

Prise de poids pharmaco-induite par les psychotropes et sa prise en charge : revue des données de la littérature

O. RUETSCH⁽¹⁾, A. VIALA⁽¹⁾, H. BARDOU⁽¹⁾, P. MARTIN⁽¹⁾, M.N. VACHERON⁽¹⁾

Résumé. La prise de poids lors d'un traitement psychotrope chez les patients souffrant de troubles psychiatriques est connue depuis la découverte des premiers psychotropes, mais elle semble s'intensifier depuis quelques années. Elle est calculée à l'aide de l'indice de masse corporelle (IMC) et peut aller de la surcharge pondérale à l'obésité. C'est un facteur de risque important et elle expose à de nombreuses complications tant somatiques (hypertension artérielle, insuffisance coronarienne, accident vasculaire cérébral, intolérance au glucose, diabète non insulino-dépendant, dyslipidémie, troubles respiratoires, ostéoarticulaires ou néoplasiques) que psychologiques et sociales (sentiment de démoralisation et de mise à l'écart). Ces conséquences parfois sévères entraînent un risque d'interruption du traitement et de rechute de la pathologie traitée, et peuvent parfois engager le pronostic vital. L'article fait le point des études menées depuis quelques années au point de vue de l'épidémiologie, mais aussi du mécanisme d'action et des possibilités de prise en charge des patients souffrant de prise de poids sous antidépresseurs, thymorégulateurs ou antipsychotiques. Des données générales, mais aussi spécifiques à chacune des 3 classes médicamenteuses sont ici résumées et rapportées aux données de la littérature. Si les notions épidémiologiques sont mieux connues, les mécanismes étiologiques restent délicats à élucider (rôle du contrôle nerveux central, métabolisme du glucose, pharmacogénétique). Il faut souligner aussi leur association pour ces patients à la difficulté d'équilibrer leur alimentation, au manque d'exercice physique et aux associations médicamenteuses. La prise en charge comporte des mesures associant la surveillance régulière et précoce du poids et de ses variations, un bilan biologique à intervalle régulier, des conseils hygiéno-diététiques pouvant associer un régime prudent à une activité physique régulière, mais aussi une prise en charge psychothérapeutique individuelle et dans le cadre de groupes de patients. L'instauration la plus précoce possible de ces mesures, associée à l'information donnée aux patients le plus tôt possible par rapport à la prescription sont essentielles pour limiter cette prise de poids et

les risques qu'elle génère, de mauvaise compliance ou d'interruption du traitement avec risque de rechute, voire d'accident majeur.

Mots clés : Épidémiologie ; Prise en charge ; Prise de poids ; Psychotropes.

Psychotropic drugs induced weight gain : a review of the literature concerning epidemiological data, mechanisms and management

Summary. Weight gain is associated with the use of many psychotropic medications, including antidepressants, mood stabilizers, antipsychotic drugs, and may have serious long term consequences : it can increase health risks, specifically from overweight (BMI = 25-29,9 kg/m²) to obesity (BMI ≥ 30 kg/m²), according to Body Mass Index (BMI), and the morbidity associated therewith in a substantial part of patients (hypertension, coronary heart disease, ischemic stroke, impaired glucose tolerance, diabetes mellitus, dyslipidemia, respiratory problems, osteoarthritis, cancer) ; according to patients, psychosocial consequences such as a sense of demoralization, physical discomfort and being the target of substantial social stigma are so intolerable that they may discontinue the treatment even if it is effective. The paper reviews actual epidemiological data concerning drug induced weight gain and associated health problems in psychiatric patients : there is a high risk of overweight, obesity, impaired glucose tolerance, diabetes mellitus, premature death, in patients with schizophrenia or bipolar disorder ; and the effects of specific drugs on body weight : Tricyclic Antidepressants (TCA) induced weight gain correlated positively with dosage and duration of treatment, more pronounced with amitriptyline ; Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI) decrease transiently bodyweight during the first few weeks of treatment and may then increase bodyweight ; weight gain appears to be most prominent with some mood stabilizers (lithium, valproate) ; atypical antipsychotics tend to cause

(1) Centre Hospitalier Sainte-Anne, Secteur 13, 1, rue Cabanis, 75014 Paris.

Travail reçu le 24 juin 2004 et accepté le 24 septembre 2004.

Tirés à part : M.N. Vacheron (à l'adresse ci-dessus).

more weight gain than conventional ones and weight gain, diabetes, dyslipidemia, seem to be most severe with clozapine and olanzapine. Concerning the underlying mechanisms of drug induced weight gain, medications might interfere with central nervous functions regulating energy balance; patients report about : increase of appetite for sweet and fatty foods or « food craving » (antidepressants, mood stabilizers, antipsychotic drugs) and weight gain despite reduced appetite which can be explained by an altered resting metabolic rate (TCA, SSRI, Monoaminoxidase Inhibitors MAO I). According to current concepts, appetite and feeding are regulated by a complex of neurotransmitters, neuromodulators, cytokines and hormones interacting with the hypothalamus, including the leptin and the tumor necrosis factor system. The pharmacologic mechanisms underlying weight gain are presently poorly understood : maybe the different activities at some receptor systems may induce it, but also genetic predisposition. Understanding of the metabolic consequences of psychotropic drugs (weight gain, diabetes, dyslipidemia) is essential : the insulin-like effect of lithium is known ; treatment with antipsychotic medications increases the risk of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. Several management options of weight gain are available from choosing or switching to another drug, dietary advices, increasing physical activities, behavioural treatment, but the best approach seems to attempt to prevent the weight gain : patients beginning maintenance therapy should be informed of that risk, and nutritional assessment and counselling should be a routine part of treatment management, associated with monitoring of weight, BMI, blood pressure, biological parameters (baseline and three months monitoring of fasting glucose level, fasting cholesterol and triglyceride levels, glycosylated haemoglobin). Psychiatrists must pay attention to concomitant medications and individual factors underlying overweight and obesity. Weight gain has been described since the discovery and the use of the first psychotropic drugs, but seems to intensify with especially some of the second generation antipsychotic medications ; understanding of the side effects of psychotropic drugs, including their metabolic consequences (weight gain, diabetes, dyslipidemia) is essential for the psychiatrists to avoid on the one hand a risk of lack of compliance, a discontinuation of the pharmacological medication and also a risk of relapse and rehospitalization, and on the other hand to avoid acute life threatening events (diabetic ketoacidosis and non ketotic hyperosmolar coma, long term risk complications of diabetes and overweight).

Key words : Epidemiology ; Management ; Psychotropic medication ; Weight gain.

INTRODUCTION

Le 3 novembre 2003, le ministre de la Santé, de la Famille et des Personnes handicapées, dans le cadre du programme national nutrition santé qui a notamment pour objectif de réduire la prévalence et de prévenir l'obésité, a adressé un *disque de mesure de l'indice de masse corporelle* (IMC, rapport poids en kg de la taille en m²) aux médecins français (57).

La *surcharge pondérale* est définie par un IMC = 25-29,9 kg/m² et l'*obésité* par un IMC ≥ 30 kg/m² (34, 57).

L'obésité est une maladie fréquente des pays industrialisés (7 à 10 % des adultes en France) (2). Actuellement la prévalence de la surcharge pondérale et de l'obésité augmente et expose au risque de *nombreuses complications*, en particulier cardio-vasculaires (insuffisance coronarienne, hypertension artérielle – HTA, insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral – AVC – par thrombose artérielle, insuffisance veineuse), métaboliques (insulinorésistance et hyperinsulinisme, intolérance au glucose, diabète non insulinodépendant – DNID, dyslipidémie et en particulier hypertriglycéridémie, syndrome métabolique*), respiratoires, ostéoarticulaires, néoplasiques (sein, endomètre, côlon), isolement psychologique et social. L'étiologie de la surcharge pondérale et de l'obésité est multifactorielle : notamment génétique, physiologique, environnementale, psychologique et socioéconomique (22, 34, 74).

Une prise de poids peut survenir pour des raisons diverses, parfois associées, liées à la difficulté d'équilibrer son alimentation, au manque d'exercice physique, à l'utilisation de certains médicaments.

Depuis les années 1950 et la découverte des premiers psychotropes, la prise de poids constitue un effet secondaire fréquent des traitements instaurés chez les patients présentant des troubles psychiatriques, avec risque d'arrêt du médicament en cause (10, 11, 69) et éventuelle rechute de la pathologie traitée.

Les psychotropes potentiellement à l'origine d'une prise de poids appartiennent aux 3 principales classes thérapeutiques prescrites : les antipsychotiques, les thymorégulateurs et les antidépresseurs.

Les patients considèrent la prise de poids comme un effet latéral invalidant de leur traitement (17, 32).

C'est récemment que la recherche en psychiatrie s'est intéressée aux effets des psychotropes sur l'appétit et la régulation du poids, probablement parce que depuis une dizaine d'années, on reconnaît l'impact négatif de l'obésité sur le bien-être, la santé, la survie (74).

C'est dans ce contexte qu'il nous est apparu nécessaire d'effectuer une étude des données actuelles de la littérature, portant sur l'épidémiologie, les mécanismes d'action et les moyens mis en œuvre pour remédier à la prise de poids pharmaco-induite par les psychotropes.

* Le syndrome métabolique est défini par l'association de 2 ou plus des critères suivants chez un patient présentant un DNID ou une intolérance au glucose, ou une résistance à l'insuline : HTA > 160/90 mm Hg, hypertriglycéridémie ou réduction du HDL cholestérol, obésité et/ou rapport taille/hanche > 0,9 chez l'homme et > 0,85 chez la femme, microalbuminurie ≥ 20 µg/min, et est associé à un risque accru d'insuffisance coronarienne et d'AVC ; notion de vulnérabilité génétique.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Données générales

Le ratio mortalité population schizophrène/population générale est de 1,6 ; le ratio mortalité population présentant un trouble affectif (dépression majeure, trouble bipolaire, autre trouble affectif)/population générale est de 1,7 (37).

D'après les données issues de la *Harvard Nurses' Health Study*, chez 121 700 femmes, en 1976, suivies pendant plus de 10 ans, dont le poids physiologique garant d'une « bonne santé » est défini comme le poids à l'âge de 18 ans plus ou moins 5 kg, une prise de poids de 10 kg augmente le risque de mortalité, de 20 kg le multiplie par 1,6 et le risque de diabète est multiplié par 12,3 (prise de poids > 5 kg : multiplication par 2 du risque de diabète) ; pour chaque kilogramme surajouté le risque de maladie coronarienne augmente de 3,1 % ; avec une prise de poids de moins de 5 kg, le risque relatif d'HTA est de 1,38 (40).

Fontaine *et al.* (28) ont estimé les conséquences de la prise de poids chez des patients traités par antipsychotiques en se basant sur les données de l'étude de Framingham : considérant une prise de poids de 10 kg chez 100 000 patients schizophrènes sur une durée de 10 ans, ils prédisent 1 739 nouveaux cas de diabète, 7 590 cas d'HTA, 416 morts additionnelles ; en revanche, 492 suicides seront évités.

Le risque d'obésité et de diabète est plus élevé chez les patients présentant une maladie psychiatrique, en particulier dans la population schizophrène et chez les malades présentant un désordre affectif (4, 5, 33, 41, 50).

Données relatives

aux différentes classes thérapeutiques (tableau I)

Antidépresseurs

Pour Zimmermann *et al.* (75), la prise de poids sous *antidépresseur tricyclique* (ADT) est corrélée avec la posologie et la durée du traitement ; le gain mensuel est de l'ordre de 1 kg ; à l'arrêt du traitement, on observe une réduction du poids mais avec une stabilisation à un poids supérieur par rapport au poids initial préthérapeutique (30) ; l'*amitriptyline* représenterait l'ADT à plus haut risque de prise de poids pharmaco-induite (15, 26).

Sous *inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine* (ISRS), une perte de poids peut se produire dans les premières semaines de traitement et se poursuivre par un gain de poids, mais généralement dans une moindre mesure par rapport aux ADT (26, 61, 74).

La *venlafaxine* (74) et la *moclobémide* (inhibiteur de la monoamine oxydase, IMAO) (61, 74), n'induiront pas de modification du poids.

TABLEAU I. — Classification des effets des psychotropes sur le poids, d'après Zimmermann *et al.* (75).

Poids	Antidépresseur	Thymorégulateur	Antipsychotique	Autre
Prise de poids majeure	Amitriptyline Doxépine Imipramine Clomipramine Maprotiline Nortriptyline Trimipramine	Lithium Valproate	Clozapine Olanzapine Chlorpromazine Thioridazine Fluphénazine Trifluopérazine	
Prise de poids modérée	Paroxétine Désipramine	Carbamazépine	Rispéridone Sulpiride	
Faible prise de poids			Amisulpride* Halopéridol Flupentixol	
Poids stable	Fluoxétine Fluvoxamine Sertraline Citalopram Bupropion Venlafaxine Tianeptine Moclobémide	Lamotrigine Gabapentine	Pimozide	Benzodiazépines Anticholinergiques
Perte de poids		Topiramate		

* Les données relatives à l'amisulpride sont controversées, et des études à long terme sont nécessaires.

Thymorégulateurs

Le risque de prise de poids sous *lithium* au long cours est d'autant plus important qu'il existe une surcharge pondérale préalable à l'instauration du traitement, et est de l'ordre de 10 kg en 10 ans chez 2/3 des patients ; l'obésité peut concerner 20 à 25 % des malades après plusieurs années de lithothérapie (61, 67, 74).

Selon les études référencées, une prise de poids sous *valproate* s'observe chez 4 à 70 % (41), chez 50 % (74) des patients traités pour épilepsie, et chez 7 % (18), chez 21 % (14) des patients traités pour maladie bipolaire.

Sous *carbamazépine*, la prise de poids reste modérée chez les patients épileptiques (41, 74).

Sous *lamotrigine* (19, 41, 61) ou *gabapentine* (74), le poids semble rester stable.

Une perte de poids a été observée sous *topiramate* (41, 61, 74).

Antipsychotiques (figure 1 et tableau II)

En ce qui concerne les antipsychotiques classiques, les neuroleptiques sédatifs (chlorpromazine) sont associés à une prise de poids plus importante que les autres neuroleptiques conventionnels (13, 15, 61, 74).

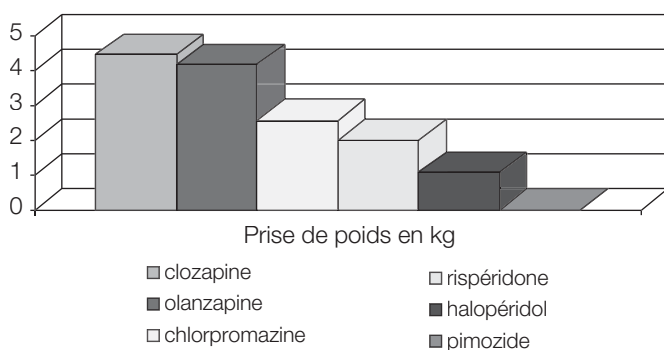


FIG. 1. — Prise de poids au cours de 10 semaines de traitement antipsychotique à dose comparable, d'après Allison et al. (3).

Pour plusieurs auteurs (5, 29, 45, 74), le risque de prise de poids sous antipsychotiques atypiques est plus important par rapport à un traitement par neuroleptiques classiques (13, 51), notamment en cas de traitement par *clozapine* et *olanzapine* (3, 61, 62, 70) ; sous clozapine, une prise de poids de plus de 10 % du poids initial a été signalée chez 1/3 à 2/3 des patients (63) ; sous olanzapine, une prise de poids de plus de 7 % du poids initial a été signalée chez 30 à 40 % des patients (63) ; sous rispéridone, la prise de poids est plus modérée, éventuellement dose-dépendante (51, 54, 63, 70) ; sous amisulpride, une faible prise de poids a été controversée du fait de la taille des échantillons et de la durée des études (54, 60, 74).

Les données issues des récentes conférences de consensus témoignent d'une concordance entre modification

du poids et altération du profil lipidique sous antipsychotiques atypiques (5).

Avec l'introduction des phénothiazines, l'incidence du diabète chez les patientes psychotiques chroniques hospitalisés a augmenté de 4 % en 1955 à 17 % en 1966 (65).

Dans la population schizophrène, le risque d'intolérance au glucose et de DNID est plus fréquent chez les patients traités par neuroleptiques classiques, en particulier sous *chlorpromazine* (46, 60, 70, 74) et plus encore chez les patients traités par antipsychotiques atypiques, en particulier clozapine et olanzapine (5, 21, 45, 46, 62, 63, 74).

Pour Cohen (23) il existe un risque de *DNID précoce*, avant 50 ans, chez les patients schizophrènes traités ; pour Leibovitz (45), un risque d'*acidocétose diabétique* surtout sous olanzapine et clozapine, et de *coma hyperosmolaire* sous olanzapine.

Les facteurs de risque de diabète chez un patient schizophrène sous antipsychotique seraient : un IMC > 30 kg/m² avant instauration du traitement, une prise de poids de plus de 10 % du poids initial au cours du traitement, un antécédent personnel d'intolérance au glucose et/ou d'HTA, un antécédent familial de diabète.

MÉCANISMES DE LA PRISE DE POIDS

Données générales

Une prise de poids s'observe lorsque l'énergie ingérée se révèle supérieure à l'énergie dépensée.

En cas d'hospitalisation la prise de poids est fréquente, liée à une réduction de l'activité physique et à une modification du régime alimentaire des patients (avec tendance au grignotage).

La prise de poids pharmaco-induite peut être associée à une augmentation de l'appétit avec en particulier majoration de l'appétence pour les sucreries et les produits riches en graisses ou *food craving* (phénomène décrit par des patients sous antidépresseurs, thymorégulateurs et antipsychotiques) ; mais certains patients déplorent une prise de poids sous traitement malgré une réduction de l'apport alimentaire, ce qui pourrait s'expliquer par une *réduction du métabolisme de repos* responsable de plus de 50 % des dépenses énergétiques quotidiennes (mécanisme valable pour les ADT, les IMAO et les ISRS) (27, 74).

L'appétit est contrôlé par un complexe de *neuromodulateurs*, neurotransmetteurs, cytokines, hormones, dont les interactions au niveau hypothalamique génèrent un signal de faim ou de satiété transmis au cortex cérébral. Au sein du *système monoaminergique*, le système α adrénergique stimule l'appétit (variabilité en fonction du type de récepteur et de la localisation neuroanatomique) alors que les systèmes β adrénergique, histaminergique, dopaminergique et sérotoninergique confèrent la satiété (74). Le nombre connu de ligands et de récepteurs impliqués dans le contrôle de l'appétit s'accroît (9, 74).

TABLEAU II. — Diabète et dyslipidémie chez des patients sous antipsychotiques.

Antipsychotiques	Diabète	Dyslipidémie
Hägg <i>et al.</i> , 1998 (35) Clozapine/NLP retard	Diabète ou intolérance au glucose : 13/60 <i>versus</i> 6/63 : ns IMC : 27/28 kg/m ² ; 41 ans/48 ans	
Henderson <i>et al.</i> , 2000 (38) Clozapine, 82 patients, 5 ans	36 % de patients diabétiques	↑ cholestérol total ns, ↑ TG
Lund <i>et al.</i> , 2001 (49) Clozapine (222 patients)/NLP classiques (768 patients) Patients 20-34 ans, 25 +/- 25 mois	Risque relatif = 2,5	Risque relatif = 2,4
Wirshing <i>et al.</i> , 2002 (72) 215 patients ; clozapine [Ⓞ] , olanzapine (o), rispéridone [®] , halopéridol, fluphénazine (quétiapine) IMC > 25 kg/m ² 2 ans 1/2 avant et après instauration du traitement	↑ significative de la glycémie chez les patients traités par Ⓞ (o) halopéridol ; instauration d'un traitement par ADO chez 13 % des patients sous Ⓞ, majoration du traitement ADO chez 6 % des patients sous (o)	Instauration d'un traitement chez 15 % des patients sous Ⓞ, majoration du traitement chez 13 % des patients sous (o) ; ↓ LDL sous Ⓞ (o) ® ; ↓ HDL sous Ⓞ (o) ; ↑ majeure TG sous Ⓞ (o) ; ↑ TG chez 1/3 des patients sous AA ≠ ↑ TG chez moins de 10 % des patients sous NLP classiques
Newcomer <i>et al.</i> , 2002 (56) 48 patients sous antipsychotiques atypiques/NLP classiques/31 témoins Clozapine Olanzapine Rispéridone NLP classique	Hyperglycémie provoquée par voie orale : ↑/NLP classique et ↑/témoins ↑/NLP classique et ↑/témoins ↑/témoins et ↔/NLP classique ↔/témoins	
Caro <i>et al.</i> , 2002 (20) Plusieurs milliers de patients sous antipsychotiques, 3 ans	Olanzapine/rispéridone : 1,5 % des patients ont développé un diabète sous olanzapine, 30 % d'entre eux dans les trois premiers mois	
Gianfrancesco <i>et al.</i> , 2002 (31) Plusieurs milliers de patients sous antipsychotiques/témoins (patients psychiatriques non traités) ; 12 mois	Risque relatif : Clozapine = 6,72 Olanzapine = 2,44 Rispéridone = 0,79 Halopéridol = 1,99 Chlorpromazine = 3,21	
Lindenmayer <i>et al.</i> , 2003 (47) 101 patients, 14 semaines Clozapine Olanzapine Rispéridone Halopéridol	14 % de patients diabétiques ↑ ; 6/28 patients diabétiques ↑ ; 4/26 patients diabétiques ↑ ns ; 3/22 patients diabétiques ↑ non pathologique ; 1/25 patient diabétique	Cholestérol : ↑ non pathologique ↑ non pathologique ↔ ↔
Kelly <i>et al.</i> , 2003 (42) 107 patients, 1 an Clozapine ; + 7 kg Olanzapine ; + 3,5 kg Rispéridone ; + 3 kg	Glycémie : ↑ 16% ↑ 4% ↓	

AA : antipsychotiques atypiques ; NLP : neuroleptiques ; ns : non significatif ; ↑ augmentation ; ↔ stabilité ; ADO : antidiabétique oral.

Le rôle de la *leptine* dans l'altération de la régulation de l'appétit chez les patients psychiatriques traités est étudié (9, 51, 74) : leptine et insuline transmettent au système nerveux central des informations sur le stockage énergétique et semblent orchestrer le fonctionnement des systèmes orexigènes et anorexigènes.

Le postulat d'une régulation de l'appétit par l'adiposité corporelle date de 1953 ; la découverte de la leptine remonte à 1994, il s'agit d'un produit du gène de l'obésité, d'un peptide synthétisé principalement par les adipocytes, qui exerce un *feed back* négatif au niveau hypothalamique, inhibe l'appétit, le stockage de graisses et favorise

la dépense énergétique (corrélation du taux circulant de leptine avec le poids et l'IMC) ; l'augmentation de la sécrétion de leptine à la puberté est inhibée par la testostérone (taux 2 à 3 fois plus élevé chez la femme) ; l'augmentation du taux de leptine est stimulée par l'insuline, les glucocorticoïdes, l'apport alimentaire et sa réduction peut être secondaire à l'exercice physique extrême et le jeûne ; une résistance à la leptine chez les sujets obèses est possible ; dans l'anorexie mentale, le taux de leptine est diminué en corrélation avec l'IMC et, sous traitement, le taux de leptine augmente plus rapidement que le gain de poids, rompant la corrélation avec l'IMC, ce qui pourrait expliquer pourquoi après un succès initial, une poursuite de la prise de poids est difficile à obtenir ; sous psychotrope, une aug-

mentation du taux plasmatique de leptine est possible (*tableau III*), de mécanisme périphérique (prise de poids avec augmentation du stockage adipeux à l'origine d'une augmentation de la production de leptine) ou de mécanisme central (au niveau hypothalamique à l'origine d'une insensibilité à la leptine et donc d'une hyperleptinémie).

Le *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF α) est une cytokine ubiquitaire, particulièrement exprimée par les adipocytes chez les sujets obèses, dont un taux élevé induit hyperinsulinémie, insulino-résistance, hypertriglycéridémie (9). L'activation du système TNF α (*tableau III*) pourrait être spécifique des psychotropes qui induisent une prise de poids (amitriptyline, clozapine, olanzapine) (9, 51, 74).

TABLEAU III. — Effets des psychotropes sur la leptine et sur le TNF α , d'après Zimmermann *et al.* (75).

Psychotropes	Poids	Leptine	TNF système
<i>Antipsychotiques</i>			
Clozapine			
Brömel <i>et al.</i> , 1998 (16)	+ 4,8 kg/10 semaines	↑	
Kraus <i>et al.</i> , 1999 (43)	+ 2,3 kg/4 semaines	↑	↑
Hägg <i>et al.</i> , 2001 (36)		↑	
Monteleone <i>et al.</i> , 2002 (55)	↓	↑	
Atmaca <i>et al.</i> , 2003 (7)	↑	↑	
Olanzapine			
Kraus <i>et al.</i> , 1999 (43)	+ 3,9 kg/4 semaines	↑	↑
Eder <i>et al.</i> , 2001 (24)	+ 3,3 kg/8 semaines	↑	
Atmaca <i>et al.</i> , 2003 (7)	↑	↑	
McIntyre <i>et al.</i> , 2003 (52)	↑ majeure	↑	
Risperidone			
Atmaca <i>et al.</i> , 2003 (7)	↑ minimale	↑ minimale	
McIntyre <i>et al.</i> , 2003 (52)	↑ modérée	↑	
Halopéridol			
Kraus <i>et al.</i> , 1999 (43)	↔	↔	↔
NLP injectable			
Hägg <i>et al.</i> , 2001 (36)			↑ (significative chez les hommes)
<i>Antidépresseurs</i>			
ADT			
Hinze-Selch <i>et al.</i> , 2000 (39)	+ 3,5 kg/6 semaines	↔	↑
Paroxétine			
Hinze-Selch <i>et al.</i> , 2000 (39)	+ 1 kg/6 semaines	↔	↔
Venlafaxine			
Kraus <i>et al.</i> , 2002 (44)	- 0,4 kg/4 semaines	↔	↔
<i>Thymorégulateurs</i>			
Lithium			
Atmaca <i>et al.</i> , 2002 (6)	+ 5,9 kg/8 semaines	↑	
Valproate			
Patientes épileptiques			
Verrotti <i>et al.</i> , 1999 (69)	IMC > 25 kg/m ² = 37,5 %	↑	
Pylvanen <i>et al.</i> , 2002 (58)	Obésité = 49 %	↔	

↑ augmentation ; ↔ stabilité ; ↓ réduction ; NLP : neuroleptique ; ADT : antidépresseur tricyclique).

L'approche pharmacogénétique a montré que la prise de poids induite par les traitements psychotropes reste variable en fonction des sujets, témoignant notamment d'une *vulnérabilité génétique* (74).

Theisen *et al.* (64) ont décrit une prise de poids chez 2 jumeaux homozygotes présentant une schizophrénie paranoïde, respectivement + 38 kg et + 40 kg sous antipsychotique puis clozapine.

La pharmacogénétique psychiatrique pourrait permettre de déterminer les facteurs génétiques influençant la réponse clinique à un traitement et la probabilité de développer des effets latéraux (9, 74).

Données relatives aux différentes classes thérapeutiques

Antidépresseurs

Selon les données de la littérature, la prise de poids induite par les traitements antidépresseurs n'est pas corrélée avec la réponse au traitement, la sévérité de la dépression, la perte de poids initiale induite par la pathologie, le poids à l'initiation du traitement, l'âge, le sexe (30, 74).

Les ADT n'interagissent pas avec le métabolisme du glucose (15, 30).

Les *antidépresseurs à fort pouvoir antihistaminique* comme l'amitriptyline induisent une prise de poids marquée (30, 74).

Thymorégulateurs

L'effet *insuline-like* du lithium est reconnu, avec augmentation de la pénétration du glucose dans les adipocytes et stimulation de l'appétit (30, 41).

La sensation de soif et l'appétence pour les boissons sucrées des patients sous lithium sont décrites (30, 41, 53), de même que le risque de rétention hydrosodée (30, 41).

Antipsychotiques

Selon les données de la littérature, il n'y aurait pas de corrélation entre prise de poids induite par les antipsychotiques et efficacité, voire posologie du traitement (d'autres études sont nécessaires pour préciser l'existence ou non d'un lien avec l'âge, le sexe, l'IMC préthérapeutique) (3, 13).

Les antipsychotiques antagonisent différents types de récepteurs avec une affinité identique ou supérieure à leur affinité pour les récepteurs D2, qui pourrait expliquer partiellement la prise de poids pharmaco-induite ; par exemple, le fort pouvoir antihistaminique de la chlorpromazine, de la clozapine et de l'olanzapine, et l'affinité pour les récepteurs 5HT_{2c} de la clozapine et de l'olanzapine, pourraient être à l'origine d'une augmentation de l'appétit (51).

Les antipsychotiques à l'origine d'une prise de poids pharmaco-induite (clozapine, olanzapine, rispéridone, chlorpromazine) activent des neurones orexigènes hypothalamiques (25).

Pour Zhang *et al.* (74), l'instauration d'un traitement antipsychotique chez des patients schizophrènes augmenterait l'*adiposité sous-cutanée et abdominale* à l'imagerie par résonance magnétique [controversé par Ryan *et al.* (59)], les taux sanguins de glucose, de lipides et de leptine.

Généralement, sous antipsychotique, l'*hyperglycémie* n'est pas dose dépendante, elle est réversible à l'arrêt du traitement et réapparaît avec la réintroduction du traitement ; les mécanismes physiopathologiques suspectés sont : insulino-résistance, augmentation de la sécrétion de leptine, prise de poids, antagonisme 5HT_{1a} avec diminution de l'insulinémie et augmentation de la glycémie (5, 46).

PRISE EN CHARGE DE LA PRISE DE POIDS INDUITE PAR LES PSYCHOTROPES

La prise de poids associée à la prise de psychotropes est difficile à maîtriser et encore plus à inverser. Elle devrait être prévenue.

La conduite à tenir comporte plusieurs mesures consensuelles (5) que l'on retrouve dans les différentes études référencées (*tableau IV*) :

- *le monitoring du poids* comprend les mensurations (tour de taille et tour de hanches) associées à la mesure et à la surveillance régulière du poids, rapporté au poids normal mais aussi au poids à l'arrivée lors d'un état aigu ; les variations du poids chez les patients psychiatriques ne sont pas systématiquement induites par leur thérapeutique, il est indispensable de comparer poids pré-morbide, poids pré-traitement, poids physiologique, poids idéal ;
- *le monitoring de la pression artérielle* ;
- *un bilan biologique chez les patients sous antipsychotiques*, initial, après 3 mois, puis annuel, est nécessaire : glycémie à jeun, cholestérol et triglycérides, éventuellement hémoglobine glycosylée ;
- *l'information au patient* la plus précoce et la plus complète possible, quant au niveau de prise de poids ;
- *des conseils hygiéno-diététiques* avec l'aide de diététiciennes ; le recours à un *éventuel régime prudent* peut être proposé sous contrôle diététique (réduction de 500 à 1 000 kcal/jour avec un objectif à terme de perdre 10 % du poids initial), combiné à une *activité physique régulière* (sur la base de 30 à 45 minutes de marche à pied 3 à 5 fois par semaine par exemple) qui contribue peu à la perte de poids mais permet une réduction de l'adiposité abdominale, améliore la fonction cardio-respiratoire, les taux de glucose et de lipides sanguins.

La *réduction de la posologie des traitements*, quand elle est possible, ne s'est révélée positive que pour certains traitements (pas pour les antidépresseurs ni pour les thymorégulateurs).

TABLEAU IV. — *Prise en charge de la prise de poids chez les patients sous thymorégulateur et antipsychotiques d'après Birt (12).*

Auteur	Traitement	Nombre	Intervention	Durée	Effet/Poids
Keck <i>et al.</i> , 1996 (41)	Instauration d'un traitement par lithium	25 patients bipolaires/25 témoins	Conseils diététiques	6 mois	- 1,7 kg ≠ + 1,9 kg gain > 5 kg : 4 % ≠ 20 %
Wirshing <i>et al.</i> , 1999 (72)	Clozapine Olanzapine Risperidone Halopéridol (sertindole)	92 patients masculins schizophrènes	Autoévaluation du poids, carnet alimentaire, conseils hygiéno-diététiques, groupe	6 ans	Intervention efficace chez les patients sous olanzapine et rispéridone
Ball <i>et al.</i> , 2001 (8)	Gain ≥ 7 % du poids initial sous olanzapine	11 patients schizophrènes/11 témoins	Weight Watchers, exercice, système de récompense	2 mois 1/2]	Perte de poids significative chez les 7 hommes (- 3,3 kg)
Umbricht <i>et al.</i> , 2001 (66)	Clozapine Olanzapine	6 patients schizophrènes	Approche cognitivo-comportementale en groupe (16 séances bihebdomadaires) ou en individuel (7 à 9 entretiens)	4 mois	Perte de 0 à 21 kg et IMC inférieur à 25 kg/m ² chez 5/6 patients
Centerrino <i>et al.</i> , 2002 in (12)	Augmentation de 5 % de l'IMC sous antipsychotique atypique	22 patients	Conseils diététiques, exercice 2 fois/semaine, self monitoring	6 mois	Poids : - 5,9 kg IMC : - 2,1 kg/m ² Réduction pression artérielle
Vreeland <i>et al.</i> , 2003 (67)	Au moins 3 mois d'antipsychotique atypique et IMC ≥ 26 kg/m ²	27 patients, schizophrénie/trouble schizoaffectif, 10 témoins	Prise en charge nutritionnelle, comportementale, et activité physique	6 mois	Poids : - 4 kg ≠ + 5,3 kg IMC : - 1 ≠ + 2,2 kg/m ²
Litrell <i>et al.</i> , 2003 (48)	Instauration d'un traitement par olanzapine	70 patients, schizophrénie/trouble schizoaffectif, groupe témoin	Conseils hygiéno-diététiques	6 mois	Poids stable ≠ + 4 kg
Addington <i>et al.</i> , 2003 (1)	Initiation d'un traitement olanzapine rispéridone (quétiapine) clozapine NLP classique	114 patients, d'âge moyen 25,3 ans, premier épisode psychotique aigu	Prophylaxie de l'éventuelle prise de poids : informations et conseils hygiéno-diététiques	1 an	Prise de poids > 10 % par rapport au poids initial, ↑ de 35,9 % à 59,7 % des sujets présentant IMC > 25 kg/m ²
Menza <i>et al.</i> , 2003 (53)	Traitement par antipsychotique atypique	31 patients, schizophrénie/trouble schizoaffectif, 20 témoins	Prise en charge comportementale, nutritionnelle, et activité physique	12 mois	- 3 kg ≠ + 3,2 kg Réduction de la pression artérielle, du taux d'hémoglobine glycosylée

Le *changement de thérapeutique* pour une molécule à potentiel orexigène moindre peut s'avérer nécessaire quand le poids reste élevé ou continue à augmenter malgré les efforts du patient, mais il faut insister sur la notion de variation individuelle référencée à plusieurs reprises et restée inexplicée.

Il est par ailleurs nécessaire de tenir compte des *co-prescriptions* qui majorent le risque de prise de poids pharmaco-induite.

La *thérapie cognitivo-comportementale*, qui nécessite une relative conscience des processus physiques et émo-

tionnels associés au comportement alimentaire, peut participer au maintien d'une perte de poids à long terme.

Des réunions de patients à intervalles réguliers, associant des diététiciennes, des psychomotriciens et des kinésithérapeutes aux soignants référents des patients, pourraient permettre d'informer les patients et de les guider dans leurs efforts de prise en charge de leur corps, source de meilleure compliance aux soins, et donc d'éviter de rechutes et de diminution du coût hospitalier lié aux réhospitalisations.

Certaines études (12, 74) proposent une pharmacothérapie de la prise de poids, indiquée dans le cadre d'une prise en charge globale en cas d'IMC > 30 kg/m², IMC > 27 kg/m² associé à d'autres facteurs de risques ou pathologies : topiramate (antagoniste gabaergique et glutamatergique, thymorégulateur de choix), orlistat (inhibiteur de la lipase, réduction de l'absorption intestinale de graisses), antihistaminique H2 (réduction de la production d'acide gastrique, réduction de l'appétit), naltrexone (antagoniste des opiacés), metformine (antidiabétique), éphédrine (agoniste β adrénergique), sibutramine (inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et de la norépinéphrine, association aux psychotropes déconseillée), amantadine (effets dopaminergiques, rechute possible chez les schizophrènes), chirurgie, thérapie expérimentale par injection sous-cutanée de leptine. Ces prescriptions restent controversées et ne sont pas autorisées en France.

CONCLUSION

Les stratégies pour contrecarrer la prise de poids pharmaco-induite par les psychotropes sont encore trop peu développées. Des recherches pourraient concerner les facteurs prédictifs, la vulnérabilité génétique, d'autant que les variations individuelles sont encore mal élucidées. Des études épidémiologiques sont encore nécessaires pour préciser les conséquences psychiques, somatiques et socio-économiques de la prise de poids associée à la prise de psychotropes. Les effets sur l'appétit et le risque de prise de poids sont des éléments indispensables à évaluer préalablement à la mise sur le marché d'un nouveau médicament mais ils doivent aussi être évoqués avec chaque patient au moment de la prescription.

Références

1. ADDINGTON J, MANSLEY C, ADDINGTON D. Weight gain in first episode psychosis. *Can J Psychiatry* 2003 ; 48 (4) : 272-6.
2. AFERO (Association Française d'Études et de Recherches sur l'Obésité), SNDLF (Société de Nutrition et de Diététique de Langue Française), ALFEDIAM (Association de Langue Française pour l'Étude du Diabète et des Maladies Métaboliques). Recommandations pour le diagnostic, la prévention et le traitement des obésités en France. *Cah Nutr Diet* 1998 ; 33 (Suppl 1) : 1-48.
3. ALLISON DB, MENTORE JL, HEO M *et al.* Antipsychotic-induced weight gain : a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999 ; 156 (11) : 1686-96.
4. ALLISON DB, CASEY DE. Antipsychotic-induced weight gain : a review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2001 ; 62 (Suppl 7) : 22-31.
5. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS, NORTH AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF OBESITY. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J Clin Psychiatry* 2004 ; 65 (2) : 267-72.
6. ATMACA M, KULOGLU M, TEZCAN E *et al.* Weight gain and serum leptin levels in patients on lithium treatment (abstract). *J Clin Psychiatry* 2002 ; 46 (2) : 67-9.
7. ATMACA M, KULOGLU M, TEZCAN E *et al.* Serum leptin and triglyceride levels in patients on treatment with atypical antipsychotics (abstract). *J Clin Psychiatry* 2003 ; 64 (5) : 598-604.
8. BALL MP, COONS VB, BUCHANAN RW. A program for treating olanzapine-related weight gain (abstract). *Psychiatr Serv* 2001 ; 52 (7) : 967-9.
9. BASILE VS, MASELLIS M, MCINTYRE RS *et al.* Genetic dissection of atypical antipsychotic-induced weight gain : novel preliminary data on the pharmacogenetic puzzle. *J Clin Psychiatry* 2001 ; 62 : 45-66.
10. BECHP, VENDSBORG PB, RAFAELSEN OJ. Lithium maintenance treatment of manic-melancholic patients : its role in the daily routine. *Acta Psychiatr Scand* 1976 ; 53 : 70-81.
11. BERKEN GH, WEINSTEIN DO, STERN W.C. Weight gain : a side-effect of tricyclic antidepressants. *J Affect Disord* 1984 ; 7 : 133-8.
12. BIRT J. Management of weight gain associated with antipsychotics. *Ann Clin Psychiatry* 2003 ; 15 (1) : 49-58.
13. BLIN O, MICALLEF J. Antipsychotic-associated weight gain and clinical outcome parameters. *J Clin Psychiatry* 2001 ; 62 (Suppl 7) : 11-21.
14. BOWDEN CL, CALABRESE JR, MCELROY S *et al.* A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000 ; 57 : 482-9.
15. BRADY KT. Weight gain associated with psychotropic drugs. *South Med J* 1989 ; 82 (5) : 611-7.
16. BROMEL T, BLUM WF, ZIEGLER A *et al.* Serum leptin levels increase rapidly after initiation of clozapine therapy (abstract). *Mol Psychiatry* 1998 ; 3 (1) : 76-80.
17. BUIS W. Patients' opinions concerning side effects of depot neuroleptics. *Am J Psychiatry* 1992 ; 149 (6) : 844-5.
18. CALABRESE JR, GOETHE JW, KAYSER A *et al.* Adverse events in 583 valproate-treated patients. *Depression* 1996 ; 3 : 257-62.
19. CALABRESE JR, SUPPES T, BOWDEN CL *et al.* A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2000 ; 61 (11) : 841-50.
20. CARO JJ, WARD A, LEVINTON C *et al.* The risk of diabetes during olanzapine use compared with risperidone use : a retrospective database analysis (abstract). *J Clin Psychiatry* 2002 ; 63 (12) : 1135-9.
21. CASEY DE, ZORN SH. The pharmacology of weight gain with antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001 ; 62 (Suppl 7) : 4-10.
22. CASSUTO D. Épidémiologie, physiopathologie, diagnostic, complications, traitement de l'obésité. *Impact Internat* 1994 ; 14 : 243-52.
23. COHEN D. Atypical antipsychotics and new onset diabetes mellitus : an overview of the literature (abstract). *Pharmacopsychiatry* 2004 ; 37 (1) : 1-11.
24. EDER U, MANGWETH B, EBENBICHLER C *et al.* Association of olanzapine-induced weight gain with an increase in body fat (abstract). *Am J Psychiatry* 2001 ; 158 (10) : 1719-22.
25. FADEL J, BUBSER M, DEUTCH AY. Differential activation of orexin neurons by antipsychotic drugs associated with weight gain. *J Neurosci* 2002 ; 22 (15) : 6742-6.
26. FAVA M. Weight gain and antidepressant. *J Clin Psychiatry* 2000 ; 61 (Suppl 11) : 37-41.
27. FERNSTROM MH, EPSTEIN LH, SPIKER DG *et al.* Resting metabolic rate is reduced in patients treated with antidepressants. *Biol Psychiatry* 1985 ; 20 : 692-5.
28. FONTAINE KR, HEO M, HARRIGAN EP *et al.* Estimating the consequences of anti-psychotic induced weight gain on health and mortality rate. *Psychiatr Res* 2001 ; 101 : 277-88.

29. GANGULI R. Weight gain associated with antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 1999 ; 60 (Suppl 21) : 20-4.
30. GARLAND EJ, REMICK RA, ZIS AP. Weight gain with antidepressants and lithium. *J Clin Psychopharmacol* 1988 ; 8 (5) : 323-30.
31. GIANFRANCESCO FD, GROGG AL, MAHMOUD RA *et al.* Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine, and conventional antipsychotics on type 2 diabetes : finding from a large health plan database. *J Clin Psychiatry* 2002 ; 63 (10) : 920-30.
32. GITLIN MJ, COCHRAN SD, JAMISON KR. Maintenance lithium treatment : side effects and compliance. *J Clin Psychiatry* 1989 ; 50 (4) : 127-31.
33. GOLDMAN LS. Medical illness in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999 ; 60 (Suppl 21) : 10-5.
34. GUIDE GRAND PUBLIC. « La Santé vient en Mangeant, le Guide Alimentaire pour Tous », novembre 2002, et le document d'accompagnement destiné aux professionnels de santé. Éditions Lenglet, 2003.
35. HAGG S, JOELSSON L, MJORNDAL T *et al.* Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients treated with clozapine compared with patients treated with conventional depot neuroleptic medications. *J Clin Psychiatry* 1998 ; 59 (6) : 294-9.
36. HAGG S, SODERBERG S, AHREN B *et al.* Leptin concentrations are increased in subjects treated with clozapine or conventional antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001 ; 62 (11) : 843-8.
37. HARRIS EC, BARRACLOUGH B. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry* 1998 ; 173 : 11-53.
38. HENDERSON DC, CAGIERO E, GRAY C *et al.* Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities : a five year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 2000 ; 157 (6) : 975-81.
39. HINZE-SELCH D, SCHULD A, KRAUS T *et al.* Effects of antidepressants on weight and on the plasma levels of leptin, TNF alpha and soluble TNF receptors : a longitudinal study in patients treated with amitriptyline or paroxetine (abstract). *Neuropsychopharmacology* 2000 ; 23 (1) : 13-9.
40. KAWACHI I. Physical and psychological consequences of weight gain. *J Clin Psychiatry* 1999 ; 60 (Suppl 21) : 5-9.
41. KECK PE, MCELROY SL. Bipolar disorder, obesity and pharmacotherapy-associated weight gain. *J Clin Psychiatry* 2003 ; 64 (12) : 1426-35.
42. KELLY DL, KREYENBUHL J, LOVE RC *et al.* Six-month review of weight and metabolic parameters in patients receiving clozapine, risperidone, olanzapine or quetiapine. *J Clin Psychiatry* 2003 ; 64 (9) : 1133-4.
43. KRAUS T, HAACK M, SCHULD A *et al.* Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drug (abstract). *Am J Psychiatry* 1999 ; 156 (2) : 312-4.
44. KRAUS T, HAACK M, SCHULD A *et al.* Body weight, the tumor necrosis factor system, and leptin production during treatment with mirtazapine or venlafaxine (abstract). *Pharmacopsychiatry* 2002 ; 35 (6) : 220-5.
45. LEIBOVITZ HE. Metabolic consequences of atypical antipsychotic drugs. *Psychiatr Quater* 2003 ; 74 (3) : 277-90.
46. LINDENMAYER JP, NATHAN AM, SMITH RC. Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001 ; 62 (Suppl 23) : 30-8.
47. LINDENMAYER JP, CZOBOR P, VOLAVKA J *et al.* Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2003 ; 160 (2) : 290-6.
48. LITRELL KH, HILLIGOSS NM, KIRSHNER CD. The effects of an educational intervention on antipsychotic-induced weight gain (abstract). *J Nurs Scholarsh* 2003 ; 35 (3) : 237-41.
49. LUND BC, PERRY PJ, BROOKS JM *et al.* Clozapine use in patients with schizophrenia and the risk of diabetes, hyperlipidemia, and hypertension. *Arch Gen Psychiatry* 2001 ; 58 : 1172-6.
50. MCELROY SL, FRYE MA, SUPPES T *et al.* Correlates of overweight and obesity in 644 patients with bipolar disorder (abstract). *J Clin Psychiatry* 2002 ; 63 (3) : 207-13.
51. MCINTYRE RS, MANCINI MA, BASILE VS. Mechanisms of antipsychotic-induced weight gain. *J Clin Psychiatry* 2001 ; 62 (Suppl 23) : 23-9.
52. MCINTYRE RS, MANCINI DA, BASILE VS *et al.* Antipsychotic-induced weight gain : bipolar disorder and leptin (abstract). *J Clin Psychopharmacol* 2003 ; 23 (4) : 323-7.
53. MENZA M, VREELAND B, MINSKY S *et al.* Managing atypical antipsychotic-associated weight gain : 12-months data on a multimodal weight control program. *J Clin Psychiatry* 2004 ; 65 (4) : 471-7.
54. MOGA M, VAILLE-PERRET E, MULLIEZ A *et al.* Étude de la prise de poids sous rispéridone, olanzapine, amisulpride, chez des patients atteints de schizophrénie. *Ann Med Psychol* 2004 ; 162 : 128-33.
55. MONTELEONE P, FABRAZZO M, TORTORELLA A *et al.* Pronounced early increase in circulating leptin predicts a lower weight gain during clozapine treatment (abstract). *J Clin Psychopharmacol* 2002 ; 22 (4) : 424-6.
56. NEWCOMER JW, HAUPT DW, FUCETOLA R *et al.* Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia (abstract). *Arch Gen Psychiatry* 2002 ; 59 (4) : 337-45.
57. PROGRAMME NATIONAL NUTRITION SANTÉ. INPES (Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé). Le disque de calcul de l'indice de masse corporelle chez l'adulte, septembre 2003.
58. PYLVANEN V, KNIP M, PAKARINEN A *et al.* Serum insulin and leptin levels in valproate-associated obesity (abstract). *Epilepsia* 2002 ; 43 (5) : 514-7.
59. RYAN MC, FLANAGAN S, KINSELLA U *et al.* The effects of atypical antipsychotics on visceral fat distribution in first episode, drug-naïve patients with schizophrenia (abstract). *Life Sci* 2004 ; 74 (16) : 1999-2008.
60. RUSELL JM, MACKELL JA. Bodyweight gain associated with atypical antipsychotics : epidemiology and therapeutic implications. *CNS Drug* 2001 ; 15 (7) : 537-51.
61. SACHS GS, GUILLE C. Weight gain associated with use of psychotropic medications. *J Clin Psychiatry* 1999 ; 60 (Suppl 21) : 16-9.
62. STIP E, TRANULIS C, LEGARE N *et al.* Les médicaments antipsychotiques, facteurs de risque de diabète. *Presse Med* 2003 ; 32 : 1612-7.
63. TAYLOR DM, McASKILL R. Atypical antipsychotics and weight gain : a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2000 ; 101 : 416-32.
64. THEISEN FM, CICHON S, LINDEN A *et al.* Clozapine and weight gain. *Am J Psychiatry* 2001 ; 158 (5) : 816.
65. THONNARD-NEUMANN E. Phenothiazines and diabetes in hospitalized women. *Am J Psychiatry* 1968 ; 124 (7) : 978-82.
66. UMBRICH D, FLURY H, BRIDLER R. Cognitive behavior therapy for weight gain. *Am J Psychiatry* 2001 ; 158 (6) : 971.
67. VREELAND B, MINSKY S, MENZA M. A program for managing weight gain associated with atypical antipsychotics (abstract). *Psychiatr Serv* 2003 ; 54 (8) : 1155-7.
68. VENDSBORG PB, BECH P, RAFAELSEN OJ. Lithium treatment and weight gain. *Acta Psychiatr Scand* 1976 ; 53 : 139-47.
69. VERROTTI A, BASCIANI F, MORRESI S *et al.* Serum leptin changes in epileptic patients who gain weight after therapy with valproic acid. *Neurology* 1999 ; 53 : 230-2.
70. WEIDEN PJ, MACKELL JA, MCDONNELL DD. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance (abstract). *Schizophr Res* 2004 ; 66 (1) : 51-7.
71. WETTERLING T. Bodyweight gain with atypical antipsychotics : a comparative review. *Drug Safety* 2001 ; 24 : 59-73.
72. WIRSHING DA, WIRSHING WC, KYSAR L *et al.* Novel antipsychotics : comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999 ; 60 (6) : 358-63.
73. WIRSHING DA, BOYD JA, MENG LR *et al.* The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. *J Clin Psychiatry* 2002 ; 63 (10) : 856-65.
74. ZHANG ZJ, YAO ZJ, LIU W *et al.* Effects of antipsychotics on fat deposition and changes in leptin and insulin levels. Magnetic resonance imaging study of previously untreated people with schizophrenia (abstract). *Br J Psychiatry* 2004 ; 184 : 58-62.
75. ZIMMERMANN U, KRAUS T, HIMMERICH H *et al.* Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. *J Psychiatr Res* 2003 ; 37 : 193-220.