

La prise en charge des perturbations métaboliques causées par les antipsychotiques atypiques : un défi de taille!

Benoît Rouleau, Julie Méthot

L'introduction des antipsychotiques atypiques (c.-à-d. de deuxième génération) dans l'arène clinique nous a permis d'optimiser le traitement de plusieurs affections psychiatriques, dont la schizophrénie, la maladie affective bipolaire, la dépression majeure unipolaire et le trouble d'anxiété généralisée¹. Comparativement aux antipsychotiques « typiques » (c.-à-d. de première génération), les « atypiques » entraînent moins de troubles moteurs, de dysphorie, d'altérations des fonctions cognitives et d'épisodes d'hyperprolactinémie. En revanche, des troubles métaboliques accompagnent parfois leur utilisation. Quelles sont ces perturbations métaboliques et quelles sont leurs implications cliniques?

Avez-vous lu le cas décrit par Winterfeld et collaborateurs publié en 2009 dans *Pharmactuel*? On y rapporte le cas d'un jeune homme de 17 ans atteint de schizophrénie et ayant été traité avec un antipsychotique atypique, l'olanzapine. Huit mois après avoir commencé le traitement à l'aide de cette molécule, il présentait des effets indésirables métaboliques : un gain de poids de 27 kg, une hypertriglycéridémie (4,39 mmol/L comparativement à 1,18 mmol/L au jour 0), une hypercholestérolémie (5,32 mmol/L comparativement à 3,74 mmol/L au jour 0) et un taux abaissé des lipoprotéines de haute densité ou HDL (0,85 mmol/L comparativement à 1,05 mmol/L au jour 0). Une détérioration que l'on peut qualifier de dramatique! Outre la qualité de vie et l'estime de soi qui peuvent être touchées, une augmentation préoccupante du risque cardiovasculaire à long terme est associée aux détériorations métaboliques.

Les troubles métaboliques associés aux antipsychotiques atypiques s'accompagnent-ils toujours d'un gain de poids? Le risque de développer de telles modifications est-il le même pour tous les agents? Quelle est la prise en charge à prôner pour ce type de patients? Vous trouverez les réponses à ces questions dans l'article de Flammand-Villeneuve publié dans le présent numéro de *Pharmactuel* intitulé : « Les perturbations métaboliques liées à la prise d'antipsychotiques de seconde génération : revue de littérature et prise en charge »³. On y apprend, notamment, que plus de 50 % des patients recevant une de ces molécules présentent un gain de poids, lequel est causé par un blocage des récepteurs histaminergiques H₁ et sérotoninergiques 5-HT_{2C}. Certains facteurs humoraux, telle la leptine, seraient aussi impliqués.

On a également décrit des cas de résistance à l'insuline, de diabète de type 2 et de dyslipidémie avec cette classe de psychotropes. Fait intéressant, certains individus développent des perturbations du métabolisme glucidique et lipidique en l'absence de gain pondéral. Chez certains patients, la première manifestation d'un bouleversement métabolique sera l'apparition d'une acidocétose! Il existerait une relation directe entre la prise de poids et l'amélioration clinique. On pourrait ainsi s'attendre à ce que les sujets ne présentant aucun gain pondéral sous olanzapine ou clozapine, par exemple, soient plus exposés au risque de ne pas obtenir d'effet thérapeutique satisfaisant. Des informations pratiques, entre autres sur les effets métaboliques des antipsychotiques et leur affinité pour divers récepteurs, sont présentées aux tableaux I et II de l'article de Flammand-Villeneuve³.

Les lignes directrices canadiennes pour le diagnostic ainsi que le traitement de la dyslipidémie, publiées en 2009, proposent d'effectuer une mesure du profil lipidique chez des sujets considérés « à risque »⁴. Sans égard à l'âge, un individu qui est notamment diabétique, hypertendu ou obèse doit être pris en considération. Les patients traités par thérapie antirétrovirale hautement active sont également inclus parmi ceux-là. Il est reconnu que l'exposition accrue aux inhibiteurs de protéase induit des changements défavorables au profil lipidique et serait associée à un risque accru d'infarctus du myocarde. Les patients recevant un antipsychotique atypique devraient également, selon nous, être considérés comme un « groupe à risque ».

Certains sujets présentent déjà un ou plusieurs troubles métaboliques avant même l'instauration d'un antipsychotique atypique. Le contrôle des symptômes psychiatriques ne doit pas se faire au détriment d'autres problèmes de santé. À titre d'exemple, les bienfaits découlant des propriétés « anti-suicide » de la clozapine pourraient être tout simplement anéantis par des décès attribuables à des prises de poids significatives chez des patients ayant recours à ce médicament⁵.

Une surveillance clinique et biologique régulière (poids, tension artérielle, glycémie à jeun et bilan lipidique) des patients sous antipsychotiques est primordiale et permet non seulement de dépister les perturbations métaboliques mais aussi de les prendre en charge adéquatement³. Ce monitoring doit être entrepris peu importe l'indication pour laquelle notre patient s'est vu prescrire un antipsychotique (dépression unipolaire, schizophrénie, etc.). Le même suivi devra être entamé avec TOUS les antipsychotiques atypiques, quel que soit le risque relatif de troubles métaboliques. Le tableau IV de l'article de Flammand-Villeneuve présente le calendrier de suivi « minimal »; plusieurs cliniciens suggèrent un suivi beaucoup plus serré. La thérapie antipsychotique est habituellement un traitement chronique, rehaussant l'importance de la détection de ces effets et de leur prise en charge. Ce n'est pas la totalité des patients qui présenteront de tels troubles mais, le cas échéant, le clinicien doit agir promptement. On pourrait penser que l'espérance de vie plus courte des sujets atteints de schizophrénie par rapport à la population générale soit, entre autres, secondaire à la prise d'antipsychotiques. Or la littérature scientifique laisse entendre que les taux de mortalité sont plus faibles chez les patients recevant des antipsychotiques par opposition à ceux n'en recevant pas⁶.

Les antipsychotiques ne sont pas les seuls psychotropes ayant la propension à provoquer des gains de poids : le lithium, l'acide valproïque, la gabapentine, la mirtazapine et la prégabaline peuvent également causer cette manifestation clinique.

Benoît Rouleau, B.Pharm., M.Sc. est pharmacien à l'Hôpital général juif - Sir Mortimer B. Davis et président du regroupement des pharmaciens ayant un intérêt en psychiatrie de l'A.P.E.S.

Julie Méthot, B.Pharm., Ph.D. est pharmacienne à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec

Les troubles métaboliques associés aux antipsychotiques atypiques et leur prise en charge demeurent un défi de taille auquel les pharmaciens que nous sommes doivent s'attaquer! N'oublions pas que les personnes atteintes de schizophrénie ou de maladie affective bipolaire sont plus exposées au risque de développer des perturbations métaboliques avant même de recevoir un antipsychotique. Il faut donc être d'autant plus vigilant avec ces populations. Après tout, dès le 19^e siècle, et bien avant l'arrivée des antipsychotiques, un certain Sir Henry Carr Maudsley rapportait que « *diabetes is a disease which often shows itself in families in which insanity prevails* »⁷.

LETTRE AU RÉDACTEUR

Comment ne pas écrire?

Sonia Prot-Labarthe

Je ne peux que recommander à tous la lecture de la chronique « Votre expérience avec » de Méthot et Therrien publiée dans le dernier numéro de 2009 de *Pharmactuel*¹. Vous trouverez toutes les clés et motivations pour finir par vous poser la question : « Mais comment puis-je continuer à travailler sans publier? ».

Notre situation en France est l'inverse de la situation québécoise : le nombre de postes de pharmaciens est moindre, le système d'études différent, nos activités cliniques sont restreintes et notre expertise diverse (stérilisation centrale, dispositifs médicaux, pharmacotechnie)^{2,3}. Les étudiants en pharmacie réalisent au cours de leur internat différents projets qui mènent à des publications écrites (affiche, manuscrit) ou orales (communication orale lors de congrès). Cela représente pour eux une motivation supplémentaire, une reconnaissance au sein du service et leur est utile par la suite. Pour avoir un poste stable à l'hôpital, nous devons passer un concours et sommes jugés sur nos « titres et travaux ». Le fait de ne pas avoir publié durant nos études et nos premières années d'expérience peut être tout à fait préjudiciable pour la poursuite de notre carrière. Les grilles de cotation pour le concours ainsi que les règles qui régissent l'embauche annoncent clairement que la publication est indispensable à notre pratique. Le projet SIGAPS (Système d'Interrogation, de Gestion et d'Analyse des Publications Scientifiques) a pour objectif d'aider les établissements de santé à recenser les publications de leurs employés sur Medline⁴. Chaque nouvel employé apporte à l'établissement qui vient de l'embaucher le bénéfice de ses publications. Le SIGAPS participe à la décision de financement des missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation de l'établissement.

Vous qui travaillez dans les services cliniques, qui avez une expertise liée à une spécialité médicale, qui intervenez activement dans la prise en charge des patients, vous avez plus que matière à publication : cas rapporté d'effet indésirable ou de succès thérapeutique, mise en place d'étude clinique, revue de la littérature scientifique, revue d'utilisation de médicament, tout peut vous amener à publier. N'écoutez pas ceux qui disent que c'est un travail égoïste ou destiné à flatter votre ego : vous avez une expérience à partager, et d'autres en bénéficieront⁵. Si, en quelques clics, d'autres professionnels de la santé peu-

Références

1. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology. 3^e éd. Cambridge: Cambridge University Press;2008. 1132 p.
2. Winterfeld U, Bussièrès JF, Boivin J, Garel P. Effets indésirables métaboliques en pédopsychiatrie. *Pharmactuel* 2009;42:126-30.
3. Flamand-Villeneuve J. Les perturbations métaboliques liées à la prise d'antipsychotiques de seconde génération : revue de littérature et prise en charge. *Pharmactuel* 2010;43:91-101.
4. Genest J, McPherson R, Frohlich J, Anderson T, Campbell N, Carpentier A et coll. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult – 2009 recommendations. *Can J Cardiol* 2009;25:567-79.
5. Fontaine KR, Heo M, Harrigan EP, Shear CL, Lakshminarayanan M, Casey DE et coll. Estimating the consequences of anti-psychotic induced weight gain on health and mortality rate. *Psychiatric Res* 2001;101:277-88.
6. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A et coll. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009;374:620-7.
7. Maudsley H. The pathology of mind. 3^e éd. New York: Appleton;1899. 1130 p.

vent bénéficier de votre expérience, votre travail aura été deux fois plus utile. N'écoutez pas non plus ceux qui parlent de masochisme : le temps employé à réaliser une publication n'est pas un obstacle insurmontable s'il s'intègre dans votre pratique. Certes, il n'est pas facile de s'exposer ou de se sentir jugé lors de la soumission ou de la lecture de votre manuscrit (vous devez préciser dans toute discussion bien construite quelles sont les limites de votre étude, comment celle-ci se situe dans la littérature scientifique, comparer votre production à d'autres manuscrits), mais c'est une démarche de qualité. La réalisation d'une revue de la littérature médicale approfondie assoira vos connaissances et vous servira par la suite.

Réaliser concrètement vos projets, communiquer au sein de votre propre équipe médicale, réaliser des collaborations avec d'autres professionnels : il ne s'agit ici que de motivation supplémentaire pour votre pratique quotidienne. Boileau disait : « Ce que l'on conçoit bien s'énonce clairement, / Et les mots pour le dire arrivent aisément. » Alors à vos claviers!

Pour toute correspondance :

Sonia Prot-Labarthe
Service de Pharmacie
AP-HP, Hôpital Robert Debré
48, Boulevard Sérurier, 75019 Paris, France
Téléphone : 33 (0)1 40 03 57 41
Télécopieur : 33 (0)1 40 03 24 81
Courriel : sonia.prot-labarthe@rdb.aphp.fr

Références

1. Méthot J, Therrien R. Rédaction d'un article : trucs et astuces. *Pharmactuel* 2009;42:254-61.
2. Bourdon O, Ekeland C, Brion F. Pharmacy education in France. *Am J Pharm Educ* 2008;72:132.
3. Prot-Labarthe S, Bussièrès JF, Brion F, Bourdon O. Comparison of hospital pharmacy practice in France and Canada: can different practice perspectives complement each other? *Pharm World Sci* 2007;29:526-33.
4. Centre hospitalier régional universitaire de Lille. Système d'Interrogation, de Gestion et d'Analyse des Publications Scientifiques (SIGAPS). [en ligne] <http://www.sigaps.fr> (site visité le 23 janvier 2010).
5. Bussièrès JF, Lebel D. Le bonheur de publier. *Pharmactuel* 2004;37:122-3.

Sonia Prot-Labarthe, Pharm.D., Ph.D., est pharmacienne assistante spécialiste à l'Hôpital Robert Debré, Paris