

# Le liraglutide a-t-il sa place en psychiatrie?

Dre JOHANNA FRANTZ<sup>a,b</sup>, Dre LUCIE FAVRE<sup>b</sup> et Dr FREDERIK VANDENBERGHE<sup>c</sup>

Rev Med Suisse 2022; 18: 522-6 | DOI: 10.53738/REVMED.2022.18.774.522

**Le risque relatif de développer un syndrome métabolique (SMet) est plus élevé chez les patients connus pour une maladie psychiatrique sévère (MPS) que dans la population générale. De même, le risque de développer une obésité ou un diabète de type 2 (DT2) est également plus important chez les patients souffrant de MPS. Les analogues du GLP-1 (Glucagon-Like Peptide 1), tels que le liraglutide, ont fait leurs preuves pour le traitement du DT2 et, plus récemment, de l'obésité ou de la surcharge pondérale associée à une maladie métabolique. Leurs profils d'effets indésirables sur la santé mentale semblent rassurants, ne représentant ainsi pas de limitation à leur prescription en psychiatrie. Nous questionnons ici l'intérêt du liraglutide chez les patients souffrant de troubles psychiques associés à des comorbidités somatiques telles que l'obésité, le DT2 ou le SMet.**

## Does liraglutide have a place in psychiatry?

*The relative risk of developing MetS is higher in patients with severe mental illness (SMI) than in the general population. Similarly, the risk of developing obesity or type 2 diabetes (T2DM) is also higher in patients with SMI. GLP-1 receptor agonists, such as liraglutide, have been shown to be effective in the treatment of T2DM and, more recently, in obesity or overweight associated with at least one metabolic disease. Their psychiatric adverse effect profiles seem to be reassuring, thus not represent a limitation for prescribing in psychiatry. We aimed to explore the therapeutic usefulness of liraglutide in patients with psychiatric disorders associated with somatic comorbidities such as obesity, T2DM or MetS.*

## INTRODUCTION

Le syndrome métabolique, dont les différentes définitions sont résumées dans le **tableau 1**, est défini comme une association de risques cardiovasculaires. Chacun de ces composants représente un facteur de risque indépendant et la combinaison de ces derniers augmente l'incidence et la mortalité des maladies cardiovasculaires (MCV). Le risque relatif de développer un syndrome métabolique (SMet) chez les patients connus pour une maladie psychiatrique sévère (MPS; schizophrénie et troubles psychotiques apparentés, trouble bipolaire (TB) et/ou trouble dépressif majeur) est estimé comme étant 1,58 fois plus élevé que celui de la population générale.<sup>1</sup> Le

risque de développer une obésité (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) est également de 1,2 à 1,7 fois plus important chez les patients souffrant d'un trouble de l'humeur et de 2,8 à 4,4 fois supérieur chez les patients présentant une schizophrénie.<sup>2</sup> Ces différences sont en partie expliquées par plusieurs facteurs, décrits dans le **tableau 2**. Ainsi, les personnes souffrant de MPS présentent un taux de mortalité de 2 à 3 fois plus élevé que celui de la population générale et ceci se traduit par une espérance de vie réduite de 10 à 20 ans.<sup>1</sup> Cette augmentation de la majoration de la mortalité chez ces patients est estimée à 60% comme conséquence des comorbidités somatiques dont les MCV figurent en premier lieu.<sup>1,3</sup>

La présence d'une comorbidité psychiatrique doit inciter le clinicien au dépistage des MCV. En effet, le diabète de type 2 (DT2) et l'obésité peuvent être à la fois des facteurs de risque pour les troubles psychiques et des conséquences des pathologies psychiatriques et de leur traitement.<sup>4</sup> La prescription de certains psychotropes connus pour leurs effets indésirables métaboliques demande ainsi une attention particulière du clinicien, notamment en effectuant un suivi spécifique des paramètres métaboliques (dont un exemple est disponible sur [www.chuv.ch/uppc](http://www.chuv.ch/uppc)) et en favorisant, lorsque ceci est possible, le choix d'un psychotrope dont l'impact métabolique est moins délétère. La prise pondérale étant l'une des premières manifestations visibles, une intervention précoce devrait être envisagée notamment en accompagnant le patient dans la mise en place de mesures hygiéno-diététiques. Si elles sont jugées insuffisantes et en dernier recours, l'addition d'un traitement pharmacologique pourrait être envisagée.

Seuls l'orlistat et le liraglutide (au maximum 3 mg/j en sous-cutané (SC) contrairement au DT2 dont la dose maximale est de 1,8 mg/j SC) font actuellement l'objet d'une autorisation de mise sur le marché par Swissmedic pour le traitement de l'obésité ou du surpoids associé à au moins une comorbidité liée au poids. À noter que diverses limitations, telles que des objectifs thérapeutiques en termes de perte de poids, encadrent la prise en charge par les assurances maladie. En juin 2021, la Food and Drug Administration (FDA) a approuvé le sémaglutide en administration SC pour la prise en charge spécifique de la surcharge pondérale et de l'obésité, soulignant ainsi l'intérêt croissant des analogues du Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1). Les troubles de l'humeur ont un impact défavorable sur la cognition, tout comme le surpoids/l'obésité, le syndrome métabolique et le DT2 ont des répercussions négatives sur divers domaines cognitifs.<sup>5</sup> Plusieurs études précliniques mettent en lumière les effets des analogues du GLP-1 sur l'amélioration de la cognition et la modulation des comportements de récompense inadaptés notamment dans l'obésité et les troubles du comportement alimentaire (TCA).<sup>4,6,7</sup>

<sup>a</sup>Service de psychiatrie de liaison, Département de psychiatrie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne, <sup>b</sup>Consultation de prévention et traitement de l'obésité, Service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme, Département de médecine, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne, <sup>c</sup>Unité de pharmacogénétique et de psychopharmacologie clinique, Centre de neurosciences psychiatriques, Département de psychiatrie, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1011 Lausanne  
johanna.frantz@chuv.ch | lucie.favre@chuv.ch | frederik.vandenbergh@chuv.ch

**TABLEAU 1** Différentes définitions du syndrome métabolique<sup>30</sup>

Mesures	WHO (1998)	IDF (2005)	NCEP ATP III (2005 révision)
<b>Absolument requis</b>	Résistance à l'insuline (IGT, IFG, DT2 ou autre preuve de RI <sup>a</sup> )	Obésité centrale (tour de taille <sup>c</sup> ): ≥ 94 cm (H), ≥ 80 cm (F)	Aucun
<b>Critères</b>	<b>RI ou diabète, plus 2 des 4 critères ci-dessous</b>	<b>Obésité, plus 2 des 4 critères ci-dessous</b>	<b>3 des 5 critères ci-dessous</b>
<b>Obésité</b>	Rapport taille/hanche: > 0,90 (M), > 0,85 (F) ou IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>	Obésité centrale déjà requise	Tour de taille: > 40 pouces (= 101,6 cm) (M), > 35 pouces (= 88,9 cm) (F)
<b>Dyslipidémie</b>	TG ≥ 150 mg/dl (≥ 1,7 mmol/l) ou HDL-C: < 35 mg/dl (< 0,9 mmol/l) (M), < 39 mg/dl (< 1 mmol/l) (F)	TG ≥ 150 mg/dl (≥ 1,7 mmol/l) ou Rx	TG ≥ 150 mg/dl (≥ 1,7 mmol/l) ou Rx
<b>Dyslipidémie (deuxième critère distinct)</b>		Cholestérol HDL: < 40 mg/dl (< 1 mmol/l) (M), < 50 mg/dl (< 1,3 mmol/l) (F) ou Rx	Cholestérol HDL: < 40 mg/dl (< 1 mmol/l) (M) < 50 mg/dl (< 1,3 mmol/l) (F) ou Rx
<b>Tension artérielle</b>	≥ 140/90 mmHg	> 130 mmHg systolique ou > 85 mmHg diastolique ou Rx	> 130 mmHg systolique ou > 85 mmHg diastolique ou Rx
<b>Glucose</b>		Glycémie à jeun ≥ 100 mg/dl (≥ 5,6 mmol/l)	Glycémie à jeun ≥ 100 mg/dl (≥ 5,6 mmol/l) ou Rx
<b>Autres critères</b>	Microalbuminurie <sup>b</sup>		
<b>Prévalence du Smet en psychiatrie (Suisse)<sup>31</sup></b>		33% (24% dans la population non psychiatrique)	30% (20% dans la population non psychiatrique)

DT2: diabète de type 2; IFG: perturbation de la glycémie à jeun; IGT: intolérance au glucose; RI: résistance à l'insuline; Rx: traitement pharmacologique; TG: triglycérides.  
<sup>a</sup> Les autres preuves comprennent des études de clampage euglycémique.  
<sup>b</sup> Excrétion urinaire d'albumine de 20 µg/min ou rapport albumine/créatinine de 30 mg/g.  
<sup>c</sup> Les critères d'obésité centrale (tour de taille) sont spécifiques à chaque population; les valeurs indiquées concernent les hommes et les femmes européens.

**TABLEAU 2** Facteurs de risque du syndrome métabolique<sup>3,32,33</sup>

Hygiène de vie	Liés aux soins psychiatriques	Liés aux soins somatiques	Facteurs socio-économiques	Autres
Tabagisme	Effets secondaires de certains traitements psychotropes	Patients sous-diagnostiqués	Faible revenu	Facteurs génétiques
Consommation excessive d'alcool	Symptomatologie (troubles du sommeil, anxiété, stress...)	Patients insuffisamment traités	Peu d'accès à une alimentation saine	Dérégulations immuno-métaboliques
Mauvaises habitudes alimentaires	Non-compliance médicamenteuse	Stigmatisation et conséquences		
Sédentarité		Éviction des soins somatiques		
Mauvaise hygiène de sommeil				

En plus d'un possible bénéfice thérapeutique, les effets indésirables psychiatriques (par exemple, symptomatologie dépressive, idées suicidaires), évalués dans les études explorant la perte pondérale, semblent être comparables entre les groupes liraglutide 3 mg/j et placebo.<sup>8</sup> En considérant les effets indésirables bien connus du liraglutide (par exemple, nausées, vomissements, troubles du transit) et le profil sécuritaire psychiatrique favorable, nous nous interrogeons sur son intérêt pour les patients souffrant de troubles alimentaires, de l'humeur et des psychotiques.

## LIRAGLUTIDE ET TROUBLES ALIMENTAIRES

L'obésité peut conduire à l'émergence ou à l'exacerbation d'un TCA et vice versa, et la cooccurrence des deux entraîne un risque plus élevé de complications, tant somatiques que

psychologiques.<sup>9</sup> Malgré l'importance du Binge Eating Disorder (BED), dont la prévalence est estimée à 1,4% dans les pays à revenu moyen supérieur,<sup>10</sup> il existe peu de traitements pharmacologiques et certains d'entre eux peuvent exacerber d'autres symptômes psychiatriques tels qu'un virage maniaque dans le cadre d'un TB (par exemple, fluoxétine) ou induire des idées suicidaires.<sup>11</sup> L'effet connu des analogues du GLP-1 sur le comportement alimentaire (satiété, système de récompense alimentaire) suggère qu'il pourrait avoir une efficacité sur la réduction des crises hyperphagiques associées au BED.<sup>10</sup> À notre connaissance, une seule étude pilote a investigué les effets du liraglutide chez des patients obèses souffrant de crises de boulimie (BE).<sup>12</sup> Il s'agissait d'un essai randomisé, prospectif et contrôlé sur 12 semaines, explorant les effets du liraglutide à la dose de 1,8 mg/j, sur l'appétit de 44 sujets obèses non diabétiques présentant un BE subclinique. Une amélioration significative de la symptomatologie, basée sur le

questionnaire de l'échelle d'hyperphagie boulimique (BES), a été observée tant pour le groupe liraglutide (de 20 (IC (intervalle de confiance) 95%: 18-27) à 11 (IC 95%: 7-16);  $p < 0,001$ ) que contrôle (de 22 (IC 95%: 20-28) à 18 (IC 95%: 12-22);  $p < 0,001$ ), tous deux soumis à un régime alimentaire et une activité physique. De plus, des réductions du poids corporel (de  $94,54 \pm 18,14$  kg à  $90,14 \pm 19,70$  kg;  $p < 0,001$ ), et d'autres facteurs de risque cardiovasculaire ont été observés dans le groupe liraglutide. Il est relevé que 81% (17/21) des patients traités par le liraglutide ont amélioré leur trouble alimentaire, passant de la catégorie du trouble boulimique à non boulimique (BES score  $< 18$ ), proportion supérieure à la rémission du trouble boulimique observée après une thérapie cognitivo-comportementale (TCC) seule (50%), et comparable à celle rapportée avec une TCC associée à la fluoxétine (74%) ou après un traitement de topiramate (58%).<sup>13-15</sup> La moitié des participants ayant reçu le liraglutide a obtenu une perte de poids de 5%, considérée comme associée à une réduction des risques cardiovasculaires.

Un autre essai clinique sur 52 semaines a exploré la faim, la satiété postprandiale, le goût pour les repas et les préoccupations alimentaires de 113 sujets obèses divisés en trois groupes randomisés: le premier bénéficiant d'une thérapie comportementale intensive (IBT), le deuxième de l'IBT + liraglutide à raison de 3 mg/jour et le dernier du liraglutide + l'IBT, associés à un régime spécifique (multicomposant) sur les 12 premières semaines.<sup>16</sup> Les participants à l'IBT combinée au liraglutide ont signalé une amélioration plus importante aux semaines 6 et 24 en matière de faim, de satiété et de préoccupations alimentaires que ceux du groupe IBT seul. Ces différences n'ont pas été maintenues à la 52<sup>e</sup> semaine, mais la perte de poids était statistiquement plus importante chez les participants traités avec le liraglutide à la fin de l'essai (IBT seul:  $-6,2 \pm 1,6\%$ , IBT-liraglutide:  $-11,8 \pm 1,6\%$ , groupe multicomposant:  $-12,1 \pm 1,5\%$ ). Des études supplémentaires seraient nécessaires pour comprendre les mécanismes qui permettent aux participants sous liraglutide de maintenir leur poids perdu à la semaine 52 bien que l'effet subjectif sur l'appétit diminue.

## LIRAGLUTIDE ET TROUBLES DE L'HUMEUR

À l'heure actuelle, il n'y a pas de traitement permettant d'améliorer la cognition alors que les troubles cognitifs ont un retentissement psychosocial important et cela indépendamment des symptômes d'un trouble de l'humeur concomitant. Par ailleurs, les troubles cognitifs peuvent persister après le rétablissement des troubles de l'humeur.<sup>17</sup> Certaines études mettent en lumière un dysfonctionnement neurocognitif plus marqué chez les personnes souffrant de surpoids ou d'obésité lorsque celui-ci est associé à un trouble de l'humeur.<sup>5,17</sup> À notre connaissance, seulement trois essais cliniques se sont intéressés aux effets des agonistes du GLP-1 sur la fonction cognitive, dont l'un d'entre eux, à l'effet du liraglutide, dans les troubles de l'humeur.

Il s'agissait d'une étude pilote ouverte de 4 semaines explorant l'effet du liraglutide dosé à 1,8 mg/j chez 19 participants souffrant d'un état dépressif majeur (EDM) ou d'un TB, qui présentaient un trouble des fonctions exécutives.<sup>18</sup> Leurs performances ont été évaluées selon le Trail Making Test-B

(TMTB) et un score composite comprenant plusieurs tests cognitifs tels que le Digit Symbol Substitution Test (DSST), le Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) ou le test de Stroop. Les résultats suggèrent des améliorations significatives entre le début et la fin de l'étude dans plusieurs domaines cognitifs, y compris la fonction exécutive et la mémoire (TMTB corrigé en fonction de l'âge et l'éducation: Cohen's  $d = 0,64$ ,  $p = 0,009$ ; score composite: Cohen's  $d = 0,77$ ,  $p < 0,001$ ). Les participants ont bien toléré le traitement de liraglutide et ont bénéficié d'effets favorables sur la cognition.

Cependant, le traitement de liraglutide chez les patients souffrant d'un trouble de l'humeur soulève d'autres défis. Une étude rétrospective s'est intéressée à la faisabilité, l'adhésion, les effets sur le poids et la tolérance d'un traitement par liraglutide à la dose de 3 mg/j, administré pendant une période de 6 mois chez 29 patients souffrant de EDM ou TB et d'obésité.<sup>19</sup> L'échantillon sélectionné n'avait au préalable pas répondu à de multiples interventions visant à intégrer un mode de vie sain (y compris des programmes d'exercice et de régime). Un poids moyen initial de  $110,54$  kg ( $\pm 24,95$ ) a été rapporté et une perte de poids de  $-3,37\%$  ( $p < 0,001$ ),  $-7,85\%$  ( $p = 0,0001$ ) et  $-10,2\%$  ( $p = 0,0010$ ) a été observée à 1, 3 et 6 mois respectivement. La moitié des participants (15/29) a arrêté le traitement avant 6 mois de suivi, principalement en raison de son inefficacité sur la perte pondérale, de ses effets secondaires ou d'une rupture du suivi. Au final, il est relevé que le taux de poursuite du traitement était inférieur au taux observé dans d'autres essais incluant des patients sans diagnostic psychiatrique. Aucun effet indésirable ni aucune aggravation de l'état mental préexistant n'a été relevé avec le liraglutide dans cette étude.

## LIRAGLUTIDE ET TROUBLES PSYCHOTIQUES

Bien qu'il existe des variations interindividuelles, les antipsychotiques sont souvent associés à une majoration de l'apport calorique entraînant une augmentation pondérale avec des effets métaboliques indésirables clairement documentés. L'effet des analogues du GLP-1 sur la satiété pourrait offrir une approche pharmacologique intéressante et a fait l'objet d'études récentes.

Un essai clinique randomisé et en double aveugle incluant 103 adultes avec un IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, un diagnostic de prédiabète et traités par olanzapine ou clozapine depuis  $\geq 6$  mois a montré, après 16 semaines de traitement, les différences moyennes de  $-5,3$  kg (IC 95%: de  $-7,0$  à  $-3,7$ ;  $p < 0,001$ ) et de  $-1,8$  kg/m<sup>2</sup> (IC 95%: de  $-2,4$  à  $-1,3$ ;  $p < 0,001$ ) entre le groupe traité par liraglutide 1,8 mg/j et le groupe placebo.<sup>20</sup> Sur le plan psychiatrique, les échelles appréciant la qualité de vie (Schizophrenia Quality of Life Scale), la sévérité pathologique (Clinical Global Impression-Severity Scale; CGI-S) et le fonctionnement psychologique, social et professionnel (Global Assessment of Functioning scale) se sont révélées identiques entre les deux groupes. L'arrêt du traitement après 16 semaines n'a toutefois pas permis une stabilisation des valeurs métaboliques et pondérales. Un retour aux valeurs initiales était observé pour le glucose à jeun, l'hémoglobine glyquée, les paramètres lipidiques et hépatiques dans le groupe traité par liraglutide une année après l'arrêt du traitement. Seules des différences

moyennes de l'IMC (-1,6 kg/m<sup>2</sup>, IC 95%: -2,8 à -0,3; p = 0,02) et de poids (-3,8 kg, IC 95%: -7,3 à -0,2; p = 0,04) différaient encore statistiquement entre les deux bras. Ces résultats indiquent la nécessité de poursuivre le traitement de liraglutide à moyen ou à long terme pour maintenir les bénéfices obtenus chez ces patients.<sup>21</sup>

Les données contrôlées par placebo, disponibles avec le liraglutide à la dose de 3 mg/jour, se limitent à une étude pilote chez 47 patients traités par neuroleptique en mono ou polythérapie d'une durée ≥ 1 mois.<sup>22</sup> 34 participants (15 et 19 dans les groupes liraglutide et placebo) ont complété les 6 mois de suivi. À la fin de ce dernier, des différences moyennes d'IMC (-1,76 kg/m<sup>2</sup>, IC 95%: -3,31 à -0,20; p = 0,028) et de poids (-6,0 kg, IC 95%: -10,8 à -1,36; p = 0,15) ont été observées. Une amélioration de la symptomatologie psychiatrique, mesurée par le Brief Psychiatric Rating Scale, a été constatée tant dans le groupe liraglutide (-10,6; IC 95%: de -17,6 à -3,6) que le placebo (-4,3; IC 95%: -8,4 à -0,1) sans que la différence entre les deux bras ne soit statistiquement significative. Ces données complètent une revue de dossiers de 12 patients traités par antipsychotique et liraglutide 3 mg/j, montrant une perte pondérale de -4,3 kg (IC 95%: -6,6 à -2,0) après 16 semaines de traitement sans changement de la symptomatologie psychiatrique, évaluée au CGI-S.<sup>23</sup>

Ces résultats doivent être mis en perspective avec les autres stratégies pharmacologiques à disposition. Pour autant que cela soit cliniquement envisageable, la mesure pharmacologique la plus commune consiste à changer d'antipsychotique (AP) pour une molécule à moindre risque métabolique comme

décrit dans le **tableau 3**. Cette mesure, particulièrement importante chez les patients avec un premier épisode psychotique, a démontré son efficacité chez des patients traités avec une baisse de poids entre -2,9 et -7,8 kg suite à un changement d'AP notamment pour l'aripiprazole ou l'amisulpride.<sup>24,25</sup> Finalement, l'ajout d'un traitement pourrait être envisagé en ultime recours. Chez des patients traités essentiellement par clozapine ou olanzapine, les méta-analyses ont rapporté une perte pondérale moyenne entre -3,12 et -5,02 kg avec de la metformine et -3,76 kg avec du topiramate.<sup>26-28</sup> Une méta-analyse en réseau, permettant d'effectuer des comparaisons indirectes entre traitements, met en évidence une perte pondérale de -5,4 kg (IC 95%: -7,12 à -3,68) pour le topiramate, -3,01 kg (IC 95%: -4,22 à -1,83) pour la metformine et -3,23 kg (IC 95%: -5,47 à -0,96) pour les analogues du GLP-1.<sup>29</sup> L'efficacité sur la perte pondérale des analogues du GLP-1 semble donc être comparable au topiramate et à la metformine mais devrait être interprétée encore avec prudence en considérant qu'uniquement 4 essais randomisés et contrôlés (RCT) (1 avec le liraglutide et 3 avec l'exénatide) sont disponibles et inclus dans l'analyse, versus 16 RCT pour la metformine et 8 pour le topiramate.

### CONCLUSION

Cette revue de la littérature sur la place du liraglutide dans les troubles psychiques soulève son intérêt dans plusieurs domaines tels que la satiété et le système de récompense dans les TCA, la cognition dans les troubles de l'humeur ou la prise en charge des effets indésirables métaboliques de certains psychotropes.

**TABLEAU 3** Classification des antipsychotiques

Classification selon l'impact sur le poids et les autres paramètres métaboliques, basée sur les résultats méta-analytiques.<sup>34</sup> Les molécules présentes au premier rang (fond blanc) sont à risque plus faible en comparaison aux molécules en bas de liste (fond rouge). À noter que le nombre d'antipsychotiques présents pour chaque paramètre diffère selon les données disponibles.

Poids	Glucose	Cholestérol total	Triglycérides
Halopéridol	Lurasidone	Cariprazine	Brexipiprazole
Ziprasidone	Amisulpride	llopidone	Lurasidone
Aripiprazole	Asénapine	Ziprasidone	Cariprazine
Lurasidone	Sertindole	Sertindole	Sertindole
Cariprazine	Brexipiprazole	Lurasidone	Ziprasidone
Fluphénazine	Ziprasidone	Aripiprazole	Aripiprazole
Amisulpride	Rispéridone/Palipéridone	Brexipiprazole	Rispéridone/Palipéridone
Brexipiprazole	Quétiapine	Rispéridone/Palipéridone	Amisulpride
Flupenthixol	Aripiprazole	Halopéridol	Halopéridol
Asénapine	Halopéridol	Amisulpride	llopidone
Rispéridone/Palipéridone	Olanzapine	Quétiapine	Quétiapine
Quétiapine	Cariprazine	Olanzapine	Olanzapine
llopidone	llopidone	Clozapine	Zotépine
Sertindole	Zotépine		Clozapine
Zotépine	Clozapine		
Clozapine			
Olanzapine			

Malheureusement, nous relevons peu d'études évaluant l'effet de ce traitement à long terme. Les résultats suggèrent les avantages à court terme du liraglutide sur l'appétit et le comportement alimentaire qui contribuent à la perte de poids. Il n'existe actuellement aucune étude sur les effets du liraglutide dans la boulimie ou le BED, mais uniquement une étude pilote mentionnée dans cet article et concernant des patients présentant une hyperphagie boulimique subclinique. Des études plus approfondies avec le liraglutide dans les troubles alimentaires, notamment ceux caractérisés par des crises de boulimie, seraient utiles.

Les données publiées pour l'ajout du liraglutide (mais également de l'exénatide) pour la prise en charge des effets métaboliques indésirables des antipsychotiques incluent principalement des patients traités par olanzapine ou clozapine et souffrant d'une MCV ou dont l'IMC est  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, suggérant que cette option devrait être envisagée en dernier recours. En considérant les effets indésirables, le risque de mauvaise adhésion médicamenteuse et les contraintes d'administration à l'ajout du liraglutide (tout comme l'usage hors indication de la

metformine et du topiramate), cette option devrait être envisagée uniquement chez des patients dont le bénéfice thérapeutique de la clozapine/olanzapine exclut tout changement pour un autre neuroleptique et dont toutes les autres mesures (par exemple, hygiéno-diététique) se sont montrées inefficaces.

**Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

### IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les patients souffrant de troubles psychiques sont plus à risque de présenter des complications métaboliques, un diabète ou une obésité
- La présence d'une comorbidité psychiatrique doit inciter le clinicien à effectuer un dépistage des MCV
- Les mesures hygiéno-diététiques ainsi que la modification de certains facteurs de risque (notamment un changement de psychotrope) doivent être envisagées en première intention avant l'addition d'un traitement pharmacologique

1 Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, et al. Risk of Metabolic Syndrome and Its Components in People with Schizophrenia and Related Psychotic Disorders, Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Psychiatry* 2015;14:339-47.

2 Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, De Hert M. Effects of Antipsychotics, Antidepressants and Mood Stabilizers on Risk for Physical Diseases in People with Schizophrenia, Depression and Bipolar Disorder. *World Psychiatry* 2015;14:119-36.

3 \*Penninx BWJH, Lange SMM. Metabolic Syndrome in Psychiatric Patients: Overview, Mechanisms, and Implications. *Dialogues Clin Neurosci* 2018;20:63-73.

4 \*Camkurt MA, Lavagnino L, Zhang XY, Teixeira AL. Liraglutide for Psychiatric Disorders: Clinical Evidence and Challenges. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2018;36://hmbci.2018.36.issue-2/hmbci-2018-0031/hmbci-2018-0031.xml.

5 Restivo MR, McKinnon MC, Frey BN, et al. The Impact of Obesity on Neurophysiological Functioning in Adults with and without Major Depressive Disorder. *PLoS One* 2017;12:e0176898.

6 Skibicka KP. The Central GLP-1: Implications for Food and Drug Reward. *Front Neurosci* 2013;7:181.

7 Hayes MR, Schmidt HD. GLP-1 Influences Food and Drug Reward. *Curr Opin Behav Sci* 2016;9:66-70.

8 O'Neil PM, Aroda VR, Astrup A, et al. Neuropsychiatric Safety with Liraglutide 3.0 mg for Weight Management: Results from Randomized Controlled Phase 2 and 3a Trials. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:1529-36.

9 da Luz FQ, Hay P, Touyz S, Sainsbury A. Obesity with Comorbid Eating Disorders: Associated Health Risks and Treatment Approaches. *Nutrients* 2018;10:829.

10 Kessler RC, Berglund PA, Chiu WT, et al. The Prevalence and Correlates of Binge Eating Disorder in the World Health

Organization World Mental Health Surveys. *Biol Psychiatry* 2013;73:904-14.

11 McElroy SL, Mori N, Guerdjikova AI, Keck PE Jr. Would Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Have Efficacy in Binge Eating Disorder and Bulimia Nervosa? A Review of the Current Literature. *Med Hypotheses* 2018;111:90-3.

12 Robert SA, Rohana AG, Shah SA, et al. Improvement in Binge Eating in Non-Diabetic Obese Individuals after 3 Months of Treatment with Liraglutide – A Pilot Study. *Obes Res Clin Pract* 2015;9:301-4.

13 Eldredge KL, Stewart Agras W, Arnov B, et al. The Effects of Extending Cognitive-Behavioral Therapy for Binge Eating Disorder among Initial Treatment Nonresponders. *Int J Eat Disord* 1997;21:347-52.

14 Devlin MJ, Goldfein JA, Petkova E, Liu L, Walsh BT. Cognitive Behavioral Therapy and Fluoxetine for Binge Eating Disorder: Two-Year Follow-Up. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15:1702-9.

15 McElroy SL, Hudson JI, Capece JA, et al. Topiramate for the Treatment of Binge Eating Disorder Associated with Obesity: A Placebo-Controlled Study. *Biol Psychiatry* 2007;61:1039-48.

16 Tronieri JS, Wadden TA, Walsh O, et al. Effects of Liraglutide on Appetite, Food Preoccupation, and Food Liking: Results of a Randomized Controlled Trial. *Int J Obes (Lond)* 2020;44:353-61.

17 Mansur RB, Lee Y, Subramaniapillai M, Brietzke E, McIntyre RS. Cognitive Dysfunction and Metabolic Comorbidities in Mood Disorders: A Repurposing Opportunity for Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists? *Neuropharmacology* 2018;136:335-42.

18 Mansur RB, Ahmed J, Cha DS, et al. Liraglutide Promotes Improvements in Objective Measures of Cognitive Dysfunction in Individuals with Mood Disorders: A Pilot, Open-Label Study. *J Affect Disord* 2017;207:114-20.

19 Cuomo A, Bolognesi S, Goracci A, et al. Feasibility, Adherence and Efficacy of

Liraglutide Treatment in a Sample of Individuals with Mood Disorders and Obesity. *Front Psychiatry* 2018;9:784.

20 Larsen JR, Vedtofte L, Jakobsen MSL, et al. Effect of Liraglutide Treatment on Prediabetes and Overweight or Obesity in Clozapine- or Olanzapine-Treated Patients with Schizophrenia Spectrum Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2017;74:719-28.

21 Svensson CK, Larsen JR, Vedtofte L, et al. One-Year Follow-Up on Liraglutide Treatment for Prediabetes and Overweight/Obesity in Clozapine- or Olanzapine-Treated Patients. *Acta Psychiatr Scand* 2019;139:26-36.

22 Whicher CA, Price HC, Phiri P, et al. The Use of Liraglutide 3.0 mg Daily in the Management of Overweight and Obesity in People with Schizophrenia, Schizoaffective Disorder and First Episode Psychosis: Results of a Pilot Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Obes Metab* 2021;23:1262-71.

23 Lee SE, Lee NY, Kim SH, Kim KA, Kim YS. Effect of Liraglutide 3.0mg Treatment on Weight Reduction in Obese Antipsychotic-Treated Patients. *Psychiatry Res* 2021;299:113830.

24 Stroup TS, McEvoy JP, Ring KD, et al. A Randomized Trial Examining the Effectiveness of Switching from Olanzapine, Quetiapine, or Risperidone to Aripiprazole to Reduce Metabolic Risk: Comparison of Antipsychotics for Metabolic Problems (CAMP). *Am J Psychiatry* 2011;168:947-56.

25 Lin CC, Bai YM, Wang YC, et al. Improved Body Weight and Metabolic Outcomes in Overweight or Obese Psychiatric Patients Switched to Amisulpride from Other Atypical Antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:529-36.

26 Siskind DJ, Leung J, Russell AW, Wysoczanski D, Kisely S. Metformin for Clozapine Associated Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11:e0156208.

27 Prahraj SK, Jana AK, Goyal N,

Sinha VK. Metformin for Olanzapine-Induced Weight Gain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:377-82.

28 Goh KK, Chen CH, Lu ML. Topiramate Mitigates Weight Gain in Antipsychotic-Treated Patients with Schizophrenia: Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2019;23:14-32.

29 \*\*Wang Y, Wang D, Cheng J, et al. Efficacy and Tolerability of Pharmacological Interventions on Metabolic Disturbance Induced by Atypical Antipsychotics in Adults: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Psychopharmacol* 2021;35:1111-9.

30 Huang PL. A Comprehensive Definition for Metabolic Syndrome. *Dis Model Mech* 2009;2:231-7.

31 Dubath C, Delacréz A, Glatard A, et al. Evaluation of Cardiometabolic Risk in a Large Psychiatric Cohort and Comparison with a Population-Based Sample in Switzerland. *J Clin Psychiatry* 2020;81:19m12796.

32 Bichsel N, Conus P. La stigmatisation : un problème fréquent aux conséquences multiples. *Rev Med Suisse* 2017;13:478-81.

33 Dubath C, Gholam-Rezaee M, Sjaarda J, et al. Socio-Economic Position as a Moderator of Cardiometabolic Outcomes in Patients Receiving Psychotropic Treatment Associated with Weight Gain: Results from a Prospective 12-Month Inception Cohort Study and a Large Population-Based Cohort. *Transl Psychiatry* 2021;11:360.

34 \*\*Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, et al. Comparative Effects of 18 Antipsychotics on Metabolic Function in Patients with Schizophrenia, Predictors of Metabolic Dysregulation, and Association with Psychopathology: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Lancet Psychiatry* 2020;7:64-77.

\* à lire

\*\* à lire absolument