

HALOPERIDOL (HALDOL[®]) VIDAL 2009

Formes pharmaceutiques disponibles : Comprimés 1 mg et 5 mg, solution buvable mg/mL, injectable 5mg/mL (IV ou IM), forme d'action prolongée (Haldol decanoas). Halopéridol est basique, très liposoluble.

Indications thérapeutiques : Etats psychotiques aigus, états psychotiques chroniques (médicament anti-psychotique, classe des butyrophénones).

Effets indésirables : Halopéridol agit sur les récepteurs de la dopamine du cerveau et il peut entraîner des forts effets secondaires extrapyramidaux. Certains effets sont graves (à risque vital) : syndrome malin des neuroleptiques.

Paramètres pharmacocinétiques :

Absorption : T_{max} (2 à 6 h), biodisponibilité (# 60%).

Distribution : 90% liés aux protéines plasmatiques, volume de distribution important (# 8 L/kg). Halopéridol passe dans le placenta et le lait maternel, et franchit facilement la barrière hémato-encéphalique.

Biotransformation : fortement métabolisé au niveau du foie, le métabolisme est cytochrome dépendant impliquant notamment le CYP2D6. Métabolites formés sont pharmacologiquement inactifs.

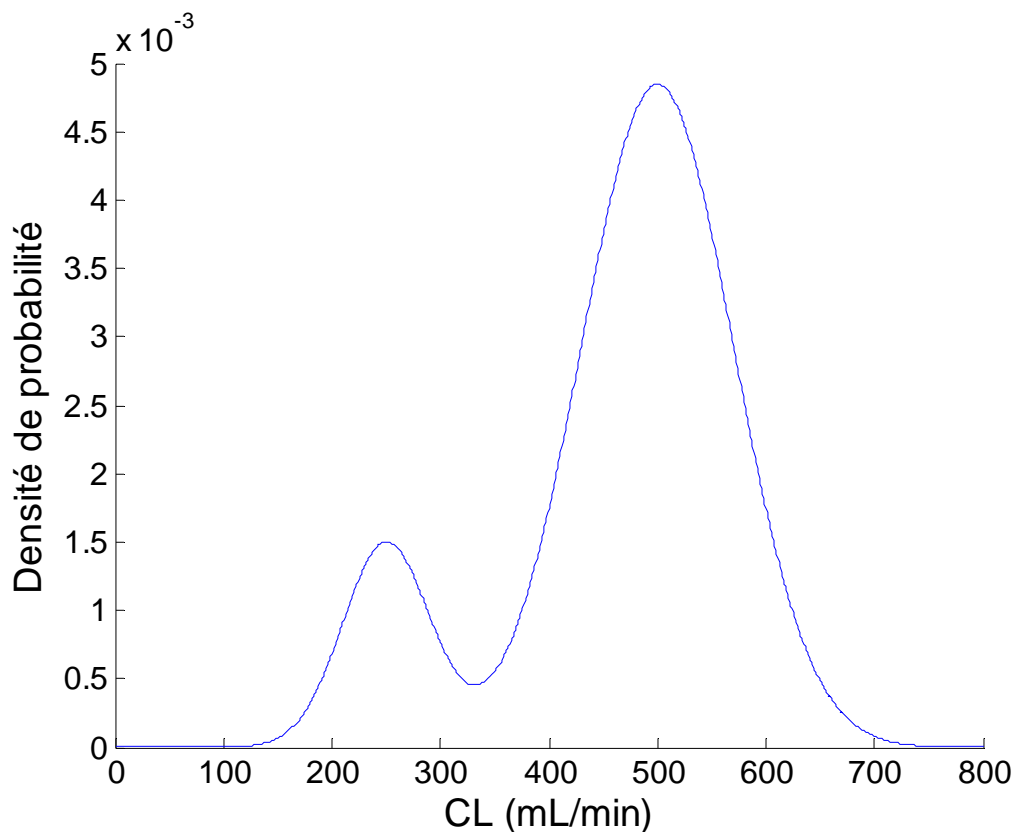
Élimination : biliaire (60%) et urinaire (40%), existence d'un cycle entérohépatique, # 1% de la dose administrée est éliminée dans les urines sous forme inchangée, T_{1/2} # 24 h. La clairance totale connaît une grande variabilité interindividuelle entraînant des taux plasmatiques très variables : clairance moyenne 550mL/min.

Pharmacodynamie :

Existence d'une relation entre les concentrations plasmatiques et l'effet thérapeutique, et entre les concentrations plasmatiques et les effets secondaires surtout du type extrapyramidal. Proportionnalité des concentrations entre le plasma et le liquide céphalorachidien.

Fourchette thérapeutique 4 à 25 ng/mL (concentration moyenne cible 10 ng/mL).

Posologie : 1 à 20 mg/j en 1 à 2 prises, posologie maximale 40 mg/j



QUESTIONS

1. Ce médicament sera prescrit chez un patient âgé de 70 ans. Quelles sont les précautions ? Votre commentaire en quelques mots.
2. Pour un cas général, faut-il adapter la posologie et pourquoi ?
3. Confirmer la posologie pour un individu à CL moyenne.
4. Dans quel sens attendrait-on les variations de CL pour une personne âgée et pour une personne insuffisant hépatique ? Risque-t-on des toxicités ou de l'inefficacité ?
5. Dans combien de temps atteindrait-on l'état stationnaire ?
6. Attendrait-on des fortes fluctuations entre concentrations minimales et maximales dans la journée ? Comment pourrait-on les réduire ?
7. Après administration, le patient présente très rapidement des signes de neurotoxicité de type parkinsoniens. Quelles hypothèses pharmacocinétiques pouvez-vous formuler pour expliciter ces effets secondaires ?
8. Après interrogatoire du patient, aucun médicament co-administré n'interfère avec le métabolisme hépatique. Cela suffit-il à exclure une interaction médicamenteuse ?
9. L'équipe soignante administre du Nodex (dextrométhorphan) et effectue une recherche d'indice de métabolisation dextrométhorphan / OH - dextrométhorphan urinaire. Quelle hypothèse est testée par l'équipe soignante ? L'indice de métabolisation mesuré permet d'identifier ce patient comme « métaboliseur lent ». Un abaque donne la répartition des clairances dans les populations déficientes et normales (Figure). Quelle est la valeur la plus probable de la clairance de l'halopéridol chez ce patient ?
10. Quelle posologie faut-il lui prescrire ?

COMMENTAIRES/REPONSES :

1. Formes pharmaceutiques : forme liquide mieux adaptée (forme solide : délitement et dissolution lents et incomplets, limiter la résorption)

Liaisons aux protéines plasmatiques élevés (90 %) : forme libre augmentée chez les Personnes Agées, Insuffisants Hépatiques, Insuffisants Rénaux.

Élimination biliaire et rénale : bilans hépatique et rénal souhaitables. Accumulation possible car halopéridol très liposoluble et la masse lipidique augmente chez les personnes âgées. Adapter la posologie.

2. Adapter la posologie en présence d'une fenêtre thérapeutique étroite et d'une grande variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques.

3. Pour atteindre $C_{ave}=10\text{ng/mL}$, il faut Rythme = $CL \cdot C_{ave} = 550\text{mL/min} \cdot 10\text{ng/mL} = 5.5\mu\text{g/min} = 5.5 \cdot 60 \cdot 24\mu\text{g/j} = 7.92\text{mg/j} \# 8\text{mg/j}$

4. Pour une personne âgée les fonctions rénales et hépatiques sont atténuées, la clairance diminue et les taux circulants suite à une posologie moyenne risquent d'être très élevés. Ils entraîneront ainsi des forts effets secondaires.

5. L'état stationnaire est atteint après $5 \cdot t_{1/2}$, soit au bout d'une semaine.

6. À cause de la forte liaison aux protéines, on s'atteint à une pharmacocinétique décrite par 2 compartiments. Cette configuration est associée à des grandes fluctuations entre les concentrations minimales et maximales. Pour les réduire, il faut fractionner la dose journalière en plusieurs prises (2 ou 3).

7. La soudaineté des effets secondaires exclue une toxicité cumulative. Une intolérance à l'Haldol relève de la sphère pharmacologique et non PK. Les hypothèses strictement PK sont : possibilité d'interaction médicamenteuse conduisant à un surdosage (augmentation de la biodisponibilité, déplacement de la fraction libre, diminution de l'élimination biliaire ou rénale). Le profil de distribution (passage de la BHE et de la barrière fœtoplacentaire) suggère un transport actif (ex : P-gp ?) qui

peut également faire l'objet d'interactions (ex : induction de la P-gp).

8. L'absence d'interaction sur l'étape M (« Métabolisation ») n'exclue pas un risque sur les autres processus (A/D/E). La recherche d'interacteurs potentiels doit s'intéresser à l'ensemble des processus – en cas d'induction d'un transporteur, remonter aux co-médications antérieures (7-15 jours avant).

9. Le test au Nodex est un phénotypage – l'équipe administre un traceur afin d'établir la fonctionnalité du Cyp2D6. L'hypothèse retenue est donc celle d'un polymorphisme génétique. L'étude du ratio de métabolisation indique effectivement une faible capacité de métabolisation sur ce cytochrome. Par rapport aux distributions des clairances au sein de la population, ce patient appartient donc vraisemblablement à la sous-population « métaboliseur déficient » avec une CL centrée autour de 220-250 ml/min.

10. Une réduction posologique doit être conduite en accord avec la CL spécifique de ce patient, soit 4 mg/j (voir question n°3).