

### Objectifs

- Savoir énoncer les particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments chez la personne âgée
- Etre capable d'en déduire les conséquences sur le maniement des médicaments.
- Comprendre l'intérêt de la formule de Cockroft et savoir l'appliquer.

Pour atteindre les objectifs, **il est nécessaire de connaître, comprendre et maîtriser les mots clés suivants** : (mots clés soulignés dans le texte)

- adaptation de la posologie
- effets indésirables
- formule de Cockroft

### Plan

---

#### Introduction

#### 1. Modifications pharmacocinétiques

- 1.1. Résorption
- 1.2. Distribution
- 1.3. Métabolisme
- 1.4. Elimination

#### 2. Modifications pharmacodynamiques

#### 3. Maniement du médicament chez la personne âgée

---

## Introduction

---

Les effets indésirables chez la personne âgée sont plus fréquents. La fréquence des hospitalisations ayant comme raison principale un effet indésirable médicamenteux est d'environ 5% pour une population adulte de moins de 65 ans. Cette fréquence passe à 10 % après 65 ans et à 24% à 80 ans.

Les causes de cette augmentation de fréquence sont multiples. Elles peuvent être liées à des modifications pharmacologiques (pharmacocinétiques et pharmacodynamiques) dues à l'âge. Elles peuvent également résulter d'automédications, d'une observance incorrecte, d'une polymédication en réponse à une polypathologie, d'erreur ou de négligence de posologie, d'une évaluation incorrecte du rapport bénéfice/risque. La prescription du médicament doit être particulièrement soigneuse et claire en tenant compte des éventuels handicaps moteurs, visuels ou psychiques.

## 1. Modifications pharmacocinétiques

---

Les modifications de la pharmacocinétique apparaissent à tous les niveaux : résorption, distribution, métabolisme et élimination.

### 1.1. Résorption

---

L'évacuation gastrique est ralentie et le pH augmente en raison d'une anachlorydrie fréquente. La motilité intestinale est réduite et le débit sanguin splanchnique est diminué.

Cet ensemble mène à une résorption plus lente et un Tmax un peu retardé.

### 1.2. Distribution

---

La répartition des compartiments de l'organisme est modifiée en fonction d'une augmentation des graisses associée à une diminution de l'eau intracellulaire et de la masse musculaire.

Distribution des principaux compartiments de l'organisme en fonction de l'âge

|  | 15 ans |                         | 75 ans |
|--|--------|-------------------------|--------|
|  | 15%    | GRAISSE                 | 30%    |
|  | 17%    | TISSUS                  | 12%    |
|  | 6%     | OS                      | 5%     |
|  | 42%    | LIQUIDE INTRACELLULAIRE | 33%    |
|  | 20%    | LIQUIDE EXTRACELLULAIRE | 20%    |

La concentration en protéines plasmatiques baisse. Ceci est susceptible d'augmenter la fraction libre d'un médicament qui se fixe aux protéines plasmatiques.

### 1.3. Métabolisme

---

La fonction hépatique et la fonction rénale diminuent avec l'âge. Ceci peut être illustré par la baisse du poids du foie qui, de 2,2 kg à 20 ans, passe à 1,2 kg à 80 ans.

Ainsi la demi-vie de l'antipyrine, métabolisée par le foie, augmente proportionnellement avec la diminution de la teneur en cytochrome P450 responsable de son métabolisme mais aussi avec la diminution du débit sanguin hépatique d'où une baisse de l'extraction lors du 1<sup>er</sup> passage hépatique.

En pratique, la conséquence principale de la diminution de la fonction hépatique est une augmentation de la biodisponibilité et de la demi-vie d'élimination des médicaments.

| Médicaments   | T ½ (heures) |               |
|---------------|--------------|---------------|
|               | Adulte jeune | Personne âgée |
| Diazépam      | 20           | 80            |
| Digoxine      | 30           | 75            |
| Indométhacine | 1,5          | 3             |
| Paracétamol   | 2            | 4             |

### 1.4. Elimination

---

C'est essentiellement par la réduction de la fonction rénale (filtration glomérulaire et fonction tubulaire) que l'élimination est modifiée chez la personne âgée.

La concentration plasmatique de créatinine varie chez le sujet normal entre 55 et 100 µmol/l en fonction de la masse musculaire, donc de l'âge, du sexe, de la taille et du poids. Elle ne peut donc pas être utilisée pour affirmer l'existence d'une baisse de la fonction rénale ou l'existence d'une insuffisance rénale.

Il est indispensable de déterminer la clairance de la créatinine rapportée à la surface corporelle. Elle peut être évaluée simplement par des formules validées à partir de la concentration plasmatique de la créatinine en tenant compte du poids, de l'âge et du sexe.

Chez l'adulte, la formule de Cockcroft est la plus utilisée. :

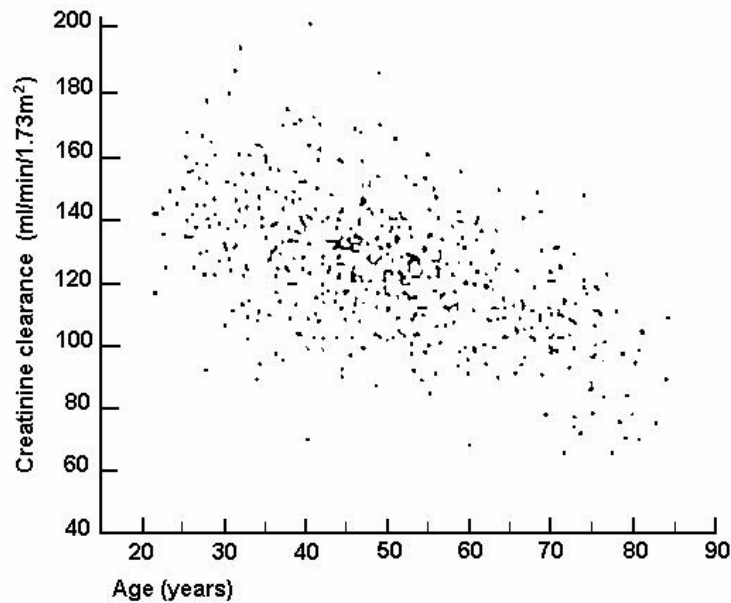
Homme adulte, pour une créatininémie exprimée en µmol/l :

$$Cl \text{ créat (ml/min)} = \frac{(140 - \text{âge en années}) \times \text{poids (kg)}}{0,814 \times \text{créatininémie.}(\mu\text{mol/l})}$$

*Femme adulte :*

Multiplier ce résultat par 0,85

La figure ci-dessous illustre la diminution de la clairance au cours de la vie :



Cette diminution peut nécessiter une adaptation de la posologie selon les mêmes principes que ceux appliqués lors d'une insuffisance rénale (voir chapitre 10).

## 2. Modifications pharmacodynamiques

Il est connu que le nombre de récepteurs varie avec l'âge et que leur régulation est modifiée mais les conséquences pratiques d'une telle variation restent mal connues. On attribue la sensibilité particulière des personnes âgées à des substances comme les antimétabolites ou des médicaments bloquants du système nerveux central par la diminution des capacités de compensation physiologique et de réparation des gènes.

Chez la personne âgée, la variabilité pharmacodynamique, est liée à :

- Une altération de certains organes et/ou des systèmes de régulation de l'homéostasie :

Par exemple :

- La sensibilité des barorécepteurs est diminuée avec l'âge, la personne âgée est plus sujette aux hypotensions orthostatiques lors de la prise de traitements anti-hypertenseurs, de neuroleptiques.
- Les mécanismes régulant la température corporelle sont altérés, le risque d'hypothermie et /ou d'hyperthermie avec certains médicaments tels que les neuroleptiques est majoré.
- La sécrétion gastrique et la vitesse de vidange gastrique sont diminuées, le risque de toxicité gastrique est plus élevé avec les AINS notamment.
- La fonction rénale étant diminuée avec l'âge, la personne âgée est plus exposée à la survenue d'une insuffisance rénale avec les AINS (inhibition des prostaglandines rénales vasodilatatrices).
- La régulation de la glycémie est altérée : attention à la survenue d'hypoglycémie avec l'insuline, les sulfamides hypoglycémifiants, les  $\beta$  bloquants.
- Les anti-cholinergiques sont déconseillés chez la personne de plus de 70 ans en raison de la gravité des effets indésirables (risque élevé d'occlusion intestinale, tachycardie....) liés à une altération de l'innervation parasymphatique.

- Les effets dépresseurs centraux des benzodiazépines sont augmentés chez la personne âgée en raison d'une augmentation de la sensibilité du SNC. Par ailleurs, les concentrations peuvent être augmentées en raison d'une modification de la pharmacocinétique.
  - Les personnes âgées sont plus sensibles à la warfarine sans qu'il y ait de modification de sa pharmacocinétique.
- Une altération des récepteurs et/ou des voies de signalisation :
    - La réponse aux agonistes  $\beta$  adrénergiques et aux  $\beta$  bloquants est diminuée chez la personne âgée. Cette diminution n'est pas liée à une diminution de la densité en récepteurs sur les organes cibles mais à une altération des voies de signalisation : la concentration d'AMPc est diminuée.
    - Le risque de survenue de syndrome pseudo-parkinsonien est augmenté lors de la prise de neuroleptiques en raison de la diminution du nombre de récepteurs dopaminergiques et des concentrations de dopamine dans le cerveau.
    - Les personnes âgées sont plus sensibles aux effets des analgésiques morphiniques. Indépendamment de l'altération de la pharmacocinétique des morphiniques, deux hypothèses sont émises : une diminution des concentrations d'agonistes endogènes aux récepteurs opioïdes qui augmenterait la sensibilité des récepteurs, ou une altération des mouvements de  $Ca^{++}$  impliqué dans la réponse cellulaire.

### 3. Maniement des médicaments chez la personne âgée

---

Avant de commencer un traitement chez la personne âgée, il est nécessaire de poser certaines questions :

- Le médicament est-il vraiment nécessaire ?
- Le bénéfice thérapeutique est-il certain ?
- La posologie est-elle adaptée ? (le dictionnaire Vidal ne donne pas toujours les posologies pour la personne âgée). Des conseils de modification de posologie ont été proposés : réduction à 1/4 de la dose à 80 ans, réduction à 1/8<sup>e</sup> de la dose à 90 ans.
- La présentation est-elle appropriée ?
- Y-a-t-il un risque d'effet indésirable ?
- Dispose-t-on d'une information sur l'ensemble des médicaments pris par le patient ?

Ne pas oublier quelques règles simples :

- Les spécialités pharmaceutiques apportant des associations toutes faites, à doses fixes de médicaments, ne sont pas forcément adaptées ;
- S'assurer de l'observance du patient ;
- Savoir arrêter un médicament dont l'utilité n'est pas évidente.

#### Pour en savoir plus

- M. Biour et coll. Médicaments et patients âgés. In : Pharmacologie clinique - Bases de la thérapeutique. Ed. Giroud 2<sup>e</sup> édition, Expansion Scientifique Française, Paris 1988