

Université de Montréal

**Étude des mécanismes cérébraux impliqués dans l'augmentation de l'appétit lors du traitement de la schizophrénie par un antipsychotique atypique**

Par  
Karyne Anselmo

Département de Pharmacologie  
Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des Études Supérieures  
En vue de l'obtention du grade de M.Sc.  
En pharmacologie

Décembre 2006

©, Karyne Anselmo, 2006



W

4

U58

2007

V. 060



## AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

## NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :  
Étude des mécanismes cérébraux impliqués dans l'augmentation de l'appétit lors du  
traitement de la schizophrénie par un antipsychotique atypique

Présenté par :  
Karyne Anselmo

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr. Robert Elie  
Président-rapporteur

Dr. Emmanuel Stip  
Directeur de recherche

Dre Adrianna Mendrek  
Codirectrice

Dr Olivier Lipp  
Membre du jury

## Résumés et mots-clés

Les antipsychotiques dits atypiques ont révolutionné le traitement de la schizophrénie par leur propension à entraîner moins de signes extrapyramidaux. Par contre, ils présentent des effets secondaires importants dont un particulièrement préjudiciable: le gain de poids. Certains atypiques sont décrits comme pouvant entraîner une augmentation très franche de l'appétit et ceci pourrait expliquer le gain de poids. Par contre, les mécanismes impliqués dans ce comportement ne sont pas bien clarifiés. **Méthode :** Nous avons présenté des images et des films stimulant l'appétit à 10 patients atteints de la schizophrénie (SZ) au début de leur traitement avec l'olanzapine et 16 semaines plus tard lors d'un examen de résonance magnétique fonctionnelle. Nous avons aussi fait passer cet examen à 10 sujets sains (CT). Le poids des patients a été mesuré. De plus, nous leur avons fait passer le *Three-Factor Eating Questionnaire* (TFEQ). **Résultats :** Les patients ont pris du poids et leur tour de taille a augmenté de façon significative lors du traitement avec l'olanzapine. Ils ont eu une augmentation de leur score de désinhibition du contrôle dans le TFEQ. Les SZ activent plus fortement certaines régions du cerveau en lien avec l'appétit comme le cortex orbitofrontal et le précuneus en comparaison avec les CT. Ils activent aussi plus fortement ces régions après 16 semaines de traitement. **Conclusion :** Nous pensons que l'olanzapine pourrait provoquer une désinhibition du contrôle des comportements alimentaires et, chez les SZ, entraînerait des différences d'activations cérébrales dans les régions en lien avec l'appétit.

**Mots-clés :** Schizophrénie, Olanzapine, Gain de poids, Appétit, Antipsychotique atypique, IRMf, Orbitofrontal, Précuneus.

## **Cerebral mechanism involved in appetite increase in schizophrenia patients treated with atypical antipsychotics**

Atypical antipsychotics (AA) have revolutionized treatment of schizophrenia due to the fact that they produce less extrapyramidal symptoms compared to typical antipsychotics. On the other hand, some AA produce other concerning metabolic side effects as increased appetite which could eventually lead to weight gain. The mechanisms by which these AA influence appetite remain unclear. **Methods:** Ten schizophrenia patients (SZ) and ten healthy controls (CT) were scanned using functional magnetic resonance imaging (fMRI) during passive viewing of an appetizing film and pictures of food before and after 16 weeks of treatment with olanzapine. Weight changes and Three-Factor Eating questionnaire (TFEQ) scores were collected. **Results:** After treatment with olanzapine, there was a significant increase in the abdominal circumference and weight gain in the SZ group. SZ after 16 weeks of treatment scored higher on the disinhibition of control item on TFEQ. Neurally, patients had significant BOLD activation signals while viewing appetizing images prior to treatment in the orbitofrontal cortex and precuneus compared to CT. These regions showed a significant increase in BOLD signal activation compared to baseline after 16 weeks of treatment with olanzapine. **Conclusion:** Our findings suggest that olanzapine may be associated with disinhibition of control of food behaviour which, in turn, may influence cerebral activation of regions implicated in appetite in SZ patients.

**Key words :** Schizophrenia, Olanzapine, Weight gain, Appetite, Atypical antipsychotic, fMRI, Orbitofrontal, Precuneus.

## Table des matières

1. La schizophrénie .....	1
1.1 Historique de la maladie .....	1
1.2 Description de la maladie .....	3
1.2.1 Symptômes de la maladie .....	5
1.2.1.1 <i>Symptômes positifs</i> .....	5
1.2.1.2 <i>Symptômes négatifs</i> .....	6
1.2.1.3 <i>Déficits cognitifs</i> .....	7
1.2.2 Diagnostic de la schizophrénie et évaluation des symptômes .....	8
1.2.2.1 <i>Classifications diagnostic</i> .....	8
1.2.2.1.1 DSM-IV .....	8
1.2.2.1.2 CIM-10 .....	9
1.2.2.2 <i>Échelles d'évaluation des symptômes</i> .....	10
1.2.2.2.1 Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) .....	10
1.2.2.2.2 Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) .....	10
1.2.3 Particularités physiques des personnes atteintes de la schizophrénie .....	11
1.2.3.1 <i>Anomalies cérébrales</i> .....	11
1.2.3.1.1 Anatomiques .....	11
1.2.3.1.2 Fonctionnelles .....	12
1.2.3.2 <i>Anomalies métaboliques</i> .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b> 2
1.3 Étiologie .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b> 2
1.3.1 Génétique .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b> 3
1.3.2 Environnementale .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b> 4
1.3.3 Neurodéveloppementale .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b> 5
1.3.4 Dopaminergique .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b> 6
2. Les traitements .....	19
2.1 Traitements passés et présents .....	19
2.2 Antipsychotiques classiques .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b> 0
2.2.1 Découverte .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b> 0
2.2.2 Mode d'action .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b> 1
2.2.3 Effets bénéfiques .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b> 2
2.2.4 Effets secondaires .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b> 3
2.3 Antipsychotiques atypiques .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b> 5
2.3.1 Découverte .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b> 5
2.3.2 Mode d'action .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b> 5
2.3.3 Amélioration par rapport aux classiques .....	28
2.3.4 Effets secondaires .....	37
2.3.5 Particularités de l'olanzapine .....	38
2.3.5.1 <i>Olanzapine en formulation à dissolution rapide</i> .....	39
3. L'appétit et le gain de poids .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b> 0
3.1 Hormones impliquées dans le contrôle de l'appétit .....	40
3.1.1 Leptine .....	40
3.1.2 Ghreline .....	40
3.1.3 Adiponectine .....	40
3.2 Conséquences du gain de poids chez les personnes atteintes de la schizophrénie .....	41

## Table des matières

1. La schizophrénie .....	1
1.1 Historique de la maladie .....	1
1.2 Description de la maladie .....	3
1.2.1 Symptômes de la maladie .....	5
1.2.1.1 Symptômes positifs .....	5
1.2.1.2 Symptômes négatifs .....	6
1.2.1.3 Déficiences cognitives .....	7
1.2.2 Diagnostic de la schizophrénie et évaluation des symptômes .....	8
1.2.2.1 Classifications diagnostic .....	8
1.2.2.1.1 DSM-IV .....	8
1.2.2.1.2 CIM-10 .....	9
1.2.2.2 Échelles d'évaluation des symptômes .....	10
1.2.2.2.1 Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) .....	10
1.2.2.2.2 Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) .....	10
1.2.3 Particularités physiques des personnes atteintes de la schizophrénie .....	11
1.2.3.1 Anomalies cérébrales .....	11
1.2.3.1.1 Anatomiques .....	11
1.2.3.1.2 Fonctionnelles .....	12
1.2.3.2 Anomalies métaboliques .....	12
1.3 Étiologie .....	12
1.3.1 Génétique .....	13
1.3.2 Environnementale .....	14
1.3.3 Neurodéveloppementale .....	15
1.3.4 Dopaminergique .....	16
2. Les traitements .....	19
2.1 Traitements passés et présents .....	19
2.2 Antipsychotiques classiques .....	20
2.2.1 Découverte .....	20
2.2.2 Mode d'action .....	21
2.2.3 Effets bénéfiques .....	22
2.2.4 Effets secondaires .....	23
2.3 Antipsychotiques atypiques .....	25
2.3.1 Découverte .....	25
2.3.2 Mode d'action .....	25
2.3.3 Amélioration par rapport aux classiques .....	28
2.3.4 Effets secondaires .....	37
2.3.5 Particularités de l'olanzapine .....	38
2.3.5.1 Olanzapine en formulation à dissolution rapide .....	39
3. L'appétit et le gain de poids .....	40
3.1 Hormones impliquées dans le contrôle de l'appétit .....	40
3.1.1 Leptine .....	40
3.1.2 Ghrelina .....	40
3.1.3 Adiponectine .....	40
3.2 Conséquences du gain de poids chez les personnes atteintes de la schizophrénie .....	41



3.3 Mécanisme possibles des antipsychotiques atypiques sur le gain de poids.....	42
3.4 Facteurs pouvant influencer le gain de poids.....	45
3.5 Examen critique des études portant sur le gain de poids avec les AA.....	46
4. Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf).....	48
4.1 Fonctionnement de l'appareil et utilité.....	48
4.2 Études antérieures sur l'appétit en IRMf.....	49
4.3 Première étude sur la schizophrénie, les antipsychotiques atypiques et l'appétit.....	50
5. Hypothèses.....	51
6. Méthode.....	52
6.1 Sujets.....	52
6.2. Évaluations.....	53
6.3 Examen d'imagerie par résonance magnétique.....	54
6.4 Acquisition des données d'imagerie et analyses.....	55
6.5 Analyses statistiques des autres données.....	57
7. Résultats.....	58
7.1 Description initiale des populations SZav et CT.....	58
7.2 Variation du poids suite au traitement avec l'olanzapine.....	58
7.3 Variation des variables biologiques importantes dans le gain de poids, l'appétit et le syndrome métabolique.....	59
7.4 Changement des symptômes psychotiques durant l'étude.....	60
7.5 Évolution des comportements alimentaires dans le groupe SZ.....	60
7.6 Corrélations entre les différentes variables mesurées.....	60
7.7 Score à l'échelle de mesure d'appétit durant la séance de l'examen de résonance magnétique fonctionnelle.....	61
7.8 Recherche par régions d'intérêts dans les différentes populations.....	62
7.8.1 Groupe SZ avant le traitement avec l'olanzapine.....	62
7.8.2 Groupe SZ après le traitement avec l'olanzapine.....	62
7.8.3 Groupe CT.....	63
7.9 Recherche exploratoire dans les différents groupes.....	64
7.9.1 Patients avant le traitement comparés aux contrôles.....	64
7.9.1.1 Activations chez les SZav moins celles chez les CT.....	64
7.9.1.2 Activations chez les CT moins celles chez les SZav.....	65
7.9.2 Patients après 16 semaines de traitement avec l'olanzapine comparés aux contrôles.....	66
7.9.2.1 Activations chez les SZap moins celles chez les CT.....	66
7.9.2.2 Activations chez les CT moins celles chez les SZap.....	67
7.9.3 Différences d'activation entre le début d'un traitement avec l'olanzapine et 16 semaines de traitement avec ce médicament.....	67
7.9.3.1 Activations chez les SZap moins les SZav.....	67
7.9.3.2 Activations chez les SZav moins les SZap.....	70
8. Discussion.....	71
8.1 Différence de poids chez les patients.....	71
8.2 Variations des variables biologiques.....	72
8.3 Influence de l'olanzapine sur les comportements alimentaires.....	73
8.4 Différences d'activations cérébrales lors de la présentation d'images et de films appétissants.....	75

8.4.1 Recherche exploratoire des activations cérébrales et perspectives futures.....	77
8.5 Limites de l'étude .....	81
9. Conclusion .....	83
10. Bibliographie .....	84

## Liste des abréviations

5-HT :	Récepteur sérotoninergique
$\alpha$ :	Récepteur adrénérgique
AA :	Antipsychotiques atypiques
APT :	Antipsychotiques typiques (conventionnels)
AUC :	Aire sous la courbe
BA :	Aire de Brodmann
BPRS:	Brief Psychiatric Rating Scale
BOLD :	Blood oxygen level dependent
CATIE :	Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness
CDSS :	Calgary Depression Scale for Schizophrenia
CIM-10:	Classification Internationale des Maladies
CT :	Groupe contrôle ou de sujets sains
D :	Récepteur dopaminergique
DSM-IV :	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EPI:	Images Echoplanar
EPS:	Signes extrapyramidaux
FD :	Olanzapine en formulation à dissolution rapide
FDA :	Food and Drug Administration
FGA :	First generation antipsychotic
FOV :	Champ de vision
H :	Récepteur histaminergique
IMC :	Indice de masse corporelle
Inf :	Inférieur
IRMf :	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
kg :	Kilogrammes
M :	Récepteur muscarinique
mm :	Millimètre
MNI :	Montreal Neurological Institute
NEJM :	New England Journal of Medicine
QI :	Quotient intellectuel
OFC :	Cortex orbitofrontal
PANSS :	Positive and Negative Syndrome Scale
PET:	Positive Emission Topography
RIA:	Radio Immuno Assay
SAPS :	Scale for the Assessment of Positive Symptoms
SANS :	Scale for the Assessment of Negative Symptoms
SD:	Écart-type
SGA:	Second generation antipsychotic
SPM:	Statistical Parametric Mapping
SPSS:	Statistical Package for Social Sciences
S:	Secondes
Sup:	Supérieur
SZ:	Groupe de patients atteints de la schizophrénie

SZav :	Groupe de patients atteints de la schizophrénie avant le traitement avec l'olanzapine
SZap :	Groupe de patients atteints de la schizophrénie après 16 semaines de traitement avec l'olanzapine
TD:	Tardive dyskinesia
TE:	Echo time
TFEQ:	Three-Factor Eating Questionnaire
TR:	Temps de répétition du scanner
UK:	United Kingdom

## Remerciements

Je voudrais remercier mon directeur, Dr. Emmanuel Stip, de m'avoir permise de réaliser ce projet. Je voudrais aussi remercier ma codirectrice, Dre Adrianna Mendrek, de m'avoir encouragé et aidé tout au long de ma maîtrise. De plus, je voudrais remercier mes collègues de leur support et leur aide très précieuse. Ce projet a été possible grâce à des fonds de la *Zyprexa Foundation* de Eli Lilly Canada. Je tiens d'ailleurs à remercier fortement tous les participants de cette étude, sans qui ce projet n'aurait évidemment pas été possible.

# 1. La schizophrénie

## *1.1 Historique de la maladie*

Une description de la folie est présente dans tous les écrits de sociétés, mêmes les sociétés les plus anciennes. Elle était même souvent associée à des hallucinations, des délires et des comportements bizarres. Par contre, nous ne pouvons être certains que ces manifestations caractérisaient des personnes atteintes de la schizophrénie. En effet, il n'y a aucune indication d'un début de la maladie à l'adolescence et d'une dégénérescence et il est possible que ces manifestations étaient dues à une maladie sous jacente telle qu'une infection virale [1].

Ce n'est qu'en 1809 qu'une description de la schizophrénie a été faite [1]. La psychiatrie a d'ailleurs évoluée conjointement avec la schizophrénie. Voici un rapide résumé du développement du concept de la schizophrénie.

En 1856, Morel a observé des troubles mentaux chez un adolescent et pose le diagnostic de démence précoce. En 1896, Emil Kraepelin a créé le concept de la schizophrénie, qu'il a nommé « dementia praecox » (démence précoce) et qu'il considère comme étant une maladie avec une évolution morbide. Il a tenté d'étudier l'aspect plus neurologique de la démence [2]. Malgré les recherches intenses qui ont été réalisées pour trouver une anomalie cérébrale importante (comme les plaques amyloïdes dans la maladie d'Alzheimer), aucune anomalie n'a été trouvée dans le cas de la schizophrénie [2].

Le terme schizophrénie n'apparaîtra seulement qu'en 1908. Inventé par Eugen Bleuler, il signifie esprit divisé [3]. Bleuler définit la schizophrénie de cette façon : « perte d'association entre différentes fonctions de l'esprit qui fait en sorte que les pensées deviennent déconnectées et que la coordination entre les processus émotionnels, cognitifs et de la volonté soit plus faible » [4]. Il a d'ailleurs décrit des symptômes primaires (affect inadéquat, ambivalence, associations d'idées incohérentes et autisme) et secondaires de la maladie (hallucinations, délires). Il considérait que la présence des hallucinations et des délires était secondaire et qu'elle n'était pas nécessaire pour émettre un diagnostic de schizophrénie [2].

Des pratiques différentes se sont donc développées, certains spécialistes se basant sur le concept de Kraepelin et d'autres sur celui de Bleuler. Il est devenu évident qu'un diagnostic pour un même patient pouvait varier et qu'il était essentiel d'avoir une méthode internationalement standardisée pour établir un diagnostic [2]. Les outils diagnostics utilisés de nos jours seront décrits à la section 1.3.

En 1982, Andreasen va distinguer les symptômes positifs, qui sont des manifestations productives aisément observables (délires, hallucinations), des symptômes négatifs, qui sont plus difficilement décelables et qui se caractérisent souvent par une absence de comportement normal [5]. À partir de cette définition des symptômes, des débats sont apparus quant à la dualité de la schizophrénie. Certains psychiatres se sont posés la question à savoir s'il n'existait pas en fait 2 maladies distinctes ou 2 types de la

schizophrénie, un type positif et un négatif. Cette hypothèse n'est pas acceptée actuellement puisque la plupart des patients présentent les deux types de symptômes.

### ***1.2 Description de la maladie***

Tout d'abord, il est important de mentionner que la schizophrénie est une maladie multifactorielle qui influence plusieurs aspects de la personne [5]. C'est une maladie complexe qui affecte presque toutes les fonctions mentales, dont les perceptions, les pensées, les émotions, le jugement, etc. [6].

Certains signes avant-coureurs sont souvent présents, tels que décrits par Goldstein, comme des difficultés importantes de fonctionnement à l'adolescence [7]. Certains de ces signes seraient mêmes présents chez l'enfant. L'enfant pré-schizophrène serait un enfant très gêné et aurait certains comportements inadéquats en plus d'avoir certaines difficultés d'apprentissage en comparaison avec ses pairs [6].

La maladie débute souvent vers la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte. Elle commence par un sentiment de malaise, une angoisse croissante. Malheureusement, la famille a fréquemment tendance à croire qu'il s'agit d'une crise d'adolescence et ne porte pas attention à ces signes avant-coureurs. Par contre, le jeune adulte est de plus en plus envahi et sent qu'il perd le contrôle de ses pensées et même de ses actes. Il apparaît aussi chez lui une désorganisation du fonctionnement. Les solutions suivantes sont souvent utilisées par ce jeune pour ne pas perdre le contrôle : le retrait, la toxicomanie (qui amène fréquemment une exacerbation des symptômes psychotiques ou le déclenchement d'une



crise psychotique), les activités compulsives et la découverte mystique [5]. Ces solutions ne l'aideront généralement pas mais vont pouvoir alerter la famille de l'urgence d'agir.

Il existe différentes phases de la maladie. La première est la phase prémorbide, donc précédant l'apparition d'une crise. Elle est caractérisée par un déclin des fonctions cognitives, par des idées bizarres et des intérêts excentriques. Le début de cette phase n'est pas clairement établi car ce sont des symptômes non spécifiques (prodromes) qui apparaissent graduellement. Dans la phase aiguë qui suit, les symptômes de la schizophrénie apparaissent lors du premier épisode psychotique. Pendant longtemps, les spécialistes comme Kraepelin considérait que l'état d'un patient atteint de la schizophrénie ne pouvait aller qu'en se détériorant. Maintenant, il est évident que la maladie peut évoluer de différentes façons. Dans certains cas, les symptômes psychotiques tendent à diminuer avec l'âge. Malheureusement, la vie des patients est souvent écourtée car environ 10% des schizophrènes se suicident, particulièrement durant la phase aiguë [8].

La schizophrénie est une pathologie très hétérogène, dont les symptômes et l'évolution sont extrêmement variables d'un sujet à l'autre. En fait, il existerait autant de formes de la schizophrénie que de nombre de personnes qui en sont atteintes. Il existe peu de critères permettant de prédire l'évolution de la maladie, mis à part la précocité de la maladie. En effet, lorsque la maladie se manifeste avant l'âge de 15 ans, elle est moins sensible au traitement pharmacologique. Le dépistage précoce pourrait donc permettre d'améliorer le traitement et l'évolution [9]. Seule une minorité de patients (entre 10 et 15%) a une rémission complète. Dans la majorité des cas, on observe une alternance entre des épisodes

psychotiques aigus et de plus ou moins longues périodes de rémission, caractérisées par certaines incapacités [6]. En fait, ce qui est commun aux psychoses est la perte douloureuse de contact avec la réalité de tous les jours où la plupart des gens vivent [1].

Tel que mentionné à la section 1.1, les symptômes de la schizophrénie ont d'abord été séparés en deux groupes distincts, soient les symptômes positifs et négatifs. Par la suite, Liddle a classé les symptômes en trois groupes à savoir la pauvreté psychomotrice, la désorganisation et la distorsion de la réalité [10]. De nos jours, ces symptômes sont plutôt regroupés en symptômes positifs, symptômes négatifs et déficits cognitifs. Voici maintenant une brève description des principaux symptômes.

## **1.2.1 Symptômes de la maladie**

### ***1.2.1.1 Symptômes positifs***

Les symptômes positifs représentent les manifestations les plus dramatiques de la schizophrénie et sont constitués par des hallucinations et des délires. Ces symptômes sont liés à une transmission dopaminergique trop élevée dans les régions limbiques [9].

Les hallucinations sont des perceptions de sensations en absence de stimuli. Elles peuvent affecter plusieurs sens : chez la plupart des patients qui en ont, elles sont de type auditives mais elles peuvent aussi être visuelles, coenesthésiques (tactiles), gustatives ou olfactives. Les délires sont des convictions erronées, irréductibles par la logique. Il s'agit de pensées inhabituelles, de croyances irréelles dues à une distorsion de la perception de la réalité [9]. Il existe des délires de plusieurs types tels que des délires de méfiance et de persécution, de

contrôle, de grandeur, etc. Ces délires sont illogiques par rapport à l'éducation culturelle du patient.

### *1.2.1.2 Symptômes négatifs*

Ces symptômes, comme le mentionnait Andreasen, représentent plutôt une absence de comportement normal, d'où le terme négatif pour les caractériser. Ces symptômes seraient probablement liés à une diminution de la transmission dopaminergique au niveau du cortex préfrontal. Cette altération de la transmission dopaminergique pourrait aussi entraîner les symptômes cognitifs [9]. Plusieurs manifestations de la schizophrénie peuvent être regroupées sous le terme de symptômes négatifs. Seuls quelques uns des plus importants sont décrits ci-dessous : L'émoussement de l'affect, l'alogie, l'avolition, l'anhédonie et le retrait social.

L'émoussement de l'affect est un manque d'expressivité caractérisé par un visage inexpressif, une diminution des mouvements spontanés, une rareté des mouvements corporels expressifs, un regard terne, une perte du sourire et un manque d'intonation vocale. L'alogie est caractérisée par une pauvreté du discours et du contenu du discours ainsi que du délai de temps pour obtenir une réponse à une question. L'avolition ou l'apathie est un manque d'énergie et d'intérêt et une négligence dans l'hygiène et l'apparence personnelle. L'anhédonie et l'asocialité représentent une perte de plaisir et une diminution de l'intérêt dans les activités récréatives et sexuelles, et une pauvreté des relations avec les pairs. Finalement, le retrait social est un isolement qui concerne tant les proches du malade que les autres. Il peut être dû au fait que le malade se sente exclu des événements de son entourage à cause de son incapacité à s'y investir émotionnellement [9]. Le retrait social est aussi souvent associé à un délire de persécution.

### *1.2.1.3 Déficits cognitifs*

Les déficits cognitifs touchent la désorganisation de la pensée et du comportement. Ces symptômes sont particulièrement importants pour le patient car ils l'empêchent souvent de fonctionner normalement dans la société comme de pouvoir aller à l'école ou au travail. Les tâches réalisables par le patient sont souvent limitées à cause de ses déficits cognitifs. Les déficits cognitifs les plus importants sont au niveau de la mémoire, de l'attention et des fonctions exécutives. Il n'y aurait pas de corrélation entre les autres symptômes présents et les déficits cognitifs [2].

Il existe une controverse quand au quotient intellectuel (QI) des personnes atteintes de la schizophrénie. Une première étude stipule que le QI de ces personnes est habituellement plus bas que celui de la population générale. Par contre, il est difficile de déterminer si ce score était déjà plus bas avant l'apparition de la maladie ou si c'est l'apparition de la maladie qui a fait diminuer le QI. Il a été prouvé que ce n'était ni l'hospitalisation, ni le traitement pharmacologique qui diminuait le QI. [2]. Un autre auteur mentionne que le QI des personnes schizophrènes serait normal et qu'il n'est pas affecté par les déficits cognitifs [9].

Les aspects verbaux de la mémoire sont particulièrement affectés chez les personnes atteintes de la schizophrénie. Environ un quart des patients en souffrirait. Il y aurait aussi un déficit au niveau des fonctions exécutives, telles que la pensée abstraite et la flexibilité cognitive. Des déficits seraient aussi présents au niveau de l'attention, des fonctions motrices et du langage, de la planification, de l'organisation et de la réalisation de tâches plus complexes, ce qui peut grandement compromettre la vie sociale du patient [8;9].

## 1.2.2 Diagnostic de la schizophrénie et évaluation des symptômes

### 1.2.2.1 Classifications diagnostic

Il existe présentement deux classifications pour diagnostiquer la schizophrénie : Le DSM-IV et la CIM-10. Puisque le diagnostic ne peut se faire par des examens de laboratoire, il est important d'avoir une définition précise de la maladie. Le critère le plus important de ces échelles est que les symptômes présents ne doivent pas être dûs à une infection du cerveau, à une condition médicale générale ou à une intoxication [6].

#### 1.2.2.1.1 DSM-IV

Les critères diagnostics actuels de la schizophrénie sont basés sur la quatrième édition du *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (DSM-IV) publié par l'American Psychiatric Association [11]. Le diagnostic doit se baser sur les éléments suivants :

- Présence, pour une période d'un mois, d'au moins deux des cinq symptômes caractéristiques suivants :
  - Délires
  - Hallucinations
  - Désorganisation du langage (incohérence ou déraillement)
  - Comportement manifestement désorganisé ou catatonique
  - Symptômes négatifs (affect plat, alogie, avolition)
- Altération du fonctionnement social ou occupationnel (travail, étude, relations interpersonnelles, hygiène)
- Présence des symptômes d'une durée d'au moins 6 mois
- Absence d'un problème de drogue ou d'une maladie physique

### 1.2.2.1.2 CIM-10

L'Organisation Mondiale de la santé a écrit la 10<sup>e</sup> édition de la *Classification internationale des maladies* [12]. Les symptômes ayant une importance particulière pour le diagnostic de la schizophrénie sont:

- Délires (idées fausses)

- Écho de la pensée, pensées imposées ou vol de la pensée, divulgation de la pensée
- Idée délirante de contrôle, d'influence ou de passivité
- Autres idées délirantes persistantes, culturellement inadéquates ou invraisemblables

- Hallucinations (fausses perceptions des sens)

- Hallucinations auditives dans lesquelles une ou plusieurs voix commentent en permanence le comportement du patient ou parlent de lui
- Hallucinations persistantes de n'importe quel type accompagnées par exemple d'idées délirantes ou survenant quotidiennement pendant des semaines et des mois d'affilées

- Troubles du langage

- Interruptions ou altérations du cours de la pensée rendant le discours incohérent et hors propos

- Troubles du fonctionnement

- Comportement catatonique : Excitation, posture catatonique, négativisme, mutisme ou stupeur

- Symptômes négatifs

- Apathie importante, pauvreté du discours, émoussement affectif ou réponses affectives inadéquates. Ces symptômes sont souvent responsables d'un retrait social.

- Modification globale, persistante et importante de certains aspects du comportement : Perte d'intérêt, inactivité, attitude centrée sur soi-même, retrait social

### ***1.2.2.2 Échelles d'évaluation des symptômes***

Ces échelles ne peuvent pas être utilisées pour émettre un diagnostic. Elles peuvent cependant être utilisées pour observer l'évolution du patient par rapport aux différents symptômes. Elles permettent, entre autres, de constater l'efficacité d'un médicament dans les études cliniques. Voici seulement la présentation des échelles qui ont été utilisées dans cette étude, puisqu'il en existe plusieurs autres dont la *Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)*, la *Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)* et la *Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)*. Cette liste n'est pas exhaustive.

#### **1.2.2.2.1 Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS)**

Cette échelle comporte trois parties : Elle mesure les symptômes positifs, négatifs et la psychopathologie générale des personnes atteintes d'un trouble schizophrénique. Elle comporte 30 items en tout dont 7 positifs, 7 négatifs et 16 pour la psychopathologie générale. La cotation de cette échelle est basée sur une entrevue d'environ 60 minutes pour évaluer chacun des symptômes [13].

#### **1.2.2.2.2 Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS)**

Cette échelle mesure la présence ou l'intensité de la dépression chez les patients psychotiques. Cette échelle est importante pour évaluer l'efficacité des traitements et la qualité de vie des patients. En effet, elle permet de différencier les symptômes dépressifs des symptômes négatifs de la schizophrénie et des symptômes extrapyramidaux. Cette

échelle évalue 9 items, dont la dépression, le suicide, la culpabilité et la dépression observée [14].

## **1.2.3 Particularités physiques des personnes atteintes de la schizophrénie**

### ***1.2.3.1 Anomalies cérébrales***

#### **1.2.3.1.1 Anatomiques**

Les personnes atteintes d'une schizophrénie chronique ont des ventricules cérébraux plus larges que les sujets normaux (d'environ 40%) [8]. Il a d'ailleurs été prouvé que cette hydrocéphalie n'est pas secondaire au traitement antipsychotique. On ne connaît cependant pas l'impact de cet élargissement des ventricules ni sa spécificité à la schizophrénie. Une étude a réussi à démontrer qu'un élargissement des ventricules serait associé à des déficits cognitifs et des problèmes de mouvement [2]. La dilatation des ventricules se ferait parce que certaines structures ne se sont pas développées correctement [5]. Il y aurait donc une légère diminution du volume du cerveau des patients qui se caractérise par une diminution de certaines régions, dont les lobes temporaux et le complexe amygdale-hippocampe. Les ventricules sont donc dilatés pour occuper l'espace vacant.

Les études histologiques ont démontré que les cellules de la région du lobe limbique des patients schizophrènes (hippocampe, cortex entorhinal, amygdale, thalamus, cingulum, septum) ont des anomalies. Ces anomalies se situent au niveau de l'architecture et de la localisation des cellules et supportent l'hypothèse développementale de la schizophrénie (voir section 1.3) [5].



#### **1.2.3.1.2 Fonctionnelles**

Des études d'imagerie par PET (*Positive emission topography*) ont démontré chez les patients schizophrènes une diminution du flot sanguin et du métabolisme neuronal au niveau du lobe frontal, au repos ainsi qu'à la stimulation cognitive [2]. Ce changement indique une hypofrontalité de ces patients. Une altération de la transmission dopaminergique des récepteurs D1 est d'ailleurs associée à un déficit de la mémoire de travail chez les personnes atteintes de la schizophrénie [15]. Ces personnes auraient des difficultés particulièrement dans des tests nécessitant une approche flexible, comme le *Wisconsin Card Sorting Test* [5].

#### **1.2.3.2 Anomalies métaboliques**

Une panoplie de facteurs fait en sorte que l'espérance de vie des patients schizophrènes est écourtée d'environ 20% par rapport à la population générale. En effet, ils ont un risque plus grand de suicide et de maladies cardiovasculaires. Leurs conditions et styles de vie constituent des facteurs de risque supplémentaires. De plus, ils ont des problèmes métaboliques qui sont présents avant les traitements pharmacologiques et accentués par ceux-ci [16]. Les personnes atteintes de la schizophrénie ont une prédisposition plus grande pour l'obésité. En effet, le poids et l'indice de masse corporelle (IMC) des patients schizophrènes sont significativement plus grands comparés à la population générale. Ils sont aussi plus à risque de développer un diabète de type II. En fait, l'incidence du diabète chez ces patients serait au moins de 3 fois plus élevée en comparaison à la population générale [17].

### **1.3 Étiologie**

Les premières théories sur l'étiologie de la schizophrénie étaient de nature simpliste et ont parfois stigmatisé les patients ou leur famille. En effet, certaines femmes au Moyen-Âge

ont été brûlées parce qu'elles étaient considérées comme des sorcières, des mères ont été blâmées pour le sort de leur enfant et des patients ont été retirés des institutions alors qu'ils avaient besoin de soin. Il est maintenant clair que les causes de la schizophrénie sont complexes et doivent être étudiées soigneusement [5]. Cette maladie est dite « multifactorielle complexe », c'est-à-dire qu'il y a des interactions entre de multiples facteurs génétiques et environnementaux [9]. Voici les principales hypothèses et facteurs qui pourraient expliquer la maladie.

### **1.3.1 Génétique**

Les premières études génétiques ont permis de constater que la prévalence de la schizophrénie est de 1% dans la population générale, mais que cette prévalence augmente à 50% chez les jumeaux identiques ou chez les enfants issus de deux parents schizophrènes. Cette augmentation de la prévalence suggère une composante génétique de la maladie. Par contre, les membres d'une même famille partageant habituellement le même environnement, il se pourrait que les causes soient principalement environnementales. Pour vérifier ceci, il faut donc comparer des jumeaux monozygotes (qui ont le même bagage génétique) à des jumeaux dizygotes (qui ont des bagages génétiques différents, comme des frères et sœurs). Chaque paire de jumeaux partage le même environnement. Pourtant, la prévalence demeure plus élevée chez les jumeaux monozygotes. La schizophrénie a donc une composante génétique. Par contre, si la cause de cette maladie était seulement génétique, les jumeaux identiques devraient montrer une concordance à 100%, ce qui n'est pas le cas. Il faut donc assumer qu'il y a aussi une composante environnementale [18]. Les études actuelles suggèrent que la schizophrénie serait une maladie multigénique (impliquant au moins de 3 à 5 gènes) avec une pénétrance incomplète (gènes récessifs), ce

qui impliquerait que des gens pourraient être porteurs sans manifester de symptômes [5;9]. La découverte de ces gènes pourrait permettre de comprendre et d'identifier les mécanismes de la maladie et ainsi de pouvoir développer des traitements plus spécifiques et efficaces [9].

Il est aussi possible de supposer que certains éléments seraient associés au sexe. En effet, l'âge de début de la maladie est de 2 à 3 ans inférieur chez les hommes par rapport aux femmes. Les hommes schizophrènes ont habituellement leur premier épisode psychotique entre 15 et 25 ans et les femmes entre 25 et 35 ans. Le développement de la maladie serait aussi moins important chez les femmes. La théorie actuelle est que les femmes auraient une protection liée aux effets des oestrogènes sur les récepteurs dopaminergiques  $D_2$  [2]. Les symptômes ont aussi tendance à s'aggraver chez les femmes après la ménopause, les effets des oestrogènes n'étant plus présents, ce qui pourrait corroborer cette hypothèse [5].

### **1.3.2 Environnementale**

Les causes environnementales ne sont pas plus précises et uniformes que les causes génétiques. Ainsi, le stress, l'environnement familial et économique pourraient influencer le début de la maladie, mais surtout influencer l'exacerbation de certains symptômes déjà présents. Il y a très peu de différence d'incidence de la schizophrénie entre les pays et les populations, ce qui ne permet pas d'associer certaines conditions de vie à cette maladie. Une autre observation qui a été faite est que la majorité des gens qui développent la schizophrénie sont nés en hiver. Les connaissances actuelles ne permettent cependant pas d'expliquer quels seraient les facteurs impliqués [2]. Cette observation pourrait être attribuable à une incidence plus élevée d'infections au virus de l'influenza des femmes

gestantes durant l'automne et une virémie fœtale pouvant affecter le développement du cerveau au deuxième trimestre de la grossesse [5].

Plusieurs facteurs environnementaux, sans être nécessairement étiologiques, peuvent conduire à des rechutes chez les patients. De fait, l'hostilité, les critiques exprimées par l'entourage d'un patient et les pressions de performance de la société peuvent aussi rendre difficile l'intégration sociale du patient et exacerber ses symptômes négatifs [5].

### **1.3.3 Neurodéveloppementale**

L'hypothèse neurodéveloppementale stipule qu'une anomalie dans le développement du système nerveux, qui surviendrait au stade fœtal ou au moment de la naissance, causerait la schizophrénie à l'âge adulte [2;19]. Chez les personnes qui développent la schizophrénie, de sérieuses complications durant la grossesse, telles qu'une naissance prématurée, sont plus fréquentes que chez les autres. Il y aurait aussi une corrélation entre l'hypoxie fœtale et le développement de la schizophrénie. Une étude des cerveaux de patients décédés a démontré que certaines anomalies seraient dues à des problèmes de migration cellulaire qui surviennent lors du développement [20].

Une des hypothèses prédominantes concernant l'étiologie de la schizophrénie est celle du « two-hits », c'est-à-dire qu'il faut 2 prédispositions ou affectations pour produire la maladie. Par exemple, le premier « hit » peut être une prédisposition génétique ou la présence d'un tératogène lors de la grossesse. Le bébé serait alors plus vulnérable au développement de la schizophrénie. Le deuxième « hit » pourrait être un problème lors de

l'accouchement ou un stress à l'adolescence qui provoquerait alors l'apparition des symptômes de la maladie à l'adolescence [20].

### 1.3.4 Dopaminergique

Plusieurs éléments ont mené à la formulation de cette hypothèse. Tout d'abord, l'observation d'une psychose lors de la prise d'amphétamine ou de cocaïne, deux drogues qui sont reconnues pour augmenter la concentration de dopamine dans le cerveau, a pu conduire à l'implication du système dopaminergique dans la schizophrénie. De plus, une aggravation des symptômes psychotiques peut être provoquée par les agonistes dopaminergiques. Finalement, les antipsychotiques antagonistes de la dopamine sont efficaces pour traiter la schizophrénie et apportent ainsi un autre lien entre la schizophrénie et la dopamine. Cette hypothèse n'est toutefois pas incompatible avec les hypothèses génétiques, environnementales et neurodéveloppementales.

Il existe quatre voies dopaminergiques dans le cerveau :

- Méso-corticale : Relie le mésencéphale au cortex
- Méso-limbique : Relie le mésencéphale au lobe limbique
- Nigro-striée : Relie la substance noire au striatum
- Tubéro-infundibulaire : relie l'hypothalamus à l'hypophyse

L'hypothèse dopaminergique stipule que la schizophrénie serait causée par une concentration excessive de dopamine dans le cerveau due à un trouble biochimique de la dopamine, soit par les récepteurs  $D_1$  ou  $D_2$  [5].  $D_1$  est couplé positivement à une adénylate cyclase et  $D_2$  y est couplé négativement. La stimulation de  $D_1$  serait entre autre responsable

de l'activité motrice et des fonctions cognitives. La stimulation de  $D_2$  serait responsable de la diminution de la sécrétion de prolactine et de la régulation des niveaux de dopamine dans les noyaux gris centraux et les régions corticales [21;22].

Encore une fois, plusieurs hypothèses pourraient expliquer le mauvais fonctionnement de ce système: Hypersensibilité des récepteurs post-synaptiques, hyposensibilité des autorécepteurs ou destruction/diminution des neurones gabaergiques qui inhibent la transmission dopaminergique [22].

Même si le traitement par blocage de la dopamine dans le cerveau est efficace, il n'y a pas d'évidence que les symptômes de la schizophrénie soient causés par une augmentation de la dopamine. Des études postmortem ont démontrés qu'il y a une augmentation de la densité des récepteurs  $D_2$  chez des personnes qui ont été atteintes de la schizophrénie durant toute leur vie, mais il est possible que cette augmentation de la densité soit une conséquence de la maladie ou du traitement et non la cause. Des études de PET ont été réalisées chez les patients schizophrènes mais les résultats sont contradictoires. Certaines études ont démontré un taux plus élevé de récepteurs  $D_2$  et d'autres n'ont pas réussi à voir de différence avec le groupe contrôle. Une étude récente de Laruelle indique que les patients auraient une réponse plus grande de la transmission de dopamine dans la striatum suivant l'administration d'amphétamine et que ceci causerait une exacerbation des symptômes positifs. Cette étude supporte donc l'hypothèse dopaminergique. Pourtant, 12% des patients ont eu une diminution de leurs symptômes positifs après ce « challenge » à l'amphétamine [23]. Il est très probable qu'une anomalie du système dopaminergique soit présente, mais

on ne connaît pas encore laquelle [2]. Avec la découverte d'autres sous-types de récepteurs de la dopamine, soit D3, D4 et D5, l'hypothèse dopaminergique a un nouveau souffle. En effet, le récepteur D4 aurait une distribution spécifiquement limbique et aurait une haute affinité pour plusieurs antipsychotiques atypiques dont la clozapine. Le récepteur D3 serait aussi important car il a une haute affinité pour les antipsychotiques typiques et atypiques [8].

De nos jours, plusieurs chercheurs pensent qu'il s'agirait plutôt d'un problème dans la modulation du système dopaminergique par les autres neurotransmetteurs, l'hypothèse dopaminergique étant plutôt une simplification du problème [5]. Le glutamate pourrait être particulièrement important dans la modulation de la dopamine et pourrait être une cible potentielle du traitement de la schizophrénie [24].

## 2. Les traitements

### *2.1 Traitements passés et présents*

Avant la venue des antipsychotiques, il n'y avait pas de traitement vraiment efficace pour traiter la schizophrénie. D'autres types de traitement étaient utilisés: la thérapie par coma insulinique (le patient reçoit une haute dose d'insuline, ce qui réduit la concentration de sucre dans son sang et le plonge dans un coma), les bromures, le chloral, la réserpine, les barbituriques, la thérapie par chocs électroconvulsifs (application d'un courant électrique au cerveau pour produire une crise convulsive) et la lobotomie [2;9;22].

De nos jours, le traitement pharmacologique par les antipsychotiques est prédominant. Toutefois, il est impossible pour l'instant de faire de la prévention dans le cas de la schizophrénie. Le traitement est donc considéré seulement après un premier épisode psychotique.

En plus du traitement par les médicaments, les patients sont aussi pris en charge sur le plan psychologique. La psychothérapie offre aux patients la chance de s'exprimer sur leurs inquiétudes et leurs difficultés et de recevoir des conseils pour les aider à s'adapter à la vie quotidienne. Si une thérapie de soutien est faite en plus du traitement par les antipsychotiques, il est possible de prévenir jusqu'à 64% des rechutes [5]. Comme le traitement est en général maintenu pour toute la vie, on ne parle pas de guérison mais de rémission prolongée. Malheureusement, certains patients ont l'impression, avec les traitements actuels, qu'ils sont guéris et arrêtent donc leur traitement, autant pharmacologique que psychiatrique. Cette attitude entraîne des rechutes [9]. Puisque la



guérison est impossible, le traitement de la schizophrénie est basé sur l'amélioration des symptômes, la prévention des rechutes et la réhabilitation sociale [25].

## ***2.2 Antipsychotiques classiques***

### **2.2.1 Découverte**

La découverte des propriétés antipsychotiques de la chlorpromazine en 1952 s'est faite de façon fortuite, car elle était d'abord utilisée comme anti-histaminique. Mais comme un changement de comportement était observé chez les gens qui prenaient ce médicament, Laborit, Delay et Deniker ont décidé de l'essayer chez les patients schizophrènes, ce qui fût un succès [26;27]. Cependant, au début de son utilisation, les spécialistes pensaient que la chlorpromazine calmait les symptômes psychotiques en induisant une sédation chez les patients. Ils se sont finalement rendus compte que les barbituriques, des sédatifs, ne produisaient pas les mêmes effets chez les patients [2]. La chlorpromazine a donc été la première molécule efficace dans le traitement de la schizophrénie.

La venue de la chlorpromazine en 1950 a vraiment révolutionné le traitement de la schizophrénie. À partir de ce moment, le nombre de personnes hospitalisées dans les institutions a grandement diminué [24]. Par contre, des signes extrapyramidaux (EPS) ont rapidement été observés chez les patients traités avec les antipsychotiques. En effet, ces médicaments étaient appelés neuroleptiques car la production d'EPS faisait partie de leur définition [8]. Les spécialistes pensaient à cette époque que l'effet antipsychotique ne pouvait pas être observé sans les EPS. C'est d'ailleurs sur la base de la production de la catalepsie chez les rats que les molécules testées étaient ou non considérées comme des antipsychotiques potentiels [6;22].

### 2.2.2 Mode d'action

Les premiers antipsychotiques, classifiés comme typiques (APT), exercent leur action en bloquant les récepteurs de la dopamine dans les quatre voies dopaminergiques décrites à la section 1.3.4. En bloquant la voie méso-corticale, ils produisent une réduction des délires mais aussi du fonctionnement des lobes frontaux (hypofrontalité), ce qui ne permet pas une amélioration des symptômes négatifs et cognitifs [9]. Le blocage de la voie méso- limbique entraîne une réduction des émotions intenses, des délires et des hallucinations présents dans les psychoses. Le blocage de la voie nigro-striée est responsable des effets secondaires extrapyramidaux engendrés par un traitement aux antipsychotiques classiques et celui de la voie tubéro-infundibulaire provoque une augmentation de la prolactine [5]. La plupart des APT sont spécifiques aux récepteurs D<sub>2</sub> et ils les bloquent en post-synaptique. Ils peuvent aussi bloquer les autorécepteurs, qui sont des récepteurs pré-synaptiques situés sur les dendrites ou le corps cellulaire du neurone. Le blocage de ces récepteurs de façon aiguë va créer une désinhibition du corps cellulaire et va provoquer une rétro-action positive sur le système dopaminergique qui se traduit par une augmentation de la synthèse, de la libération et du catabolisme de la dopamine par ces neurones [26]. Lorsque les antipsychotiques sont administrés de façon chronique, le niveau de synthèse de la dopamine retourne à la normale, car un effet de tolérance se développerait au niveau de la rétro-action. Les autorécepteurs seraient responsables du contrôle du taux de décharge des cellules ainsi que du taux de synthèse de la dopamine. Le blocage aigu de ces autorécepteurs augmente le taux de décharge de la cellule et du métabolisme de la dopamine. En conséquence, le taux d'acide homovanillique, un catabolite de la dopamine, augmente. Par contre, le blocage chronique des autorécepteurs entraîne une réduction des niveaux d'acide homovanillique indiquant une diminution de la libération et du métabolisme de la dopamine [24].

Les récepteurs  $D_2$  sont principalement retrouvés dans le noyau caudé, le putamen, le noyau accumbens, le tubercule olfactif ainsi que dans la substance noire. Le blocage des récepteurs  $D_2$  par les antipsychotiques joue un rôle dans le traitement des symptômes positifs. Un blocage modéré de ces récepteurs (65-80%) est optimal pour le traitement, tandis qu'un blocage trop élevé (>85%) est associé à un risque plus élevé de EPS [6;28].

### **2.2.3 Effets bénéfiques**

La prise seule d'antipsychotique prévient une rechute chez 50% des patients. Les APT sont plus efficaces dans le traitement des symptômes positifs que négatifs [8]. Les effets maximaux ne se font toutefois pas sentir avant 2 à 4 semaines après le début du traitement. Il y a donc un délai d'action qui ne s'explique pas par le seul blocage des récepteurs dopaminergiques, car l'occupation maximale de ces récepteurs est atteinte en quelques heures [6]. Ce délai serait dû au temps nécessaire pour que le turnover s'installe et que le taux de décharge des cellules dopaminergiques diminue [24]. L'existence de ce délai d'action est toutefois contestée et certains auteurs parleraient même d'une efficacité plus grande des antipsychotiques dans le premier mois de traitement [29].

Selon une étude effectuée sur 24 semaines en 1998, l'haloperidol ne permettrait pas d'améliorer la qualité de vie des patients, tant sur le plan intrapsychique, interpersonnel, et social [30]. Même si les APT sont efficaces pour réduire les symptômes positifs, ils ne permettent pas d'aider le patient de façon globale à se sentir mieux en société. De plus, il y aurait environ 25% des patients qui ne répondraient pas au traitement par un antipsychotique classique [6].

#### 2.2.4 Effets secondaires

Les effets secondaires majeurs des antipsychotiques classiques sont les effets extrapyramidaux et les dyskinésies. Les premiers se caractérisent par des troubles du tonus musculaire (dystonies) comme des contractions, l'akathisie (le patient ressent une urgence de bouger et a beaucoup de difficulté à rester en place) ou des tremblements (parkinsonisme). Les APT n'ont pas tous la même propension à produire ces effets (*Tableau I*). La dyskinésie tardive apparaît après plusieurs années de traitement par les antipsychotiques et est un trouble du mouvement. Elle est caractérisée par l'incoordination dans les mouvements, des mouvements bizarres de la bouche, de la langue et des lèvres et parfois mêmes des membres et du tronc. Ces mouvements ressemblent à ceux présents dans la chorée d'Huntington. Ces derniers effets disparaissent lors de l'arrêt du médicament, mais ceci provoque une réapparition des symptômes psychotiques [5;26]. Un autre effet secondaire neurologique et généralisé, le syndrome malin des neuroleptiques, est très rare mais peut-être mortel dans 10% des cas [6].

Le blocage des récepteurs  $D_2$  post-synaptiques et des autorécepteurs entraînerait à long terme une hypersensibilité de ces récepteurs, ce qui pourrait provoquer les effets secondaires extrapyramidaux [26]. Pour ce type de médicament, plus l'efficacité est grande, plus le risque d'EPS est grand. Si l'efficacité est plus faible, le médicament est plutôt associé à de la sédation, de l'hypotension, des effets anticholinergiques et des rechutes [8].

Antipsychotiques	EPS relatif
Haloperidol	+++
Trifluoperazine	+++
Fluphenazine	+++
Chlorpromazine	++
Acetophenazine	++
Thioridazine	+

**Tableau 1 :** *Symptômes extrapyramidaux relatifs engendrés par les antipsychotiques classiques.*

+++ = Élevé à très élevé, ++ = Modéré à élevé, + = Faible à modéré

Adapté de [26].

Les antipsychotiques classiques produisent aussi de la sédation dans les premiers jours de traitement mais une tolérance à cet effet est rapidement développée. Il peut aussi y avoir une augmentation des taux de prolactine pouvant entraîner une gynécomastie chez les hommes (hypertrophie diffuse bénigne des tissus glandulaires mammaires) [26]. Des dysfonctions sexuelles peuvent aussi survenir. Les patients peuvent prendre du poids et avoir des effets cardiovasculaires qui peuvent entraîner la mort [6].

Il semblerait qu'un traitement aigu pourrait aggraver les déficits d'attention et de fonction motrice. Ceci se maintiendrait lors du traitement chronique par les antipsychotiques classiques qui ont des propriétés anticholinergiques [8].

## **2.3 Antipsychotiques atypiques**

### **2.3.1 Découverte**

Les effets secondaires importants des antipsychotiques classiques (APT) ainsi que leur inefficacité par rapport aux symptômes négatifs et cognitifs ont mené à la recherche de nouveaux composés pour traiter la schizophrénie. Le premier atypique utilisé fût la clozapine, introduite dans les années 60. Elle a été considérée comme étant sans effet secondaire extrapyramidal, ce qui lui conféra le statut d'atypique. Elle a par contre été retirée du marché dans les années 70 dû à des cas d'agranulocytose, qui est une maladie caractérisée essentiellement par une diminution marquée ou la disparition totale des granulocytes circulants. Elle a ensuite été réintroduite dans les années 80 parce qu'elle était plus efficace chez les patients résistants aux autres traitements et qu'elle semblait diminuer les symptômes négatifs. Cette efficacité augmentée, doublée d'une diminution des effets secondaires extrapyramidaux, a permis d'amener une nouvelle hypothèse stipulant que le blocage seul de la dopamine n'était pas suffisant pour traiter tous les symptômes de la schizophrénie. À partir de cette constatation, d'autres molécules dites atypiques ont été développées, qui avaient des profils de liaison semblable à celui de la clozapine [6;9]. Les attentes face au traitement par les AA sont très grandes. On ne s'attend pas seulement à ce que les AA causent moins d'EPS, mais aussi à ce qu'ils soient plus efficaces, engendrent moins de coûts pour la société et améliorent la qualité de vie des patients. Tout un objectif, qui n'est toutefois pas aussi clairement atteint selon les dernières études (voir section 2.3.3).

### **2.3.2 Mode d'action**

Le dogme pharmacologique qui stipulait que, pour qu'une molécule soit antipsychotique elle devait provoquer des EPS, a dû être repensé suite à la découverte des effets de la clozapine. Le blocage des récepteurs de la dopamine étant moins important que pour les

classiques, il aurait été évident de penser que la réduction des effets extrapyramidaux se traduirait aussi par une diminution de l'efficacité, ce qui n'est pas le cas [6]. Les AA causent une réduction préférentielle des décharges (*firing*) des neurones dopaminergiques mésolimbiques avec peu d'effets sur les neurones nigrostriés. Ils influenceraient aussi les neurones dopaminergiques de la voie mésocorticale, et donc auraient une influence au niveau du cortex préfrontal, ce qui aurait des effets bénéfiques sur les symptômes négatifs et cognitifs [6].

Chaque antipsychotique atypique a un profil de liaison différent et varié pour plusieurs récepteurs (*Tableau II*). La plupart des atypiques ont une affinité plus grande pour les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> que pour les récepteurs D<sub>2</sub>, excepté l'amisulpride et l'aripiprazole [8;31]. Les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 2C seraient les récepteurs de sérotonine les plus importants dans le traitement de la schizophrénie. Les AA ont une affinité assez élevée pour 5-HT<sub>2A</sub>. Le blocage de ces récepteurs atténuerait les hallucinations produites par des substances telles que le LSD [6]. Par contre, le blocage seul de ces récepteurs ne serait pas suffisant pour traiter la schizophrénie [31]. Cet effet des antipsychotiques améliorerait la cognition.

Les effets du blocage des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> serait dûs à l'action de ces récepteurs sur les neurones inhibiteurs gabaergiques. Le blocage de ces récepteurs provoquerait la désinhibition de la transmission gabaergique. Ceci entraînerait l'augmentation de la libération de dopamine dans le cortex frontal et dans le noyau accumbens.

Plusieurs composés ont une affinité très grande pour les récepteurs 5-HT<sub>2C</sub>, dont plusieurs AA et antidépresseurs. Ce récepteur serait aussi impliqué dans l'anxiété et son blocage serait utile particulièrement pour le traitement des crises de panique. Le blocage de 5-HT<sub>2C</sub> va aussi réduire la sécrétion de prolactine.

Malheureusement, même en testant différentes combinaisons, le profil de liaison idéal n'est pas connu. Par contre, nous savons qu'un haut ratio 5-HT<sub>2A</sub>/D<sub>2</sub> semble aider à traiter les symptômes positifs et négatifs avec de faibles effets secondaires moteurs [32].

Les AA ont une constante de dissociation plus grande pour les récepteurs D<sub>2</sub> que les APT et la dopamine. Ainsi, ils se dissocient beaucoup plus rapidement des récepteurs D<sub>2</sub> que les APT et ceci expliquerait aussi pourquoi ils provoquent moins de symptômes extrapyramidaux et de dyskinésie tardive [33;34].



Récepteurs	D <sub>2</sub>	5-HT <sub>2C</sub>	5-HT <sub>2A</sub>	α <sub>1</sub>	H <sub>1</sub>	M <sub>1</sub>
<b>Atypiques</b>						
Ziprasidone	++++	+++++	+++++	++	++	-
Risperidone	++++	+++++	+++++	++++	++	-
Olanzapine	++	++++	++++	++	++++	++++
Quetiapine	+	+	+	++	++++	++
Clozapine	+	++	++++	++++	++++	++++
<b>Typique</b>						
Haloperidol	++++	-	++	++++	+	-

**Tableau II** : Affinité relative des antipsychotiques pour certains récepteurs.

Affinité pour les récepteurs : +++++ = Très grande, ++++ = Grande, ++ = Modérée, + = Faible, - = négligeable. D<sub>2</sub> : Récepteur de la dopamine, 5-HT<sub>2C/2A</sub> : Récepteur de la sérotonine, α<sub>1</sub> : Récepteur adrénergique, H<sub>1</sub> : Récepteur de l'histamine, M<sub>1</sub> : Récepteur muscarinique. Adapté de [35-37].

### 2.3.3 Amélioration par rapport aux classiques

Les atypiques ne présentent pas d'élévation soutenue de prolactine. Ils ont une faible propension pour les EPS, dû au fait qu'ils ne bloquent pas les effets de la dopamine de la région nigrostriatale [8;9]. Cependant, dans le cas du risperidone, il provoquerait autant d'EPS que l'haloperidol à hautes doses, soit de 12 à 16mg par jour [6].

Globalement, l'efficacité du traitement pharmacologique de la schizophrénie peut se traduire par ceci : 1/3 des patients répondent bien au traitement, ne feront pratiquement pas

de rechute et pourront même aller sur le marché du travail; 1/3 des patients expérimentent une amélioration significative de leurs symptômes, mais sont plus à risque de faire des rechutes et sont plutôt isolés socialement; 1/3 des patients ne répondent pas au traitement et doivent être souvent hospitalisés [24]. La venue des AA a contribué à augmenter le nombre de patients qui répondent au traitement pharmacologique.

Les antipsychotiques en général sont lentement et incomplètement absorbés par le tractus gastrointestinal. Toutefois, la voie orale reste la plus utilisée car le traitement doit être pris à tous les jours sur une très longue période de temps. Il existe cependant de nouvelles préparations intramusculaires ou sous-cutanées qui permettent au personnel soignant de s'assurer de la prise du médicament d'un patient sans le voir à tous les jours puisque l'effet est plus long [24].

De plus, d'après de nouveaux résultats sur l'efficacité des médicaments par l'étude CATIE-SZ, les AA ne seraient pas plus efficaces que les APT car ils provoquent les mêmes taux de discontinuation de traitement. La seule exception serait l'olanzapine, qui montre une meilleure performance sur une mesure d'efficacité (plus faible taux de discontinuation) mais qui cause un gain de poids et des effets métaboliques préjudiciables [38]. Voici, à ce propos, une évaluation critique que nous avons publiée dans *Canadian Family Physician* (sous presse) à ce sujet :

## **Effectiveness of antipsychotics: Is the CATIE trial a tsunami?**

Emmanuel Stip, M.D., M.Sc., CSPQ<sup>1,2</sup>, Karyne Anselmo<sup>2</sup>

Department of psychiatry<sup>1</sup> and pharmacology<sup>2</sup>, Centre de Recherche Fernand-Seguin, Hôpital Louis-Hippolyte Lafontaine, Université de Montréal.

### ***Research question***

Should we stop prescribing atypical antipsychotics and go back to the first generation meds?

### ***Type of article and design***

Randomized clinical trial

### ***Relevance to family physicians***

There was probably never a psychiatric publication with such an impact as the one recently published in the NEJM (1) concerning the effectiveness of antipsychotics. Since family physicians often prescribe antipsychotics, this study has significant implications on how they will prescribe such medications in the future. The issue of discussing results from the CATIE study is important and of topical concern and, as evidence, the number of commentaries published on this trial is amazing (n=36 on PubMed up to January 2006).

### ***Overview of study and outcomes***

The scientific community awaited the results with curiosity. The evidence that atypical antipsychotics have superior efficacy compared to conventional antipsychotics has neither

been consistent nor robust (2). The CATIE-SZ study primarily aimed at comparing the effectiveness of first generation (FGA: perphenazine) versus second generation antipsychotics (SGA: ziprasidone, risperidone, olanzapine or quetiapine). The index measure of treatment effectiveness is “any-/all-cause treatment discontinuation” over an eighteen months period. Discontinuation was not necessarily discontinuation to no medication, but from a double-blind situation to treatment with other antipsychotic compounds. CATIE-SZ aimed to reflect clinical practice, taking into account the replacement and/either the increase of dose of treatment according to doctor/patient decision.

In the double blind Phase-1 (18 months) patients were randomized for treatment with FGA or SGA. Patients with tardive dyskinesia (TD) were enrolled in the study, however, for safety and tolerance risks associated with FGA, these patients were not assigned to the perphenazine arm of the study. For patients without TD, limited dosage of perphenazine was allowed to reduce EPS.

### ***Results***

Noteworthy is that patients with medical and psychiatric comorbidities participated in the study. The data showed that 74% of patients stopped treatment, with median time of 6 months. A quarter of the patients discontinued their antipsychotic treatment early due to lack of efficacy (24% [340/1432 patients]), only surpassed by discontinuing at Phase-1 owing to patients' decision to independently choose to stop treatment (30% [428/1432]). Treatment discontinuation time due to any cause and lack of efficacy was longer with olanzapine compared to the perphenazine, quetiapine, risperidone. All prescribed

medications were within their approved FDA dose ranges except olanzapine, prescribed as high as 30mg/day. For details about the percentage of patients receiving the maximal dose at any time point for each medication received see Liberman et al (1). Hospitalization rates were significantly different within groups, but rates of treatment discontinuation due to intolerable adverse events differed but were non-significant between treatments after correction for multiple comparisons -lowest: risperidone (10%) and highest: olanzapine (18%). Moreover, more patients discontinued olanzapine owing to weight gain- more weight than any other group- or metabolic effects (9% vs. 1-4% with the other medications,  $p<.001$ ), and more patients discontinued perphenazine owing to extrapyramidal effects (8% vs. 2-4%,  $p=.002$ ). 30% of patients receiving olanzapine gained more than 7% (average gain=1kg/month) of their baseline body weight compared to 7-16% of other groups ( $p<0.001$ ). Olanzapine was associated with significant changes in total cholesterol and triglycerides and was temporally associated with greater increases in glucose and glucosylated haemoglobin-A1c relative to other agents. It should be mentioned that the ziprasidone group had improved metabolic variables, and that the risperidone group had prolactin increases. It is crucial to note that 40% of the sample was obese at baseline and that around 28% were also drug substance users.

### *Analysis of methodology*

Considering that medical industry sponsorship is the most constant factor in favor of the superiority of an antipsychotic compared to another. The independence of the study funding makes it highly credible. Contrary to the majority of trials ending after 6-8 weeks, this study lasted for 18 months. Furthermore, it compares SGA with a FGA (phenothiazine) of

the same family as chlorpromazine -the first neuroleptic prescribed. Thus avoiding the usual comparisons with haloperidol, which tends to give more extrapyramidal symptoms when compared to SGA. The second point is that FGA is not very different from atypicals, (except olanzapine), which agrees with Jones's work conducted for British government in UK (227 randomized patients to FGA or SGA) (3). Third it confirms that olanzapine is more effective and with a better score than the others in terms of rates of discontinuation. Last, the combined metabolic side effects and weight gain are a concern for olanzapine: not new but warrant discussing risk/benefit ratio.

To answer our primary question or to comment whether such decisions can be made on the basis of this study remains difficult. No trial is perfect and this one has several methodological problems. For example, although patients randomized to perphenazine were selected on the basis of lack of TD, which is ethically sound, a rather large group of patients with TD were allocated to the other treatments, making them more likely to discontinue treatment or require treatment changes. Patients in this study were ill for an average of 12 years and were still at high risk of relapse, many of them were married and nearly a third of the patients were not receiving any antipsychotic drugs at the time of the entry, thus not representative of the average schizophrenia patient treated in Canada. Patients also had the option of moving on to the second stage of the trial after discontinuation. Investigators proposed to the drug manufacturers, dose ranges above those approved by FDA. However, only Lilly agreed to provide olanzapine at higher doses, as used in the Citrome & Volavka study (4). On the other hand dosing of quetiapine and ziprasidone were below their optimal therapeutic doses. Although CATIE investigators acknowledged that dose differences could have been a factor influencing study results, this

fact could be critically examined as a methodological problem. One of the major findings of the CATIE study is the extremely high rates of discontinuation of treatment which requires a critical examination before being accepted as the norm for this population and may be related more to the mental health system, to special patient characteristics of the population recruited.

Discussions are still very vivid among the diverse fan clubs of medications. A meta-analysis by Geddes et al. concluded that there is no evidence that SGA are more effective and tolerated than FGA (5). In contrast, Davis et al. concluded that some SGA (olanzapine, risperidone and amisulpride) are better than FGA and should be prescribed as first-line treatment drugs (6). Both studies were based on changes in symptom scale scores. According to the *Cochrane Group* authors, perphenazine when compared to other antipsychotics shows similar effects and adverse events and they show that incomplete and inconsistent reporting makes it difficult to draw clear conclusions on the efficacy of perphenazine (7).

### ***Application to clinical practice***

In view of the CATIE findings, how long will it take physicians, psychiatrists and internists to change their practice to comply with a robust guideline as that provided by the Canadian Psychiatric Association (8), given that sufficient evidence of a regular follow-up of metabolic side-effects is needed?

As we pointed out a few years ago (9), typicality is about dimension rather than category, and we suggested the use of the term "spectrum of atypicality". In this spectrum, family

physicians, psychiatrists and internists are destined to work together and to change together.

### ***Bottom line***

- In general discontinuation rates were much higher than anticipated.
- Perphenazine is as efficacious as new antipsychotics.
- Olanzapine is superior on several variables but more deleterious metabolically.
- Weight and metabolic parameters were similar among perphenazine and SGAs except for olanzapine.

### ***References***

- 1- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353(12): 1209-1223.
- 2- Stip E. Happy birthday neuroleptics! 50 years later: la folie du doute. *Eur Psychiatry* 2002; 17(3): 115-9.
- 3- Jones PB, Davise L, Barnes TR, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, et al. Randomised controlled trial of effect on quality of life of prescription of SGA vs FGA antipsychotic drugs in schizophrenia. *Schizo Bull* 2005, 31(2): 489.
- 4- Citrome L, Volavka J. Optimal dosing of atypical antipsychotics in adults: a review of the current evidence. *Harv Rev Psychiatry* 2002;10:280-91.



- 5- Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000; 321: 1371-6.
- 6- Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 553-564.
- 7- Hartung B, Wada M, Laux G, Leucht S. Perphenazine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 25(1): CD003443.
- 8- Clinical Practice Guidelines: Treatment for schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2005; 50 (Suppl 1): 1-56.
- 9- Stip E. Novel antipsychotics: issues and controversies. Typicality of atypical antipsychotics. *J Psychiatry Neurosci* 2000; 25(2): 137-53.

Une autre étude plus récente de Jones et al., *Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study* [39], arrive à la conclusion qu'il n'y a pas de différence d'efficacité entre les APT et les AA. En effet, cette étude n'a pas trouvé de différence sur un an de traitement entre les deux types de médicaments, soit sur le plan de la qualité de vie, des symptômes et des coûts reliés. Nous croyons d'ailleurs que la catégorisation des antipsychotiques en typiques et atypiques ne s'applique plus et qu'en fait, nous devrions plutôt parler du profil de chaque antipsychotique.

#### **2.3.4 Effets secondaires**

La clozapine produit un effet secondaire particulièrement grave chez 1% des patients traités, soit l'agranulocytose. Cet effet est dose indépendant et est plus important dans la première année de traitement. Une surveillance hématologique est donc nécessaire lors d'un traitement avec la clozapine. Dû à ces effets, elle est utilisée plus spécifiquement chez les patients résistants aux autres traitements [8]. Même si les AA causent moins de toxicité neurologique, ils ont aussi plusieurs effets secondaires. Les plus importants sont la sédation, le syndrome métabolique (incluant l'hyperlipidémie et l'hyperglycémie) et le gain de poids [40;41]. Puisque chaque AA diffère au niveau de l'affinité pour plusieurs types de récepteurs, il est normal que chacun de ces médicaments aient des effets secondaires propres, sans être des effets de classe. Par exemple, le ziprasidone, qui ne produit pratiquement pas de gain de poids, provoque des nausées, des étourdissements et a des effets secondaires sur le cœur.

Parmi les AA, la clozapine et l'olanzapine produisent le gain de poids le plus important et le plus grand risque de diabète (*Tableau III*). Fontaine et al. ont même estimé le gain de

poids induit par la clozapine pourrait se traduire par 416 morts sur 100 000 personnes atteintes de schizophrénie sur une période de 10 ans mais 492 suicides seraient prévenus [42]. C'est donc une amélioration du traitement, même si elle est faible. De plus, si ces patients ne sont pas tentés de se suicider, c'est probablement dû au fait que leur qualité de vie s'est améliorée avec le traitement par les AA.

Antipsychotiques	Gain de poids relatif
Clozapine	+++
Olanzapine	+++
Risperidone	++
Quetiapine	++
Haloperidol (APT)	+
Ziprasidone	-

**Tableau III** : Gain de poids relatif engendré par les antipsychotiques.

+++ = Élevé à très élevé, ++ = Modéré à élevé, + = Faible à modéré, - = Inexistant à faible. Adapté de [40;43].

### 2.3.5 Particularités de l'olanzapine

L'olanzapine a une structure chimique semblable à la clozapine et donc un profil de liaison semblable (*Tableau II*). Par exemple, elles ont en commun l'affinité pour les récepteurs histaminiques H<sub>1</sub>. Les deux se lient aussi fortement aux récepteurs 5-HT<sub>2C</sub>. Elles se lient aussi à plusieurs sous-types des récepteurs muscariniques, dont M<sub>1</sub>. L'olanzapine semble être efficace pour améliorer les symptômes négatifs et cognitifs. Elle serait aussi efficace chez les patients résistants aux neuroleptiques. Son effet secondaire majeur est le gain de

poids, qui peut se traduire en une augmentation de plusieurs kilogrammes chez certains patients [6]. Elle provoque aussi du diabète de type II, de l'hyperlipidémie et de la sédation.

L'olanzapine a été choisie dans cette étude, d'un côté pour sa grande efficacité, et de l'autre, pour ses effets secondaires déplaisants et préjudiciables qui pourraient éventuellement être contrôlés.

#### ***2.3.5.1 Olanzapine en formulation à dissolution rapide***

L'olanzapine en formulation à dissolution rapide (FD, Zydys®) est bioéquivalente à sa forme orale. Toutefois, une perte de poids pourrait être observée avec cette formulation. Nous avons d'ailleurs écrit une lettre à l'éditeur sur l'observation de certains patients de l'hôpital dont le mode d'administration de l'olanzapine a été changé vers une formulation à dissolution rapide (*Annexe I*) [44].

### **3. L'appétit et le gain de poids**

#### ***3.1 Hormones impliquées dans le contrôle de l'appétit***

##### **3.1.1 Leptine**

La leptine est sécrétée par les tissus adipeux et sa concentration sanguine est reliée à la masse adipeuse totale du corps [45]. Cette molécule se lie aux récepteurs de leptine dans l'hypothalamus et cause une diminution de la consommation de nourriture et une augmentation de la dépense énergétique [46].

##### **3.1.2 Ghrelina**

L'autre hormone importante, la ghrelina, a des effets opposés à ceux de la leptine. Elle est sécrétée en grande partie par l'estomac. De petites quantités sont pourtant détectées dans l'intestin, le pancréas, l'hypophyse et le cerveau. Elle serait d'ailleurs exprimée dans plusieurs régions du cerveau et se lierait aux récepteurs de l'hormone de croissance [47]. En général, des augmentations des taux de ghrelina surviennent avant les repas. Chez l'homme, lorsqu'il y a absence de nourriture ou d'indice de temps, ces augmentations sont corrélées avec le sentiment de faim [48]. Elle est la seule hormone connue qui stimule l'appétit et la consommation de nourriture. L'administration chronique de la ghrelina cause d'ailleurs un accroissement pondéral et une augmentation de la masse adipeuse [49].

##### **3.1.3 Adiponectine**

L'adiponectine est une hormone qui est aussi sécrétée par les adipocytes. Elle diminue la résistance à l'insuline en diminuant les taux de triglycérides dans les muscles et le foie de souris obèses [50]. Elle est plutôt impliquée dans le développement d'un diabète de type II avec le traitement aux antipsychotiques, mais elle a probablement un rôle secondaire dans

le gain de poids. Nous ne l'avons pas dosée dans le présent projet puisqu'il s'agit de nouvelles hypothèses de recherche.

### ***3.2 Conséquences du gain de poids chez les personnes atteintes de la schizophrénie***

Le gain de poids peut augmenter le risque d'obésité, de diabète de type II et de maladies cardiovasculaires [41]. Puisque les personnes atteintes de la schizophrénie ont déjà une prédisposition plus grande pour ces maladies, leur traitement pourrait augmenter grandement leur risque de morbidité et de mortalité [17]. En conséquence, ces médicaments ont un impact sérieux sur la santé physique globale de ces patients.

Le gain de poids est une conséquence très affligeante pour les patients qui prennent des AA, particulièrement chez les femmes. Ce changement physique pourrait augmenter la faible estime de soi, l'isolement social et la dépression. De plus, le gain pondéral pourrait les mener à une inobservance du traitement et à un risque de rechute et de réhospitalisation [40;51]. En effet, les patients obèses sont 3 fois plus susceptibles de délaisser leur médication que les patients non obèses [51]. Par ailleurs, l'obsession de notre société pour la minceur pourrait mener les patients vers une situation sociale défavorable. Plus encore, les personnes qui ont des désordres mentaux sont souvent exclues de la société [40]. Ainsi, les personnes obèses et atteintes de la schizophrénie seront doublement désavantagées et leur chance de se trouver un emploi, un logement ou un(e) conjoint(e) sera grandement compromise. Par conséquent, le gain de poids n'aura pas seulement des impacts sur la santé physique des patients mais aussi sur leur bien-être psychologique et leur qualité de vie.

### *3.3 Mécanisme possibles des antipsychotiques atypiques sur le gain de poids*

Lors du traitement de la schizophrénie par les AA, le gain de poids résulterait du blocage de plusieurs types de récepteurs, qui sont par ailleurs impliqués dans l'activité antipsychotique des molécules. En effet, les patients qui répondent le mieux au traitement par les AA sont ceux dont l'accroissement pondéral est le plus important [52]. Cette prise de poids serait due en partie à une augmentation de la consommation de nourriture, sans doute reliée à une augmentation de l'appétit, et à une diminution de l'activité physique [53]. Cette section mettra en évidence les hypothèses les plus récentes sur les mécanismes probables de ce gain de poids.

Tout d'abord, la dopamine est un des neurotransmetteurs bloqués par les AA les plus importants dans le traitement de la maladie. Elle serait aussi importante dans le gain de poids. La libération de dopamine dans le cerveau s'accompagne d'un état de bien être chez l'humain puisqu'elle est le médiateur du plaisir. Sa libération est reliée à une sensation de récompense, comme lors de l'ingestion de nourriture ou de la consommation de drogues [40;54]. Lorsque l'on administre un antipsychotique, il bloque les effets de la dopamine dans le cerveau et ceci s'avère déplaisant pour le patient. Ce type de médicament pourrait aussi avoir pour conséquence de diminuer l'effet de récompense provoqué par l'ingestion de nourriture [54]. Il a donc été suggéré que des comportements alimentaires pathologiques pourraient apparaître chez les patients traités avec des AA pour compenser la baisse de dopamine engendrée par ces substances [40]. Certains patients développent même une hyperphagie boulimique suite au traitement par la clozapine ou l'olanzapine [55]. D'autre part, l'injection d'antagonistes  $D_2/D_3$  dans l'hypothalamus de rats induit une grande consommation de nourriture et d'eau [37]. Par contre, il est important de noter que les

substances qui bloquent le plus la dopamine, les APT, causent moins de gain de poids que les AA (*Tableau III*). Ainsi, il est évident que le blocage de la dopamine n'est pas la seule cause de l'importante prise de poids observée avec les AA.

La sérotonine serait aussi impliquée dans la prise de poids. En effet, la libération de sérotonine dans le cerveau modulerait la faim et la satiété, et de bas niveaux de sérotonine dans l'hypothalamus sont associés à la faim [36]. De plus, les antagonistes de 5-HT<sub>2A/C</sub> augmentent l'appétit chez les rats et les souris déficientes pour le récepteur 5-HT<sub>2C</sub> deviennent obèses dues à une surconsommation de nourriture [40]. Les AA pourraient produire des effets semblables puisqu'ils bloquent les récepteurs de la sérotonine.

L'histamine, un autre neurotransmetteur bloqué par les AA, pourrait jouer un rôle important dans la prise de poids. Il a été démontré que la stimulation des récepteurs H<sub>1</sub> de l'histamine cause une baisse de l'appétit et que les antagonistes de H<sub>1</sub> provoquent une augmentation de la consommation de nourriture et donc un gain de poids [36;40]. D'ailleurs, les antagonistes non-sélectifs traditionnels des récepteurs H<sub>1</sub>, telle que la cyproheptadine, sont parfois utilisés pour stimuler l'appétit. Par contre, leurs effets sur l'appétit pourraient aussi être reliés au blocage des récepteurs de la sérotonine [37]. De plus, le blocage des récepteurs de l'histamine cause de la sédation chez les patients qui prennent des AA et conduit à une diminution de l'activité physique. Ainsi, l'augmentation de la consommation de nourriture augmenterait l'énergie ingérée dans l'organisme et la sédation diminuerait la dépense énergétique chez les patients traités avec des AA, ce qui se traduirait par un accroissement pondéral [36;40].



Deux hormones sont particulièrement importantes dans le contrôle de l'appétit, soit la leptine et la ghreline. Elles seraient toutes deux influencées par les AA. Les AA altéreraient le mécanisme de rétroaction de la leptine dans le système nerveux central ce qui engendrerait une augmentation des niveaux de leptine [36]. Il serait aisé de penser que ce mécanisme des AA entraînerait une perte de poids. Par contre, des hauts niveaux de leptine dans l'hypothalamus créent une résistance à la leptine qui est aussi observée chez un grand nombre de personnes obèses [36]. Certaines études émettent l'hypothèse que la résistance à la leptine serait due au blocage des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> et que ce blocage interférerait avec la signalisation de la leptine. La résistance à la leptine ne conduirait pas à une diminution de la consommation de nourriture chez l'individu et pourrait mener à l'obésité et à l'hyperglycémie [35]. L'histamine pourrait aussi être impliquée dans le contrôle de la leptine [46].

Une étude récente démontre que les taux de ghreline sont augmentés chez les patients prenant des AA [56]. Ces hauts niveaux pourraient mener au gain de poids et à l'obésité observés chez ces patients. Cette hormone se lie aux récepteurs de l'hormone de croissance (GH). Le mécanisme d'action exact des AA sur la ghreline est encore inconnu. On sait toutefois que les cellules qui produisent la ghreline expriment aussi les transporteurs vésiculaires des monoamines (VMAT). Il paraît donc possible que les effets des AA sur la ghreline soit médiés par leur influence sur les monoamines [56].

Enfin, puisque l'activation des récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques induit à une diminution de la consommation de nourriture, le blocage de ces récepteurs par les AA pourrait entraîner à

une augmentation de la consommation de nourriture et expliquer ainsi le gain de poids observé avec ces médicaments [57].

Une autre théorie pourrait expliquer l'augmentation du poids observée chez les patients. Précédent l'apparition de signes de psychose chez les personnes atteintes de la schizophrénie, on observe une perte de poids probablement due à une diminution de l'appétit ou à une augmentation de l'agitation. Le gain de poids qui apparaît lors du traitement par un AA pourrait simplement être un signe de l'amélioration de la santé du patient [52]. Cette théorie n'est cependant pas suffisante pour expliquer les changements physiques importants observés chez certains patients.

### ***3.4 Facteurs pouvant influencer le gain de poids***

Il y a plusieurs facteurs qui pourraient moduler la prise de poids par les AA. Tout d'abord, les patients qui ont un indice de masse corporelle (IMC) plus faible avant le traitement sont plus à risque de prendre du poids par rapport aux patients qui ont un IMC élevé [52]. L'influence du sexe a été évoquée mais les résultats de plusieurs études dont les études animales s'avèrent contradictoires [40]. L'ethnicité des patients pourrait aussi jouer un rôle dans le gain de poids [52]. Par contre, la dose ne semble pas influencer le gain de poids, puisque ce serait plutôt la réponse du patient qui serait importante [52]. Cette observation ne fait cependant pas l'unanimité puisqu'une étude démontre que la prise de poids causée par l'olanzapine serait dépendante de la dose [58]. Ceci n'a pas été démontré avec les autres antipsychotiques.

Le tabagisme est très fréquent chez les personnes atteintes de la schizophrénie et représente un facteur de risque pour les maladies cardiovasculaires. Comme le tabagisme est généralement associé à une diminution du poids, on pourrait supposer qu'il limiterait l'augmentation du poids chez les patients traités avec les AA. Pourtant, Lasser et al. ont démontré que les patients fumeurs traités avec l'olanzapine ont connu un gain de poids similaire à celui des patients non-fumeurs [59]. Ceci n'est peut-être pas le cas pour tous les AA.

Les patients qui sont hospitalisés ont aussi plus de risque de prendre du poids dû à la diminution de leur activité physique et au changement de leur régime alimentaire [60].

Il est évident que les patients qui ont des facteurs de risque pour le diabète, l'obésité ou les maladies cardiovasculaires avant le début du traitement devraient être suivis de plus près. De plus, certaines prédispositions génétiques, tels que des polymorphismes de gènes importants dans le contrôle du poids et de la maladie, sont aussi à considérer dans le suivi du patient [61]. Par exemple, un polymorphisme du gène du récepteur 5-HT<sub>2C</sub> et du gène de la leptine ont été associés à la prise de poids lors d'un traitement à long terme par un antipsychotique [62]. Finalement, les patients qui ont une médication concomitante influençant leur poids, tel qu'un antidépresseur, devraient aussi être mieux surveillés [63].

### ***3.5 Examen critique des études portant sur le gain de poids avec les AA***

La majorité des mécanismes et des facteurs pouvant affecter le poids des personnes atteintes de la schizophrénie traitées avec les AA décrits précédemment reste de l'ordre de l'hypothèse. Pour les raisons suivantes, ces hypothèses ne peuvent pas être confirmées sans

aucun doute. Premièrement, il existe un nombre limité d'études randomisées sur l'augmentation du poids causée par les antipsychotiques et la majorité de ces études sont réalisées à court terme. Deuxièmement, plusieurs variations sont présentes dans les mesures du gain de poids, certaines études se basant sur une différence de l'IMC, d'autres sur une augmentation de 7% de la masse corporelle et d'autres encore sur une mesure du poids en kilogrammes. Ainsi, il est très difficile de comparer ces études entre elles. De plus, beaucoup d'études sont de types naturalistiques et il y a souvent utilisation concomitante d'autres médicaments ou substances (cigarette, drogue) qui pourraient influencer le poids. Finalement, l'influence de tous les autres facteurs discutés précédemment (sexe, âge, poids initial, etc.) pourraient fausser les résultats s'ils ne sont pas bien contrôlés. Il est donc très complexe d'évaluer le risque réel de gain de poids engendré par un antipsychotique.

## **4. Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf)**

### ***4.1 Fonctionnement de l'appareil et utilité***

Une des méthodes utilisées pour faire avancer la recherche en psychopharmacologie est l'IRMf. Cette technique est communément utilisée par le groupe de recherche du Dr. Stip, notamment dans des études qui observent la différence d'activité cérébrale chez des personnes atteintes de la schizophrénie, avant et après un traitement ainsi qu'avec des sujets sains [64;65].

L'IRMf est une technique récente utilisée pour localiser l'activité du cerveau. Cette technologie est basée sur la détection indirecte des effets de l'activité neuronale sur le volume de sang local, le débit du sang et sa saturation en oxygène [66]. L'activation d'une région du cerveau entraîne une augmentation du flot sanguin dans cette région (et donc une augmentation du sang oxygéné), ce qui se traduit par une augmentation du signal de résonance magnétique. Lorsque nous demandons au patient de faire une tâche particulière, nous nous attendons à ce qu'il y ait une augmentation du sang oxygéné dans les régions du cerveau spécifiques à cette tâche.

L'avantage de cette technique d'imagerie est de permettre d'acquérir des images d'une grande qualité du corps, sans avoir à injecter de marqueurs radioactifs aux sujets (en comparaison avec le PET scan).

## ***4.2 Études antérieures sur l'appétit en IRMf***

Plusieurs études en imagerie ont été réalisées en lien avec les processus de l'appétit et de l'obésité. Ces études sont toutes très différentes quant aux stimuli utilisés et aux populations.

Certaines études ont trouvé une différence d'activation cérébrale quant à l'état de faim des personnes (affamé vs. rassasié) et quant à la valeur calorique du stimulus utilisé au moment de l'examen de résonance magnétique (faiblement calorique vs. hautement calorique) [67;68]. De plus, une étude a trouvé des différences dans les régions d'activation cérébrales entre les hommes et les femmes lors de la présentation de stimuli appétissants [69]. Une découverte très intéressante est que l'activation cérébrale est différente entre les personnes obèses et minces après ingestion de nourriture [70]. Des études impliquant des stimuli visuels ont démontré l'implication de certaines régions corticales dans le contrôle de l'appétit. L'amygdale et le cortex préfrontal, particulièrement le cortex orbitofrontal, sont activés durant l'évaluation visuelle du stimulus de nourriture [68]. L'hypothalamus serait aussi activé à la vue de nourriture et de façon plus importante si la personne a faim [71;72]. Le cortex préfrontal dorsolatéral serait activé quand une récompense est attendue [68]. De plus, l'amygdale et le gyrus parahippocampal ont montré une activation augmentée en réponse à un stimulus appétissant quand les sujets étaient affamés [67]. Karhunen et al. [71] ont démontré que chez les femmes obèses, l'exposition à la nourriture était associée à une augmentation de l'activation du lobe pariétal droit et du cortex temporal. Elles avaient aussi une plus grande activation dans le cortex pariétal droit et le thalamus que les sujets contrôles de même sexe avec un poids normal. L'augmentation de l'activation du cortex pariétal droit serait associée avec une augmentation du sentiment de faim [71]. Le

précuneus serait aussi plus fortement activé chez les sujets obèses que chez les sujets avec un poids normal. Son activité déclinerait avec le passage d'un état de faim à un état de satiété [73]. L'insula est une région importante qui relie l'hypothalamus, le cortex orbitofrontal et le système limbique [72]. Elle est aussi la région sous-corticale principale qui reçoit les activations gustatives [74].

### ***4.3 Première étude sur la schizophrénie, les antipsychotiques atypiques et l'appétit***

L'utilisation de l'IRMf dans ce projet pourrait nous permettre d'identifier des régions du cerveau impliquées dans les comportements alimentaires [75]. Aucune autre étude n'a été réalisée sur l'appétit en fonction d'un traitement avec les antipsychotiques atypiques chez des personnes atteintes de la schizophrénie. Aucune étude sur l'appétit n'a même été réalisée avec des patients schizophrènes. Nous allons donc aussi comparer les patients avec un groupe de sujets sains puisqu'il existe peut-être déjà des différences d'activation cérébrales lors de la présentation de stimuli appétissants chez les patients schizophrènes même avant leur traitement avec l'olanzapine. Cette étude se veut exploratoire dans sa comparaison entre le sujet sain et le patient schizophrène eut égard à des caractéristiques fonctionnelles discriminantes. Elle est aussi exploratoire quand aux changements d'activation cérébrale des patients induits par l'olanzapine. Elle permettra aussi de cibler des zones d'intérêt qui seraient activées par les stimuli appétissants.

## **5. Hypothèses**

Nous émettons l'hypothèse qu'un gain pondéral suite à un traitement de 16 semaines de traitement avec l'olanzapine sera observé chez plusieurs patients. L'hypothalamus, l'insula, le cortex orbitofrontal et le précuneus étant des régions d'intérêt pour l'appétit, nous émettons l'hypothèse que ces zones seront activées lors de la présentation de stimuli appétissants et que cette activation sera plus importante chez les patients en comparaison aux contrôles. De plus, chez les patients, l'activation sera plus intense après 16 semaines de traitement avec l'olanzapine par rapport au début de leur traitement. Nous explorerons néanmoins la possibilité que d'autres régions cérébrales soient aussi impliquées dans les processus d'appétit en lien avec la schizophrénie ou le traitement.



## 6. Méthode

### 6.1 Sujets

Vingt (20) participants ont été recrutés pour cette étude, dont dix patients atteints de la schizophrénie (SZ, diagnostiqués selon l'Entrevue Clinique Structurée du DSM-IV) et dix sujets sains (contrôles, CT). Seuls les patients qui devaient commencer un nouveau traitement avec l'olanzapine furent invités à participer à cette étude. Les sujets sains ont ensuite été recrutés pour être appariés en sexe, en âge et en IMC aux patients. Les patients avec un désordre concomitant de l'axe I ou II ont été exclus, de même que ceux qui avaient une condition médicale instable ou une prise concomitante d'antipsychotique autre que l'olanzapine. Tous les participants ont fourni un consentement éclairé écrit suite à l'explication du projet. Les comités scientifiques et éthiques (Hôpital Louis-H. Lafontaine et Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal) ont approuvé l'étude.

Avant de commencer leur traitement à l'olanzapine, les patients, diagnostiqués depuis 6,8 ans ( $\pm 5,14$ ) en moyenne, étaient traités avec un ou des antipsychotiques suivants : Risperidone (6 patients); Quetiapine (3 patients); Clozaril (1 patient). Un patient ne prenait pas d'antipsychotique au début de l'étude. La dose moyenne d'olanzapine à la fin de l'étude fut de 19,0 mg  $\pm$  6,15.

Le changement de médication s'est effectué de deux façons, soit par un arrêt immédiat de l'antipsychotique précédent soit par un arrêt progressif sur 2 semaines de l'antipsychotique existant avec une administration simultanée de l'olanzapine. Le mode de changement a été décidé par le psychiatre. Après deux semaines, l'olanzapine fut ajustée entre 5 et 30 mg par jour selon les besoins du patient. Aucune autre médication antipsychotique ne fut acceptée après ces deux semaines.

## 6.2. Évaluations

Les patients SZ ont été suivis de façon naturalistique durant 16 semaines suivant le début de leur traitement avec l'olanzapine. Avant ou au cours de la première semaine de traitement à l'olanzapine, le poids, la taille, la circonférence abdominale, la pression sanguine et plusieurs variables biologiques dont le glucose, l'insuline, la prolactine, la leptine, la ghreline et un profil lipidique furent mesurés. Une évaluation des symptômes psychiatriques fut obtenue à l'aide du PANSS et du CDSS. Ces mêmes évaluations furent répétées aux semaines 2, 8, 12 et 16. De plus, le questionnaire sur les habitudes alimentaires, le *Three Factor Eating Questionnaire* (TFEQ; Voir *Annexe II*) [76], a été complété aux semaines 0, 8 et 16. Ce questionnaire permet d'évaluer trois dimensions des comportements alimentaires : Le facteur 1 correspond au contrôle cognitif des comportements alimentaires, le facteur 2 à la désinhibition du contrôle et le facteur 3 à la susceptibilité à la faim. Ces évaluations ont toujours été réalisées le matin, lorsque les patients étaient à jeun et trois heures après leur réveil.

Pour la leptine et la ghreline, les échantillons sanguins ont été centrifugés (3200 rpm pendant 15 minutes) et congelés à -80°C avant d'être envoyés pour analyses au Centre de recherche du CHUM-Angus. Ces échantillons ont été analysés par la technique de *RadioImmuno Assay* (RIA) avec le kit pour la leptine humaine (HL-81K) et pour la ghreline totale (GHRT-89HK) de LINCO Research (Missouri, USA).

Nous avons demandé aux sujets sains leur poids, leur taille ainsi que leur âge. Ils ont aussi complété le TFEQ.

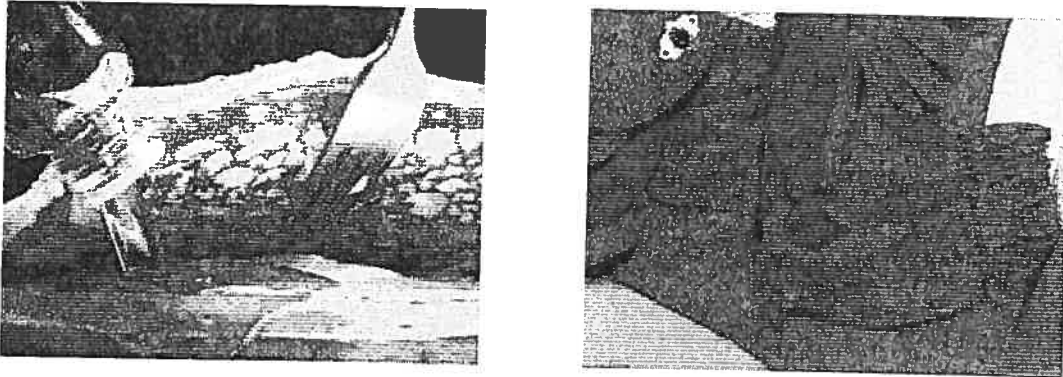
### ***6.3 Examen d'imagerie par résonance magnétique***

Les patients SZ ont passé deux examens de résonance magnétique, soit aux semaines 0 et 16. Les sujets contrôles ont passé cet examen une seule fois. Les participants étaient informés qu'ils devaient manger un repas 3 heures avant l'examen et qu'ils devaient s'abstenir de manger et de boire des boissons alcoolisées ou contenant de la caféine après ce repas.

Le *blood oxygen level dependent* (BOLD) dans le cerveau a été mesuré chez les sujets lorsqu'ils regardaient des images et des films appétissants. La présentation des films s'est faite sous la forme d'un créneau de château (*box-car design*) selon l'ordre suivant : 2 blocs neutres suivis de 2 blocs appétissants (90 secondes (s) chaque). Entre chaque bloc, une croix blanche sur fond noir était présentée pour 15s. La présentation des images s'est aussi faite sous la forme d'un créneau de château, soit 5 blocs neutres et 5 blocs appétissants (33s chaque). Les films et les images appétissants montrent des images de nourriture variée. Les films et les images neutres sont constitués d'images d'objets variés n'ayant pas de lien avec la nourriture (ex. un tricycle). Les participants avaient comme instruction de regarder le film devant eux et de ne pas bouger la tête. Pour documenter l'appétit des sujets durant la présentation, nous leur avons demandé avant et à la fin des films de nous dire leur degré d'appétit sur une échelle de 0 à 5 (0 étant pas du tout faim et 5 étant extrêmement affamé) (voir *Annexe III*). L'ordre de la présentation entre les films et les images fut alterné entre les patients.

Ces images et ces films ont tous été validés avant l'étude par des sujets normaux. Ils devaient attribuer une note de 0 à 5 (0 étant pas du tout appétissant et 5 extrêmement appétissant) aux extraits vidéos et aux images. Les items retenus pour la condition

appétissante ont une moyenne de  $3,35 \pm 0,4$  et ceux de la condition neutre 0,00.



#### ***6.4 Acquisition des données d'imagerie et analyses***

Les images Echoplanar (EPI) ont été acquises sur un système à 3 Tesla (Magnetom Vision, Siemens Electric, Erlangen, Germany). Quarante et une images correspondant à des tomographies cérébrales de 3.5 mm d'épaisseur furent obtenues toutes les 3 secondes selon un plan axial incliné, aligné avec la commissure antérieure. Ces images fonctionnelles ont été acquises en utilisant une séquence EPI (TR = 3000 ms, TE = 30 ms, FOV = 224 mm). Par la suite, des données à haute résolution ont été acquises pour obtenir une image anatomique.

Les données furent analysées avec le logiciel *Statistical Parametric Mapping* (SPM2, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK).

Les volumes d'imagerie furent réalignés avec le premier volume de chaque session pour corriger le mouvement des sujets. Ils furent aussi normalisés selon l'espace standard défini par le modèle du MNI (*Montréal Neurological Institute*). Par la suite, une modélisation des images avec un kernel gaussien (12 mm) fut faite pour augmenter le rapport signal/bruit. Par la suite, pour chaque participant, les images ont été superposées pour rechercher les patrons d'activation. En utilisant le modèle général linéaire, les valeurs des voxels dans les contrastes d'intérêts ont permis de générer une image fonctionnelle basée sur un t

statistique (SPM t), transformée subséquentement dans l'unité de distribution normale (SPM Z). Un modèle de *fixed-effects* a été ensuite utilisé pour contraster l'activité du cerveau associée avec la vue des films (et des images) appétissants et celle associée avec les films neutres (Appétissant moins Neutre). Ce modèle produit des différences intrasujets, différences qui sont par la suite utilisées pour calculer la variance entre sujets [77]. La moyenne des différences en résonance magnétique fonctionnelle entre les images induites par les stimuli appétissants et les stimuli neutres fut évaluée statistiquement, séparément pour les patients et les contrôles, en utilisant un test de « t » de Student pour données paires. La comparaison des deux groupes de sujets fut par la suite évaluée en utilisant un test « t » de Student pour groupes parallèles.

Tout d'abord, l'effet de la présentation des films appétissants fut recherché dans les régions d'intérêt justifiées par nos hypothèses de départ. Pour chacun des sujets des deux groupes, le centre des régions basé sur les limites anatomiques du modèle du MNI et de l'atlas Talairach et Tournoux [78] fut localisé. Le seuil critique de signification fut fixé à 5% en tenant compte d'une correction de Bonferroni pour les comparaisons multiples. Seules les activations de plus de 5 voxels contigus ont été gardées pour les analyses. Les régions sont définies par leur localisation dans les aires de Brodmann (BA) et par leur localisation spatiale dans le plan cartésien selon l'atlas du Talairach (x : gauche-droite, y : postérieur-antérieur, z : ventral-dorsal). Cette première recherche englobe le cortex orbitofrontal (OFC, BA 11; centre bilatéralement situé à 25, 42.5, -20 mm de volume 44, 45, 16 et BA 47; centre bilatéralement situé à 36, 32.5, -12.5 de volume 30, 25, 23), le précuneus (centre bilatéralement situé à 6, -57.5, 40 mm de volume 6, 25, 40 et BA7 centre bilatéralement

situé à 22, -55, 48.5 mm de volume 38, 40, 33), l'insula (centre bilatéralement situé à 39, -2, 6 mm de volume 4, 36, 20) et l'hypothalamus (centre bilatéralement situé à 3, -4, -8 mm de volume 5, 8, 8).

Nous avons ensuite effectué une étude exploratoire en utilisant des contrastes entre les différents groupes, par exemple entre le groupe SZ et CT, pour mettre en évidence les régions activées de façon significative en utilisant un seuil de  $p < 0.05$  non-corrigé.

### ***6.5 Analyses statistiques des autres données***

Les autres données ont été analysées avec le logiciel SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*, version 14). Les différences entre les patients et les contrôles ont été évaluées avec le test U de Mann-Whitney pour les variables non-paramétriques et avec le test t de Student pour les variables paramétriques parallèles. Les différences entre le début et la fin de l'étude dans le groupe SZ ont été évaluées avec le test T de Wilcoxon pour les variables non-paramétriques et avec le test t de Student pour les variables paramétriques pairées. Les corrélations ont été effectuées avec le test de Spearman.

## 7. Résultats

### 7.1 Description initiale des populations SZav et CT

Il n'y avait aucune différence significative entre le groupe SZ initial (SZav) et le groupe CT par rapport à l'âge des participants, à leur poids, leur IMC et leurs résultats au questionnaire sur les habitudes alimentaires TFEQ (*Tableau IV*). Les deux groupes étaient composés de 8 hommes et 2 femmes. Quatre patients étaient fumeurs mais seulement deux contrôles l'étaient.

		SZav		Contrôles			
		Moyenne	Erreur type	Moyenne	Erreur type	t	p
Age		<b>34,50</b>	3,20	<b>35,20</b>	3,25	-0,153	0,880
Poids initial (kg)		<b>78,30</b>	5,47	<b>75,32</b>	3,85	0,446	0,661
IMC initial		<b>26,62</b>	1,69	<b>25,07</b>	0,87	0,814	0,426
		SZav		Contrôles			
		Moyenne	Erreur type	Moyenne	Erreur type	U	p
TFEQ initial	Facteur 1 (sur 21)	<b>7,60</b>	1,00	<b>7,20</b>	0,73	46,500	0,789
	Facteur 2 (sur 16)	<b>5,10</b>	0,91	<b>4,00</b>	1,07	37,500	0,340
	Facteur 3 (sur 14)	<b>4,10</b>	0,77	<b>2,70</b>	0,76	33,000	0,193

**Tableau IV:** Description des populations SZav et CT; Test t de Student et test U de Mann-Whitney pour groupes parallèles.

### 7.2 Variation du poids suite au traitement avec l'olanzapine

Les patients du groupe SZ ont pris, en 16 semaines des traitement, 2,6 kg en moyenne, ce qui correspond à une augmentation de 3,53% ( $\pm 3,43$ ) de leur poids corporel. Cette augmentation, de même que l'augmentation de l'IMC, est significative. Sur dix, deux patients ont perdu du poids (1 ou 2 kg) tandis que tous les autres en ont pris. Le tour de

taille des patients a aussi augmenté de façon significative entre le début du traitement et la 16<sup>e</sup> semaine (*Tableau V*).

	$\Delta$	Erreur type	t	p
Poids (kg)	<b>2,6</b>	0,80	-3,228	0,010
Tour taille (cm)	<b>3,25</b>	1,10	-2,951	0,016
IMC	<b>0,87</b>	0,27	-3.213	0,011

**Tableau V :** Différences physiologiques entre la 16<sup>e</sup> semaine de traitement et le début du traitement avec l'olanzapine dans le groupe SZ; Test t de Student pour données pairées.

### 7.3 Variation des variables biologiques importantes dans le gain de poids, l'appétit et le syndrome métabolique

Il n'y a aucune différence significative entre les différents métabolites et hormones sanguins que nous avons testés entre le début et la 16<sup>e</sup> semaine du traitement à l'olanzapine. L'insuline, la prolactine et la ghreline ont varié grandement mais pas de façon significative (*Tableau VI*). Aucun patient n'a développé de facteur de risque pour le syndrome métabolique durant cette étude. Deux patients avaient initialement plusieurs facteurs de risque pour le syndrome métabolique et sont restés dans ce même état après le traitement à l'olanzapine.

	$\Delta$	Erreur type	t	p
Glucose (mmol/L)	<b>0,08</b>	0,318	-0,188	0,855
Cholestérol (mmol/L)	<b>0,08</b>	0,378	-0,299	0,772
Triglycérides (mmol/L)	<b>0,03</b>	0,224	-0,599	0,564
HDL (mmol/L)	<b>0,05</b>	0,053	-0,019	0,985
LDL calculé (mmol/L)	<b>0,01</b>	0,337	-0,148	0,885
Chol/LDL	<b>-0,04</b>	0,380	-0,337	0,744
Insuline (pmol/L)	<b>17,20</b>	15,84	-1,338	0,214
Prolactine (ug/L)	<b>-20,33</b>	18,93	1,066	0,314
Leptine (ng/mL)	<b>1,53</b>	0,750	-0,765	0,464
Ghreline totale (pg/mL)	<b>-76,65</b>	103,33	1,225	0,252

**Tableau VI :** Différences des taux de métabolites sanguins entre la 16<sup>e</sup> semaine de traitement et le début du traitement avec l'olanzapine dans le groupe SZ; Test t de Student pour données pairées.



#### 7.4 Changement des symptômes psychotiques durant l'étude

Il n'y a aucune différence significative dans les différentes catégories de symptômes (positifs, négatifs, généraux) ou au score total de l'échelle PANSS entre le début et la 16<sup>e</sup> semaine de l'étude. Les patients sont donc restés stables quand à leur état mental. Il semble toutefois y avoir eu une légère amélioration quant aux symptômes positifs, qui n'est toutefois pas significative, ce qui pourrait être une erreur de type II. Il n'y a pas non plus de différence quant au score sur l'échelle de dépression (*Tableau VII*).

		$\Delta$	Erreur type	Z	p
PANSS	Positif	<b>-3,1</b>	1,43	-1,944	0,052
	Négatif	<b>1,2</b>	1,87	-0,059	0,953
	Général	<b>-4,3</b>	3,19	-1,277	0,201
	Total	<b>-6,2</b>	5,59	-1,072	0,284
CDSS		<b>-1,5</b>	0,92	-1,357	0,175

**Tableau VII :** Variation des symptômes psychotiques entre la 16<sup>e</sup> semaine de traitement avec l'olanzapine et le début du traitement dans le groupe SZ; Test T de Wilcoxon pour données paires.

#### 7.5 Évolution des comportements alimentaires dans le groupe SZ

Il n'y a pas de différence significative dans les résultats du TFEQ pour le contrôle cognitif des comportements alimentaires et pour la susceptibilité à la faim. Il y a toutefois une augmentation significative du résultat pour la désinhibition du contrôle (*Tableau VIII*).

		$\Delta$	Écart type	Z	p
TFEQ	Facteur 1	<b>0,20</b>	4,66	-0,211	0,833
	Facteur 2	<b>1,00</b>	1,33	-1,997	0,046
	Facteur 3	<b>0,90</b>	2,47	-1,147	0,251

**Tableau VIII :** Différences des résultats au TFEQ entre la 16<sup>e</sup> semaine de traitement et le début du traitement avec l'olanzapine dans le groupe SZ; Test T de Wilcoxon pour données paires.

#### 7.6 Corrélations entre les différentes variables mesurées

L'IMC et le tour de taille après 16 semaines de traitement avec l'olanzapine sont corrélés de façon positive. L'IMC et les taux de leptine sanguins finaux sont aussi corrélés de façon

positive. Il ne semble pas y avoir de corrélation entre le facteur de désinhibition du contrôle et l'IMC. Il ne semble pas non plus y avoir de corrélation entre l'IMC et la dose finale d'olanzapine (*Tableau IX*).

	Coefficient corrélation	p
Tour de taille	0,693	0,026
Leptine	0,758	0,011
TFEQ2	-0,069	0,851
Dose	0,78	0,831

**Tableau IX :** *Corrélations entre l'IMC final des patients SZ et leur tour de taille, leurs taux de leptine sanguins, le facteur 2 du TFEQ et leur dose finale d'olanzapine; Test de Spearman.*

### **7.7 Score à l'échelle de mesure d'appétit durant la séance de l'examen de résonance magnétique fonctionnelle**

Il n'y a aucune différence significative entre les scores d'appétit sur une échelle de 0 à 5 des SZav et des CT, ni avant l'examen de résonance magnétique, ni pendant. Il n'y a pas non plus de différence significative de ces mêmes variables entre les SZav et après 16 semaines de traitement avec l'olanzapine, que ce soit avant le scan ou après chacune des deux parties de la séance (*Tableau X*).

	SZ avant		CT		U	p
	Moyenne	Écart type	Moyenne	Écart type		
Avant le scan	<b>1,89</b>	1,05	<b>1,6</b>	1,07	40	0,657
Après les images	<b>2,25</b>	1,04	<b>2,7</b>	0,95	28,5	0,271
Après les films	<b>2,56</b>	0,88	<b>2,7</b>	1,25	35	0,392
	SZav		SZap		Z	p
	Moyenne	Écart type	Moyenne	Écart type		
Avant le scan	<b>1,89</b>	1,05	<b>1,7</b>	1,25	-0,285	0,776
Après les images	<b>2,25</b>	1,04	<b>2</b>	1,41	-0,427	0,669
Après les films	<b>2,56</b>	0,88	<b>2,3</b>	1,42	-0,0425	0,671

**Tableau X :** *Score d'appétit sur une échelle de 0 (pas du tout faim) à 5 (extrêmement affamé) chez les SZav et après le traitement avec l'olanzapine (SZap) et chez les CT avant et pendant l'examen de résonance magnétique; Test U de Mann-Whitney pour groupes parallèles et test T de Wilcoxon pour données paires.*

## 7.8 Recherche par régions d'intérêts dans les différentes populations

### 7.8.1 Groupe SZ avant le traitement avec l'olanzapine

Aucune des régions d'intérêt énoncées dans notre hypothèse n'est activée de façon significative chez les patients avant le traitement avec l'olanzapine. L'activation du cortex orbitofrontal est toutefois très près du seuil de signification lors de la présentation des images appétissantes (*Tableau XI*).

Stimuli	Région du cerveau	BA	Coordonnées du Talairach (mm)			Nombre de voxels	t	p value corrigée
			x	y	z			
	Cortex							
Images	orbitofrontal G	11	-28	36	-19	116	4,24	0,061
Films	Aucune région							

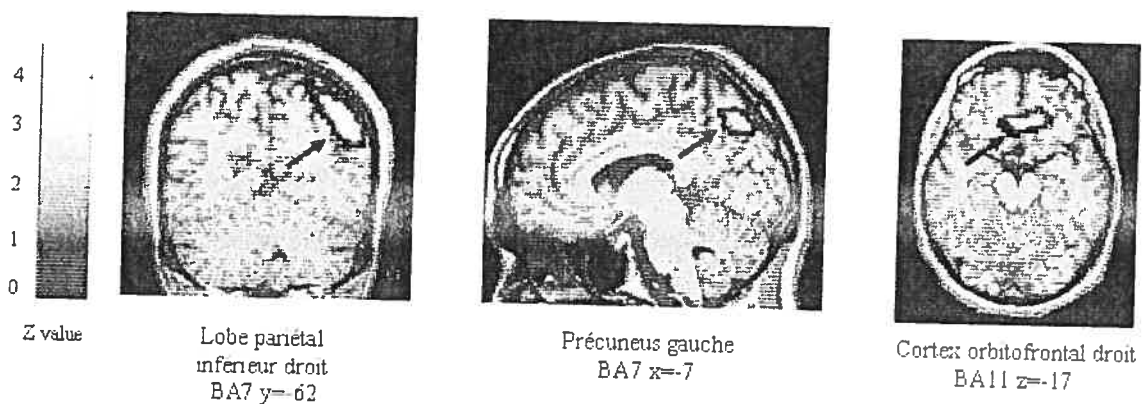
**Tableau XI :** Recherche par régions d'intérêts chez les SZ avant leur traitement avec l'olanzapine (Condition appétissante moins neutre); Test t de Student pour données paires.

### 7.8.2 Groupe SZ après le traitement avec l'olanzapine

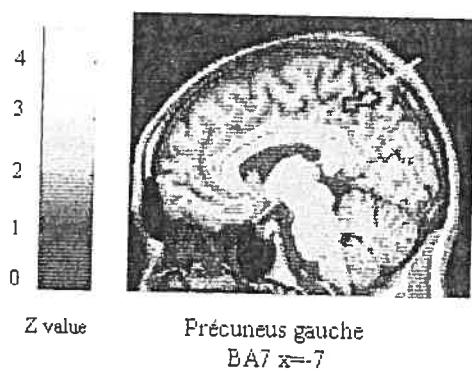
La présentation d'images appétissantes active de façon significative les régions du lobe pariétal inférieur droit (BA7), du précuneus gauche (BA7), de l'hypothalamus droit et du cortex orbitofrontal droit (BA11). La présentation des films appétissants chez les patients après 16 semaines de traitement avec l'olanzapine provoque l'activation significative de la région du précuneus gauche (BA7) (*Tableau XII*).

Stimuli	Région du cerveau	BA	Coordonnées du Talairach (mm)			Nombre de voxels	t	p value corrigée
			x	y	z			
Images	Lobe pariétal inf D	7	38	-62	48	686	4,86	0,047
	Precuneus G	7	-7	-66	46	46	3,71	0,044
	Cortex							
	orbitofrontal D	11	14	30	-17	146	4,24	0,033
Films	Precuneus G	7	-7	-58	55	44	6,23	0,005

**Tableau XII :** Recherche par régions d'intérêts chez les SZ après 16 semaines de traitement avec l'olanzapine (Condition appétissante moins neutre); Test t de Student pour données paires.



**Figure 1 :** Activations des régions d'intérêts dans le groupe SZ après un traitement de 16 semaines avec l'olanzapine lors de la présentation d'images appétissantes



**Figure 2 :** Activations des régions d'intérêts dans le groupe SZ après un traitement de 16 semaines avec l'olanzapine lors de la présentation de films appétissants

### 7.8.3 Groupe CT

Aucune des régions d'intérêt ciblées dans notre hypothèse ne s'est activée de façon significative dans le groupe des contrôles.

## 7.9 Recherche exploratoire dans les différents groupes

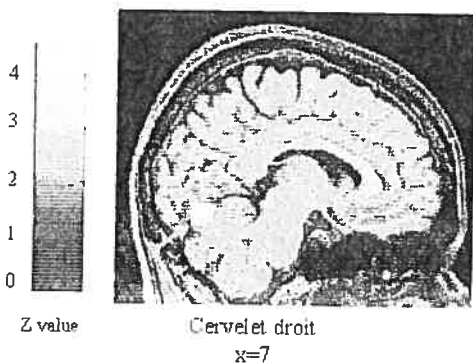
### 7.9.1 Patients avant le traitement comparés aux contrôles

#### 7.9.1.1 Activations chez les SZav moins celles chez les CT

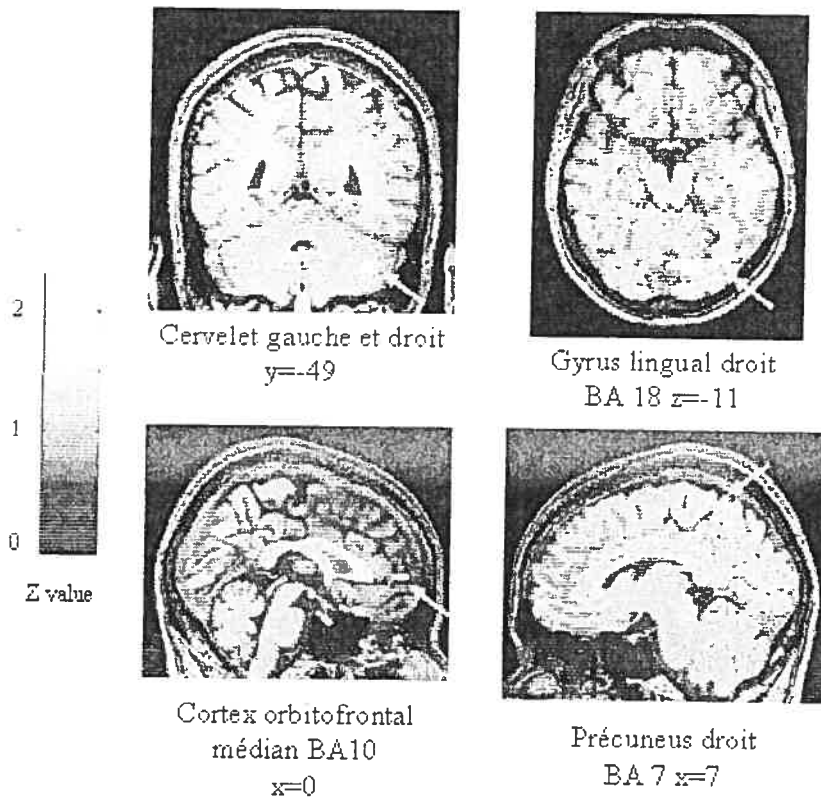
Lors de la présentation d'images appétissantes, les SZ ont activé le cervelet de façon significativement plus importante que les CT. La présentation des films appétissants a provoqué une activation significativement plus grande chez les SZav du précuneus droit (BA7), du gyrus lingual droit (BA18), du cervelet gauche et droit et du cortex orbitofrontal médian (BA10) (*Tableau XIII*).

Stimuli	Région du cerveau	BA	Coordonnées du Talairach (mm)			Nombre de voxels	t	p value non-corrigée
			x	y	z			
Images	Cervelet D		7	-72	-12	48	5,02	0,000
Films	Precuneus D	7	7	-56	54	82	2,65	0,008
	Gyrus lingual D	18	10	-82	-11	146	2,63	0,009
	Cervelet D		38	-45	-45	76	2,24	0,019
	Cervelet G		-10	-49	-33	21	2,04	0,028
	Cortex orbitofrontal médian	10	0	50	-3	7	1,90	0,036

**Tableau XIII :** Recherche exploratoire dans la comparaison des activations des patients avant le traitement avec l'olanzapine et des contrôles (SZav moins les CT ; conditions appétissantes moins neutres); Test t de Student pour groupe parallèles.



**Figure 3 :** Recherche exploratoire dans la comparaison des activations des SZ avant traitement moins celles des CT lors de la présentation d'images appétissantes



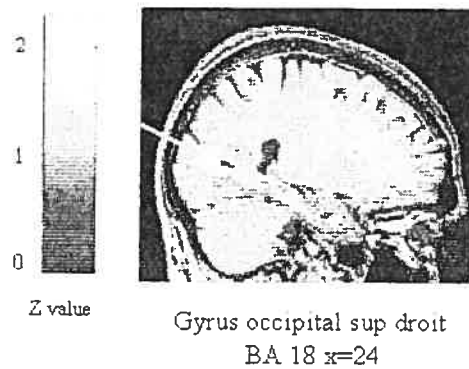
**Figure 4 :** Recherche exploratoire dans la comparaison des activations des SZ avant traitement moins celles des CT lors de la présentation de films appétissants

#### 7.9.1.2 Activations chez les CT moins celles chez les SZav

La présentation des films conduit à une activation significativement plus grande du gyrus occipital supérieur chez les CT en comparaison avec les SZ avant leur traitement avec l'olanzapine (*Tableau XIV*).

Stimuli	Région du cerveau	BA	Coordonnées du Talairach (mm)			Nombre de voxels	t	p value non-corrigée
			x	y	z			
Images	Aucune région							
Films	Gyrus occipital supérieur D	18	24	-81	11	8	1,96	0,032

**Tableau XIV :** Recherche exploratoire dans la comparaison des activations des contrôles et des patients avant le traitement avec l'olanzapine (CT moins les SZ avant traitement; conditions appétissantes moins neutres); Test t de Student pour groupe parallèles.



**Figure 5 :** Recherche exploratoire dans la comparaison des activations des CT moins celles des SZ avant traitement lors de la présentation de films appétissants

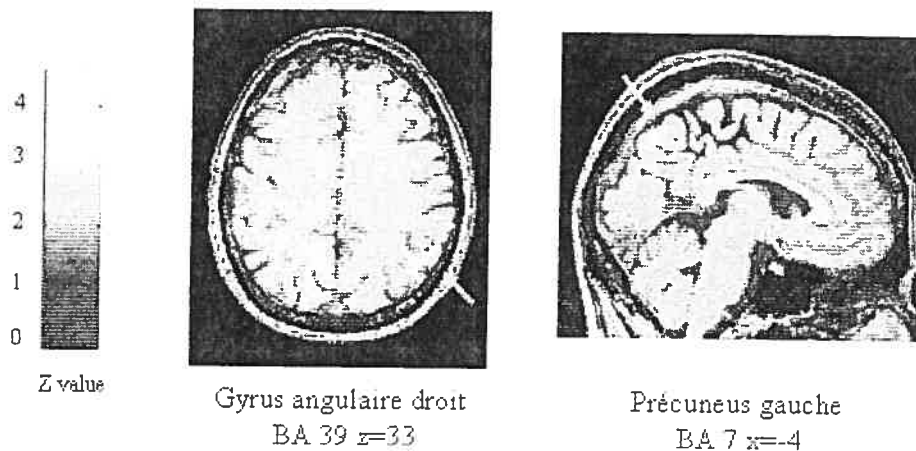
## 7.9.2 Patients après 16 semaines de traitement avec l'olanzapine comparés aux contrôles

### 7.9.2.1 Activations chez les SZap moins celles chez les CT

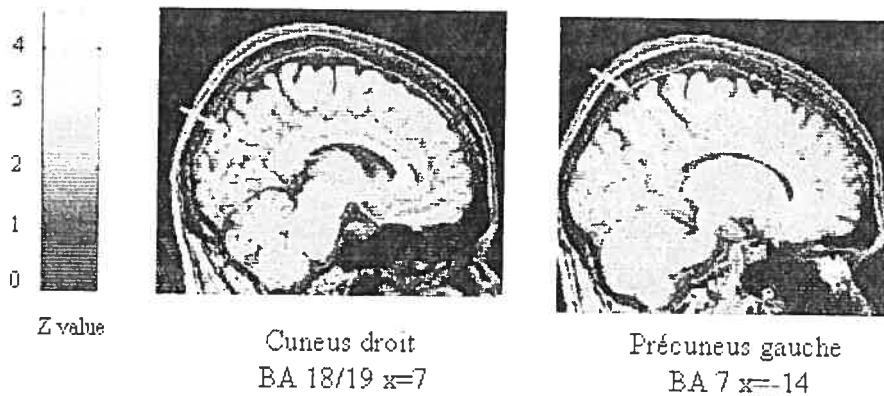
La présentation des images appétissantes provoque l'activation du gyrus angulaire droit (BA39) et du précuneus gauche de façon plus importante chez les patients après 16 semaines de traitement avec l'olanzapine que chez les contrôles. Les patients ont aussi une activation plus grande précuneus (BA 7) et du cuneus (BA18/19) lors de la présentation des films par rapport aux sujets sains (*Tableau XV*).

Stimuli	Région du cerveau	BA	Coordonnées du Talairach (mm)			Nombre de voxels	t	p value non-corrigée
			x	y	z			
Images	Gyrus angulaire D	39	48,5	-62	33	44	4,82	0,000
	Precuneus G	7	-4	-70	46	8	3,87	0,001
Films	Precuneus G	7	-14	-56	54	56	4,31	0,000
	Cuneus D	18/19	7	-80	30	54	3,99	0,000

**Tableau XV :** Recherche exploratoire dans la comparaison des activations des contrôles et des patients après 16 semaines de traitement avec l'olanzapine (SZap moins les CT ; conditions appétissantes moins neutres); Test t de Student pour groupe parallèles.



**Figure 6 :** Recherche exploratoire dans la comparaison des activations des SZ après 16 semaines de traitement moins celles des CT lors de la présentation d'images appétissantes



**Figure 7 :** Recherche exploratoire dans la comparaison des activations des SZ après 16 semaines de traitement moins celles des CT lors de la présentation de films appétissants

### 7.9.2.2 Activations chez les CT moins celles chez les SZap

Aucune région n'est activée de façon significativement plus importante chez les CT que chez les SZ après 16 semaines de traitement avec l'olanzapine.

## 7.9.3 Différences d'activation entre le début d'un traitement avec l'olanzapine et 16 semaines de traitement avec ce médicament

### 7.9.3.1 Activations chez les SZap moins les SZav

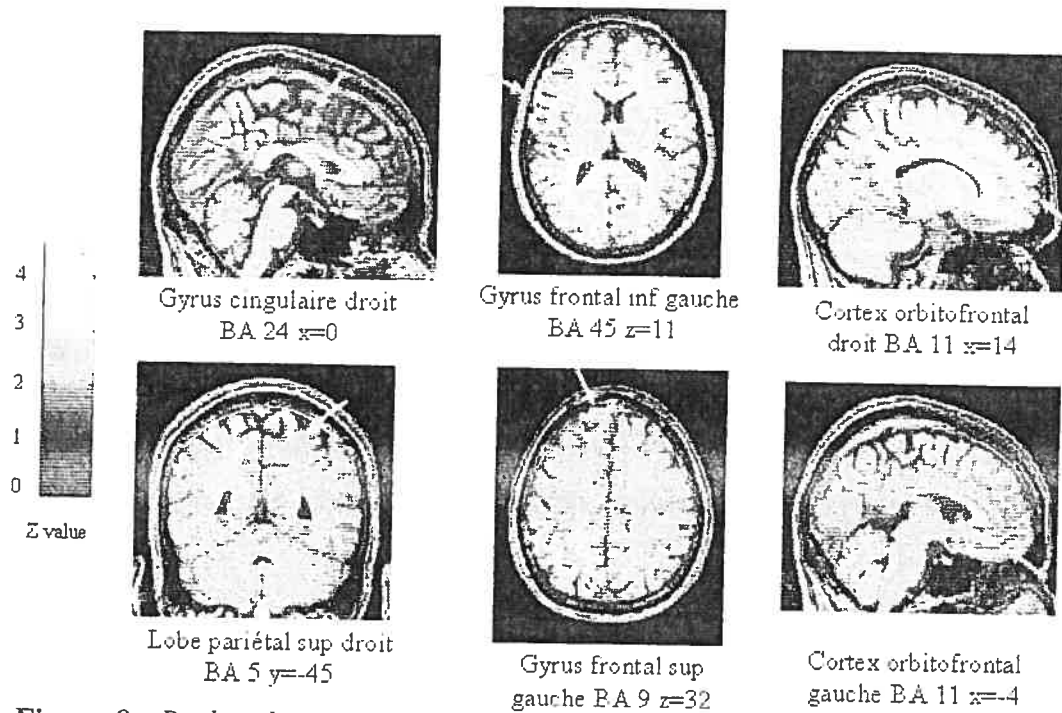
Lors de la présentation des images, les SZap ont activé de façon plus importante le gyrus frontal supérieur et inférieur gauche (BA9 et 45), le cortex orbitofrontal bilatéralement



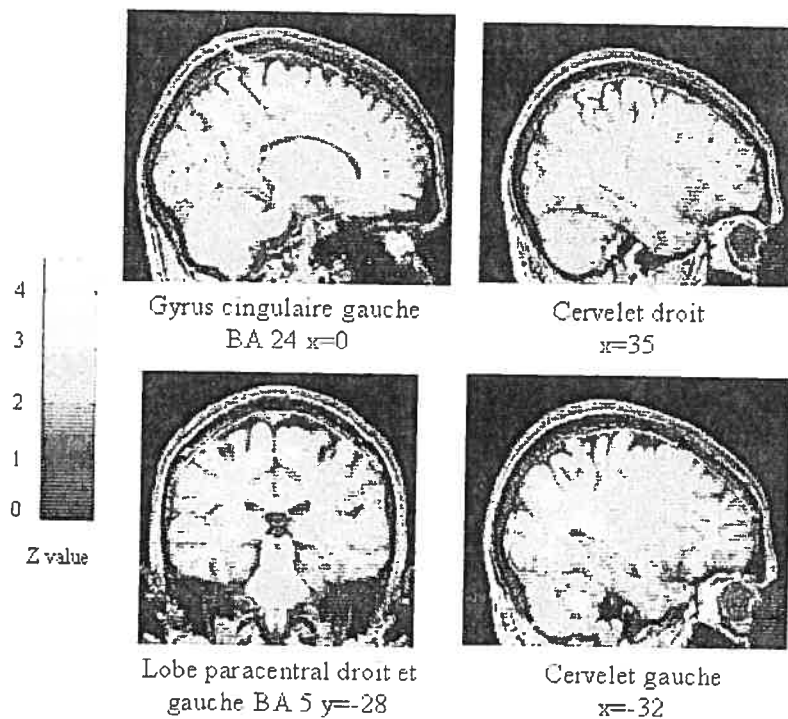
(BA11), le gyrus cingulaire droit (BA24) et le lobe pariétal supérieur droit (BA5). La présentation des films appétissants quant à elle provoque une activation du cervelet droit plus forte chez les SZap (*Tableau XVI*).

Stimuli	Région du cerveau	BA	Coordonnées du Talairach (mm)			Nombre de voxels	t	p value non- corrigée
			x	y	z			
Images	Gyrus frontal sup G	9	-18	52	32	153	3,48	0,004
	Gyrus frontal inf G	45	-55	35	11	384	3,28	0,006
	Cortex orbitofrontal G	11	-4	33	-17	23	2,44	0,020
	Cortex orbitofrontal D	11	14	61	-6	7	2,24	0,028
	Gyrus cingulaire D	24	0	-2	39	28	2,11	0,033
	Lobe pariétal sup D	5	28	-45	54	11	2,10	0,034
Films	Cervelet D		35	-36	-42	12	4,20	0,001
	Cervelet G		-32	-49	-36	18	3,73	0,002
	Lobe paracentral D	5	10	-28	49	16	3,68	0,003
	Lobe paracentral G	5	-14	-29	47	18	3,61	0,003
	Gyrus cingulaire G	24	-14	-5	43	11	3,42	0,004

**Tableau XVI :** Recherche exploratoire dans la comparaison des activations des SZ avant et après 16 semaines de traitement avec l'olanzapine (SZ après traitement moins les SZ avant le traitement ; conditions appétissantes moins neutres); Test t de Student pour données paires.



**Figure 8 :** Recherche exploratoire dans la comparaison des activations des SZ après 16 semaines de traitement moins celles des SZ avant le traitement lors de la présentation d'images appétissantes



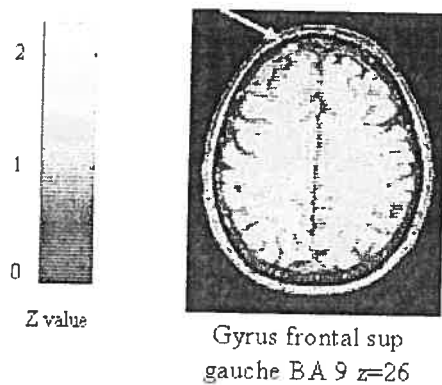
**Figure 9 :** Recherche exploratoire dans la comparaison des activations des SZ après 16 semaines de traitement moins celles des SZ avant le traitement lors de la présentation de films appétissants

### 7.9.3.2 Activations chez les SZav moins les SZap

La présentation des films augmente l'activation du gyrus frontal supérieur gauche (BA9) chez les SZ après un traitement de 16 semaines avec l'olanzapine par comparaison aux mêmes sujets avant le traitement pharmacologique (*Tableau XVII*).

Stimuli	Région du cerveau	BA	Coordonnées du Talairach (mm)			Nombre de voxels	z statistique	p value non-corrigée
			x	y	z			
Images	Aucune région							
Films	Gyrus frontal sup G	9	-21	60	26	5	2,41	0,02

**Tableau XVII :** Recherche exploratoire dans la comparaison des activations des SZ après 16 semaines de traitement avec l'olanzapine et avant le traitement (SZav moins les SZap; conditions appétissantes moins neutres); Test t de Student pour données paires.



**Figure 10 :** Recherche exploratoire dans la comparaison des activations des SZ avant le traitement moins celles des SZ après 16 semaines de traitement des lors de la présentation de films appétissants

## **8. Discussion**

Dans cette étude, nous avons tenté de comprendre comment survient le gain de poids lors d'un traitement avec l'olanzapine et si oui ou non les processus d'appétit sont impliqués. Seule une partie de l'échantillon prévu pour l'étude a été complétée pour ce mémoire et les résultats obtenus sont ceux d'un petit échantillon, trop petit pour pouvoir les extrapoler à la population. Nous en tiendrons donc compte dans l'interprétation de nos résultats.

Premièrement, les patients semblent avoir répondu au traitement avec l'olanzapine. Uniquement deux patients sont toutefois considérés comme de bons répondants avec une amélioration de plus de 30% de leur score total au PANSS. Seule une patiente a vu son état se détériorer vers la fin de l'étude et a dû être hospitalisée. Elle a toutefois continué son traitement avec l'olanzapine avec un réajustement de la dose. Il n'y a pas de différence significative entre le début du traitement avec l'olanzapine et la 16<sup>e</sup> semaine de traitement pour le PANSS et le CDSS, ce qui indique que les patients sont restés stables. De plus, l'amélioration des patients sur le plan des symptômes positifs après 16 semaines de traitement atteint presque le seuil critique de signification, ce qui laisse supposer que la puissance statistique de notre étude est limitée par l'effectif restreint de cette étude pilote.

### ***8.1 Différence de poids chez les patients***

Nos résultats concordent avec notre hypothèse de départ concernant le poids des patients.

En fait, 80% des patients ont pris du poids, soit de 2 à 7 kg. Seuls deux patients ont perdu du poids, 1 et 2 kg respectivement. La patiente qui a perdu 1 kg est celle qui était déjà obèse et selon Basson et al., les patients avec un IMC élevé sont moins à risque de prendre du poids suite au traitement avec un antipsychotique atypique [52]. La différence entre le

poids initial des patients et leur poids à la fin de l'étude est significative, de même que la différence de leur IMC. Nous remarquons aussi une augmentation significative de la circonférence abdominale des patients, ce qui est très intéressant. L'adiposité abdominale est d'ailleurs un des meilleurs indicateurs concernant le risque de maladies cardiovasculaires [79]. Nous avons aussi trouvé une corrélation entre l'IMC et le tour de taille. Donc, dans notre groupe SZ, plus l'IMC des patients augmente, plus leur circonférence abdominale s'amplifie. Ainsi, en plus d'avoir un accroissement de leur poids corporel, les patients ont aussi une augmentation de l'adiposité plus importante au niveau abdominal, ce qui augmente grandement leur risque de développer un syndrome métabolique ou une maladie cardiovasculaire.

Pareillement à l'étude de Basson et al., nous n'observons pas de corrélation entre l'IMC des patients et leur dose d'olanzapine après 16 semaines de traitement [52]. La théorie voulant que ce soit plutôt la réponse du patient au médicament qui est importante nous semble plus probable, puisque la patiente qui a perdu 1 kg est aussi celle qui a dû être hospitalisée à la fin de l'étude et qui a moins bien répondu au traitement durant l'étude. Par contre, l'autre patient qui a perdu du poids semble avoir bien répondu au traitement avec une diminution de 12% de son score total au PANSS.

## ***8.2 Variations des variables biologiques***

Malgré l'augmentation du poids et de la circonférence abdominale de nos patients, nous n'observons toutefois pas de variation significative en ce qui concerne les différents métabolites et hormones sanguins mesurés. Il est possible que les changements au niveau métabolique s'établissent plus tardivement que le gain de poids. En effet, bien que notre

étude soit de 16 semaines, elle est tout de même de courte durée en comparaison avec des études longitudinales sur un an [80]. Simpson et al. ont tout de même obtenu une augmentation significative du cholestérol, des triglycérides et de l'insuline chez 133 patients atteints de la schizophrénie après un traitement de 6 semaines avec l'olanzapine [81]. La faible taille de notre échantillon ne permet peut-être pas de détecter les variations des variables biologiques au niveau sanguin. Nous avons toutefois obtenu une corrélation positive entre l'IMC et le niveau de leptine. Ainsi, même si nous n'avons pas de différence significative entre le niveau de leptine sanguin chez les SZ avant et 16 semaines après leur traitement avec l'olanzapine, nous observons néanmoins une élévation des taux de leptine proportionnellement avec l'augmentation de l'IMC. Cette corrélation est logique puisqu'un accroissement de la masse corporelle se caractérise habituellement par une augmentation du tissu adipeux. Comme la leptine est une hormone produite par les cellules adipeuses, plus de cellules adipeuses vont donc produire plus de leptine. Tel que nous l'avons mentionné précédemment, des hauts taux de leptine peuvent entraîner une désensibilisation des récepteurs à celle-ci, qui est présente chez un grand nombre de personnes obèses [36]. Il est aussi possible que l'augmentation du poids soit la seule cause de la hausse des taux de leptine, tel que décrit dans une étude de Haupt et al. [45]. L'olanzapine n'aurait peut-être pas d'effet direct sur les taux de leptine.

### ***8.3 Influence de l'olanzapine sur les comportements alimentaires***

Nous avons choisi d'utiliser le TFEQ pour observer les différentes facettes des comportements alimentaires des patients et ainsi pouvoir observer l'évolution de ces comportements lors du traitement avec l'olanzapine. Ce questionnaire a été validé et utilisé à plusieurs reprises dans des études portant sur l'appétit ou l'obésité [69;82;83]. Plusieurs

études ont d'ailleurs obtenu des résultats plus élevés chez les sujets obèses pour les facteurs de la désinhibition du contrôle et de la susceptibilité à la faim [84-86]. Cependant, ce questionnaire est un outil quelque peu subjectif puisque nous devons nous baser sur ce que le patient nous dit. En général, les patients n'ont pas rapporté d'augmentation de leur appétit. D'après eux, leurs comportements alimentaires n'avaient pas changé depuis le début du traitement avec l'olanzapine. Leurs réponses pour le facteur de la susceptibilité à la faim, qui mesure le sentiment subjectif de la faim, concordent d'ailleurs avec ceci, puisqu'il n'a pas augmenté de façon significative comme on aurait pu s'y attendre. Le contrôle cognitif des comportements alimentaires, qui consiste à essayer de résister de manger par une détermination consciente afin de contrôler son poids, n'a pas non plus varié. Ainsi, les patients n'ont pas nécessairement fait plus attention à ce qu'ils mangeaient ou ne se sont pas restreints consciemment de façon importante durant l'étude. Ce qui est particulièrement intéressant est l'augmentation significative de la désinhibition du contrôle, qui mesure l'incapacité des personnes de résister aux répliques sociales et émotionnelles. Les patients, sans nécessairement y porter attention, se sont un peu plus laissés aller dans certaines situations où ils se seraient habituellement contrôlés. Par exemple, les questions de la désinhibition du contrôle portent sur le contrôle alimentaire lors de différentes tentations, comme la vue ou le goût d'aliments appétissants, lors de la présence de certaines émotions, comme la solitude et la tristesse, ou sur le fait d'être incapable de suivre un régime. En fait, par nos stimuli, nous avons créé une situation tentante qui devait provoquer un sentiment de faim chez les patients. L'augmentation significative de cette désinhibition du contrôle pourrait alors expliquer les différences d'activation cérébrales obtenues lors de

l'examen de résonance magnétique fonctionnelle chez les patients avant et après 16 semaines de traitement avec l'olanzapine.

#### ***8.4 Différences d'activations cérébrales lors de la présentation d'images et de films appétissants***

Tout d'abord, il est important de mentionner qu'il n'y a aucune différence entre les SZav et les CT, concernant l'IMC, le TFEQ et les scores d'appétit avant et pendant le scan. Ainsi, les facteurs mentionnés précédemment comme influençant l'activation du cerveau lors de la présentation de vidéos appétissants, c'est-à-dire le poids (le fait d'être obèse ou non) et le fait d'être affamé ou en état de satiété, ne peuvent pas être en cause dans les différences d'activations cérébrales observées. Nous avons demandé aux sujets de manger un repas 3 heures avant l'examen et de s'abstenir de manger par la suite. Cette consigne nous a permis de nous assurer que les participants étaient tous dans le même état d'appétit, non affamés mais non totalement rassasiés, au moment du scan. Les scores d'appétit ne sont d'ailleurs pas différents entre les SZav et les SZap.

Nous avons choisi les régions de l'hypothalamus, de l'insula, du cortex orbitofrontal et du précuneus (ainsi que le reste de BA 7) comme régions d'intérêt dans le processus d'appétit en nous basant sur différentes études. Pour ce qui est des groupes CT et SZav, ces régions n'étaient pas activées de façon significative. En effet, contrairement aux autres études, les patients n'étaient pas affamés au moment du scan, ce qui pourrait expliquer l'absence d'activation dans ces régions. Pourtant, quoique étant dans le même état d'appétit, les SZap ont activé de façon significative, lors de la présentation des images appétissantes, le lobe pariétal inférieur droit (BA7), le précuneus gauche et le cortex orbitofrontal droit. La



présentation des films appétissants semble avoir un impact moins important sur ces régions d'intérêt puisque seul le précuneus gauche est activé.

Une étude chez des patientes anorexiques a démontré qu'une diminution de l'activation dans le lobe pariétal inférieur (BA 40) était associée avec une diminution de la désinhibition du contrôle alimentaire (basé sur le TFEQ) [87]. Ainsi, l'augmentation de l'activation dans cette région pourrait être reliée avec l'augmentation de la désinhibition du contrôle alimentaire chez les SZ. Une activation plus grande dans le cortex pariétal droit a d'ailleurs été observée chez des femmes obèses lors de la présentation d'images appétissantes [71].

Une diminution de l'activation du précuneus a été associée à une sensation de satiété chez des personnes obèses et minces [88]. Nous n'avons d'ailleurs pas observé de différence sur les scores d'appétit entre les groupes, comme dans l'étude de Wang et al. [73]. Ainsi, l'activation du précuneus ne peut pas être simplement associée à la faim. Cette dernière étude a d'ailleurs conclu que l'activité du précuneus serait reliée à l'obésité puisqu'elle était inversement corrélée avec les changements des taux d'insuline sanguins après un repas chez les sujets obèses seulement [73]. Dans notre étude, la différence entre le poids final et initial des patients a probablement influencé l'activation du précuneus lors de la présentation d'images et de films appétissants.

Finalement, le cortex orbitofrontal semble jouer un rôle important dans l'intégration de plusieurs stimuli sensoriels tels que gustatifs, olfactifs et visuels. Il serait aussi impliqué dans la reconnaissance de stimuli renforçants, tels que la nourriture [89]. Le cortex orbitofrontal est activé lors de la présentation visuelle de stimuli appétissants [90]. Dans notre étude, l'activation de cette région chez le schizophrène avant le traitement a presque

atteint le seuil critique de signification. Plusieurs études portant sur l'appétit montrent une activation du cortex orbitofrontal gauche. Autant d'études montrent une activation bilatérale du cortex orbitofrontal en lien avec la récompense [74]. Dans notre étude, c'est le cortex orbitofrontal droit qui est activé de façon significative chez les SZap. Nos résultats concordent avec ceux de Vandenberg et al. qui ont observé une activation du côté droit du cortex orbitofrontal (BA 47) en lien avec la faim, l'appétit, la satiété et l'ingestion de nourriture [91]. Les deux côtés du cortex orbitofrontal seraient nécessaires dans l'évaluation de la valeur de récompense d'un stimulus [92]. L'activation du cortex orbitofrontal augmente donc lorsque la valeur du stimulus appétissant augmente [93]. Ainsi, les patients avant le traitement avec l'olanzapine perçoivent déjà le stimulus appétissant de façon légèrement différente et les SZap considèrent ce même stimulus comme ayant beaucoup plus de valeur de récompense.

#### **8.4.1 Recherche exploratoire des activations cérébrales et perspectives futures**

Dans cette partie, nous avons rapporté des résultats même si les z statistiques de l'imagerie étaient faibles puisqu'il s'agit d'une étude exploratoire et que nous voulons trouver toutes les pistes de recherche possibles pour la compréhension du phénomène de gain de poids. Tel que mentionné précédemment, nos résultats ne démontrent pas de différences entre les groupes SZav et CT pour les mesures d'IMC et d'appétit. Pourtant, nous observons des différences d'activations cérébrales entre ces deux groupes lors de la présentation d'images et de films appétissants. Lorsque nous soustrayons les activations des CT de celles des SZav, nous obtenons plusieurs régions dont certaines qui nous semblaient d'intérêt initialement comme le précuneus, le lobe pariétal supérieur et le cortex orbitofrontal. Même

si ces régions n'étaient pas activées de façon significative dans le groupe SZav, elles sont toutefois activées de façon plus importante lors de la présentation des films appétissants en comparaison avec les CT. Avant le début du traitement à l'olanzapine, on observe des différences d'activation qui pourraient être liées à la schizophrénie elle-même ou au traitement antérieur.

Le cervelet est aussi activé, lors de la présentation des deux types de stimuli appétissants. Le rôle du cervelet dans les processus d'appétit chez l'humain est peu connu. Son activation est présente dans plusieurs études, mais rarement discutée [68;73]. Selon Pu et al., le cervelet jouerait un rôle dans le contrôle des activités non-somatiques telles que les comportements alimentaires [94]. Une étude chez les rats émet l'hypothèse que cette région pourrait aussi influencer la motivation à manger car elle serait reliée à l'hypothalamus, région importante dans l'appétit [95].

Dans notre étude, par comparaison aux sujets témoins, le gyrus lingual est lui aussi activé lors de la présentation des films appétissants chez les SZ avant leur traitement avec l'olanzapine. Cette région étant impliquée dans le processus visuel, elle devrait être activée à la vue d'un stimulus plaisant ou déplaisant lors du processus d'intégration d'information visuelle émotionnelle [96][97]. Son activation plus importante chez les SZav que chez les CT indique peut-être que les SZ perçoivent le stimulus appétissant de façon plus plaisante que les CT. À l'inverse, la seule région qui soit activée plus fortement chez les CT que chez les SZ avant le traitement est le gyrus occipital supérieur. Cette région est aussi impliquée dans le processus visuel et l'activation du cortex occipital s'est révélée plus importante lors de la présentation de stimuli visuels de nourriture, en comparaison avec d'autres types de stimuli visuels [87]. Avec les données actuelles, nous ne sommes pas en mesure

d'expliquer pourquoi cette région serait activée de façon plus importante chez les CT alors qu'une autre région au rôle semblable est plus fortement activée chez les SZav.

Dans la comparaison des activations des SZap moins celles des CT, la région du précuneus est activée de façon plus importante, autant lors de la présentation des images que des films appétissants. De plus, le cuneus est activé de façon plus importante dans ce groupe. Cette région est aussi impliquée dans le processus visuel, au même titre que le gyrus lingual. Le gyrus angulaire droit est aussi activé plus fortement chez les SZ lors de la présentation des images appétissantes. Ce gyrus correspond à une partie du cortex pariétal inférieur. Nous avons mentionné précédemment que l'activation du cortex pariétal droit serait associée avec le sentiment de faim et que cette activation serait plus importante chez les personnes obèses [71]. Ainsi, les patients après le traitement à l'olanzapine, quoiqu'avec un score d'appétit semblable à celui des CT ( $U=46,000$ ;  $p=0,751$ ), activent de façon plus importante cette région liée à l'appétit, possiblement à cause de leur accroissement pondéral.

En ce qui concerne l'effet de l'olanzapine sur les activations cérébrales en lien avec l'appétit, nous constatons que ce médicament pourrait avoir un effet sur plusieurs régions du cerveau puisqu'il y a une grande différence dans les activations entre les SZav et les SZap. Certaines régions en lien avec l'appétit dont nous avons précédemment discutées sont aussi plus fortement activées après le traitement. Ainsi, l'activation du cortex orbitofrontal et du cervelet bilatéralement et du lobe pariétal droit est différente après un traitement avec l'olanzapine. De plus, le gyrus frontal est activé bilatéralement de façon plus importante chez les SZap que chez les SZav lors de la présentation des images

appétissantes. Le lobe frontal serait impliqué dans les fonctions cognitives reliées au contrôle alimentaire. Il a même été suggéré qu'un mécanisme de rétroaction négative serait présent dans le lobe frontal et inhiberait d'autres régions en lien avec l'appétit, l'hypothalamus par exemple [98]. Pourtant, nous ne nous attendons pas à une augmentation de la cognition ou du contrôle chez les SZap. De façon inattendue, cette région est aussi activée de façon plus importante chez les SZav en comparaison avec les SZap lors de la présentation des films appétissants. Ainsi, l'olanzapine n'a probablement aucun effet sur cette région puisque cette dernière est également active avant ou après le traitement pharmacologique.

La région du gyrus cingulaire est aussi activée plus fortement chez les SZap tant lors de la présentation des images que des films appétissants. Cette région est associée avec le degré de motivation à manger et une haute valeur de récompense des stimuli [99]. De plus, des neurones exprimant la ghreline sont situés dans le gyrus cingulaire chez le rat [47]. Même si nous n'avons pas de différence significative dans le taux de ghreline sanguin, l'olanzapine a peut-être tout de même influencé le taux de ghreline cérébral. L'augmentation de l'activation du gyrus cingulaire entraînerait peut-être une augmentation de l'appétit chez les patients après 16 semaines de traitement avec l'olanzapine.

La dernière région ressortant de notre recherche exploratoire est la région du lobe paracentral. Aucune étude n'a observé une implication de cette région en relation avec l'appétit ou l'olanzapine. Sa localisation, près du gyrus cingulaire et du lobe pariétal, implique peut-être que ces deux régions jouent aussi un rôle dans l'appétit. Ainsi, le lobe paracentral serait peut-être une piste de recherche intéressante en lien avec l'olanzapine.

Finalement, nous avons obtenu des différences de réponses entre la présentation des images et des films appétissants à l'intérieur des mêmes groupes. Les autres études sur l'appétit avec des stimuli visuels ont présenté seulement des images. Nous pensions obtenir une activation plus grande des régions en lien avec l'appétit lors de la présentation des films, dont la durée est plus longue que celle des images. Ce n'est toutefois pas le cas. Nous avons obtenu des activations dans des zones différentes, mais pas de différence d'intensité d'activation en regard de la durée des stimuli. Il serait d'ailleurs possible de faire une analyse plus poussée de ce phénomène en comparant les activations de sujets contrôles dans les images et les films, mais cette analyse dépasse l'objectif de la présente étude.

### ***8.5 Limites de l'étude***

Cette étude se veut une étude pilote et ses résultats sont préliminaires. La petite taille de l'échantillon ne nous permet pas d'obtenir des résultats applicables à la population générale des schizophrènes et la puissance statistique est insuffisante pour atteindre le seuil de signification de certaines différences biologiques ou cérébrales. Nous croyons toutefois qu'il y a des différences entre les SZ et les CT lors de la présentation d'images et de films appétissants, soit en lien avec la schizophrénie, le traitement ou les deux. L'effet de l'olanzapine sur les activations cérébrales reste incertain. Les différences obtenues pourraient être en lien avec l'augmentation du poids des patients ou avec une répétition de la même tâche. Il serait aussi intéressant de comparer les patients qui ont pris du poids par rapport aux autres. Il serait très intéressant de voir si les patients qui répondent bien au traitement mais qui n'ont pas d'augmentation de leur poids ont des activations différentes lors de la présentation de stimuli visuels appétissants.

La médication antipsychotique antérieure des SZ ainsi que la possibilité d'une médication adjuvante ont pu influencer nos résultats. À titre d'exemple, un de nos malades recevait de la clozapine avant son admission à notre étude. Cet antipsychotique atypique est reconnu pour ses effets sur l'accroissement pondéral. Il pourrait interférer avec l'olanzapine sur cette variable métabolique. De même, un patient nous a mentionné qu'il prenait des amphétamines à l'occasion. Une interaction médicamenteuse ne pourrait être exclue. Par ailleurs, les patients étaient informés dès le début de leur traitement du risque de gain de poids avec l'olanzapine et des mesures à prendre, telles que de contrôler sa diète ou de faire de l'exercice, pour ne pas prendre du poids. Ces informations indispensables pour l'éthique constituent des biais non contrôlables. Nous devons tenir compte que cette étude a été réalisée de façon naturalistique et que nous ne pouvions pas tout contrôler.

## 9. Conclusion

Tel que décrit dans d'autres études, ce projet nous permet de voir que l'olanzapine cause un accroissement pondéral important après 16 semaines chez les patients atteints de la schizophrénie. Nous constatons aussi que cette augmentation de la masse adipeuse serait plus importante au niveau de l'abdomen. Ainsi, les patients traités avec l'olanzapine sont plus à risque de développer un syndrome métabolique et des maladies cardiovasculaires. Pourtant, la médication les aide à aller mieux et à contrôler les symptômes de leur maladie. Ainsi, il est important d'évaluer les risques et les bénéfices de ce traitement afin de maximiser la qualité de vie des patients atteints de la schizophrénie.

Nous avons aussi tenté de comprendre les mécanismes cérébraux qui seraient impliqués dans l'appétit, en lien avec le traitement à l'olanzapine. En fait, nous n'avons pas obtenu d'affirmation de la part des patients quant à une augmentation de leur appétit lors des 16 semaines de traitement. Selon nos résultats, l'olanzapine provoquerait plutôt une augmentation de la désinhibition du contrôle des comportements alimentaires, et donc une incapacité à résister à divers stimuli appétissants. Ainsi, en leur montrant des images et des films de nourriture, nous avons provoqué un plus grand laisser-aller des patients, ce qui a provoqué une activation plus grande de régions cérébrales en lien avec l'appétit telles que le lobe pariétal, le précuneus et le cortex orbitofrontal. Nous avons aussi obtenus l'activation de plusieurs régions dont le lien avec l'appétit, la faim ou l'olanzapine serait à confirmer.

Malgré les limitations de notre étude, ces résultats nous permettent d'émettre de nouvelles hypothèses de recherche et de mieux comprendre le phénomène du gain de poids chez les patients qui prennent des AA.



## 10. Bibliographie

1. Noll R: The encyclopedia of schizophrenia and the psychotic disorders. New York, Facts on File, 1992.
2. Frith CD, Johnstone EC: Schizophrenia: a very short story of introduction. Oxford, New York, Oxford University Press, 2003.
3. Stip E, Godefroid J: Psychologie et santé mentale. Laval, 1993.
4. Bleuler E: Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien. Leipzig, Denicke, 1911.
5. Lalonde P: La schizophrénie. Montreal, G. Morin, 1995.
6. Ellenbroek BA, Cools AR: Atypical antipsychotics. Berlin, 2000.
7. Goldstein MJ, Rodnick EH: The family's contribution to the etiology of schizophrenia: current status. Schizophr Bull 1975;14:48-63.
8. Frangou S, Murray RM: Schizophrenia. Londres, Martin Dunitz, 2000.
9. Gourion D, Gut-Fayand A: Les troubles schizophréniques. Paris, 2004.

10. Liddle PF: The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry* 1987;151:145-151.
11. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th edition) : DSM-IV. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1994.
12. Organisation mondiale de la santé: Classification internationale des maladies: CIM-10. Paris, Masson, 1993.
13. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA: The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13(2):261-276.
14. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E: Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. *Br J Psychiatry Suppl* 1993;(22):39-44.
15. bi-Dargham A, Mawlawi O, Lombardo I, Gil R, Martinez D, Huang Y, Hwang DR, Keilp J, Kochan L, Van HR, Gorman JM, Laruelle M: Prefrontal dopamine D1 receptors and working memory in schizophrenia. *J Neurosci* 2002;22(9):3708-3719.
16. Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW, Henderson DC, Sernyak MJ, Davidson M, Lindenmayer JP, Manoukian SV, Banerji MA, Lebovitz HE, Hennekens

CH: Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2004;65 Suppl 7:4-18.

17. Stip E, Tranulis C, Legare N, Poulin MJ: [Diabetes and schizophrenia, which links?]. *Presse Med* 2003;32(33):1566-1571.
18. Thibaut F: *Génétique de la schizophrénie*. Paris, 2003.
19. Weinberger DR: The pathogenesis of schizophrenia:  
A neurodevelopmental theory.; in HAW Nasrallah & DR Weinberger (ed):  
*The neurology of schizophrenia*. Amsterdam, Elsevier, 1986, pp 397-406.
20. Lenzenweger MF, Dworkin RH: *Origins and development of schizophrenia*.  
Washington, American Psychological Association, 1998.
21. Takahashi H, Higuchi M, Suhara T: The role of extrastriatal dopamine D2 receptors  
in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006;59(10):919-928.
22. Costentin J: *Les neuroleptiques*. Paris, Edition Marketing, 1987.

23. Laruelle M, bi-Dargham A: Dopamine as the wind of the psychotic fire: new evidence from brain imaging studies. *J Psychopharmacol* 1999;13(4):358-371.
24. Meyer JS, Quenzer LF: *Psychopharmacology*. Massachusetts, USA, Sinauer Associates, 2005.
25. Carpenter WT, Jr., Buchanan RW: Schizophrenia. *N Engl J Med* 1994;330(10):681-690.
26. Coyle JT, Enna SJ: *Neuroleptics, neurochemical, behavioral, and clinical perspectives*. New York, Raven Press, 1983.
27. Stip E: Happy birthday neuroleptics! 50 years later: la folie du doute. *Eur Psychiatry* 2002;17(3):115-119.
28. Kapur S, McClelland RA, VanderSpek SC, Wadenberg ML, Baker G, Nobrega J, Zipursky RB, Seeman P: Increasing D2 affinity results in the loss of clozapine's atypical antipsychotic action. *Neuroreport* 2002;13(6):831-835.
29. Agid O, Seeman P, Kapur S: The "delayed onset" of antipsychotic action--an idea whose time has come and gone. *J Psychiatry Neurosci* 2006;31(2):93-100.

30. Hamilton SH, Revicki DA, Genduso LA, Beasley CM: Olanzapine vs placebo and haloperidol: quality of life and efficacy results of the North American double-blind trial. *Neuropsychopharmacol* 1998;18:41-49.
31. bi-Dargham A, Laruelle M: Mechanisms of action of second generation antipsychotic drugs in schizophrenia: insights from brain imaging studies. *Eur Psychiatry* 2005;20(1):15-27.
32. Meltzer HY: What's atypical about atypical antipsychotic drugs? *Curr Opin Pharmacol* 2004;4(1):53-57.
33. Seeman P, Kapur S: Olanzapine binding to dopamine receptors in vitro and in vivo.; in *Olanzapine: A novel antipsychotic*. Lippincott Williams & Wilkins Healthcare, 2000, pp 3-24.
34. Kapur S, Seeman P: Does fast dissociation from the dopamine D(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001;158(3):360-369.
35. Sussman N: The implications of weight changes with antipsychotic treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23(3 Suppl 1):S21-S26.
36. Hester EK, Throrer MR: Current options in the management of olanzapine-associated weight gain. *Ann Pharmacother* 2005;39(2):302-310.

37. Casey DE, Zorn SH: The pharmacology of weight gain with antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 7:4-10.
38. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK: Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353(12):1209-1223.
39. Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, Murray RM, Markwick A, Lewis SW: Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(10):1079-1087.
40. Muller DJ, Muglia P, Fortune T, Kennedy JL: Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain. *Pharmacol Res* 2004;49(4):309-329.
41. Melkersson K, Dahl ML: Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics: literature review and clinical implications. *Drugs* 2004;64(7):701-723.

42. Fontaine KR, Heo M, Harrigan EP, Shear CL, Lakshminarayanan M, Casey DE, Allison DB: Estimating the consequences of anti-psychotic induced weight gain on health and mortality rate. *Psychiatry Res* 2001;101(3):277-288.
43. Jin H, Meyer JM, Jeste DV: Atypical antipsychotics and glucose dysregulation: a systematic review. *Schizophr Res* 2004;71(2-3):195-212.
44. Stip E, Anselmo K, Wolfe M, Lessard C, Landry P: Long-term treatment with atypical antipsychotics and risk of weight gain. *Drug Saf* 2006;29(6):550-552.
45. Haupt DW, Luber A, Maeda J, Melson AK, Schweiger JA, Newcomer JW: Plasma leptin and adiposity during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2005;30(1):184-191.
46. Fitzgerald PB, Scaffidi A, Morris MJ, de Castella AR, Kulkarni J: The relationship of changes in leptin, neuropeptide Y and reproductive hormones to antipsychotic induced weight gain. *Hum Psychopharmacol* 2003;18(7):551-557.
47. Hou Z, Miao Y, Gao L, Pan H, Zhu S: Ghrelin-containing neuron in cerebral cortex and hypothalamus linked with the DVC of brainstem in rat. *Regul Pept* 2006;134(2-3):126-131.

48. Bluet-Pajot MT, Tolle V, Zizzari P, Tomasetto C, Grouselle D, Epelbaum J:  
[Ghrelin: a striking example of neuroendocrine peptide pleiotropy]. *Med Sci (Paris)* 2005;21(8-9):715-721.
49. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillo WS, Ghatei MA, Bloom SR: Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(12):5992.
50. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T: The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7(8):941-946.
51. Wirshing DA: Schizophrenia and obesity: impact of antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 2004;65 Suppl 18:13-26.
52. Basson BR, Kinon BJ, Taylor CC, Szymanski KA, Gilmore JA, Tollefson GD: Factors influencing acute weight change in patients with schizophrenia treated with olanzapine, haloperidol, or risperidone. *J Clin Psychiatry* 2001;62(4):231-238.



53. Arjona AA, Zhang SX, Adamson B, Wurtman RJ: An animal model of antipsychotic-induced weight gain. *Behav Brain Res* 2004;152(1):121-127.
54. Small DM, Jones-Gotman M, Dagher A: Feeding-induced dopamine release in dorsal striatum correlates with meal pleasantness ratings in healthy human volunteers. *Neuroimage* 2003;19(4):1709-1715.
55. Theisen FM, Linden A, Konig IR, Martin M, Remschmidt H, Hebebrand J: Spectrum of binge eating symptomatology in patients treated with clozapine and olanzapine. *J Neural Transm* 2003;110(1):111-121.
56. Palik E, Birkas KD, Faludi G, Karadi I, Cseh K: Correlation of serum ghrelin levels with body mass index and carbohydrate metabolism in patients treated with atypical antipsychotics. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;68 Suppl 1:S60-S64.
57. Wellman PJ: Norepinephrine and the control of food intake. *Nutrition* 2000;16(10):837-842.
58. Blin O, Micallef J: Antipsychotic-associated weight gain and clinical outcome parameters. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 7:11-21.
59. Lasser RA, Mao L, Gharabawi G: Smokers and nonsmokers equally affected by olanzapine-induced weight gain: metabolic implications. *Schizophr Res* 2004;66(2-3):163-167.

60. Ruetsch O, Viala A, Bardou H, Martin P, Vacheron MN: [Psychotropic drugs induced weight gain: a review of the literature concerning epidemiological data, mechanisms and management]. *Encephale* 2005;31(4 Pt 1):507-516.
61. Correll CU, Malhotra AK: Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;174(4):477-489.
62. Templeman LA, Reynolds GP, Arranz B, San L: Polymorphisms of the 5-HT<sub>2C</sub> receptor and leptin genes are associated with antipsychotic drug-induced weight gain in Caucasian subjects with a first-episode psychosis. *Pharmacogenet Genomics* 2005;15(4):195-200.
63. Stip E, Tranulis C, Legare N, Poulin MJ: [Antipsychotic drugs. Risk factors for diabetes]. *Presse Med* 2003;32(34):1612-1617.
64. Stip E, Fahim C, Mancini-Marie A, Bentaleb LA, Mensour B, Mendrek A, Beaugregard M: Restoration of frontal activation during a treatment with quetiapine: an fMRI study of blunted affect in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29(1):21-26.
65. Mendrek A, Laurens KR, Kiehl KA, Ngan ET, Stip E, Liddle PF: Changes in distributed neural circuitry function in patients with first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2004;185:205-214.

66. Sanders JA, Orrison WW Jr: Functional magnetic resonance imaging; in Mosby (ed): Functional Brain Imaging. St-Louis, 1993, pp 239-326.
67. LaBar KS, Gitelman DR, Parrish TB, Kim YH, Nobre AC, Mesulam MM: Hunger selectively modulates corticolimbic activation to food stimuli in humans. *Behav Neurosci* 2001;115(2):493-500.
68. Killgore WD, Young AD, Femia LA, Bogorodzki P, Rogowska J, Yurgelun-Todd DA: Cortical and limbic activation during viewing of high- versus low-calorie foods. *Neuroimage* 2003;19(4):1381-1394.
69. Del PA, Chen K, Gautier JF, Salbe AD, Pratley RE, Ravussin E, Reiman EM, Tataranni PA: Sex differences in the human brain's response to hunger and satiation. *Am J Clin Nutr* 2002;75(6):1017-1022.
70. Gao JH: Neuroimaging and obesity. *Obes Res* 2001;9(11):729-730.
71. Karhunen LJ, Lappalainen RI, Vanninen EJ, Kuikka JT, Uusitupa MI: Regional cerebral blood flow during food exposure in obese and normal-weight women. *Brain* 1997;120 ( Pt 9):1675-1684.
72. Tataranni PA, Gautier JF, Chen K, Uecker A, Bandy D, Salbe AD, Pratley RE, Lawson M, Reiman EM, Ravussin E: Neuroanatomical correlates of hunger

and satiation in humans using positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96(8):4569-4574.

73. Wang GJ, Volkow ND, Felder C, Fowler JS, Levy AV, Pappas NR, Wong CT, Zhu W, Netusil N: Enhanced resting activity of the oral somatosensory cortex in obese subjects. *Neuroreport* 2002;13(9):1151-1155.
74. Simmons WK, Martin A, Barsalou LW: Pictures of appetizing foods activate gustatory cortices for taste and reward. *Cereb Cortex* 2005;15(10):1602-1608.
75. Del PA, Gautier JF, Chen K, Salbe AD, Ravussin E, Reiman E, Tataranni PA: Neuroimaging and obesity: mapping the brain responses to hunger and satiation in humans using positron emission tomography. *Ann N Y Acad Sci* 2002;967:389-397.
76. Stunkard AJ, Messick S: The three-factor eating questionnaire to measure dietary restraint, disinhibition and hunger. *J Psychosom Res* 1985;29(1):71-83.
77. Friston K, Frackowiak RSJ: Images of the future: A philosophical coda; in Frackowiak RSJ, KJDRJMJC (ed): *Human Brain Function*. San Diego, CA, Academic Press., 1997, pp 487-517.

78. Talairach J, Tournoux P: Co-planer stereotaxic atlas of human brain. Stuggart, 1988.
79. Van Gaal LF: Long-term health considerations in schizophrenia: metabolic effects and the role of abdominal adiposity. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16 Suppl 3:S142-S148.
80. Haupt DW: Differential metabolic effects of antipsychotic treatments. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16 Suppl 3:S149-S155.
81. Simpson GM, Glick ID, Weiden PJ, Romano SJ, Siu CO: Randomized, controlled, double-blind multicenter comparison of the efficacy and tolerability of ziprasidone and olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161(10):1837-1847.
82. Chaput JP, Tremblay A: Acute effects of knowledge-based work on feeding behavior and energy intake. *Physiol Behav* 2006.
83. Favaro A, Olivotto MC, Zambenedetti M, Pavan T, Santonastaso P: Subclassifications in eating disorders and obesity: a comparative study of an Italian sample. *Psychopathology* 1996;29(2):77-84.
84. Lindroos AK, Lissner L, Mathiassen ME, Karlsson J, Sullivan M, Bengtsson C, Sjostrom L: Dietary intake in relation to restrained eating, disinhibition, and

- hunger in obese and nonobese Swedish women. *Obes Res* 1997;5(3):175-182.
85. Lawson OJ, Williamson DA, Champagne CM, DeLany JP, Brooks ER, Howat PM, Wozniak PJ, Bray GA, Ryan DH: The association of body weight, dietary intake, and energy expenditure with dietary restraint and disinhibition. *Obes Res* 1995;3(2):153-161.
86. Westenhoefer J, Stunkard AJ, Pudel V: Validation of the flexible and rigid control dimensions of dietary restraint. *Int J Eat Disord* 1999;26(1):53-64.
87. Santel S, Baving L, Krauel K, Munte TF, Rotte M: Hunger and satiety in anorexia nervosa: fMRI during cognitive processing of food pictures. *Brain Res* 2006;1114(1):138-148.
88. Gautier JF, Chen K, Salbe AD, Bandy D, Pratley RE, Heiman M, Ravussin E, Reiman EM, Tataranni PA: Differential brain responses to satiation in obese and lean men. *Diabetes* 2000;49(5):838-846.
89. Zald DH, Kim YH: The orbitofrontal cortex; in Salloway SP, Malloy PF (eds): *The frontal lobes and neuropsychiatric illness*. Washington, American Psychiatric Publishing, 2001, pp 33-69.

90. Porubska K, Veit R, Preissl H, Fritsche A, Birbaumer N: Subjective feeling of appetite modulates brain activity: an fMRI study. *Neuroimage* 2006;32(3):1273-1280.
91. Vandenberghe J, Dupont P, Fischler B, Bormans G, Persoons P, Janssens J, Tack J: Regional brain activation during proximal stomach distention in humans: A positron emission tomography study. *Gastroenterology* 2005;128(3):564-573.
92. Hornak J, O'Doherty J, Bramham J, Rolls ET, Morris RG, Bullock PR, Polkey CE: Reward-related reversal learning after surgical excisions in orbito-frontal or dorsolateral prefrontal cortex in humans. *J Cogn Neurosci* 2004;16(3):463-478.
93. O'Doherty J, Rolls ET, Francis S, Bowtell R, McGlone F, Kopal G, Renner B, Ahne G: Sensory-specific satiety-related olfactory activation of the human orbitofrontal cortex. *Neuroreport* 2000;11(4):893-897.
94. Pu YM, Wang JJ, Wang T, Yu QX: Cerebellar interpositus nucleus modulates neuronal activity of lateral hypothalamic area. *Neuroreport* 1995;6(7):985-988.

95. Colombel C, Lalonde R, Caston J: The effects of unilateral removal of the cerebellar hemispheres on motor functions and weight gain in rats. *Brain Res* 2002;950(1-2):231-238.
96. Mitchell KJ, Mather M, Johnson MK, Raye CL, Greene EJ: A functional magnetic resonance imaging investigation of short-term source and item memory for negative pictures. *Neuroreport* 2006;17(14):1543-1547.
97. Szeszko PR, Ardekani BA, Ashtari M, Malhotra AK, Robinson DG, Bilder RM, Lim KO: White matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: a diffusion tensor imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(7):782-790.
98. Kim SE, Jin DK, Cho SS, Kim JH, Hong SD, Paik KH, Oh YJ, Kim AH, Kwon EK, Choe YH: Regional cerebral glucose metabolic abnormality in Prader-Willi syndrome: A <sup>18</sup>F-FDG PET study under sedation. *J Nucl Med* 2006;47(7):1088-1092.
99. Killgore WD, Yurgelun-Todd DA: Affect modulates appetite-related brain activity to images of food. *Int J Eat Disord* 2006;39(5):357-363.



## **Annexe I**

Stip E, Anselmo K, Wolfe M, Lessard C, Landry P.

**Long-term treatment with atypical antipsychotics and risk of weight gain.**

Drug Safety 2006; 29(6): 550-552.

## Annexe II

### Three-Factor Eating Questionnaire

Version traduite du TFEQ [73]

### Three Factor Eating Questionnaire (Questionnaire sur les habitudes alimentaires)

Stunkard AJ et Messick S. 1985.

#### Partie I : Répondre par Vrai (V) ou Faux (F)

1. Lorsque je sens un bifteck grésillant ou vois une pièce de viande juteuse, je trouve cela très difficile de me retenir de manger, même si je viens juste de terminer un repas. V F
2. Je mange souvent beaucoup trop lors de rassemblements sociaux, comme des fêtes et des piques-niques. V F
3. Je suis habituellement tellement affamé que je mange plus de trois repas par jour. V F
4. Lorsque j'ai terminé de manger mon quota de calories, je suis habituellement assez rassasié pour ne plus avoir à manger. V F
5. Suivre une diète pour moi est vraiment difficile parce que je deviens vraiment affamé. V F
6. J'utilise délibérément de petites aides comme moyens de contrôler mon poids. V F
7. Parfois la nourriture goûte tellement bonne que je continue à manger même si je n'ai plus faim. V F
8. Comme je suis souvent affamé, je souhaiterais parfois que, lorsque je mange, un expert viendrait me dire si j'ai assez mangé ou si je peux manger encore. V F
9. Lorsque je suis anxieux, je me mets à manger. V F
10. La vie est trop courte pour se soucier de suivre un régime. V F
11. Depuis que mon poids augmente et diminue, j'ai suivi des régimes amaigrissants plus d'une fois. V F
12. Je deviens parfois tellement affamé qu'il faut que je mange quelque chose. V F
13. Lorsque je suis avec une personne qui mange trop, j'ai aussi tendance à trop manger. V F
14. J'ai une bonne idée du nombre de calories retrouvées dans la nourriture ordinaire. V F
15. Parfois lorsque je commence à manger, j'ai l'impression de ne pas pouvoir arrêter. V F
16. Ce n'est pas difficile pour moi de laisser de la nourriture dans mon assiette. V F
17. A certains moments de la journée, je deviens affamé simplement parce que je suis habitué de manger à ce moment. V F
18. Lorsque je suis un régime, si j'ai mangé de la nourriture qui n'était pas permise, je mange consciemment moins pour une période de temps pour compenser. V F

19. Être avec quelqu'un qui mange souvent me rend assez affamé pour manger moi aussi. V F
20. Lorsque je me sens triste, j'ai tendance à trop manger. V F
21. J'ai tellement de plaisir à manger que je ne vais pas l'altérer en comptant mes calories ou en surveillant mon poids. V F
22. Lorsque je vois un vrai délice, je deviens souvent tellement affamé qu'il faut que je mange immédiatement. V F
23. J'arrête souvent de manger lorsque ma faim n'est pas vraiment apaisée comme moyen conscient de limiter la quantité de nourriture que je mange. V F
24. Je deviens tellement affamé que mon estomac ressemble souvent à un puit sans fond. V F
25. Mon poids a à peine changé lors des dix dernières années. V F
26. Je suis tout le temps affamé alors il est difficile pour moi d'arrêter de manger avant d'avoir terminé mon assiette. V F
27. Lorsque je me sens seul, je me console souvent en mangeant. V F
28. Je me force pour ne pas trop manger lors des repas afin de ne pas prendre du poids. V F
29. Je deviens souvent très affamé tard le soir ou la nuit. V F
30. Je mange tout ce que je désire, au moment où je le désire. V F
31. Sans même y penser, je prends un long moment pour manger. V F
32. Je compte les calories comme moyen conscient de contrôler mon poids. V F
33. Je ne mange pas certains aliments parce qu'ils me font prendre du poids. V F
34. Je suis tout le temps assez affamé pour manger à n'importe quel moment. V F
35. Je porte une attention particulière à tous les changements de mon apparence. V F
36. Lorsque je suis un régime, si j'ai mangé de la nourriture qui n'était pas permise, je perds le contrôle et mange d'autres aliments hautement caloriques. V F

**Partie 2 :** Répondez aux questions suivantes en encerclant le chiffre au-dessus de la réponse qui est appropriée pour vous.

37. A quelle fréquence suivez-vous un régime pour contrôler votre poids?
- |          |         |         |          |
|----------|---------|---------|----------|
| 1        | 2       | 3       | 4        |
| Rarement | Parfois | Souvent | Toujours |
38. Est-ce qu'une fluctuation de 5 livres affecte la façon dont vous vivez votre vie?
- |                |        |            |          |
|----------------|--------|------------|----------|
| 1              | 2      | 3          | 4        |
| Absolument pas | Un peu | Modérément | Beaucoup |

39. A quelle fréquence êtes-vous affamé?
- |                                 |                         |                         |                  |
|---------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------|
| 1                               | 2                       | 3                       | 4                |
| Seulement aux moments des repas | Parfois entre les repas | Souvent entre les repas | Presque toujours |
40. Est-ce que vos sentiments de culpabilité face à la glotonnerie vous aident à contrôler votre consommation de nourriture?
- |        |          |         |          |
|--------|----------|---------|----------|
| 1      | 2        | 3       | 4        |
| Jamais | Rarement | Souvent | Toujours |
41. Comment cela serait-il pour vous d'arrêter de manger à la moitié de votre repas et ne pas manger pour les quatre prochaines heures?
- |        |                  |                      |                |
|--------|------------------|----------------------|----------------|
| 1      | 2                | 3                    | 4              |
| Facile | Un peu difficile | Modérément difficile | Très difficile |
42. Êtes-vous conscient de ce que vous mangez?
- |            |        |            |             |
|------------|--------|------------|-------------|
| 1          | 2      | 3          | 4           |
| Aucunement | Un peu | Modérément | Extrêmement |
43. A quelle fréquence vous retenez-vous face à de la nourriture tentante?
- |                |          |                |                  |
|----------------|----------|----------------|------------------|
| 1              | 2        | 3              | 4                |
| Presque jamais | Rarement | Habituellement | Presque toujours |
44. Quelle probabilité avez-vous de magasiner pour de la nourriture à faibles calories?
- |              |          |                      |               |
|--------------|----------|----------------------|---------------|
| 1            | 2        | 3                    | 4             |
| Peu probable | Probable | Moyennement probable | Très probable |
45. Est-ce que vous mangez raisonnablement devant les autres et vous vous empiffrez lorsque vous êtes seul?
- |        |          |         |          |
|--------|----------|---------|----------|
| 1      | 2        | 3       | 4        |
| Jamais | Rarement | Souvent | Toujours |

46. Quelle probabilité avez-vous de consciemment manger plus lentement pour couper la quantité de nourriture que vous mangez?

1	2	3	4
Peu probable	Probable	Moyennement probable	Très probable

47. A quelle fréquence coupez-vous le dessert parce que vous n'avez plus faim?

1	2	3	4
Presque jamais	Rarement	Au moins 1 fois par semaine	Presque chaque jour

48. Quelle probabilité avez-vous de consciemment manger moins que vous ne voudriez?

1	2	3	4
Peu probable	Probable	Moyennement probable	Très probable

49. Est-ce que vous faites des rages de nourriture même si vous n'avez plus faim?

1	2	3	4
Jamais	Rarement	Quelquefois	Au moins 1 fois par semaine

50. Sur une échelle de 0 à 5, où le 0 signifie aucune restriction alimentaire (manger ce que vous voulez au moment où vous le voulez) et le 5 signifie une restriction totale (limite constante de la quantité de nourriture et ne jamais se laisser aller), quel numéro vous attribueriez-vous?

0 : Vous mangez ce que vous voulez au moment où vous le voulez.

1 : Vous mangez habituellement ce que vous voulez, au moment où vous le voulez.

2 : Vous mangez souvent ce que vous voulez, au moment où vous le voulez.

3 : Vous limitez souvent ce que vous mangez mais vous vous laissez souvent aller à manger ce que vous voulez.

4 : Vous limitez habituellement ce que vous mangez et vous vous laissez aller rarement à manger ce que vous voulez.

5 : Vous limitez constamment ce que vous mangez et vous ne vous laissez jamais aller à manger ce que vous voulez.

51. A quel point cette affirmation vous rejoint-elle? « J'ai commencé un régime ce matin, mais à cause de ce qui s'est passé dans ma journée, j'ai abandonné le régime le soir et mangé ce que je voulais, me promettant de recommencer mon régime le lendemain. »

1	2	3	4
Pas du tout comme moi	Un peu comme moi	Bonne description de moi	Me décrit parfaitement

## Résultats

### Partie I

1 point est attribué par question avec la réponse ci-dessous

1. V 2	20. V 2
2. V 2	21. F 1
3. V 3	22. V 3
4. V 1	23. V 1
5. V 3	24. V 3
6. V 1	25. F 2
7. V 2	26. V 3
8. V 3	27. V 2
9. V 2	28. V 1
10. F 1	29. V 3
11. V 2	30. F 1
12. V 3	31. F 2
13. V 2	32. V 1
14. V 1	33. V 1
15. V 2	34. V 3
16. F 2	35. V 1
17. V 3	36. V 2
18. F 1	
19. V 3	

### Partie II

+ = Donnez un point pour réponse 3 et 4

- = Enlevez un point pour réponse 3 et 4

Réponse 1 et 2 = aucun point

37. + 1	45. + 2
38. + 1	46. + 1

39. + 3	47. - 3
40. + 1	48. + 1
41. + 3	49. + 2
42. + 1	50. + 1
43. + 1	51. + 2
44. + 1	

### **Interprétations**

Facteur 1: Contrôle cognitive des comportements alimentaires (0-21)

Facteur 2 : Désinhibition du contrôle (0-16)

Facteur 3 : Susceptibilité à la faim (0-14)

La restriction alimentaire consiste à essayer de résister de manger par une détermination consciente et un contrôle cognitif afin de contrôler le poids. La désinhibition mesure l'inhabilité de résister aux répliques sociales et émotionnelles et la susceptibilité à la faim mesure le sentiment subjectif de la faim.

## Annexe 3

Échelle de faim présentée aux participants avant l'examen de  
résonance magnétique et après chacune des parties

### Échelle de faim

Comment qualifieriez-vous votre faim en ce  
moment selon l'échelle suivante:

0

Nulle

1

Très  
Faible

2

Faible

3

Modérée

4

Grande

5

Extrême





## Long-Term Treatment with Atypical Antipsychotics and Risk of Weight Gain

A recent article published in this journal by Gentile<sup>[1]</sup> showed that atypical antipsychotic treatment of schizophrenia is associated with significant weight gain. Thus, methods to decrease or reverse the weight gain associated with these agents are of interest. Three recent publications (one small study and two case reports) present weight change data indicating weight loss for patients switched from oral olanzapine (Zyprexa®)<sup>1</sup> to fast-dissolution (FD) olanzapine.<sup>[2-4]</sup> Although the sample size was small ( $n = 11$ ) and patients were young in two of these papers,<sup>[2,4]</sup> the findings of these papers merit investigating since patient with schizophrenia faces weight-gain problems and consequences. However, in an earlier study by Kinon et al.,<sup>[5]</sup> where the majority of patients took olanzapine FD for the study duration, the mean weight gain found was not suggestive of a weight-loss effect with olanzapine FD. This study was an open-label 6-week study of olanzapine FD that started with 85 patients. All patients received olanzapine FD for 1 week and were given the option to remain on olanzapine FD ( $n = 49$ ) for the remaining time in study or to switch to oral olanzapine ( $n = 24$ ). The study report lists only mean weight gain (2.96 [SD 3.62] kg) for the whole sample. In the crucial CATIE (Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness) trial,<sup>[6]</sup> olanzapine was associated with weight gain<sup>2</sup> even when its effectiveness as an antipsychotic was well appreciated.

Many clinicians are on the trail of a weight-gain stabiliser to improve the global effectiveness of treatment. There are already numerous psychiatrists who have started switching their patients from oral olanzapine to olanzapine FD. Since some of the patients have already shown the possibility of controlling weight, it was suggested that such weight changes due to switching would be recorded in an academic setting, such as the Louis-Hippolyte La-

fontaine Hospital, University of Montreal in Canada. Here we present the results collected from 33 patients with schizophrenia who were followed by the Clinical Department of Psychiatry during a period of 4 months after the switch. During this naturalistic study, psychiatrists followed their patients and prescribed treatment as usual. Patients receiving oral olanzapine and wishing to switch to an FD formulation, in this case Zydis®, were asked to document their weight at baseline and 4 months after receiving their first FD dose. The objective weight change data were collected by clinicians. The mean dosage of olanzapine was 13.5 mg/day. Results show that 10 of 33 patients (30%) gained weight; 20 patients lost weight or did not gain any (60%) and 3 patients were not included in the analysis because their prescriptions were changed to another antipsychotic. Four patients gained  $\leq 1$ kg. One outlier gained 6kg and five gain a mean of 3kg; one lost 14kg and one lost 11kg. The mean of weight loss was 1.24 (SD = 4.08) kg. The mean duration between the beginning of olanzapine treatment and the switch to olanzapine FD was 43.3 months.

The take-home message is firstly that treatment with Zydis® was related to weight stability except in a minority of patients and one outlier. Secondly, the finding of reduced weight with the FD medication must still be considered extremely tentative, although the case could be made that a more definitive trial is now justified. Thirdly, the mechanism through which olanzapine FD produces less weight gain relative to oral olanzapine is unknown. Sixty percent of our patients were able to lose weight or remain stable while receiving a medication that effectively controlled their symptoms. Hypotheses on mechanism are still unclear but may be linked to peripheral serotonin receptors (specifically 5-HT<sub>2C</sub>). Olanzapine has a high affinity for 5-HT<sub>2C</sub> receptors.<sup>[7]</sup> Most of the receptors upon which olanzapine acts are represented in the gastric tract and several of these receptors have been implicated in weight gain.<sup>[8]</sup> Since 5-HT<sub>2C</sub> receptors in the pylorus are thought to mediate satiety,<sup>[2]</sup> the antagonism of these receptors by olanzapine can increase appetite. Because of its fast dissolution, olanzapine FD could result in an absorption occurring prior to the level of the pylorus. However, although such

1 The use of trade names is for product identification purposes only and does not imply endorsement.

receptors are known to exist in rat pylorus, they have yet to be documented in human pylorus.<sup>[9]</sup> The manufacturer has reported bioequivalence of the two formulations which presumably implies similar kinetics for both the oral and FD formulations including AUC,  $t_{max}$  and  $C_{max}$ . In any event, rapid dissolution in the mouth does not necessarily mean rapid gastric absorption. Olanzapine is a base (multiple amine groups) and would be ionised in the acid milieu of the stomach and thus not well absorbed, which is in contrast with the alkaline environment of the small intestine. Thus, absorption of newer formulation prior to the level of the pylorus, as postulated, seems unlikely. However, Markowitz et al.<sup>[10]</sup> recently found that at least some absorption of Zydys® occurs rapidly before the pylorus, both via the regular route and the sublingual route. Further studies using a randomised controlled trial design are necessary to confirm the weight loss observed in these patients. Indeed, the PLATYPUS study is now in the public domain registered at [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

Emmanuel Stip,<sup>1</sup> Karyne Anselmo,<sup>2</sup> Marcel Wolfe,<sup>1</sup>  
Christiane Lessard<sup>3</sup> and Pierre Landry<sup>1</sup>

1 Department of Psychiatry, Centre de Recherche Fernand-Seguin, Hôpital Louis-Hippolyte Lafontaine, Université de Montréal, Montreal, Québec, Canada

2 Department of Pharmacology, Centre de Recherche Fernand-Seguin, Hôpital Louis-Hippolyte Lafontaine, Université de Montréal, Montreal, Québec, Canada

3 Department of Pharmacy, Centre de Recherche Fernand-Seguin, Hôpital Louis-Hippolyte

Lafontaine, Université de Montréal, Montreal, Québec, Canada

### Acknowledgements

The authors have no conflicts of interest that are directly relevant to the content of this letter.

### References

1. Gentile S. Long-term treatment with atypical antipsychotics and the risk of weight gain: a literature analysis. *Drug Saf* 2006; 29 (4): 303-19.
2. De Haan L, Van Amelsvoort T, Rosien K, et al. Weight loss after switching from conventional olanzapine tablets to orally disintegrating olanzapine tablets. *Psychopharmacology* 2004; 175: 389-90.
3. Tiedge UA. Vorteile durch Umstellung von der Olanzapin-Filmtablette auf die Schmelztablette. *Nervenheilkunde* 2005; 3: 232.
4. Joseph A. Normalisierung des Körpergewichts - Umstellung von Olanzapin-Filmtabletten auf Schmelztabletten. *Psychoneuro* 2005; 31: 408.
5. Kinon BJ, Hill AL, Liu H, et al. Olanzapine orally disintegrating tablets in the treatment of acutely ill non-compliant patients with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003; 6 (2): 97-102.
6. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353 (12): 1209-23.
7. Rues VI. Olanzapine: a novel atypical neuroleptic agent. *Lancet* 1997; 349: 1264-5.
8. Rauser L, Savage JE, Meltzer HY, et al. Inverse agonist actions of typical and atypical antipsychotic drugs at the human 5-hydroxytryptamine(2C) receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 299 (1): 83-9.
9. Eberle-Wang K, Braun BT, Simansky KJ. Serotonin contracts the isolated rat pylorus via a 5-HT<sub>2</sub>-like receptor. *Am J Physiol* 1994 Jan; 266 (1 Pt 2): R284-91.
10. Markowitz JS, DeVane CL, Malcolm RJ, et al. Pharmacokinetics of olanzapine after single-dose oral administration of standard tablet versus normal and sublingual administration of an orally disintegrating tablet in normal volunteers. *J Clin Pharmacol* 2006 Feb; 46 (2): 164-71.