



Outil d'aide à l'analyse pharmaceutique portant sur les principaux antipsychotiques

CONTEXTE

Les antipsychotiques, médicaments au profil pharmacodynamique complexe, sont parmi les psychotropes, les plus fréquemment impliqués dans la iatrogénie. Le but de ce travail est de constituer un document synthétique récapitulant les principales caractéristiques de 8 antipsychotiques fréquemment utilisés: Amisulpride (AMI), Halopéridol (HAL), Loxapine (LOX), Aripiprazole (ARI), Clozapine (CLZ), Olanzapine (OLA), Quétiapine (QUE) et Risperidone (RIS).

MATERIEL ET METHODE

Les données ont été obtenues à partir d'une importante revue de la littérature et organisées sous forme de tableau. En plus des résumés des caractéristiques du produit (RCP), **33 références** ont été prises en compte (articles scientifiques ou consensus d'experts).

RESULTATS

Pour chaque antipsychotique étudié, les données suivantes ont été analysées :

- ❖ l'analyse **pharmaco-chimique** (formule développée et famille chimique);
- ❖ les principaux **effets indésirables relatifs**: akathisie, syndrome parkinsonien, dyskinésie tardive, convulsions, sédation, prise de poids, hyperglycémie, dyslipidémie, hyperprolactinémie, constipation, hypotension, allongement du QT, syndrome malin des neuroleptiques, agranulocytose, effets anticholinergique, hépatotoxicité. (analyse qualitative de 9 références et des RCP);
- ❖ les formes **galéniques** disponibles et les modalités particulières d'administration (à partir d'une référence et des RCP);
- ❖ les principales **indications AMM et hors-AMM** avec les posologies courantes utilisées chez l'adulte et la personne âgée (à partir d'une référence et des RCP);
- ❖ les caractéristiques **pharmacocinétiques** principales: demi-vie ($T_{1/2}$), T_{max} , biodisponibilité, fixation aux protéines plasmatiques, métabolites actifs, métabolisation par les cytochromes (CYP) ainsi que les **adaptations posologiques** chez l'insuffisant rénal (à partir de 6 références et des RCP);
- ❖ les caractéristiques pharmacodynamiques dont l'**affinité pour les principaux récepteurs**: Dopaminergiques (D1, D2, D3, D4), Histaminergiques (H1, H2), Sérotoninergiques (5HT1A, 5HT1B, 5HT2A, 5HT2B, 5HT2C, 5HT6, 5HT7), Muscariniques (M1, M2, M3), Adrénergiques ($\alpha1$, $\alpha2$) ainsi que l'affinité pour les canaux potassiques cardiaques hERG, le blocage de ce canal étant la principale cause de torsade de pointe. (à partir d'une analyse de 20 références).

		LOX			QUE			RIS	OLA	
Voie administration		Orale, intramusculaire	$T_{1/2}$		7 h	Dopaminergiques		D1	+	++
			Biodisponibilité		70%			D2	+++	++
Dosages existant	Comprimés (cp)	25 / 50 / 100 mg	Métabolites actifs		Norquetiapine ($T_{1/2}=12$ h)			D3	++/+++	++
	Solution buvable	25 mg/mL	Métabolisé par CYP		2D6 / 3A4-5			D4	++/+++	++
	Solution injectable	50 mg/2mL	Inhibiteur des CYP		1A2 /2C9 / 2C19 / 2D6 / 3A4-5 / Pgp	Sérotoninergiques		5HT1A	+	+
Modalités de prise		1 à plusieurs prises par jour cp non pilable						5HT1B	++	+
								5HT2A	++++	+++
								5HT2C	++	+++
						Adrénergiques		$\alpha1$	+++	++
								$\alpha2$	+++	+
						Muscariniques		M1	0	+++
								M3	0	++
						Histaminergiques		H1	+++	+++

Extrait 1 : Galénique et modalité de prises

Extrait 2 : Pharmacocinétique

		HAL	AMI	OLA	CLO	RIS	ARI
Extrait 3 : Effets indésirables relatifs							
Syndrome parkinsonien		+++	++	+	-	++	+/+ +
Prise de poids		+	+	+++	+++	++	-
Effets anticholinergique		+	-	++	+++	+	+
Allongement du QT		++	++	+	+	+ / ++	-
Hyperprolactinémie		++	+++	+	-	+++	-+

- très rare
+ rare
++ peu fréquent
+++ fréquent

Extrait 4 : Affinité pour les récepteurs

0 $ki (nM) > 1000$
+ $100 < ki (nM) < 1000$
++ $10 < ki (nM) < 100$
+++ $1 < ki (nM) < 10$
++++ $ki (nM) < 1$

CONCLUSION

Les publications sur les antipsychotiques sont nombreuses et souvent discordantes voire contradictoires. Le croisement de nombreuses sources a permis d'obtenir un aperçu global et plus fiable des caractéristiques étudiées. Cependant les résultats ne sont parfois qu'un aperçu qualitatif des données retrouvées, notamment à cause de l'hétérogénéité des sources. Ce tableau constitue un outil pédagogique sur les antipsychotiques destiné aux pharmaciens et visant à améliorer la prise en charge thérapeutique psychiatrique en rationalisant leur usage et en sécurisant leur dispensation.