

A. J. Scheen¹, R. van Winkel^{2, 3},
M. A. De Hert²

¹ Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques et Unité de pharmacologie clinique, Département de médecine, CHU Sart Tilman, Université de Liège, Liège, Belgique.

² Universitair psychiatrisch centrum, KU Leuven Campus Kortenberg, Kortenberg, Belgique.

³ Department of psychiatry and neuropsychology, EURON, South Limburg Mental Health Research and Teaching Network, Maastricht University; Maastricht, The Netherlands.

Traitements neuroleptiques et troubles métaboliques

Résumé

Les neuroleptiques, en particulier les antipsychotiques atypiques ou de seconde génération, sont associés à des troubles métaboliques dont un gain pondéral, parfois majeur, un syndrome métabolique et la survenue (ou l'aggravation) d'un diabète sucré. Outre la survenue, assez fréquente, d'une diminution de tolérance au glucose ou d'un diabète (généralement dans un contexte de syndrome métabolique) chez des sujets présentant, par ailleurs, les facteurs de risque habituel de diabète de type 2, de rares cas de décompensations métaboliques aiguës avec acidocétose sévère et/ou pancréatite aiguë, allant jusqu'au décès, ont été rapportés. Le risque métabolique paraît différent selon les molécules considérées et non nécessairement lié à la prise pondérale. Une surveillance métabolique attentive et des conseils hygiéno-diététiques, sont recommandés chez tout patient sous antipsychotiques atypiques. Éventuellement, une intervention pharmacologique pourra être envisagée. Enfin, le choix du neuroleptique le plus approprié devrait être influencé, non seulement par son efficacité sur le plan psychiatrique, mais aussi par le profil de risque métabolique du patient et de l'antipsychotique.

Mots-clés

- Antipsychotiques atypiques
- Diabète de type 2
- Neuroleptiques
- Troubles métaboliques

Introduction

Les neuroleptiques ont drastiquement changé la prise en charge et le pronostic des patients psychotiques et sont devenus un pilier du traitement de la schizophrénie [1, 2]. Ils sont également utilisés dans d'autres indications psychiatriques, comme par exemple les désordres schizo-affectifs et les troubles bipolaires. Ces médicaments peuvent être séparés, schématiquement, en neuroleptiques conventionnels (ou de première génération) et en antipsychotiques atypiques (ou de seconde génération), en fonction des récepteurs centraux impliqués et de leur profil de tolérance [1, 3]. Les premiers agissent essentiellement comme antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2. À ce titre, ils occasionnent de nom-

breux effets secondaires liés au déficit en dopamine (syndrome extra-pyramidal avec parkinsonisme et dyskinésie, hyperprolactinémie,...). Les nouveaux antipsychotiques agissent sur divers récepteurs centraux adrénergiques, cholinergiques, sérotoninergiques et histaminergiques, mais beaucoup moins sur les récepteurs dopaminergiques D2, ou alors en respectant une spécificité régionale cérébrale. Ils se montrent remarquablement efficaces, à la fois sur les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie, et causent moins d'effets indésirables liés au blocage dopaminergique D2. Cette particularité représente un avantage apprécié dans la pratique psychiatrique en raison, notamment, d'une moindre incidence de complications de type extra-pyramidal [1, 3]. Malheureusement, d'autres effets indésirables ont été décrits, essentiellement d'ordre métabolique [4-6], comme souligné dans un Consensus entre différentes sociétés savantes américaines en 2004 [7]. Typiquement, ces troubles métaboliques associés aux antipsychotiques de seconde génération dépendent de l'activation d'une série de récepteurs non dopaminergiques, comme principalement les récepteurs H1 pour le gain pondéral ou les récepteurs H1, M3 et 5-HT_{2C} pour le risque de diabète sucré [8]. Depuis plusieurs années, notre groupe multidisciplinaire s'est particulièrement intéressé à cette problématique émergente, en planifiant des investigations métaboliques systématiques à la fois dans des études transversales [9] et longitudinales [10] chez des individus atteints de schizophrénie, de désordres schizo-affectifs et de

Correspondance :

André J. Scheen

Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques et Unité de pharmacologie clinique
Département de médecine
CHU Sart Tilman
Université de Liège,
B-4000 Liège
Belgique
andre.scheen@chu.ulg.ac.be

© 2008 - Elsevier Masson SAS - Tous droits réservés.

Diabètes secondaires

troubles bipolaires. La prévalence et l'incidence des perturbations métaboliques observées dépendent des méthodes de détection utilisées. Par exemple, nous avons montré tout l'intérêt de recourir à une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) pour dépister les troubles du métabolisme glucidique dans cette population psychiatrique [11, 12]. Les troubles métaboliques sous antipsychotiques atypiques sont observés quelle que soit la pathologie sous-jacente, quoi qu'ils surviennent avec une prévalence différente selon le diagnostic psychiatrique retenu : ainsi, ils sont plus fréquents en cas de troubles schizo-affectifs ou de schizophrénie qu'en présence de troubles bipolaires, même après ajustement pour les principaux facteurs confondants [13]. Comme le patient schizophrène est déjà exposé à un risque accru de maladies cardiovasculaires, notamment à cause d'un style de vie relativement malsain (sédentarité, alimentation inappropriée, tabagisme, alcoolisme, ...) [14-16], il est important de le soumettre à une surveillance médicale régulière [17] et, si possible, d'essayer de minimiser l'impact métabolique négatif des médicaments utilisés à visée psychiatrique, les antipsychotiques atypiques en particulier [7, 18-22]. Deux grandes études multicentriques, l'une américaine (CATIE, *Clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness*) [3], l'autre européenne (SOHO, *Schizophrenia outpatient health outcomes*) [23], ont montré que les deux médicaments apparemment les plus efficaces dans le traitement de la schizophrénie (la clozapine et l'olanzapine) étaient également ceux qui exposent le patient au risque le plus élevé de présenter des complications métaboliques.

Le but de cet article est de présenter et discuter les effets des neuroleptiques, en particulier les antipsychotiques de seconde génération, sur les troubles métaboliques. Nous envisageons successivement le gain pondéral, le syndrome métabolique (y compris les dyslipidémies) et le diabète sucré. Nous terminerons en donnant quelques conseils pour la surveillance et la prise en charge de ces patients lors d'un traitement antipsychotique, en faisant référence à quelques recommandations récentes [7, 19-22].

Neuroleptiques et prise de poids

Les patients schizophrènes sont souvent confrontés à la problématique de l'excès de poids, voire de l'obésité, même avant l'instauration de tout traitement antipsychotique. Une prédisposition génétique n'est pas exclue, mais il apparaît que ce sont essentiellement les habitudes de vie qui jouent le rôle le plus important, avec une alimentation déséquilibrée (excès de graisses, de sucres et d'alcool) et une sédentarité prononcée [17]. Par ailleurs, ces patients reçoivent souvent de nombreux psychotropes (antidépresseurs, régulateurs de l'humeur, antiépileptiques, etc.), susceptibles de favoriser une prise de poids [24]. Devant ce tableau complexe, il est donc difficile de préciser le rôle exact joué par les neuroleptiques dans le gain pondéral observé. C'est surtout vrai dans les études transversales, tandis que les études longitudinales prospectives sont plus instructives à ce sujet. Quoi qu'il en soit, la gestion du poids lors de la mise sous traitement par antipsychotiques atypiques paraît essentielle [25], au moins pour deux raisons principales : 1) garantir la meilleure observance thérapeutique possible, puisqu'une prise de poids excessive peut conduire à l'interruption prématurée du traitement par le patient avec risque de nouvelle exacerbation de la maladie psychiatrique ; et 2), maîtriser au mieux les troubles métaboliques associés, comme nous le décrirons dans les recommandations pratiques en fin d'article.

Une prise de poids est fréquemment rapportée lors d'un traitement par antipsychotiques [26, 27]. Cette augmentation de poids peut s'accompagner d'un accroissement du tissu adipeux viscéral, dont on connaît le rôle déterminant dans la survenue d'une insulino-résistance et du syndrome métabolique [28]. Les augmentations pondérales observées peuvent être très variables, dépendant des caractéristiques du patient lors de l'initiation du traitement, de la durée de celui-ci, du type d'antipsychotique prescrit et de la co-administration éventuelle d'autres médicaments susceptibles de favoriser une prise pondérale, notamment les régulateurs de l'humeur [3, 23]. Le gain pondéral est le plus important avec la clozapine, suivie de l'olanzapine, puis de la quétiapine et la rispéridone (tableau I). Les prises de poids paraissent plus modestes avec l'amisulpride, l'aripiprazole et la ziprasidone [7, 8, 26, 27]. Plusieurs mécanismes peuvent être avancés pour expliquer ce gain pondéral. Une augmentation des apports énergétiques joue certainement un rôle, car nombre de patients rapportent une augmentation de l'appétit sous neuroleptiques. Les mécanismes sous-jacents sont encore mal connus, mais résultent sans doute de l'action de ces médicaments sur divers neurotransmetteurs, neuromodulateurs, ou hormones impliqués dans la régulation complexe de l'appétit. Une diminution des dépenses énergétiques peut également intervenir, notamment lorsque les neuroleptiques calment des états maniaques et exercent un effet sédatif marqué.

Tableau I : Anomalies métaboliques associées au traitement par antipsychotiques atypiques [adapté du rapport de la Conférence de consensus américaine, réf. 7].

Médicament	Gain de poids	Diabète sucré	Dyslipidémie
Clozapine	+++	+	+
Olanzapine	+++	+	+
Rispéridone	++	V	V
Quétiapine	++	V	V
Aripiprazole (*)	+/-	-	-
Ziprasidone (*)	+/-	-	-
Amisulpride (**)	+/-	-	-

+ = risque accru - = pas d'effet délétère V = données variables dans la littérature
 (*) sous réserve d'un nombre limité de données à long terme.
 (**) non mentionné dans la Conférence de consensus, car non commercialisé aux États-Unis [Données selon la réf. 5].

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3275295>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3275295>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)