. Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. oct 2010;71(10):1259-72.
90. PDSP - NIMH Psychoactive Drug Screening Program. Roth B, Driscoll J. [en ligne]. Disponible sur: <https://pdspdb.unc.edu/pdspWeb/> [consulté le mars 2019]
91. Fava M. Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 2000;61 Suppl 11:37-41.
92. Salvi V, Mencacci C, Barone-Adesi F. H1-histamine receptor affinity predicts weight gain with antidepressants. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26(10):1673-7.
93. Vanina Y, Podolskaya A, Sedky K, Shahab H, Siddiqui A, Munshi F, et al. Body weight changes associated with psychopharmacology. *Psychiatr Serv Wash DC*. juill 2002;53(7):842-7.
94. Frank E, Kupfer DJ, Buhari A, McEachran AB, Grochocinski VJ. Imipramine and weight gain during the long-term treatment of recurrent depression. *J Affect Disord*. sept 1992;26(1):65-72.
95. Fava M, Judge R, Hoog SL, Nilsson ME, Koke SC. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: changes in weight with long-term treatment. *J Clin Psychiatry*. nov 2000;61(11):863-7.
96. Maina G, Albert U, Salvi V, Bogetto F. Weight gain during long-term treatment of obsessive-compulsive disorder: a prospective comparison between serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry*. oct 2004;65(10):1365-71.
97. Janicak PG, Marder SR, Pavuluri MN. Principles and Practice of Psychopharmacotherapy; Lippincott Williams & Wilkins,. 2011. 704 p.
98. Turcotte JE, Debonnel G, de Montigny C, Hébert C, Blier P. Assessment of the serotonin and norepinephrine reuptake blocking properties of duloxetine in healthy subjects. *Coll Neuropsychopharmacol*. mai 2001;24(5):511-21.
99. Chappell JC, Eisenhofer G, Owens MJ, Haber H, Lachno DR, Dean RA, et al. Effects of duloxetine on norepinephrine and serotonin transporter activity in healthy subjects. *J Clin Psychopharmacol*. févr 2014;34(1):9-16.
100. Hainer V, Kabrnova K, Aldhoon B, Kunesova M, Wagenknecht M. Serotonin and norepinephrine reuptake inhibition and eating behavior. *Ann N Y Acad Sci*. nov 2006;1083:252-69.
101. Billes SK, Cowley MA. Catecholamine reuptake inhibition causes weight loss by increasing locomotor activity and thermogenesis. *Coll Neuropsychopharmacol*. mai 2008;33(6):1287-97.
102. Sansone RA, Sansone LA. Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors: a pharmacological comparison. *Innov Clin Neurosci*. mars 2014;11(3-4):37-42.

103. Wise TN, Perahia DGS, Pangallo BA, Losin WG, Wiltse CG. Effects of the Antidepressant Duloxetine on Body Weight: Analyses of 10 Clinical Studies. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2006;8(5):269-78.
104. Hopman H. Mianserin, in out-patients with depressive illness, in dosage up to 130 mg daily. *Curr Med Res Opin*. 1 janv 1980;6(sup7):107-14.
105. Alda M. Lithium in the treatment of bipolar disorder: pharmacology and pharmacogenetics. *Mol Psychiatry*. juin 2015;20(6):661-70.
106. Del'Guidice T, Beaulieu J-M. Un rôle pour la voie de signalisation Akt/GSK3 dans l'action des médicaments psychotropes et les maladies mentales. *médecine/sciences*. juin 2010;26(6-7):647-51.
107. Muneer A. Pharmacotherapy of Acute Bipolar Depression in Adults: An Evidence Based Approach. *Korean J Fam Med*. mai 2016;37(3):137-48.
108. Dubovsky SL, Daurignac E, Leonard KE, Serotte JC. Levetiracetam, Calcium Antagonism, and Bipolar Disorder. *J Clin Psychopharmacol*. août 2015;35(4):422-7.
109. Torrent C, Amann B, Sánchez-Moreno J, Colom F, Reinares M, Comes M, et al. Weight gain in bipolar disorder: pharmacological treatment as a contributing factor. *Acta Psychiatr Scand*. juill 2008;118(1):4-18.
110. Gitlin M. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *Int J Bipolar Disord*. déc 2016;4(1):27.
111. Ricken R, Bopp S, Schlattmann P, Himmerich H, Bschor T, Richter C, et al. Leptin serum concentrations are associated with weight gain during lithium augmentation. *Psychoneuroendocrinology*. sept 2016;71:31-5.
112. Belcastro V, D'Egidio C, Striano P, Verrotti A. Metabolic and endocrine effects of valproic acid chronic treatment. *Epilepsy Res*. nov 2013;107(1-2):1-8.
113. Verrotti A, D'Egidio C, Mohn A, Coppola G, Chiarelli F. Weight gain following treatment with valproic acid: pathogenetic mechanisms and clinical implications. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. mai 2011;12(5):e32-43.
114. Pickrell WO, Lacey AS, Thomas RH, Smith PEM, Rees MI. Weight change associated with antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juill 2013;84(7):796-9.
115. Hoppe C, Rademacher M, Hoffmann JM, Schmidt D, Elger CE. Bodyweight gain under pregabalin therapy in epilepsy: mitigation by counseling patients? *Seizure*. juin 2008;17(4):327-32.
116. Chengappa KNR, Chalasani L, Brar JS, Parepally H, Houck P, Levine J. Changes in body weight and body mass index among psychiatric patients receiving lithium, valproate, or topiramate: an open-label, nonrandomized chart review. *Clin Ther*. oct 2002;24(10):1576-84.
117. Gidal BE, Sheth RD, Magnus L, Herbeuval A-F. Levetiracetam does not alter body weight: analysis of randomized, controlled clinical trials. *Epilepsy Res*. oct 2003;56(2-3):121-6.
118. A. Lamouroux, A. Magnan, D. Vervloet. Compliance, observance ou adhésion thérapeutique : de quoi parlons-nous ? - EM|consulte. févr 2005;2(1):31-4.
119. Blin O, Micallef J. Antipsychotic-associated weight gain and clinical outcome parameters. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 7:11-21.
120. Ashton AK, Jamerson BD, L Weinstein W, Wagoner C. Antidepressant-related adverse effects impacting treatment compliance: Results of a patient survey. *Curr Ther Res Clin Exp*. mars

2005;66(2):96-106.

121. HAS. Surpoids et obésité de l'adulte: prise en charge médicale de premier recours [en ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-10/reco2 clics_obesite_adulte_premiers_recours.pdf [consulté le 27 avr 2018]
122. Inserm. Nutrition et santé [en ligne]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/nutrition-et-sante> [consulté le 27 avr 2018]
123. Manger Bouger. La pyramide alimentaire [en ligne]. Disponible sur: <http://mangerbouger.be/La-pyramide-alimentaire-55983> [consulté le 20 mars 2019].
124. Żukiewicz-Sobczak W, Wróblewska P, Zwoliński J, Chmielewska-Badora J, Adamczuk P, Krasowska E, et al. Obesity and poverty paradox in developed countries. *Ann Agric Environ Med AAEM*. 2014;21(3):590-4.
125. Fortin D. La pauvreté et la maladie mentale : est-ce que les pauvres sont plus malades et si oui pourquoi? *Santé Ment Au Qué*. 1989;14(2):104.
126. Patri E, Dantchev N, Martinez M. Weight gain and antipsychotic drug treatment. *L'Encephale*. déc 2000;26(6):93-7.
127. HAS. Obésité adulte/argumentaire [en ligne]. 2011 sept. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/2011_09_30_obesite_adulte_argumentaire.pdf [consulté le 27 avr 2018]
128. Warburton DER, Nicol CW, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 14 mars 2006;174(6):801-9.
129. Tréhout M, Dollfus S. Physical activity in patients with schizophrenia: From neurobiology to clinical benefits. *L'Encephale*. déc 2018;44(6):538-47.
130. McElroy SL. Obesity in patients with severe mental illness: overview and management. *J Clin Psychiatry*. 2009;70 Suppl 3:12-21.
131. Kemp DE. Managing the side effects associated with commonly used treatments for bipolar depression. *J Affect Disord*. déc 2014;169 Suppl 1:S34-44.
132. Dayabandara M, Hanwella R, Ratnatunga S, Seneviratne S, Suraweera C, de Silva VA. Antipsychotic-associated weight gain: management strategies and impact on treatment adherence. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:2231-41.
133. Cooper SJ, Reynolds GP, With expert co-authors (in alphabetical order):, Barnes T, England E, Haddad PM, et al. BAP guidelines on the management of weight gain, metabolic disturbances and cardiovascular risk associated with psychosis and antipsychotic drug treatment. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2016;30(8):717-48.
134. Mukundan A, Faulkner G, Cohn T, Remington G. Antipsychotic switching for people with schizophrenia who have neuroleptic-induced weight or metabolic problems. *Cochrane Database Syst Rev*. 8 déc 2010;(12):CD006629.
135. ANSM. Evaluation des risques liés à l'utilisation de produits de santé à des fins d'amaigrissement [rapport]. 2015. Disponible sur ansm.santé.fr [consulté le 25 avr 2018]
136. NAU J-Y. Quelles étaient les indications du Mediator en 1979 ? - *Revue Médicale Suisse*. 2011;7:374-5.
137. Javelot H, Javelot T, El Aatmani M, Noiriel P, Tissot E, Tosi J-M, et al. Les associations

- d'antipsychotiques en psychiatrie : étude multicentrique sur les co-prescriptions de psychotropes associées à l'aripiprazole (étude ARIPSY-Est). *Pharm Hosp Clin.* mars 2012;47(1):42-51.
138. Su Y-P, Chang C-K, Hayes RD, Harrison S, Lee W, Broadbent M, et al. Retrospective chart review on exposure to psychotropic medications associated with neuroleptic malignant syndrome. *Acta Psychiatr Scand.* juill 2014;130(1):52-60.
139. Belvederi Murri M, Guaglianone A, Bugliani M, Calcagno P, Respino M, Serafini G, et al. Second-generation antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome: systematic review and case report analysis. *Drugs RD.* mars 2015;15(1):45-62.
140. Tse L, Barr AM, Scarapicchia V, Vila-Rodriguez F. Neuroleptic Malignant Syndrome: A Review from a Clinically Oriented Perspective. *Curr Neuropharmacol.* 2015;13(3):395-406.
141. Sarkar S, Gupta N. Drug information update. Atypical antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome: nuances and pragmatics of the association. *BJPsych Bull.* août 2017;41(4):211-6.
142. Muneer A. The Treatment of Adult Bipolar Disorder with Aripiprazole: A Systematic Review. *Cureus.* 7 avr 2016;8(4):e562.
143. Meduri M, Gregoraci G, Baglivo V, Balestrieri M, Isola M, Brambilla P. A meta-analysis of efficacy and safety of aripiprazole in adult and pediatric bipolar disorder in randomized controlled trials and observational studies. *J Affect Disord.* févr 2016;191:187-208.
144. Nguyen CT, Rosen JA, Bota RG. Aripiprazole partial agonism at 5-HT_{2C}: a comparison of weight gain associated with aripiprazole adjunctive to antidepressants with high versus low serotonergic activities. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2012;14(5).
145. Nguyen C, Novac A, Hazen J, Howard P, Tieu R, Bota RG. Weight gain changes in patients with aripiprazole monotherapy compared with aripiprazole-antidepressant polypharmacy in an outpatient sample. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* avr 2018;32(4):423-9.
146. Maeda K, Sugino H, Akazawa H, Amada N, Shimada J, Futamura T, et al. Brexpiprazole I: in vitro and in vivo characterization of a novel serotonin-dopamine activity modulator. *J Pharmacol Exp Ther.* sept 2014;350(3):589-604.
147. Stahl SM. Mechanism of action of brexpiprazole: comparison with aripiprazole. *CNS Spectr.* févr 2016;21(1):1-6.
148. Weiss C, Weiller E, Baker RA, Duffy RA, Gwin KK, Zhang P, et al. The effects of brexpiprazole and aripiprazole on body weight as monotherapy in patients with schizophrenia and as adjunctive treatment in patients with major depressive disorder: an analysis of short-term and long-term studies. *Int Clin Psychopharmacol.* sept 2018;33(5):255-60.
149. VIDAL. Substances Metformine [en ligne]. 2018. Disponible sur: <https://evidal.vidal.fr/substance/details/2339/metformine.html>- [consulté le 24 avr 2018]
150. de Silva VA, Suraweera C, Ratnatunga SS, Dayabandara M, Wanniarachchi N, Hanwella R. Metformin in prevention and treatment of antipsychotic induced weight gain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 3 oct 2016;16(1):341.
151. Levri KM, Slaymaker E, Last A, Yeh J, Ference J, D'Amico F, et al. Metformin as Treatment for Overweight and Obese Adults: A Systematic Review. *Ann Fam Med.* sept 2005;3(5):457-61.
152. S.Coudreau. Les biguanides font-ils perdre du poids? [en ligne]. Non daté. Disponible sur:

http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2012/04/Coudreau_biguanides.pdf
[consulté 25 avr 2018]

144. Smith RC. Metformin as a treatment for antipsychotic drug side effects: special focus on women with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. août 2012;169(8):774-6.
153. Smith RC. Metformin as a treatment for antipsychotic drug side effects: special focus on women with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. août 2012;169(8):774-6.
154. Siskind DJ, Leung J, Russell AW, Wysoczanski D, Kisely S. Metformin for Clozapine Associated Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156208.
155. Choi Y-J. Efficacy of adjunctive treatments added to olanzapine or clozapine for weight control in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *ScientificWorldJournal*. 2015;2015:970730.
156. Venkatasubramanian G, Arasappa R, Rao NP, Behere RV, Gangadhar BN. Adjuvant metformin worsens psychosis in schizophrenia: a case report. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2010;12(2).
157. Guo M, Mi J, Jiang Q-M, Xu J-M, Tang Y-Y, Tian G, et al. Metformin may produce antidepressant effects through improvement of cognitive function among depressed patients with diabetes mellitus. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. sept 2014;41(9):650-6.
158. Tchoukhine E, Takala P, Hakko H, Raidma M, Putkonen H, Räsänen P, et al. Orlistat in clozapine- or olanzapine-treated patients with overweight or obesity: a 16-week open-label extension phase and both phases of a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. mars 2011;72(3):326-30.
159. Joffe G, Takala P, Tchoukhine E, Hakko H, Raidma M, Putkonen H, et al. Orlistat in clozapine- or olanzapine-treated patients with overweight or obesity: a 16-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. mai 2008;69(5):706-11.
160. Nihalani N, Schwartz TL, Siddiqui UA, Megna JL. Weight gain, obesity, and psychotropic prescribing. *J Obes*. 2011;2011:893629.
161. Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, Nakou ES, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Orlistat-associated adverse effects and drug interactions: a critical review. *Drug Saf*. 2008;31(1):53-65.
162. Van Ameringen M, Mancini C, Pipe B, Campbell M, Oakman J. Topiramate treatment for SSRI-induced weight gain in anxiety disorders. *J Clin Psychiatry*. nov 2002;63(11):981-4.
163. Cates ME, Feldman JM, Boggs AA, Woolley TW, Whaley NP. Efficacy of add-on topiramate therapy in psychiatric patients with weight gain. *Ann Pharmacother*. avr 2008;42(4):505-10.
164. Brodie MJ, Ben-Menachem E, Chouette I, Giorgi L. Zonisamide: its pharmacology, efficacy and safety in clinical trials. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2012;(194):19-28.
165. Gadde KM, Kopping MF, Wagner HR, Yonish GM, Allison DB, Bray GA. Zonisamide for weight reduction in obese adults: a 1-year randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 12 nov 2012;172(20):1557-64.
166. Shin JH, Gadde KM, Østbye T, Bray GA. Weight changes in obese adults 6-months after discontinuation of double-blind zonisamide or placebo treatment. *Diabetes Obes Metab*. août 2014;16(8):766-8.
167. Porfirio M-C, Gomes de Almeida JP, Stornelli M, Giovinazzo S, Purper-Ouakil D, Masi G. Can melatonin prevent or improve metabolic side effects during antipsychotic treatments? *Neuropsychiatr*

Dis Treat. 2017;13:2167-74.

168. Mostafavi S-A, Akhondzadeh S, Mohammadi MR, Keshtkar A-A, Hosseini S, Eshraghian MR, et al. Role of Melatonin in Body Weight: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Pharm Des.* 2017;23(23):3445-52.
169. Kamath A, Rather ZA. Melatonin for Atypical Antipsychotic-Induced Metabolic Adverse Effects: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *BioMed Res Int.* 2018;2018:4907264.
170. Wang HR, Woo YS, Bahk W-M. The role of melatonin and melatonin agonists in counteracting antipsychotic-induced metabolic side effects: a systematic review. *Int Clin Psychopharmacol.* 2016;31(6):301-6.
171. Force RW, Hansen L, Bedell M. Psychotic episode after melatonin. *Ann Pharmacother.* nov 1997;31(11):1408.
172. Anderson G, Maes M. Melatonin: an overlooked factor in schizophrenia and in the inhibition of anti-psychotic side effects. *Metab Brain Dis.* juin 2012;27(2):113-9.
173. James WPT, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med.* 2 sept 2010;363(10):905-17.
174. Shrivastava A, Johnston ME. Weight-gain in psychiatric treatment: risks, implications, and strategies for prevention and management. *Mens Sana Monogr.* janv 2010;8(1):53-68.
175. Whitney Z, Procyshyn RM, Fredrikson DH, Barr AM. Treatment of clozapine-associated weight gain: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* avr 2015;71(4):389-401.
176. Javelot H, Baratta A, Weiner L, Javelot T, Nonnenmacher C, Westphal J-F, et al. Two acute psychotic episodes after administration of bupropion: a case of involuntary rechallenge. *Pharm World Sci PWS.* avr 2009;31(2):238-40.
177. Javelot T, Javelot H, Baratta A, Weiner L, Messaoudi M, Lemoine P. Acute psychotic disorders related to bupropion: review of the literature. *L'Encephale.* déc 2010;36(6):461-71.
178. Christou GA, Kiortsis DN. The efficacy and safety of the naltrexone/bupropion combination for the treatment of obesity: an update. *Horm Athens Greece.* sept 2015;14(3):370-5.
179. Greenway FL, Whitehouse MJ, Guttadauria M, Anderson JW, Atkinson RL, Fujioka K, et al. Rational design of a combination medication for the treatment of obesity. *Obes Silver Spring Md.* janv 2009;17(1):30-9.
180. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obes Silver Spring Md.* mai 2013;21(5):935-43.
181. ANSM. Avis sur le Mysimba - Point d'Information [en ligne]. 2015. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-saisit-le-Comite-permanent-des-medicaments-a-usage-humain-de-la-Commission-europeenne-sur-Mysimba-Point-d-Information>[consulté 27 avr 2018]
182. Ladenheim EE. Liraglutide and obesity: a review of the data so far. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:1867-75.
183. Camkurt MA, Lavagnino L, Zhang XY, Teixeira AL. Liraglutide for psychiatric disorders: clinical evidence and challenges. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 18 juill 2018;

184. Siskind D, Hahn M, Correll CU, Fink-Jensen A, Russell AW, Bak N, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor-agonists for antipsychotic-associated cardio-metabolic risk factors: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 5 sept 2018;
185. Mansur RB, Lee Y, Subramaniapillai M, Brietzke E, McIntyre RS. Cognitive dysfunction and metabolic comorbidities in mood disorders: A repurposing opportunity for glucagon-like peptide 1 receptor agonists? *Neuropharmacology.* 1 juill 2018;136(Pt B):335-42.
186. Komsuoglu Celikyurt I, Mutlu O, Ulak G, Uyar E, Bektaş E, Yildiz Akar F, et al. Exenatide treatment exerts anxiolytic- and antidepressant-like effects and reverses neuropathy in a mouse model of type-2 diabetes. *Med Sci Monit Basic Res.* 30 juill 2014;20:112-7.
187. Weina H, Yuhu N, Christian H, Birong L, Feiyu S, Le W. Liraglutide attenuates the depressive- and anxiety-like behaviour in the corticosterone induced depression model via improving hippocampal neural plasticity. *Brain Res.* 1 sept 2018;1694:55-62.
188. Dayabandara M, Hanwella R, Ratnatunga S, Seneviratne S, Suraweera C, de Silva VA. Antipsychotic-associated weight gain: management strategies and impact on treatment adherence. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 22 août 2017;13:2231-41.
189. Constant É. Clinical stakes when switching from one antipsychotic to another. *L'Encephale.* déc 2013;39(6):439-44.
190. Correll CU. From receptor pharmacology to improved outcomes: individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics. *Eur Neuropsychopharmacol.* juin 2010;25 Suppl 2:S12-21.
191. Vancampfort D, Firth J, Correll CU, Solmi M, Siskind D, De Hert M, et al. The impact of pharmacological and non-pharmacological interventions to improve physical health outcomes in people with schizophrenia: a meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. *Off J World Psychiatr Assoc WPA.* févr 2019;18(1):53-66.
192. Zheng W, Zheng Y-J, Li X-B, Tang Y-L, Wang C-Y, Xiang Y-Q, et al. Efficacy and Safety of Adjunctive Aripiprazole in Schizophrenia: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Psychopharmacol.* déc 2016;36(6):628-36.
193. Ijaz S, Bolea B, Davies S, Savović J, Richards A, Sullivan S, et al. Antipsychotic polypharmacy and metabolic syndrome in schizophrenia: a review of systematic reviews. *BMC Psychiatry.* 3 sept 2018;18(1):275.
194. Tekin Uludağ Y, Güleç G. Prevalence of Substance Use in Patients Diagnosed with Schizophrenia. *Noro Psikiyatri Arsivi.* mars 2016;53(1):4-11.
195. Chakrabarti S. What's in a name? Compliance, adherence and concordance in chronic psychiatric disorders. *World J Psychiatry.* 22 juin 2014;4(2):30-6.
196. Javelot H. L'adhésion : une étape nécessaire à l'observance. Communication orale. Palais de la Musique et des Congrès, Journée Santé en Alsace : rencontres et perspectives - plateforme ETP. Alsace à Strasbourg; 2018 mars.
197. Deng C. Effects of antipsychotic medications on appetite, weight, and insulin resistance. *Endocrinol Metab Clin North Am.* sept 2013;42(3):545-63.
198. Maayan L, Correll CU. Management of antipsychotic-related weight gain. *Expert Rev Neurother.* juill 2010;10(7):1175-200.
199. Rajan TM, Menon V. Psychiatric disorders and obesity: A review of association studies. *J*

Postgrad Med. sept 2017;63(3):182-90.

200. Petry NM, Barry D, Pietrzak RH, Wagner JA. Overweight and obesity are associated with psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychosom Med.* avr 2008;70(3):288-97.

201. Abdelaal M, le Roux CW, Docherty NG. Morbidity and mortality associated with obesity. *Ann Transl Med.* avr 2017;5(7).

202. Finkelstein EA, Brown DS, Wraga LA, Allaire BT, Hoerger TJ. Individual and aggregate years-of-life-lost associated with overweight and obesity. *Obes Silver Spring Md.* févr 2010;18(2):333-9.

203. Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ, Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* avr 2017;4(4):295-301.

204. Javelot H, Michel B. L'axe « microbiote-intestin-cerveau » : vers de nouvelles approches thérapeutiques en psychiatrie ? *Médecine Thérapeutique.* 2018;Volume 24(3):176-82.

205. Decottignies A, Renet S, Cavalier S, Pourcher G, Rieutord A. Accompagnement pharmaceutique du patient obèse à l'officine : état des lieux territorial. *J Pharm Clin.* 1 juin 2017;36(2):105-15.

206. O'Neal KS, Crosby KM. Patients' perceptions of a pharmacist-managed weight management clinic in a community setting. *Res Soc Adm Pharm RSAP.* févr 2013;9(1):129-36.

207. Brown TJ, Todd A, O'Malley C, Moore HJ, Husband AK, Bambra C, et al. Community pharmacy-delivered interventions for public health priorities: a systematic review of interventions for alcohol reduction, smoking cessation and weight management, including meta-analysis for smoking cessation. *BMJ Open.* 29 févr 2016;6(2):e009828.

208. Poutier A, Ung C, Delhumeau S, Hamidi Y, Finel J-B. Prise en charge des patients obèses à l'officine. *Actual Pharm.* mai 2017;56(566):30-4.

209. *Le Moniteur des pharmacies.* L'obésité : le rôle du pharmacien d'officine dans la prévention et l'accompagnement des patients. FICHE CONSEILS. Non daté.

210. IGAS. Situation de la chirurgie de l'obésité. 2018 janv. Report No.: N°2017-059R.

211. Congrès de l'encéphale à Paris - Agnès Buzyn [en ligne]. 2018. Disponible sur: <https://www.santementale.fr/actualites/agnes-buzyn-s-engage-a-preserver-le-budget-de-la-psychiatrie.html> [consulté le 10 fév 2019]

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 20 Mai 2019

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Maria Victoria CORREA</p> <p><u>Sujet</u> : Prise de poids induite par les psychotropes : revue de la littérature, prise en charge pharmacologique et évaluations en conditions pragmatiques.</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : M. Stéphane GIBAUD, Maître de Conférences Directeur : M. Hervé JAVÉLOT, Pharmacien hospitalier Co-directeur : Mme Marie SOCHA, MCU-PH Juges : Mme Monique Durand, Pharmacien d'officine Mme Coraline HINGRAY, Psychiatre M. Jean Marc TOSI, Pharmacien hospitalier</p>	<p align="right">Vu, Nancy, le 05/04/19</p> <p align="center">Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p align="center">  M. S. GIBAUD M. Hervé Javelot  Co-directeur M. Socha  </p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 23.04.2019</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  Pr. Raphaël DAUBET </p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 6 MAI 2019</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  Pierre MUTZENHARDT </p> <p align="right">N° d'enregistrement : 10686.</p>

N° d'identification :

TITRE

« **Prise de poids induite par les psychotropes : revue de la littérature, prise en charge pharmaceutique et évaluations en conditions pragmatiques** ».

Thèse soutenue le 20 Mai 2019

Par Maria Victoria CORREA

RESUME :

De nombreuses données dans la littérature font état d'une prise de poids chez les patients atteints de schizophrénie, de dépression, ou encore de troubles bipolaires et traités par psychotropes. Cette prise de poids peut aller du surpoids à l'obésité. Elle constitue un facteur de risque important et peut engendrer des complications somatiques et psychologiques.

Les causes de ce surpoids et d'obésité apparaissent comme multifactorielles et résultant d'interactions complexes : la maladie elle-même, le mode de vie et les traitements médicamenteux en particulier les antipsychotiques, antidépresseurs, thymorégulateurs.

L'objectif de cette thèse, a donc été d'identifier, à l'aide la littérature, les molécules à risque de prise de poids et d'analyser pour chacune de celle-ci, les mécanismes pharmacologiques sous-jacents responsables du gain pondéral. Les interactions entre récepteurs, mais aussi le rôle des peptides orexigènes et anorexigène sont passés en revue.

Ce travail fait également le point, sur les différentes stratégies pharmacologiques et non pharmacologiques pour contrecarrer le gain de poids induit par les psychotropes. Si les thérapeutiques à visée amaigrissante ou anorexigène ont une place de plus en plus limitée, le switch médicamenteux (si bénéfique/risque jugé favorable), la détection précoce d'une augmentation de poids, la prévention, les conseils sur les comportements alimentaire ou l'activité physique notamment, semblent être des moyens pour une bonne gestion de ce risque iatrogène.

Enfin, la dernière partie de cette thèse présente les résultats de notre enquête qui avait pour but de connaître le regard porté par les patients, sur l'impact des psychotropes sur la prise de poids et sa prise en charge. Celle-ci a été diffusée auprès des patients ayant un ou plusieurs traitement(s) par psychotrope(s) et chez des diététiciens exerçant en santé mentale.

Le regard du pharmacien officinal, notamment, y est également traité.

MOTS CLES : prise de poids, antipsychotiques, antidépresseurs, thymorégulateurs, prise en charge, mécanismes d'actions, conseils

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Hervé JAVELOT Marie SOCHA (co-directeur)	Pharmacien hospitalier, EPSAN Brumath MCU-PH, directrice des études, Nancy	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème 3 et 4

Thèmes	1 – Sciences fondamentales 3 – Médicament 5 - Biologie	2 – Hygiène/Environnement 4 – Alimentation – Nutrition 6 – Pratique professionnelle
--------	--	---