**Les effets secondaires métaboliques chez les personnes atteintes de schizophrénie bénéficiant d’un traitement antipsychotique à moyen et à long terme: Une méta analyse en réseau des essais randomisés**





**Introduction :**

 Les effets secondaires métaboliques des médicaments antipsychotiques peuvent avoir de graves conséquences sur la santé et augmenter la mortalité. Bien que les personnes atteintes de schizophrénie prennent souvent ces médicaments pendant une longue période, leurs effets métaboliques à moyen et long terme ont été peu étudiés jusqu'à présent. Ils peuvent se manifester par une prise de poids, des changements dans les taux du cholestérol (dyslipidémie) et une dérégulation de l'homéostasie du glucose. Elles sont associées aux maladies cardiovasculaires, notamment l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral. Par conséquent, les effets secondaires métaboliques des antipsychotiques sont susceptibles de contribuer à la réduction d’environ 14,5 ans de la durée de vie des personnes atteintes de schizophrénie. Comme les antipsychotiques ne diffèrent pas beaucoup en termes d'efficacité, les lignes directrices recommandent que le choix du médicament soit principalement informé par leurs effets secondaires. Cette étude visait à évaluer les effets secondaires métaboliques à moyen et à long terme de 31 médicaments antipsychotiques chez les personnes atteintes de schizophrénie en appliquant une méta-analyse de réseau bayésienne à effets aléatoires. Ces connaissances devraient être très pertinentes pour la pratique clinique et contribuer au choix de médicaments adaptés

**Matériels et méthodes :**

Les auteurs ont effectué des recherches dans le registre d'essais basé sur des études du Cochrane Schizophrenia Group et dans PubMed en incluant les essais contrôlés randomisés, publiés et non publiés, ouverts et en aveugle, d'une durée d'étude supérieure à 13 semaines, comparant un antipsychotique, quelle que soit sa forme d'administration, à un autre antipsychotique ou avec un placebo chez des participants ayant reçu un diagnostic de schizophrénie. Ont été inclus tous les antipsychotiques de deuxième génération (SGA) disponibles en Europe ou aux États-Unis, ainsi qu'une sélection d'antipsychotiques de première génération (FGA) établie à partir d'une enquête menée auprès d'experts internationaux de la schizophrénie, administrés en monothérapie - à savoir l'amisulpride, aripiprazole, asénapine, bipéridol, brexpiprazole, cariprazine, chlorpromazine, clopenthixol, clozapine, flupentixol, fluphénazine, fluspirilène, halopéridol, ilopéridone, lévomépromazine, loxapine, lumatépérone, lurasidone, molindone, olanzapine, palipéridone, penfluridol, perazine, perphénazine, pimozide, quétiapine, rispéridone, sertindole, sulpiride, thioridazine, tiotixène, trifluopérazine, ziprasidone, zotépine et zuclopenthi.

Le résultat primaire était la prise de poids en kilogrammes (kg). Les résultats secondaires étaient le "nombre de participants ayant un gain de poids", et les mesures continues de la glycémie à jeun, du cholestérol total, des LDL et HDL. Des données pour les résultats peu fréquents, tels que l'indice de masse corporelle, le tour de taille, l'hémoglobine A1c (HbA1c), l'évaluation de la résistance à l'insuline selon le modèle d'homéostasie (HOMA-IR) et l'insuline ont été étudiés n’ont pas été pris en compte.

**Résultats :**

 2 501 articles en texte intégral ont été inclus et 2039 rapports sur 349 essais. La médiane d’âge des participants était de 38,9 ans ; la durée médiane de l'essai était de 45 semaines ; le pourcentage de femmes était de 37 % ; et 70 % des essais étaient en double aveugle. La plupart des médicaments ont été associés à une prise de poids plus importante que le placebo. Le résultat principal était la prise de poids mesurée en kilogrammes. Les résultats secondaires comprenaient le " nombre de participants ayant pris du poids ", la glycémie à jeun, le cholestérol total, le cholestérol à lipoprotéines de basse densité, le cholestérol à lipoprotéines de haute densité et les triglycérides. 137 essais éligibles ont été identifiés (avec 35 007 participants) sur 31 antipsychotiques, avec un suivi médian de 45 semaines.

La chlorpromazine a entraîné la plus forte prise de poids, suivie de la clozapine, de l'olanzapine et de la zotépine. Les résultats n'ont pas changé de façon substantielle dans les analyses de sensibilité et les analyses de méta-régression en réseau, bien que la conception enrichie, le parrainage de la société pharmaceutique et l'utilisation de cas observés au lieu de données en intention de traiter aient modifié dans une certaine mesure la différence moyenne de gain de poids. Les antipsychotiques présentant une prise de poids plus importante figuraient souvent aussi parmi les médicaments présentant de moins bons résultats en matière de glycémie à jeun et de paramètres lipidiques

Pour les résultats concernant les lipides et le glucose, moins de données étaient disponibles pour la plupart des antipsychotiques. Les médicaments associés à une prise de poids étaient souvent aussi associés à des résultats plus mauvais en ce qui concerne les paramètres de glycémie et de lipidémie à jeun. Ces médicaments avec une prise de poids substantielle étaient également associés à davantage de perturbations glycémiques et lipidiques, l'olanzapine présentant les altérations les plus prononcées.

**Discussion :**

Les médicaments antipsychotiques étant souvent pris pendant de longues périodes, ces résultats représentent des informations cliniques plus précieuses sur ces conséquences sanitaires que les analyses précédentes basées sur des études à court terme qui n'ont duré en moyenne que 6 semaines. Pour certains antipsychotiques, la prise de poids moyenne était comparable à celle du placebo, c'est-à-dire qu'il y avait une tendance à la perte de poids (fluspirilène, halopéridol, fluphénazine, ziprasidone) ou une prise de poids moyenne allant jusqu'à 1 kg. Un gain de poids moyen de 1 à 2 kg par rapport au placebo a été observé pour l'amisulpride, la palipéridone, la quétiapine, le brexpiprazole et la rispéridone. Une prise de poids moyenne supérieure à 2 kg par rapport au placebo a été estimée pour le sertindole, l'olanzapine, le pimozide, la zotépine, la clozapine et la chlorpromazine. La prise de poids était plus prononcée dans nos données à moyen et long terme que dans les données à court terme, mais pas autant que dans les données à long terme. La différence la plus importante (environ +1 kg) a été observée pour l'olanzapine. Toutefois, ce résultat est conforme à ceux d'autres études : dans une méta-analyse par paire, une différence significative a été observée pour l'olanzapine. Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que la prise de poids induite par les antipsychotiques stagne dans le temps.

Plusieurs considérations et limitations doivent être prises en compte pour l'interprétation de ces résultats. Premièrement, il existe des preuves que les personnes qui n'ont jamais pris d'antipsychotiques sont plus sensible au gain de poids, mais seulement 11 % des études incluaient des participants ayant une exposition préalable minimale aux antipsychotiques, bien que l'exclusion de ces sujets dans une analyse de sensibilité n'ait pas modifié les résultats de façon significative. Deuxièmement, 140 études répondaient aux critères d'inclusion, mais ne faisaient pas état d'un gain de poids.

**Conclusion :**

Les antipsychotiques diffèrent clairement en matière de prise de poids et de paramètres métaboliques lors d'un traitement à moyen ou long terme. L'ampleur des différences dans la glycémie à jeun et les paramètres lipidiques était approximativement la même que celle précédemment rapportée pour les études à court terme, ce qui suggère que ces effets se produisent rapidement. Cependant, l'ensemble des données semble suggérer que la prise de poids est la plus prononcée au début du traitement et qu'elle reste ensuite quelque peu stable. Des études à long terme avec des participants sans exposition préalable d'antipsychotiques sont nécessaires. Il y avait une variabilité interindividuelle substantielle, qui pourrait être explorée par une méta-analyse des données des participants individuels, et devrait être prise en compte dans les décisions de traitement.

**Traduit de l’anglais et synthétisé par Dr Salehddine Zineb**

**Février 2023**

**Centre psychiatrique universitaire. CHU Souss Massa**