**La metformine dans la gestion de la prise de poids induite par les antipsychotiques chez les adultes atteints d’une psychose**



**CONTEXTE**

Prise en charge de la prise de poids induite par les antipsychotiques : norme actuelle de prise en charge

Pendant les premières années du traitement antipsychotique, environ 80% des patients présentant un premier épisode psychose (FEP) prennent un poids cliniquement significatif (>7% de leur poids de base). Dans le cas de la plupart des antipsychotiques, le temps jusqu'au plateau de de la prise de poids induite par les antipsychotiques (AIWG) reste inconnu ou incertain. Le AIWG est un effet secondaire particulièrement important, car il joue un rôle dans l'évolution des troubles cardiométaboliques, comme le développement du diabète de type 2 (DT2) et les maladies cardiovasculaires - ces dernières étant responsables d'environ 60% de la surmortalité chez les personnes atteintes de schizophrénie. Il a été démontré que l'AIWG a un impact négatif sur la qualité de vie et est une cause fréquente de la non-observance thérapeutique et d'abandon prématuré des antipsychotiques. Malgré sa prévalence et son impact, en Irlande et au Royaume-Uni, il n'existe pas de parcours de soins ni d'intervention fondée sur des preuves appliquées systématiquement lors de la gestion de l'AIWG. En outre, il n'existe pas de directive qui traite uniquement de la gestion de l'AIWG, bien que certaines recommandations puissent être trouvées dans des lignes directrices. La plupart de ces recommandations soutiennent l'utilisation séquentielle d'interventions sur le mode de vie, le changement d'un antipsychotique à un agent à plus faible risque, et ensuite de la metformine en complément. Bien qu’elle pragmatique, l'application de cette approche pour atténuer avec succès l'AIWG n'a pas été étudiée de manière empirique.

Certaines interventions incluses dans le modèle hiérarchique ont également été associées à des résultats non significatifs sur le plan anthropométriques - principalement le changement d'antipsychotiques pour atténuer l'AIWG. Pour rendre les choses encore plus complexes, d'autres recommandations sont relativement peu précises en ce qui concerne l'approche de gestion préférée. Ainsi, les recommandations contradictoires et non spécifiques prédominent ce domaine et ont probablement contribué à la confusion, à la diversité des pratiques et à l'inertie fréquente des entourant la gestion du AIWG.

**LA METFORMINE DANS LA GESTION DE L'AIWG : UNE OCCASION MANQUÉE**

De toutes les interventions pharmacologiques, le traitement à la metformine est associé aux preuves les plus cohérentes, ayant été évalué dans plusieurs méta-analyses bien conçues. Cependant, le traitement d'appoint à la metformine pour gérer l'AIWG reste peu fréquent et non systématique. Outre les recommandations contradictoires concernant le moment où la metformine doit être envisagée, aucune approche concrète a pu décrire comment la metformine doit être utilisée.

Des recherches supplémentaires sur la metformine en tant que traitement, il est peu probable que des changements substantiels soient apportés à son utilisation, en dehors de son rôle dans la prévention de l'AIWG, les lacunes actuelles des preuves ne sont pas suffisantes pour exclure une utilisation plus répandue de cette molécule. Les auteurs de cet article décrit le processus d'élaboration de la première ligne directrice consacrée uniquement à l'utilisation de la metformine dans la prise en charge du diabète AIWG.

**OBJECTIFS**

1. Évaluer la qualité des recommandations disponibles et déterminer dans quelle mesure les preuves en faveur de l’utilisation de la metformine sont dans les recommandations.

2. Identifier si la metformine a un rôle à jouer en tant que moyen d’intervention de première ligne, et non pas seulement lorsque le régime alimentaire et le mode de vie sous traitement antipsychotique, ont échoué.

3. Évaluer les paramètres de prescription optimaux qui facilitent l'utilisation de la metformine dans la prise en charge de l'AIWG, notamment quand et comment elle doit être utilisée.

**RÉSULTATS :**

Ce travail représente une approche visant à optimiser l'utilisation d'une stratégie de gestion de l'AIWG et suggère de nouvelles applications de son utilisation afin d'améliorer les résultats. L’examen systématique et l'évaluation de la qualité des recommandations précédemment publiées ont permis d'identifier des zones d'ambiguïté, des l'intégration sous-optimale des preuves et des questions sans réponse quant à savoir quand et comment la metformine doit être utilisée dans la prise en charge de l'AIWG ont été abordées ici.

Ce travail a permis d’élaborer des recommandations concernant le moment où la metformine doit être envisagée dans les cas suivants la prise en charge de la prise de poids induite par les antipsychotiques (AIWG) et le dépistage de base associé :

Recommandation 1 : L'utilisation de la metformine dans le traitement de l'AIWG peut être appliquée de deux façons : dans le cadre d'une stratégie d'intervention précoce ou dans le traitement des personnes ayant un poids établi. Les auteurs recommandent que la préférence soit donnée aux stratégies d'intervention précoce, lorsque cela est possible.

Recommandation 2 : Aux fins de cette directive, l'intervention précoce dans la prise en charge de l'AIWG est définie comme la mise en œuvre d'une intervention suite à une augmentation ≥7 % du poids corporel de base, dans le mois qui suit le traitement antipsychotique.

Recommandation 3 : Dans le cas d'une intervention précoce ou de traitement, lorsque des interventions non pharmacologiques sont jugées appropriées et acceptables pour le patient, les auteurs recommandent qu'elles soient proposées avant la metformine.

Recommandation 4 : Lorsque les interventions sur le mode de vie disponibles sont inacceptables pour les patients ou inappropriées, par exemple en cas d’handicap physique, les aurteurs recommandent l'utilisation de la metformine en tant qu'intervention alternative de première ligne.

Recommandation 5 : Lorsque des interventions non pharmacologiques sont appropriées mais apparemment inefficaces, les auteurs recommandent que la metformine soit proposée comme alternative. Il convient de noter que les données probantes indiquent que la metformine est plus efficace pour atténuer l'AIWG lorsqu'elle est initiée plus tôt dans le traitement antipsychotique. Par conséquent, la question de savoir quelle est la durée appropriée d'un essai d'interventions non-pharmacologiques doit en tenir compte.

Recommandation 6 : il est recommandé d'utiliser de la metformine pour atténuer la prise de poids induite par tout antipsychotique.

La fonction rénale de base doit être évaluée avant le début du traitement. Lorsque le taux de filtration glomérulaire estimé (eGFR) est <60 mL/min, la posologie de la metformine doit être ajustée. La metformine est contre-indiquée chez les personnes ayant un DFGe de <30 mL/min.

**DISCUSSION :**

Ce travail représente une approche visant à optimiser l'utilisation d'une stratégie de gestion de l'AIWG d'efficacité modeste et suggère de nouvelles applications pour améliorer les résultats importants pour les patients.

**ÉVALUER L'INTÉGRATION DES PREUVES DANS LES RECOMMANDATIONS ACTUELLES**

Bien que les comparaisons directes fassent largement défaut, des preuves indirectes montrent que les interventions individualisées sur le mode de vie sont associées à la plus grande taille d'effet comparatif pour la réduction du poids, ainsi qu’une taille d'effet modérée pour la réduction de l'IMC et du tour de taille.

Les interventions de groupe sur le mode de vie, qui constituent la norme actuelle de standard de prestation actuel, ont été associées à une petite taille d'effet sur la réduction du poids et de l'IMC.

La metformine, seule et en association avec le mode de vie a été associée à un effet modéré sur la réduction du poids. Le changement d'antipsychotiques pour atténuer l'AIWG était associé à un effet non significatif sur la réduction du poids à des effets non significatifs, les recommandations publiées sont désormais largement dépassées et ne reflètent pas les preuves croissantes dans ce domaine. Les "interventions sur le mode de vie" sont actuellement considérées comme l'approche préférée de première intention.

En outre, leur reproduction et leur mise en œuvre doivent être considérées dans le contexte des environnements complexes dans lesquels elles seront mises en œuvre. Les cadres des ECR, les participants inclus et les ressources nécessaires à la mise en œuvre d'interventions individualisées ne reflètent pas, dans de nombreux cas, la pratique clinique standard.

En prenant en considération la fréquence et le fardeau de l'AIWG, un changement durable doit être mené par des interventions évolutives. Ainsi, bien que l'engagement dans des interventions individualisées et adaptées sur le mode de vie doit être considéré le gold standard, les ressources actuelles signifient que des interventions de groupe modérément efficaces ne sont pas disponibles.

**LA METFORMINE COMME STRATÉGIE DE PREMIÈRE INTENTION**

Pour une proportion significative de patients, l'adoption d'une de vie sera refusée, inappropriée au moment de l'offre ou inefficace. Sans intervention, l'AIWG peut apparaître rapidement, la plus grande partie de la prise de poids totale se produit au cours de la première année.

La metformine offre une intervention sûre et plus efficace que le changement d'antipsychotiques, mais avec un risque associé. L'utilisation de la metformine dans le cadre d'une intervention de première ligne n'est pas abordée dans les recommandations actuelles. Dans les revues systématiques et les méta-analyses subséquentes d'ECR, l'accent est toujours sur l'effet de la metformine sur le renversement du poids. Cependant, pour beaucoup, ce résultat inclut également l'induction d'un plateau d’AIWG. Il est probable que la metformine soit plus efficace pour atténuer le l'AIWG avant l'apparition d'une résistance significative à l'insuline.

La metformine est susceptible d'être plus efficace dans l'atténuation de l'AIWG avant l'apparition d'une insulinorésistance significative. Une initiation plus précoce est susceptible de maximiser les résultats potentiels et minimiser la prise de poids globale.

Les plus grands avantages potentiels sont liés à l'induction précoce d'un plateau de l'AIWG. La metformine peut également influencer positivement le profil de risque cardiométabolique global des patients, y compris un meilleur contrôle de la glycémie. Le GDG a émis une recommandation forte en faveur de la metformine en tant que stratégie alternative de première ligne lorsque les interventions liées au régime alimentaire et au mode de vie sont inefficaces, inappropriées ou inacceptables. En dehors des preuves comparatives sur l'efficacité avec d'autres interventions, cette décision a pris en compte les éléments suivants :

► Impact psychologique de l'AIWG.

► Prévalence de l'AIWG et sa contribution significative aux taux d'obésité dans la schizophrénie.

► Facilité de mise en œuvre des recommandations.

► Augmentation du taux de mortalité standardisé par rapport à la population générale, y compris les pré-antipsychotiques.

► Faible coût et utilisation des ressources associées.

► Profil de sécurité établi à long terme profil de sécurité établi à long terme dans le DT2.

► Probabilité très rare de dommages catastrophiques.

► Absence actuelle d'autres méthodes pharmacologiques présentant un profil de coût, de sécurité et de risque similaire.

► Objectivité des résultats en matière de poids.

► Potentiel d'amélioration de la qualité des soins.

► Accès équitable à travers les groupes socio-économiques par rapport à des interventions efficaces en matière de régime alimentaire et de mode de vie.

► Pas d'interaction avec le système du cytochrome P450 et donc, interactions médicamenteuses pharmacocinétiques minimales - il n'y a pas d'interactions connues avec les antipsychotiques ou autres psychotropes, y compris les stabilisateurs d'humeur, les antidépresseurs et les anxiolytiques.

Afin d'encourager une action rapide, le GDG a fourni une définition

**CONTRAINTES**

Les limites de la metformine comme intervention ont été discutées en détail ailleurs. Une limitation pratique potentielle de la mise en œuvre de la recommandation est l'utilisation " hors étiquette " de la metformine, car elle n'est pas autorisée pour cette indication en Irlande ou au Royaume-Uni. L'utilisation " hors AMM " de médicaments dans le cadre de la gestion pharmacologique de l'AIWG est susceptible d'être une question pertinente parmi les cliniciens et les décideurs politiques. Actuellement, il existe deux agents anti obésité autorisés pour une utilisation dans la population générale - l'orlistat, qui s'est avéré être associé à des effets non significatifs sur les résultats de santé physique lorsqu'il a été étudié chez ls patients ayant une schizophrénie, et le liraglutide, dont les données probantes sur la gestion de l'AIWG en sont à leurs débuts et dont le coût important dû à la protection du brevet empêche actuellement l'utilisation à grande échelle. Comme l'avantage financier pour les sociétés pharmaceutiques est minime, la publication de travaux pour soutenir l'utilisation systématique et fondée sur des preuves est susceptible d'être particulièrement précieuse pour les cliniciens occupés.

Enfin, ces recommandations doivent être évaluées pour savoir si elles entraînent un changement durable, notamment en ce qui concerne l'utilisation de la metformine dans le cadre d'une stratégie d'intervention précoce.

**IMPLICATIONS CLINIQUES**

Ce travail représente la première ligne directrice entièrement consacrée à l'utilisation de la metformine dans la gestion de l'AIWG, et s'appuie à la fois sur la qualité et le nombre de recommandations disponibles. Les auteurs pensent que cette recherche représente un pas en avant significatif vers l'amélioration de l'application d'une méthode de gestion peu coûteuse et bien étudiée.

 Dr. Mohammed EL ABBANI

Service de psychiatrie CHU – Agadir

Juillet 2022