

OBÉSITÉ, DIABÈTE DE TYPE 2, SYNDROME MÉTABOLIQUE :

QUEL EST L'IMPACT MÉTABOLIQUE DES ANTIDÉPRESSEURS ?

SCHÉEN AJ (1, 2)

RÉSUMÉ : Des désordres métaboliques (dysglycémie, dyslipidémie, syndrome métabolique) peuvent apparaître ou être majorés par un traitement antidépresseur. Même si le risque métabolique est moins marqué qu'avec certains antipsychotiques atypiques, il ne doit pas être négligé dans la pratique clinique, en particulier avec les antidépresseurs associés à une prise pondérale. Les troubles métaboliques peuvent survenir avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (et de la noradrénaline) comme avec les tricycliques, mais avec des différences entre certaines molécules dans chaque classe pharmacologique. À côté des effets délétères potentiels des psychotropes, la population psychiatrique est également souvent exposée à une mauvaise hygiène de vie (alimentation malsaine et sédentarité marquée) et à une moins bonne adhésion au traitement médicamenteux en général, l'ensemble pouvant contribuer à accroître le risque métabolique et cardiovasculaire. Devant la complexité d'une telle situation, il n'est pas aisé d'individualiser le risque métabolique propre inhérent aux antidépresseurs, d'autant plus qu'un traitement efficace de la dépression peut aussi, par lui-même, améliorer la qualité de vie et l'adhésion aux mesures hygiéno-diététiques.

MOTS-CLÉS : *Antidépresseur - Dépression - Diabète - Prise de poids - Syndrome métabolique - SSRI - Tricycliques*

**OBESITY, TYPE 2 DIABETES AND DEPRESSION :
WHICH METABOLIC IMPACT OF ANTIDEPRESSANTS ?**

SUMMARY : Metabolic disorders (dysglycaemia, dyslipidaemia, metabolic syndrome) may occur or worsen with antidepressants. Even if the metabolic risk appears lower with antidepressants than with certain atypical antipsychotics, it should not be neglected in clinical practice, especially with antidepressants that are associated with weight gain. Metabolic disorders may occur with both selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclics, but with some between-molecule differences within each pharmacological family. Besides potential deleterious effects of medications, the psychiatric population is also exposed to bad lifestyle habits (unhealthy diet and sedentary life) and poor medication compliance, which all together could also contribute to enhance the risk of metabolic disorders and cardiovascular complications. Facing such a complex situation, it is not easy to individualize the metabolic risk inherent to antidepressants, also because an effective management of the depression could improve both the quality of life and the adherence to a better lifestyle.

KEYWORDS : *Antidepressant - Depression - Diabetes - Weight gain - Metabolic syndrome - SSRI - Tricyclics*

INTRODUCTION

Les relations entre les désordres métaboliques - l'obésité, le diabète de type 2 (DT2) et le syndrome métabolique (MetS) - et la dépression ont été analysées dans un article récent (1). Les relations sont bidirectionnelles : les désordres métaboliques peuvent favoriser un état dépressif et la dépression peut aggraver les troubles métaboliques. Si l'on veut étudier l'influence de médicaments psychotropes sur le risque de maladies métaboliques, il convient d'essayer (ce qui n'est pas toujours aisé) de dissocier l'impact des traitements médicamenteux du risque métabolique intrinsèque inhérent à la maladie psychiatrique et du risque lié à de mauvaises habitudes de vie (alimentation désorganisée et sédentarité marquée) souvent

rencontrées dans cette population, en particulier chez les personnes atteintes de schizophrénie ou de dépression sévère (2). Il est donc malaisé de cerner l'influence des médicaments psychotropes, comme les antipsychotiques et les antidépresseurs, sur le risque de maladies métaboliques.

Cependant, il apparaît que les psychotropes, par leurs effets sur les neuromédiateurs et récepteurs centraux, peuvent interférer avec les régulations métaboliques, dont le contrôle du poids corporel et l'homéostasie glycémique (3). Un risque accru a bien été démontré avec les antipsychotiques, en particulier ceux de seconde génération (dits antipsychotiques atypiques car ils interfèrent moins avec les récepteurs dopaminergiques D2 et donnent moins de symptômes extrapyramidaux). Le risque des antipsychotiques atypiques (risque le plus élevé avec la clozapine et l'olanzapine) sur le développement d'un diabète sucré et d'un MetS a déjà été discuté dans la revue (4, 5). Dans cet article, nous analyserons les répercussions métaboliques des différentes classes d'antidépresseurs, avec un focus particulier sur la comparaison entre les tricycliques (TCAs) et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRIs).

(1) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine, CHU Liège, Belgique.

(2) Unité de Pharmacologie clinique, CIRP, ULiège, Belgique.

CLASSES DES ANTIDÉPRESSEURS

Les principales classes des antidépresseurs comprennent, outre les TCAs et les SSRIs, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (SNRIs), les inhibiteurs de la monoamine oxydase (iMAOs) et les antidépresseurs atypiques ne rentrant dans aucune de ces classes (Tableau I). En général, le profil de tolérance est meilleur pour les antidépresseurs les plus récents (SSRIs, SNRIs) que pour les médicaments plus anciens (TCAs). En effet, outre leurs effets d'inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, les TCAs bloquent également les récepteurs muscariniques M1, histaminiques H1, et alpha-adrénergiques, ce qui peut provoquer des manifestations indésirables. La plupart des TCAs peuvent aussi antagoniser les récepteurs muscariniques M3 qui sont impliqués dans le contrôle de l'insulinosécrétion (6). Néanmoins, des différences importantes peuvent exister entre les différentes molécules d'une même classe pharmacologique en termes d'efficacité et de sécurité, y compris au sein de la classe des TCAs et des SSRIs (7).

Une prise de poids et des désordres métaboliques, en plus d'une hypothyroïdie, peuvent être

observés avec les sels de lithium utilisés pour le traitement des troubles bipolaires où co-existe un état dépressif (8). Il apparaît, cependant, que les troubles métaboliques sont moins marqués qu'avec d'autres médicaments psychotropes (9, 10) et ils ne seront pas développés davantage dans cet article.

RISQUE DE GAIN PONDÉRAL

Selon une revue systématique, la plupart des études ont montré une augmentation du poids corporel, de l'ordre de 5 % en moyenne, chez les personnes traitées par un antidépresseur. Ce gain est généralement moins important que celui rapporté avec les antipsychotiques qui sont associés à une prise pondérale moyenne égale ou supérieure à 7 % par rapport au poids avant le début du traitement (11). Cependant, les résultats disponibles sont épars, parfois contradictoires et variables selon les molécules (12, 13). Des résultats quantitatifs ont mis en évidence une prise de poids plus marquée avec l'amitriptyline, la mirtazapine et la paroxétine. Au contraire, une perte de poids peut être associée à la fluoxétine (cependant, cet effet est limité aux premières semaines de traitement) et le bupropion (un médicament prescrit d'ailleurs

Tableau I. Classes des antidépresseurs avec différents mécanismes d'action

Classes	Molécules (*)	Mécanismes moléculaires
Tricycliques (TCAs)	Amitriptyline, doxépine, clomipramine, imipramine, nortriptyline	Inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. De plus, blocage des récepteurs muscariniques M1, histaminiques H1, et adrénergiques alpha (de façon variable selon les molécules)
Inhibiteurs de la monoamine oxydase	Isocarboxazide, phénelzine, sélégiline, tranylcypromine	Inhibition de l'activité de la monoamine oxydase, une enzyme qui inactive la noradrénaline, la sérotonine, et la dopamine
Inhibiteurs sélectifs de la sérotonine (SSRIs)	Citalopram, escitalopram, paroxétine, fluoxétine, fluvoxamine, sertraline	Inhibiteurs sélectifs de la sérotonine
Inhibiteurs sélectifs de la sérotonine et de la noradrénaline (SNRIs)	Duloxétine, venlafaxine	Inhibiteurs sélectifs de la sérotonine et de la noradrénaline
Antidépresseurs atypiques (**)	Bupropion	Inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine
	Mirtazapine	Antidépresseur ciblant la noradrénaline et la sérotonine, qui antagonise également les récepteurs alpha-2 adrénergiques (auto- et hétérorécepteurs) et les récepteurs sérotoninergiques 5-HT2 et 5-HT3
	Trazodone	Antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT2 et inhibiteur de la recapture de divers neuromédiateurs (molécule multifonctionnelle avec des actions pharmacologiques dose-dépendantes)

(*) Liste non exhaustive. (**) Chaque molécule de cette catégorie a un mécanisme d'action original ou une structure chimique particulière, ce qui ne permet pas de les inclure dans les autres classes.

dans le traitement de l'obésité, en association avec la naltrexone sous le nom de Mysimba® (14). D'autres antidépresseurs n'ont qu'un effet négligeable sur l'évolution pondérale, au moins sur le court terme. Cependant, les effets de chaque antidépresseur sur le poids corporel peuvent varier grandement selon les caractéristiques individuelles des patients et sont généralement plus évidents sur le long terme (12). Une revue plus récente a confirmé que les antidépresseurs peuvent être associés à des risques variables en termes de gain pondéral, avec des différences significatives intra-classes. Certains agents, comme la mirtazapine, ont montré des augmentations de poids, alors que d'autres, comme le bupropion, ont démontré des pertes pondérales (13). Divers travaux suggèrent que des circuits impliquant l'histamine et la sérotonine pourraient être impliqués dans les prises pondérales observées sous antidépresseurs.

Une étude récente a montré que les antidépresseurs peuvent être associés à une limitation de la perte pondérale obtenue lors d'un traitement par agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) (15).

RISQUE DE PERTURBATION DE LA TOLÉRANCE AU GLUCOSE

Les effets des antidépresseurs sur l'homéostasie glycémique dépendent de la catégorie pharmacologique considérée et des mécanismes d'action impliqués. Certains antidépresseurs noradrénergiques (par exemple, la désipramine) aggravent l'hyperglycémie et augmentent l'insulinorésistance, alors que certains antidépresseurs sérotoninergiques (par exemple, la fluoxétine) exercent des effets opposés. Les antidépresseurs à activité mixte noradrénergique et sérotoninergique (par exemple, la duloxétine et la venlafaxine) ne semblent pas altérer significativement la dynamique de l'homéostasie glycémique. Il faut noter que les inhibiteurs non sélectifs de la monoamine oxydase (par exemple, phénelzine) ont fait l'objet de rapports de cas d'hypoglycémie expliquée par une augmentation de l'utilisation tissulaire du glucose (16). Cependant, la plupart des études cliniques disponibles ont montré un risque de développer un diabète de type 2 (DT2) chez les patients déprimés traités par TCAs ou par SSRIs, mais il faut bien reconnaître que ces études n'ont pas discriminé les différentes molécules au sein de chaque classe, analyses qui seraient certainement utiles au vu de ce qui vient d'être discuté (Tableau II).

Dans une vaste étude cas-témoins américaine, en comparaison avec l'absence d'utilisation d'antidépresseurs durant les deux dernières années, une utilisation récente prolongée (> 24 mois) d'antidépresseurs à doses modérées à élevées s'est révélée être associée à une augmentation du risque de développer un DT2 (rapport de risque [RR] = 1,84); par contre, un traitement de plus courte durée, ou avec des posologies moindres, n'est pas associé à un tel risque. À noter que, dans cette étude, l'ampleur du risque de DT2 est, étonnamment, légèrement supérieure avec les SSRIs qu'avec les TCAs (Tableau II) (17). Une étude de trois cohortes de membres de personnel de santé aux États-Unis («Health Professionals Follow-up Study» et «Nurses' Health Study» I et II) a montré que les utilisateurs d'antidépresseurs avaient un risque modérément accru de DT2, même après ajustement pour l'indice de masse corporelle et ce, aussi bien avec les SSRIs qu'avec les TCAs après ajustements multiples (Tableau II) (18). Dans une autre étude de cohorte rétrospective, toujours aux États-Unis, l'utilisation d'antidépresseurs est couplée à une augmentation du risque de DT2 en comparaison avec un traitement par benzodiazépines (hasard ratio [HR] 1,558), sans différences entre les TCAs et les SSRIs (Tableau II), mais aussi les SNRIs et les «autres» antidépresseurs (19). Dans une large étude rétrospective de population réalisée au Japon et utilisant un appariement par la technique du score de propension, la consommation d'antidépresseurs (SSRIs 25,8 % des patients, SNRIs 6,0%, TCAs 5,4 %, combinaison de deux antidépresseurs 20,2 %, et d'au moins trois antidépresseurs 14,9 %) est associée à un risque accru de DT2, selon une relation temps- et dose-dépendante. Le HR ajusté est de 1,27 en cas de traitement de courte durée à faible dose, mais augmente à 3,95 en cas d'utilisation prolongée à haute dose. Ici aussi, il n'y a pas de différences significatives dans le risque de dysglycémie entre les différentes monothérapies (notamment TCAs *versus* SSRIs) (Tableau II) ou combinaisons d'antidépresseurs (20). Dans une étude de cohorte française (E3N : Étude Épidémiologique de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale) avec un suivi longitudinal de six années, l'utilisation des antidépresseurs s'accompagne d'une augmentation du DT2 (HR = 1,34) en comparaison à l'absence d'utilisation, sans différence évidente entre les SSRIs, les TCAs et les antidépresseurs à action mixte (Tableau II) (21). En analysant ces cinq études observationnelles, il apparaît que le risque de DT2 est plus faible avec les SSRIs qu'avec les TCAs dans 4 études sur 5,

Tableau II. Risque de développer un diabète de type 2 sous antidépresseurs dans cinq études observationnelles comparant TCAs et SSRIs.
Les résultats sont exprimés en rapport de risque moyen avec intervalle de confiance à 95 %

Références	Pays	Étude	N traités/non traités	Particularités <i>versus</i> sans antidépresseurs	Tous les antidépresseurs	TCAs uniquement	SSRIs uniquement
Andersohn et coll 2009 (17)	USA	Cas-témoins	2.243/8.963	Dose modérée/ élevée > 24 mois (*)	1,84 (1,35-2,52)	1,77 (1,21-2,59)	2,06 (1,20-3,52)
Pan et coll 2012 (18)	USA	Trois cohortes rétrospectives	13.112/155.323	Tout antidépresseur, après ajustements multiples	1,17 (1,09-1,25)	1,26 (1,11-1,42)	1,10 (1,00-1,22)
Khoza et coll 2012 (19)	USA	Cohorte rétrospective	35.552/9.163	Tout antidépresseur (**)	1,558 (1,401-1,734)	1,759 (1,517-2,040)	1,566 (1,351-1,816)
Miidera et coll 2020 (20)	Japon	Cohorte rétrospective	42.265/42.265 (appariement)	Tout antidépresseur	1,90 (***) (1,75-2,07)	2,33 (1,93-2,81)	1,59 (1,43-1,76)
Azevedo da Silva et coll 2020 (21)	France	Cohorte longitudinale (6 ans)	16.779/47.220	Tout antidépresseur	1,34 (1,12-1,61)	1,66 (1,12-2,46)	1,25 (0,99-1,57)

(*) Si < 24 mois 1,26 (0,84-1,90) et si faible dose 1,19 (0,93-1,51). (**) Comparaison *versus* benzodiazépines au lieu de « sans antidépresseurs » comme dans les autres études. (***) Haute dose/long terme 3,95 (3,31-4,72) *versus* faible dose/court terme 1,27 (1,16-1,39). TCAs : tricycliques. SSRIs : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

même si la différence entre les deux traitements n'est significative dans aucune de ces études (Tableau II).

Selon une revue systématique et méta-analyse de 21 études observationnelles (4 transversales, 5 cas-témoins, 12 cohortes rétrospectives), il apparaît qu'un traitement antidépresseur est associé à un risque modérément accru de DT2, même si la causalité réelle ne peut être établie de façon formelle (22). En fait, l'image paraît assez confuse, avec certains antidépresseurs liés à une altération de l'homéostasie glycémique, en particulier si prescrits à haute dose de façon prolongée, alors que d'autres améliorent plutôt le contrôle glycémique, ou encore, que beaucoup d'autres exercent des effets mélangés. Cependant, les études les plus récentes et les plus amples suggèrent un effet métabolique délétère finalement assez modeste en lien avec les antidépresseurs. Ce travail conclut que des études prospectives à long terme devraient investiguer les effets de chaque antidépresseur individuel plutôt que de tester les effets de classes (par exemple, TCAs *versus* SSRIs) qui sont, elles-mêmes, hétérogènes (22).

Certains antidépresseurs peuvent exercer une action antagoniste sur les récepteurs muscariniques M3 dont on connaît des effets positifs sur l'insulinosécrétion. Dans une étude cas-contrôle qui a examiné le risque de DT2 chez des patients utilisant des antidépresseurs avec (la plupart des TCAs et la paroxétine) et sans

(la plupart des SSRIs, SNRIs, bupropion, trazodone, mirtazapine, agomélatine) antagonisme sur les récepteurs muscariniques M3, l'exposition à des molécules dotées de cet effet est associée à un risque accru de DT2 (odds ratio ajusté = 1,55, intervalle de confiance [IC] 95 % 1,18-2,02), contrairement à l'exposition à des molécules dépourvues de cet effet (23).

La dépression et le risque de DT2 sont loin d'être exceptionnels parmi les personnes jeunes aux Etats-Unis, en particulier s'il existe une obésité. Dans une large cohorte de sujets jeunes bénéficiant d'une assurance Medicaid, l'utilisation de SSRIs ou de SNRIs – les antidépresseurs les plus prescrits dans cette tranche d'âge – est associée à un risque accru de DT2 (RR = 1,88, IC 95 % 1,34-2,64), seulement à peine plus faible que celui lié aux TCAs (RR = 2,15, IC 95 % 1,06-4,36). De façon intéressante, le risque augmente avec la durée d'utilisation, la dose cumulée et la posologie journalière moyenne (24). Cependant, dans une autre étude également réalisée aux Etats-Unis, les enfants et les adolescents qui initient un traitement par SSRIs pourraient n'être exposés qu'à un faible surrisque de développer un DT2 en comparaison aux patients non traités (HR ajusté 1,13, IC 95 % 1,04-1,22). Ainsi, dans cette étude, l'ampleur de l'association s'avère plus modeste que ce qui avait été rapporté précédemment, avec un risque absolu finalement assez faible. En analysant les différentes molécules au sein de la classe des SSRIs, aucune molécule n'a

été associée à une augmentation significative du risque de présenter un DT2 en comparaison avec la fluoxétine, prise comme référence (25).

IMPACT SUR LE CONTRÔLE GLYCÉMIQUE DES PATIENTS DIABÉTIQUES

L'association d'une dépression et d'un DT2 est loin d'être rare (1). La présence d'une dépression a un impact délétère à la fois sur le contexte psychosocial et médical. Une réduction des symptômes dépressifs grâce à un traitement antidépresseur, aussi bien à la phase aiguë que lors de la phase de maintenance, peut s'avérer utile pour améliorer la prise en charge du diabète. En effet, des études ont montré que l'amélioration de la dépression a un effet favorable sur le contrôle glycémique (26). Une méta-analyse en réseau a comparé les effets à court terme des différents anti-dépresseurs sur la sévérité de la dépression et le taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) chez des patients déprimés avec DT2. En comparaison au placebo, l'utilisation d'antidépresseurs est associée à la fois à une diminution des symptômes dépressifs et du taux d'HbA_{1c}. Dans ce travail, les résultats les plus favorables étaient rapportés avec l'escitalopram et l'agomélatine, mais davantage d'études comparatives sont nécessaires avant de pouvoir conclure à ce sujet (27).

Dans une étude rétrospective de cohorte au niveau national à Taiwan chez 36.276 patients avec une dépression et un DT2 traité depuis peu, en comparaison avec un traitement antidépresseur pris de façon irrégulière et imparfaite, la prise optimale des antidépresseurs s'est révélée être associée à une diminution modérée du risque d'événements macrovasculaires et de la mortalité toute cause, sans réduction cependant des complications microangiopathiques. Dans cette étude, il n'y avait pas de différences entre les SSRI et les TCAs. Par comparaison, l'utilisation régulière des benzodiazépines n'a pas montré d'associations avec le pronostic sur le plan diabétologique. La conclusion était que les cliniciens doivent insister sur la prise régulière des antidépresseurs chez les patients diabétiques qui souffrent de dépression, également pour améliorer le contrôle glycémique (28).

Malgré l'hétérogénéité des résultats entre les études, il a été proposé de choisir préférentiellement un SSRI ou un SNRI, dans toute la mesure du possible, chez les patients avec un DT2 présentant une dépression (26). Si un traitement par un TCA s'avère nécessaire, il est recommandé

d'intensifier le monitoring de la glycémie, tout en veillant à rechercher d'éventuelles autres manifestations indésirables résultant d'interférences avec divers récepteurs (par exemple, hypotension orthostatique due à un antagonisme des récepteurs alpha-adrénergiques avec les TCAs) (26).

Enfin, rappelons que la duloxétine, un antidépresseur SNRI, est également utilisée pour le traitement de la neuropathie diabétique périphérique douloureuse. Des études comparatives ont rapporté une efficacité clinique comparable entre la duloxétine et la molécule de référence qu'est la gabapentine (29).

EFFETS DES ANTIDÉPRESSEURS SUR LE SYNDROME MÉTABOLIQUE

Le syndrome métabolique (MetS) combine plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire reconnus, à savoir une obésité abdominale, une dysglycémie, une dyslipidémie dite athérogène (hypertriglycéridémie et cholestérol HDL abaissé) et une hypertension artérielle (30). Rappelons que chaque anomalie peut sembler relativement modeste (et donc être négligée à la fois par le patient et le praticien) et que c'est la ségrégation d'au moins trois d'entre elles qui est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire. Plusieurs études observationnelles indiquent que la dépression majeure et le MetS coexistent fréquemment (1), ce qui suggère un certain chevauchement physiopathologique et des mécanismes sous-jacents au moins en partie communs (31). Dans une mini-revue qui comporte huit études, les données supportent une association entre les symptômes dépressifs, la prise de médicaments antidépresseurs et le MetS. Cependant, mises à part les molécules avec une haute affinité pour les récepteurs H1 (qui sont associées avec le plus haut gain de poids), la relation entre un traitement antidépresseur et la présence d'un MetS nécessite des études complémentaires (32).

Bien que les données factuelles restent encore limitées, des effets métaboliques défavorables liés à une prise de poids (en particulier avec les TCAs et la mirtazapine) sont fréquemment observés en ce qui concerne le profil lipidique (dyslipidémie athérogène, composante du MetS). Au contraire, les antidépresseurs qui s'avèrent neutres sur le plan pondéral (comme le bupropion, la venlafaxine, la duloxétine) sont moins enclins à perturber les paramètres lipidiques. Un effet direct intrinsèque sur l'homéostasie lipidique de la part des antidépresseurs,

indépendant des changements du poids corporel, n'est pas connu (33).

Certains antidépresseurs conventionnels exercent des effets variables sur les éléments constitutifs du MetS, ce qui doit inciter à considérer soigneusement la sélection des molécules à prescrire, en particulier chez les personnes à risque (31). Quoi qu'il en soit, les antidépresseurs associés à une prise de poids semblent moins engendrer des anomalies métaboliques inhérentes au MetS, qu'elles soient glucidiques ou lipidiques, que les antipsychotiques de seconde génération (antipsychotiques atypiques, en particulier la clozapine et l'olanzapine) (4, 34).

Enfin, il est important de noter qu'un traitement efficace de la dépression instauré à bon escient selon un timing approprié, basé sur la psychothérapie et/ou la prescription d'antidépresseurs, peut améliorer la qualité de vie des patients déprimés avec MetS, un effet qui peut s'avérer favorable pour faciliter l'adhésion aux mesures hygiéno-diététiques (35). Une recherche de qualité à large échelle reste indiquée pour mieux déterminer la balance bénéfice/risque à long terme des antidépresseurs, en particulier chez les personnes en surpoids ou obèses avec MetS.

IMPACT DES ANTIDÉPRESSEURS SUR LE PRONOSTIC CARDIOVASCULAIRE

La coexistence d'un DT2 et d'une dépression accroît le risque cardiovasculaire (36). Peu d'essais cliniques ont examiné si traiter la dépression réduit le risque cardiovasculaire chez les personnes avec maladie coronarienne établie. Les différences entre les groupes traités et les groupes contrôles sont, en général, relativement faibles et non cliniquement significatives. Cependant, des analyses secondaires suggèrent que le pronostic cardiovasculaire est amélioré lorsque l'état dépressif évolue positivement (37). Selon les résultats d'une étude observationnelle norvégienne récente, un traitement antidépresseur chez des patients déprimés (avec ou sans diabète) pourrait réduire le risque d'infarctus du myocarde quasiment de moitié (38). Les raisons d'éventuels effets positifs des antidépresseurs sur le risque cardiovasculaire sont cependant mal connues, en particulier la question de savoir si cette amélioration passe par un meilleur contrôle des facteurs de risque métabolique reste sans réponse.

CONCLUSION

De nombreux agents psychotropes peuvent être associés à une prise pondérale accompagnée d'un MetS et d'un risque accru de DT2. Cette complication est bien connue pour les antipsychotiques, en particulier ceux de seconde génération (dits atypiques), mais elle existe également avec les antidépresseurs, tout au moins certains d'entre eux. On considère généralement que le risque métabolique est plus élevé pour les TCAs que pour les SSRIs, mais diverses études de cohorte en vie réelle, menées dans différentes régions du monde, n'ont pas montré de différences significatives entre les deux classes d'antidépresseurs. En fait, le risque métabolique peut varier selon les molécules au sein d'une même classe, ce qui devrait influencer le choix du clinicien en fonction du profil de risque du patient de présenter une détérioration métabolique. Par ailleurs, comme le risque est temps- et dose-dépendant, le praticien doit veiller à limiter la durée et la posologie du traitement antidépresseur en fonction des besoins psychologiques et des éventuels troubles métaboliques associés. L'intensification du style de vie reste la première démarche pour prévenir et traiter les complications métaboliques induites par les psychotropes, en général, et les antidépresseurs, en particulier. Si les mesures hygiéno-diététiques s'avèrent insuffisantes, l'ajout de médicaments à visée métabolique doit être envisagé, dans une approche assez comparable à celle recommandée dans la population générale.

Malgré ce risque métabolique, il ne faut pas négliger le bénéfice psychiatrique de ces différents psychotropes; ceci est évident pour les antipsychotiques, mais c'est aussi le cas pour les antidépresseurs lorsqu'ils sont prescrits à bon escient.

BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ. Obésité, diabète de type 2, syndrome métabolique et dépression : une relation à double sens. *Rev Med Liege* 2023;**78**:199-203.
2. Freyberg Z, Aslanoglou D, Shah R, Ballon JS. Intrinsic and antipsychotic drug-induced metabolic dysfunction in schizophrenia. *Front Neurosci* 2017;**11**:432.
3. Penninx BW, Lange SM. Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications. *Dialogues Clin Neurosci* 2018;**20**:63-73.
4. Scheen AJ, De Hert M. Diabète sucré iatrogène: l'exemple des anti-psychotiques atypiques. *Rev Med Liege* 2005;**60**:455-60.

5. Hanssens L, Scheen AJ, van Winkel R, et al. Le cerveau au centre des régulations métaboliques : anomalies chez les patients schizophrènes traités par antipsychotiques atypiques. *Rev Med Liege* 2008;**63**:417-23.
6. Jindal RD, Keshavan MS. Critical role of M3 muscarinic receptor in insulin secretion: implications for psychopharmacology. *J Clin Psychopharmacol* 2006;**26**:449-50.
7. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009;**373**:746-58.
8. Livingstone C, Rampes H. Lithium: a review of its metabolic adverse effects. *J Psychopharmacol* 2006;**20**:347-55.
9. Gomes-da-Costa S, Marx W, Corponi F, et al. Lithium therapy and weight change in people with bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2022;**134**:104266.
10. Prillo J, Soh JF, Park H, et al. Obesity and metabolic comorbidity in bipolar disorder: do patients on lithium comprise a subgroup? A naturalistic study. *BMC Psychiatry* 2021;**21**:558.
11. Alonso-Pedrero L, Bes-Rastrollo M, Marti A. Effects of antidepressant and antipsychotic use on weight gain: a systematic review. *Obes Rev* 2019;**20**:1680-90.
12. Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010;**71**:1259-72.
13. Gill H, Gill B, El-Halabi S, et al. Antidepressant medications and weight change: a narrative review. *Obesity* 2020;**28**:2064-72.
14. Scheen AJ, De Flines J, Paquot N. Médicaments anti-obésité : des déceptions aux espoirs. *Rev Med Liege* 2023;**78**:147-52.
15. Durell N, Franks R, Coon S, et al. Effect of antidepressants on glucagon-like peptide-1 receptor agonist-related weight loss. *J Pharm Technol* 2022;**38**:283-8.
16. McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ, Kennedy SH. The effect of antidepressants on glucose homeostasis and insulin sensitivity: synthesis and mechanisms. *Expert Opin Drug Saf* 2006;**5**:157-68.
17. Andersohn F, Schade R, Suissa S, Garbe E. Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus. *Am J Psychiatry* 2009;**166**:591-8.
18. Pan A, Sun Q, Okereke OI, et al. Use of antidepressant medication and risk of type 2 diabetes: results from three cohorts of US adults. *Diabetologia* 2012;**55**:63-72.
19. Khoza S, Barner JC, Bohman TM, et al. Use of antidepressant agents and the risk of type 2 diabetes. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;**68**:1295-302.
20. Miidera H, Enomoto M, Kitamura S, et al. Association between the use of antidepressants and the risk of type 2 diabetes: a large, population-based cohort study in Japan. *Diabetes Care* 2020;**43**:885-93.
21. Azevedo Da Silva M, Fournier A, Boutron-Ruault MC, et al. Increased risk of type 2 diabetes in antidepressant users: evidence from a 6-year longitudinal study in the E3N cohort. *Diabet Med* 2020;**37**:1866-73.
22. Barnard K, Peveler RC, Holt RI. Antidepressant medication as a risk factor for type 2 diabetes and impaired glucose regulation: systematic review. *Diabetes Care* 2013;**36**:3337-45.
23. Tran YH, Schuling-Veninga CC, Bergman JE, et al. Impact of muscarinic M3 receptor antagonism on the risk of type 2 diabetes in antidepressant-treated patients: a case-controlled study. *CNS Drugs* 2017;**31**:483-93.
24. Burcu M, Zito JM, Safer DJ, et al. Association of antidepressant medications with incident type 2 diabetes among Medicaid-insured youths. *JAMA Pediatr* 2017;**171**:1200-7.
25. Sun JW, Hernandez-Diaz S, Haneuse S, et al. Association of selective serotonin reuptake inhibitors with the risk of type 2 diabetes in children and adolescents. *JAMA Psychiatry* 2021;**78**:91-100.
26. Roopan S, Larsen ER. Use of antidepressants in patients with depression and comorbid diabetes mellitus: a systematic review. *Acta Neuropsychiatr* 2017;**29**:127-39.
27. Srisurapanont M, Suttajit S, Kosachunhanun N, et al. Antidepressants for depressed patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis of short-term randomized controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev* 2022;**139**:104731.
28. Wu CS, Hsu LY, Pan YJ, et al. Associations between antidepressant use and advanced diabetes outcomes in patients with depression and diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;**106**:e5136-e46.
29. Ko YC, Lee CH, Wu CS, et al. Comparison of efficacy and safety of gabapentin and duloxetine in painful diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract* 2021;**75**:e14576.
30. Scheen AJ, Luyckx FH, Lefèbvre PJ. Comment j'explore... le syndrome métabolique par sa nouvelle définition dite de «consensus». *Rev Med Liege* 2006;**61**:48-52.
31. McIntyre RS, Park KY, Law CW, et al. The association between conventional antidepressants and the metabolic syndrome: a review of the evidence and clinical implications. *CNS Drugs* 2010;**24**:741-53.
32. Gramaglia C, Gambaro E, Bartolomei G, et al. Increased risk of metabolic syndrome in antidepressants users: a mini review. *Front Psychiatry* 2018;**9**:621.
33. McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ, Kennedy SH. The effect of antidepressants on lipid homeostasis: a cardiac safety concern? *Expert Opin Drug Saf* 2006;**5**:523-37.
34. Himmerich H, Minkwitz J, Kirkby KC. Weight gain and metabolic changes during treatment with antipsychotics and antidepressants. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2015;**15**:252-60.
35. Luo H, Jiang ZL, Ren Y. Therapy management of metabolic disorder comorbidity with depression. *Front Psychol* 2021;**12**:683320.
36. Zhu M, Li Y, Luo B, et al. Comorbidity of type 2 diabetes mellitus and depression: clinical evidence and rationale for the exacerbation of cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med* 2022;**9**:861110.
37. Carney RM, Freedland KE. Depression and coronary heart disease. *Nat Rev Cardiol* 2017;**14**:145-55.
38. Karlisen HR, Lochen ML, Langvik E. Antidepressant use and risk of myocardial infarction: a longitudinal investigation of sex-specific associations in the HUNT study. *Psychosom Med* 2023;**85**:26-33.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr Scheen AJ, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.
Email : andre.scheen@chuliege.be