

Les médicaments qui font engraisser ou les médicaments au banc des accusés...

par Marie-France Langlois

Vous voyez Monsieur X, 33 ans, à l'urgence à la suite d'une décompensation psychotique. Depuis quelques mois, après plusieurs ajustements thérapeutiques, vous aviez enfin réussi à maîtriser sa schizophrénie à l'aide de la clozapine. Puis il y a trois semaines, il a cessé de prendre ce médicament, car il avait gagné plus de 8 kg au cours des six derniers mois et voulait éviter à tout prix d'en prendre plus. Que faire ?

LE PROBLÈME de Monsieur X illustre bien l'importance de reconnaître et de s'attaquer à la problématique du gain pondéral causé par les médicaments. Malheureusement, cet effet secondaire, qui peut être en cause dans une proportion importante des cas d'obésité, est parfois mal connu et entraîne souvent l'arrêt de traitements pharmacologiques par ailleurs très efficaces. Bien plus qu'un phénomène esthétique influençant l'estime de soi, l'obésité est maintenant reconnue comme une maladie amenant des complications médicales graves. Les objectifs du présent article seront donc de :

- repérer les médicaments pouvant favoriser un gain de poids chez le patient ;
- établir des mesures pour prévenir le gain pondéral attribuable à la prise d'un médicament.

Médicaments favorisant un gain pondéral

La régulation du poids corporel est un phénomène extrêmement complexe qui met en jeu l'équilibre entre l'ap-

La D^{re} Marie-France Langlois, endocrinologue, est professeure agrégée de médecine, de biochimie et de physiologie au Département de médecine de l'Université de Sherbrooke, et exerce au Service d'endocrinologie du Centre hospitalier de cette université.

port et la dépense énergétique ainsi que des phénomènes assurant la répartition de la composition corporelle. La plupart du temps, les causes de l'obésité sont multifactorielles et sont associées à un grand nombre de voies biochimiques, diététiques et comportementales, en plus de facteurs génétiques. Plusieurs systèmes neuro-endocriniens participent à la régulation de l'appétit, force ultime de survie, qui influe de manière importante sur la masse corporelle. Parmi eux, le système alpha-adrénergique qui stimule l'appétit, ainsi que les voies bêta-adrénergique, histaminergique, sérotoninergique et dopaminergique qui jouent un rôle dans la perception de satiété³. Une multitude de médicaments ont un effet sur l'un ou l'autre de ces systèmes. Utilisés pendant une longue période, ils peuvent favoriser un gain de poids entraînant une surcharge pondérale, voire l'obésité (voir le *tableau*).

Hormones

La ménopause s'accompagne fréquemment d'un gain pondéral qui n'est pas aggravé par un traitement hormonal de substitution. Au contraire, la redistribution des graisses sous l'effet des androgènes semble être réduite au minimum par le remplacement des œstrogènes⁴. Bien que les contraceptifs oraux aient été classiquement asso-

Il est important de reconnaître et de s'attaquer à la problématique du gain pondéral causé par les médicaments. Malheureusement, cet effet secondaire, qui peut être en cause dans une proportion importante des cas d'obésité, est parfois mal connu et entraîne souvent l'arrêt de traitements pharmacologiques par ailleurs très efficaces.

T A B L E A U

Les médicaments qui favorisent un gain pondéral

Classe/médicaments	Effet	Mécanisme
Hormones		
● Œstrogènes	+	rétenion hydrique et ↑ de l'appétit
● Androgènes	+	↑ de l'appétit et ↑ de la masse musculaire
● Corticostéroïdes	De + à +++	↑ de l'appétit et changement de la composition corporelle
Antihyperglycémiants		
● Insuline	De + à ++	↑ de l'appétit et hypoglycémie
● Sulfamides hypoglycémiants	De + à ++	↑ de l'appétit et hypoglycémie
● Thiazolidinediones	De + à ++	lipogenèse sous-cutanée, rétenion hydrique
Psychotropes		
● Antipsychotiques		
○ Phénothiazines	+	↑ de l'appétit et polydipsie
○ Antipsychotiques de 2 ^e génération	De + à +++	↑ de l'appétit, ↑ consommation de glucides
● Antidépresseurs		
○ Antidépresseurs tricycliques	De + à +++	↑ de l'appétit et polydipsie
○ IMAO	+	↑ de l'appétit
● Stabilisateurs de l'humeur		
○ Lithium	+++	↑ de l'appétit, polydipsie et hypothyroïdie
○ Acide valproïque	+++	↑ de l'appétit
○ Carbamazépine	++	↑ de l'appétit
Divers		
● Antihistaminiques	+	↑ de l'appétit
● Mégestrol	++	↑ de l'appétit
● Bêtabloquants	+	↓ du métabolisme basal

ciés à un gain de poids, les nouvelles formulations à faible dose d'œstrogènes ne provoquent pas d'augmentation significative. Le remplacement androgénique dans le traitement de l'hypogonadisme s'accompagne d'un accroissement pondéral attribuable à une augmentation de la masse maigre (musculaire), ce qui est favorable. Quant

aux corticostéroïdes, leur utilisation prolongée s'accompagne d'un syndrome de Cushing iatrogénique qui se manifeste, entre autres, par un gain pondéral à répartition centripète. Cet effet est lié à la dose et peut aussi se produire avec les corticostéroïdes topiques et en aérosol-doseur.

Antihyperglycémiant

L'insuline et les sulfamides hypoglycémiantes sont associés, d'une part, à une prise de poids dont il faut tenir compte au moment de choisir un traitement contre le diabète. L'utilisation de la metformine (Glucophage®) est alors souvent le traitement initial du patient atteint de diabète de type 2. D'autre part, un gain pondéral modéré peut être également observé à la suite de l'utilisation d'un antidiabétique de la famille des thiazolidinediones (pioglitazone, rosiglitazone [Avandia®]). Ce gain est attribuable à une rétention hydrosodique ainsi qu'à une augmentation de la graisse abdominale sous-cutanée qui n'aurait pas autant d'effets métaboliques nuisibles. On observe d'ailleurs une diminution importante de l'insulinorésistance pendant l'utilisation de cette classe de médicaments⁵.

Psychotropes

Bien que ces médicaments soient pour la plupart utilisés depuis de nombreuses années, leur effet sur la prise de poids n'est une préoccupation que depuis peu. Les données épidémiologiques récentes relatives à l'augmentation de la prévalence de l'embonpoint et de l'obésité chez les patients atteints de la maladie affective bipolaire ou de désordres psychotiques sont inquiétantes³. De plus, l'excès de poids entraîne des problèmes cardiovasculaires, du diabète, des dyslipidémies et des néoplasies.

Antipsychotiques. Le traitement par des antipsychotiques est très souvent associé à un gain de poids, surtout depuis l'arrivée des médicaments de deuxième génération^{3,6}. Par contre, tous les antipsychotiques n'ont pas les mêmes effets sur la prise pondérale. Les molécules les plus susceptibles de provoquer une prise de poids sont la clozapine (Clozaril®), l'olanzapine (Zyprexa®) et, à un moindre niveau, la quétiapine (Seroquel®)⁶. La rispéridone (Risperdal®) cause, en général, un gain pondéral moindre, alors que la ziprasidone (non encore commercialisée au Canada) semblerait n'avoir aucun effet sur le poids^{3,6}.

Le phénomène de la prise de poids attribuable à l'utilisation de la clozapine et de l'olanzapine est mieux do-

documenté. En effet, ces deux médicaments entraînent un gain pondéral moyen variant de 3,5 kg à 6 kg au cours de la première année, mais qui peut être beaucoup plus important chez certains patients^{3,6}. Une étude de cohortes portant sur la clozapine a montré que le gain pondéral se poursuivait jusqu'à la 4^e année de traitement, pour un gain moyen de 11,6 kg, la prise de poids variant d'une personne à l'autre⁷. De plus, ces molécules ont été associées au diabète de type 2 et à l'acidocétose diabétique, surtout chez les jeunes patients, sans association franche avec la prise de poids^{7,8}. Ces données semblent donc indiquer qu'en plus de l'effet de résistance à l'insuline dû au gain pondéral, ces médicaments pourraient avoir un effet direct sur la sécrétion d'insuline.

Antidépresseurs. Les antidépresseurs tricycliques sont associés à un gain de poids lié à la dose et à la durée du traitement. Le plus puissant à ce niveau semble être l'amitriptyline³. Un gain pondéral de léger à modéré est également observé avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO). Les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (fluoxétine [Prozac®], paroxétine [Paxil®]) causent souvent une perte de poids initiale, mais des gains à long terme ont été signalés. La majorité des nouveaux antidépresseurs ne semblent pas associés à un accroissement pondéral³.

Stabilisateurs de l'humeur. Un grand nombre d'études démontrent clairement la prise pondérale attribuable au traitement à base de lithium. Environ la moitié des patients traités, surtout les femmes, gagneront environ 5 kg lors de la première année; leur poids se stabilisera habituellement au bout de deux ans. L'hypothyroïdie provoquée par le lithium, si elle n'est pas traitée, peut également contribuer au gain de poids. L'acide valproïque (Depakene®) et la carbamazépine (Tegretol®), des anti-épileptiques également utilisés comme stabilisateurs de l'humeur, entraînent aussi un accroissement pondéral substantiel chez de 40 % à 60 % des patients³. D'autres molécules, comme la lamotrigine (Lamictal®) et le topiramate (Topamax®) n'ont pas cet effet secondaire. Ce dernier est même à l'étude pour ses propriétés amaigrissantes⁹.

Le traitement par des antipsychotiques est très souvent associé à un gain de poids, surtout depuis l'arrivée des médicaments de deuxième génération. Par contre, tous les antipsychotiques n'ont pas les mêmes effets sur la prise pondérale.

Approche préventive et thérapeutique du gain pondéral lié aux médicaments

Le gain pondéral lié à la prise de médicaments a des conséquences importantes sur la santé de même que sur l'observance thérapeutique. En effet, parmi les différents effets secondaires dont nous venons de discuter, le gain de poids est souvent celui qui touche le plus les patients et qui peut les amener à diminuer ou encore à cesser la prise du médicament, comme dans le cas de Monsieur X.

Afin de prévenir ces situations, la première étape est évidemment d'être au courant de la possibilité de gain pondéral et d'en discuter clairement avec le patient. Il faut l'informer des avantages d'une saine alimentation et de la pratique régulière d'activités physiques. Il faut particulièrement recommander aux patients prenant des médicaments psychotropes (qui ont une activité anticholinergique et qui peuvent entraîner une sécheresse buccale) de consommer des boissons hypocaloriques, comme l'eau, plutôt qu'à teneur élevée en calories, comme les boissons gazeuses et les jus de fruits.

La deuxième étape consiste à peser le patient avant le début du traitement et périodiquement par la suite. La prise pondérale est très variable d'une personne à l'autre. Malheureusement, aucun outil prédictif du gain pondéral n'est actuellement disponible, bien que plusieurs recherches soient en cours en ce sens. Si un gain pondéral supérieur à 2 kg est noté, on devrait réévaluer le traitement actuel et soupeser les risques et les avantages d'un changement. Il faut également mesurer le tour de taille afin d'évaluer la répartition de la masse grasseuse, puisqu'une intervention est d'autant plus indiquée en présence d'obésité abdominale (≥ 102 cm chez l'homme et ≥ 88 cm chez la femme). Parallèlement, les autres paramètres métaboliques, comme le bilan lipidique et la glycémie à jeun, devraient être évalués au départ et suivis en cours de traitement, afin de repérer et de traiter les anomalies métaboliques, au besoin.

Si un gain de poids est noté malgré l'adoption de mesures préventives et qu'il est impossible de remplacer le traitement médicamenteux, il faut alors renforcer les mesures non pharmacologiques. Une thérapie comportementale (techniques d'auto-évaluation et de renforcement, journal de bord, etc.) est habituellement un ajout intéressant, mais parfois difficile à mettre en pratique chez certaines personnes. Les médicaments pour traiter l'obésité n'ont pas été étudiés spécifiquement dans le contexte de l'obésité causée par les médicaments. Si on opte pour leur utilisation, on doit s'attarder aux contre-indications et aux effets secondaires possibles. Par exemple, il n'est pas recommandé d'administrer de la sibutramine (Meridia®) en même temps que des psychotropes. Par ailleurs, l'efficacité et les effets secondaires de l'orlistat (Xenical®) pourraient être modifiés en présence d'une augmentation de l'appétit produite par un médicament, particulièrement s'il y a augmentation de l'apport en gras. ☞

Date de réception : 3 novembre 2003

Date d'acceptation : 22 novembre 2003

Mots clés : obésité, gain pondéral, médicaments, antihyperglycémiant, psychotropes

Bibliographie

1. Fernstrom MH. Drugs that cause weight gain. *Obes Res* 1995 ; 3 (suppl 4) : 435-9.
2. Bray GA. Etiology and natural history of obesity. *UpToDate* (en ligne) 11 avril 2003. Disponible au www.uptodate.com
3. 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 : 193-220.
4. Simkin-Silverman LR, Wing RR. Weight gain during menopause. Is it inevitable or can it be prevented? *Postgrad Med* 2000 ; 108 : 47-50.
5. Miller JL. Insulin resistance syndrome. Description, pathogenesis, and management. *Postgrad Med* 2003 mai ; Spec n° : 27-34.
6. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC et coll. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999 ; 156 : 1686-96.

La prise pondérale est très variable d'une personne à l'autre. Aucun outil prédictif du gain pondéral n'est actuellement disponible, bien que plusieurs recherches soient en cours en ce sens. Si un gain pondéral supérieur à 2 kg est noté, on devrait réévaluer le traitement actuel et soupeser les risques et les avantages d'un changement.

S U M M A R Y

Drug-induced weight gain. Body weight regulation is very complex and results from the balance between energy intake and expenditure, in addition to phenomena regulating body composition. Obesity is now recognized as a chronic disease and a number of drugs have been identified to alter energy balance and promote weight gain, which can lead to medical complications. It is very important to recognize and tackle the problem of drug-induced weight gain that can be the origin of a significant number of obesity cases. Unfortunately, this adverse effect is not always acknowledged, even if it can severely interfere with therapeutic compliance or lead to the cessation of an otherwise effective drug. Many classes of medications have been recognized to produce weight gain, like hormones, antihyperglycemic and psychotrope agents. In particular, certain antipsychotics, antidepressants, and mood stabilizers are increasingly recognized as promoting a clinically significant weight gain. There is a wide inter-individual variation in that regard and some drugs are more potent than others. When these drugs are used, a preventive approach should be utilized and advice on weight control should be given routinely. Anthropometric and metabolic parameters should be measured before treatment initiation and followed. If weight gain is observed, the possibility of substitution or dose reduction of the causal agent must be considered. If this is impossible, behavioral and pharmacological approaches can be considered.

Key words: obesity, weight gain, medication, antihyperglycemic agents, psychotropic drugs.

7. Henderson DC, Cagliero E, Gray C, Nasrallah RA, Hayden DL, Schoenfeld DA et coll. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 2000 ; 157 : 975-81.
8. Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002 ; 159 : 561-6.
9. Bray GA, Hollander P, Klein S, Kushner R, Levy B, Fitchet M et coll. A 6-month randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial of topiramate for weight loss in obesity. *Obes Res* 2003 ; 11 : 722-33.

*Pour vous guider
vers les ressources appropriées.*



S A N S F R A I S
1 8 0 0 2 6 5 - 2 6 2 6

S A N S F R A I S
Montréal et les environs
5 2 7 - 2 6 2 6

Nous sommes là pour vous aider...

14^e congrès annuel du Réseau de soins palliatifs du Québec

31 mars, 1^{er} et 2 avril 2004
Hôtel Hilton Montréal Bonaventure

À l'unison Paradoxe et complexité

Nombreuses activités proposées :

- Souper-conférence pré-congrès
- Conférenciers de renom
- Plénière, panels
- Table ronde, séances au choix
- Journée des bénévoles
- Salon des exposants
et session d'affichage
- Cocktail de bienvenue
- Banquet
- Crédits de formation accordés

**Nous vous attendons nombreux.
Bienvenue à tous !**

Pour tout renseignement
ou pour obtenir le programme :

Téléphone : (450) 652-0918

Télécopieur : (450) 929-1472

Courriel : jocbr@videotron.ca



