

Médicaments et sujets âgés

Responsable de l'enseignement:
Dr Le Guen Julien
Service de Gériatrie HEGP
julien.leguen@egp.aphp.fr
www.hegp-geriatrie.fr

Objectif pédagogique principal

Apprendre à ne pas tuer les vieux....

(Qui peut le plus peut le moins)

Objectifs pédagogiques

- ◆ Connaître les particularités pharmacologiques induites par l'âge et les principales pathologies des sujets âgés
- ◆ Connaître l'état des lieux de la thérapeutique basée sur les preuves après 80 ans
- ◆ Connaître les consommations médicamenteuses de Français âgés
- ◆ Connaître l'épidémiologie des accidents iatrogènes, leurs causes et leur prévention dans le grand âge
- ◆ Savoir appliquer ces règles aux grandes classes pharmacologiques (notamment anticoagulants, bêtabloquants, IEC, chimiothérapie, neuroleptique, anticholinestérasique)

Objectifs pédagogiques (2)

- ◆ Apprendre à choisir les traitements
- ◆ Apprendre à avoir un regard critique sur l'information sur le médicament
- ◆ Apprendre à être pro-actif dans sa manière de prescrire
- ◆ Connaître des règles de pratique clinique dans les grandes classes de pathologies présentées par les patients

Particularités pharmacologiques des sujets âgés

Dr Le Guen Julien

ECN

- ◆ Expliquer les concepts de vieillissement pathologique, de poly-pathologie et de vulnérabilité en gériatrie.
- ◆ Décrire les particularités sémiologiques, physiques et psychiques de la personne âgée malade.
- ◆ Définir le raisonnement thérapeutique en gériatrie et citer les principales règles générales de prescription chez le sujet âgé.

Précautions : approche pragmatique

- ◆ Difficulté de connaître le normal
- ◆ Fréquence des pathologies chroniques, qui influence toutes mesures en moyenne dans le grand âge
- ◆ On a plus souvent affaire avec la personne «en état de santé moyen» qu'avec la personne ayant seulement les conséquences du vieillissement

Quelques rappels

- ◆ Pharmacocinétique:
 - ◆ « modifications de la relation entre la dose administrée et la concentration plasmatique ou tissulaire »
 - ◆ 4 étapes : resorption, distribution, métabolisme, excrétion
- ◆ Pharmacodynamie :
 - ◆ « modifications de la relation entre la concentration du produit et son effet au niveau tissulaire »

Vieillessement: Particularités de pharmacocinétique

Résorption

- ◆ Estomac : diminution de l'acidité liée à l'atrophie gastrique, diminution de la vitesse de vidange gastrique → retard à la résorption
- ◆ Intestin : diminution de la résorption liée à l'atrophie villositaire, diminution de la force de contraction des muscles lisses
- ◆ Muscle : diminution de la résorption en IM liée à la diminution de la masse musculaire et/ou l'immobilité
- ◆ Sous-cutanée et trans-cutanée : pauvreté de la vascularisation sous-cutanée

Vieillessement: Particularités de pharmacocinétique

Distribution

- ◆ Diminution de la masse musculaire, de l'eau corporelle totale, augmentation relative des tissus adipeux → modification du volume de distribution
 - ◆ Ex Benzodiazépines
- ◆ Diminution de l'albuminémie → augmentation de la fraction libre → augmentation ou diminution des formes actives → risque de surdosage+++ / moindre efficacité
 - ◆ Ex AVK

Viellissement: Particularités de pharmacocinétique

Métabolisme hépatique

◆ Métabolisme

- ◆ Pas d'altération histologique liée à l'âge
- ◆ Pas de modification des transaminases ou de Ph Alc

MAIS

- ◆ diminution du débit sanguin hépatique de près de 50 % dans le grand âge
- ◆ diminution du poids et de la taille du foie

➤ diminution des fonctions hépatocytaires quantitativement plus que qualitativement

Rappels de physiologie rénale

- ◆ Clairance: volume de plasma totalement épuré d'une substance par minute
- ◆ Choix d'une substance éliminée uniquement par filtration glomérulaire: inuline, créatinine, autres marqueurs...
- ◆ ETUDE de L'INULINE
 - ◆ A DFG constant, la filtration et donc l'élimination de l'inuline augmente avec sa concentration.
 - ◆ Pas de sécrétion rénale
 - ◆ Filtration Indépendante du débit urinaire

Rappels de physiologie rénale

- ◆ $Cl_{\text{inuline}} = 127\text{-}130 \text{ ml/mn}/1,73 \text{ m}^2$ chez l'homme (72 à 176)
- ◆ $Cl_{\text{inuline}} = 118\text{-}120 \text{ ml/mn}/1,73 \text{ m}^2$ chez la femme (81 à 137)
- ◆ Variations liées à :
 - ◆ Erreur expérimentale (14 %) (recueil des urines)
 - ◆ Variations physiologiques du DFG
 - ◆ Effort, grossesse, stress
 - ◆ Variations diurnes (25 à 30 %)
 - ◆ Régime alimentaire

Rappels de physiologie rénale

- ◆ La créatinine est issue de la conversion de la créatine produite par le rein, le pancréas et le foie et utilisée par le muscle
- ◆ La production endogène est supposée stable mais:
 - ◆ Varie avec la masse musculaire (diminue avec l'âge)
 - ◆ Varie avec l'alimentation
(cuisson de la viande créatine \Rightarrow créatinine)
- ◆ On peut observer une variation de 2 à 34 % chez un individu

Rappels de physiologie rénale

- ◆ La sécrétion tubulaire de créatinine est faible (1 à 5%) mais augmente avec la concentration plasmatique et l'insuffisance rénale
- ◆ L'élimination extra-rénale augmente avec l'insuffisance rénale (16 à 66 %)

- La créatininémie n'est pas adéquate pour estimer la filtration glomérulaire chez le sujet âgé
- Corrélation aléatoire entre la créatinine pl et Clcréat

Rappels de physiologie rénale

- ◆ Estimation par la formule de Gault et Cockroft

- ◆ $Cl\text{ créat} = (140 - \text{âge}) \times \text{poids} / \text{créat}$

- ◆ x 1,23 chez l'homme (+25%)
- ◆ x 1,06 chez la femme (*1)

- ◆ Limites

- ◆ Formule établie d'après une population plus jeune masculine et pour des méthodes de dosage différentes des automates actuels
- ◆ Sous-estime la valeur de la clairance chez le sujet âgé

Rappels de physiologie rénale

- ◆ Formule concurrente, surtout pour les petits poids, et les clairances basses : la formule MDRD (mais discutable dans le très grand âge)
- ◆ Non calculable de tête mais **MDRD calculator** sur Google (mots clefs: MDRD)
- ◆ Besoin:
 - ◆ Créatinine plasmatique
 - ◆ Age
 - ◆ Sexe
 - ◆ Couleur de peau
 - ◆ albumine

Exemples de variations du DFG estimé

- ◆ Femme 82 ans, 55 kg, créatinine à 100 $\mu\text{mol/l}$, urée 5
 - Clairance créatinine (CG) 32 ml/min
 - Clairance créatinine (MDRD) 49 ml/min/1.73m²
 - Clairance créatinine (MDRD alb)
 - alb 40: 52.4 ml/min/1.73m²
 - alb 25: 45.1 ml/min/1.73m²
- ◆ Homme 85 ans, 70 kg, créatinine à 145 $\mu\text{mol/l}$, urée 7
 - Clairance créatinine (CG) 35 ml/min
 - Clairance créatinine (MDRD) 43 ml/min/1.73m²
 - Clairance créatinine (MDRD alb)
 - alb 40: 44.5 ml/min/1.73m²
 - alb 25: 38.3 ml/min/1.73m²
- ◆ 35 ml/min en moyenne dans les services de court séjour gériatrique (moyenne âge 84 ans) en France (CG)

Viellissement néphrologique: conséquences

- ◆ Baisse du débit sanguin rénal (10 % par dix ans après 40 ans)
- ◆ Baisse de la filtration glomérulaire (« Baltimore Longitudinal Study of Aging »)
 - ◆ 0,7 ml/min/1,73 m² par an après 40 ans
 - ◆ Mais pas de diminution dans 1/3 des cas
- ◆ **Donc diminution de la Clearance des substances à élimination rénale**

Viellissement néphrologique: conséquences

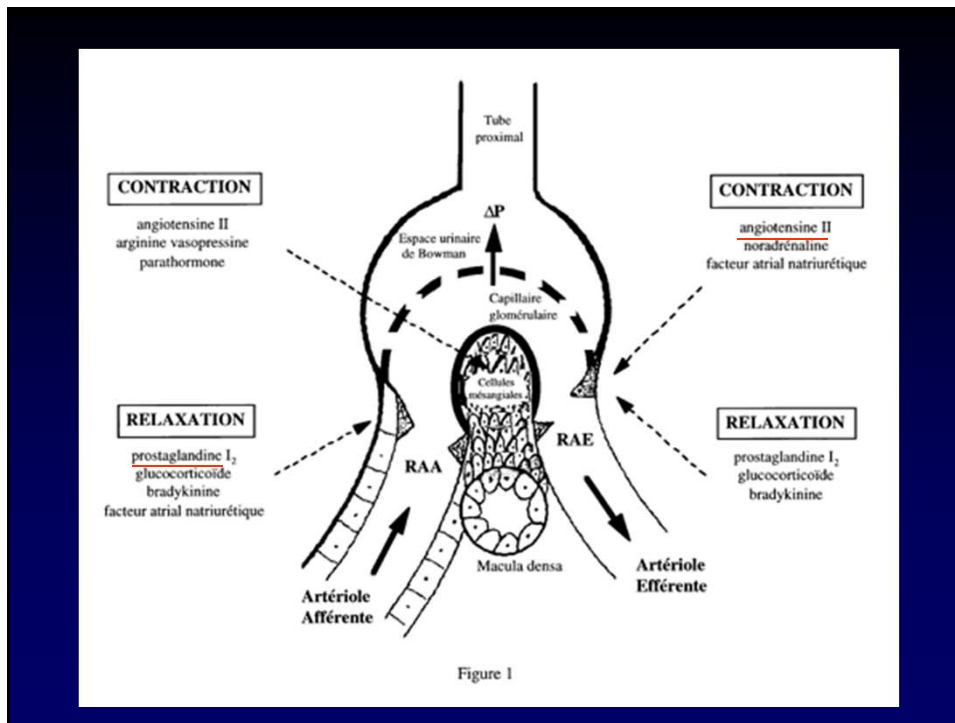
Réduction néphronique (insuffisance cardiaque congestive, insuffisance rénale chronique, cirrhose hépatique avec ascite, déplétion volémique, traitement diurétique)

Mécanisme physiologique de protection: hyperfiltration des néphrons indemnes: VD art afférente(PG) et VC art éfférente (AT II)

➤ Pression intracapillaire des néphrons indemnes

➔ Progression de la glomérulosclérose

- Diminution supplémentaire du nombre de néphrons
- Sensibilité du rein aux médicaments AINS (bloque la synthèse des PG) et parfois aux IEC (si facteurs associés rendant la perfusion rénale totalement dépendante de la VC post-glomérulaire)



Viellissement néphrologique: conséquences

- ◆ Fonctions tubulaires
 - ◆ Contrôle du métabolisme du sel
 - ◆ Tolérance médiocre du régime désodé strict
risques d'hyponatrémie +- chronique
 - ◆ Au contraire retard à l'élévation de la natriurèse en cas de charge sodée avec risques d'OAP
 - ◆ Contrôle du métabolisme de l'eau
 - ◆ Diminution du pouvoir de concentration des urines de mécanismes multiples avec risques de déshydratation
 - ◆ Diminution également du pouvoir de dilution (réduction néphronique) avec risque théorique d'intoxication à l'eau

Viellissement néphrologique: conséquences

- ◆ **IRC « commune »**
 - ◆ créatinine < 150 µmol/l
 - ◆ Absence d'hématurie et de protéinurie, d'hypercalcémie ou de gammopathie
 - ◆ Absence d'HTA
 - ◆ Absence de signe extra-rénal de maladie de système
 - ◆ Reins de taille modérément diminués de façon symétrique et harmonieuse Sans dilatation des cavités pyélo-calicielles

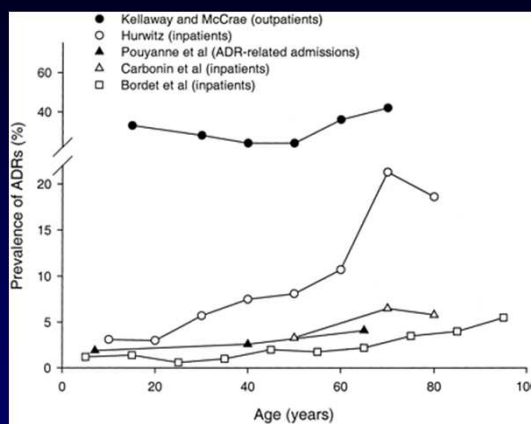
Particularités de pharmacodynamie Modifications de l'organe cible

- ◆ SNC:
 - ◆ Diminution de la substance grise
 - ◆ Diminution de la quantité de neurotransmetteurs et diminution de la sensibilité des récepteurs ⇒ Effet souvent plus important des substances psychotropes mais difficile à prédire
- ◆ Système CV:
 - ◆ Réduction de l'élasticité artérielle
 - ◆ Réduction du nombre des myocytes, fibrose
 - ◆ Réduction de la réactivité aux stimuli B adrénergiques
 - ◆ Réduction du nombre de cellules des voies de la conduction
- ◆ Système digestif:
 - ◆ Augmentation de la production locale d'opioïde endogène ⇒ susceptibilité à la constipation

Les interactions médicamenteuses

- ◆ 4 à 7 maladies en moyenne à 80 ans et +
- ◆ 3 à 12 médicaments par ordonnance
- ◆ Plus l'automédication et les ordonnances cachées
 - ◆ Se méfier des collyres !
 - ◆ Et des somnifères

Lien entre l'âge et la prévalence des ES



McLean A. J. et. al. Pharmacol Rev 2004;156:163-184

Les voies d'administration

Voie veineuse inconvénients

- ◆ Voie veineuse = ligne de dépendance (+++)
- ◆ Lymphangites constantes = iatropathologie
- ◆ Confusion
- ◆ Douleur
- ◆ Acharnement
- ◆ (Coût, temps)

Les voies d'administration

- ◆ Avantages de la voie intra musculaire
 - ◆ N'intervient pas sur la perte d'autonomie
 - ◆ Pas d'effet indésirable digestif
 - ◆ Biodisponibilité et efficacité souvent comparables /IV
- ◆ Avantages de la voie sous cutanée
 - ◆ N'intervient pas sur la perte d'autonomie
 - ◆ Pas d'effet indésirable digestif

Les voies d'administration

- ◆ Avantages de la voie orale (++)
 - ◆ Acceptable par le patient, indolore
 - ◆ Biodisponibilité convenable pour de nombreux produits :
 - ◆ Quinolones 80%-95%
 - ◆ Rifampicine 90 %
 - ◆ β -Lactamines 60 %
 - ◆ Peu coûteuse
- ◆ Mais attention à la galénique car baisse de l'AV, tb cognitifs, tb ostéo-musculaire
 - ◆ demi, voire quart de comprimé
 - ◆ gouttes
 - ◆ patchs

Facteurs sociaux à évaluer

- ◆ Qui doit être informé de l'ordonnance en plus du patient
- ◆ Qui achète
- ◆ Qui délivre
- ◆ Qui surveille la prise si besoin
- ◆ Qui surveille le niveau de médicament restant
- ◆ Qui s'assure que la personne va revenir au prochain RDV

Morbidité des patients âgés

Principales pathologies

EVOLUTION DES ESPERANCES DE VIE DEPUIS 1900 ...

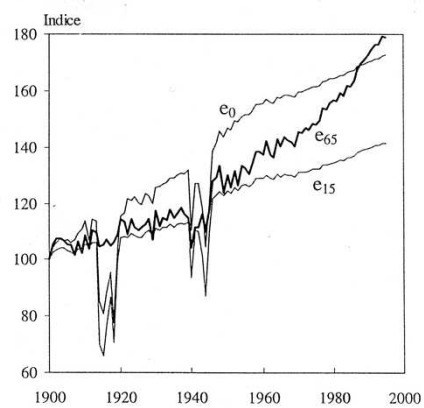


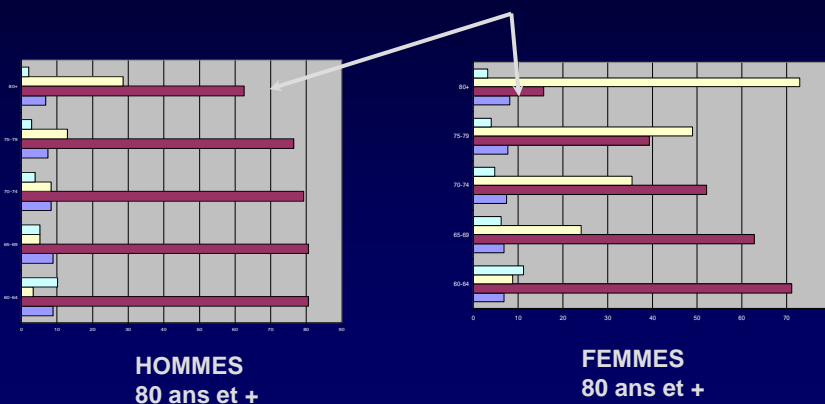
Figure 1. Évolution relative des espérances de vie à la naissance, à 15 ans et à 65 ans, depuis le début du siècle (base 100 en 1900)

TENDANCE FORTE A LA REDUCTION DES INCAPACITES

- ◆ Progression de l'espérance de vie sans incapacité plus rapide que l'espérance de vie totale
- ◆ Réduction du pourcentage d'aînés en situation d'incapacité physique en France
- ◆ Un large majorité > 80 ans : autonomes à domicile

ISOLEMENT DES FEMMES

VIE EN COUPLE

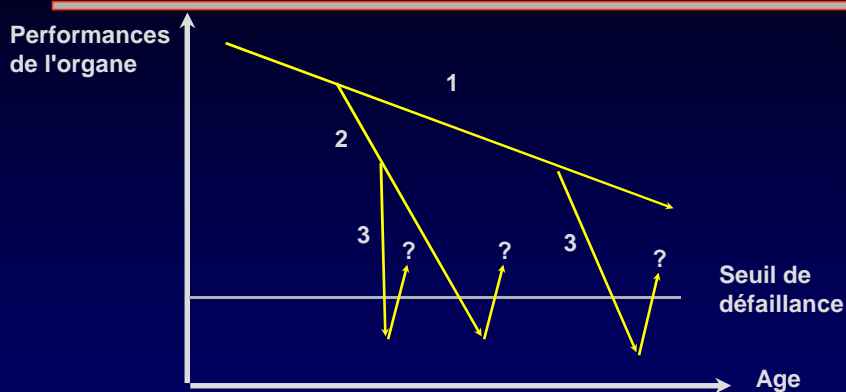


Source : recensement de la population française 1999

UNE NOUVELLE MORBIDITE

- ◆ Primat des pathologies chroniques sur les infections, susceptibles de poussées aiguës transitoires, itératives et potentiellement objets de prévention
- ◆ Poly-pathologie par accumulation des pathologies avec l'âge, facteur d'instabilité par interaction
- ◆ Poly-pharmacie et risque iatrogène
- ◆ Disparition de la sénilité (mais pas du fantasme du «traitement» du vieillissement)

Défaillance viscérale chez le sujet âgé



Analyse des performances d'un organe chez un sujet âgé, sous l'effet du vieillissement (1), des pathologies de l'organe (2) et des affections intercurrentes (3), avec ou sans traitement spécifique (?). (Pr... J.P. Bouchon 1984)

DES DONNEES ENCORE PARCELLAIRES

- ◆ Peu d'enquêtes de morbidité en France où se mélangent les différentes morbidités (ressentie, diagnostiquée, ...)
- ◆ Principales morbidités des aînés
 - ◆ maladies cardiovasculaires
 - ◆ maladies ophtalmologiques
 - ◆ maladies de la bouche et des dents
 - ◆ maladies ostéo-articulaires
 - ◆ maladies endocriniennes
 - ◆ troubles de l'appareil digestif
 - ◆ troubles mentaux et du sommeil
 - ◆ cancers

EVOLUTION DE MORBIDITE CARDIO-VASCULAIRE

- ◆ Augmentation de prévalence de l'insuffisance cardiaque depuis 1985
 - ◆ 16% chez les 65-79 ans
 - ◆ 26% chez les 80ans et +
- ◆ Causes potentielles
 - ◆ amélioration des déclarations
 - ◆ méthode de collecte des données
 - ◆ allongement de la durée de la maladie
 - ◆ augmentation du recours aux soins
 - ◆ croissance réelle de la morbidité par modification des soins et survie à d'autres événements

Six méthodes pour nuire aux patients âgés grâce aux médicaments

PREMIERE METHODE



**PRESCRIRE UN
MEDICAMENT ACTIF DANS
UNE INDICATION ERRONEE**

**ATTENTION AUX ATYPIES
SEMEIOLOGIQUES**

Exemples d'atypies semiologiques: INFARCTUS DU MYOCARDE

- ◆ 777 PATIENTS (AGE MOYEN 76)
- ◆ Avec l'age, diminution de la fréquence des symptômes typiques (mais la douleur ou l'inconfort thoracique reste le symptôme le plus fréquent)
- ◆ Quel que soit l'age la dyspnée est le second symptôme par ordre de fréquence
- ◆ SYNCOPÉ, AVC et CONFUSION: fréquence et caractère isolé augmentent avec l'age

Exemples d'atypies semiologiques: INSUFFISANCE CARDIAQUE

- ◆ EFFECTIF DE 600 MALADES DE 80 ANS ET PLUS
- ◆ 100 CAS D'INSUFFISANCE CARDIAQUE :
 - ◆ 20% AEG: symptôme dominant sans mention 'IC
 - ◆ MAIS tous avait au moins 1 signe d'IC

SECONDE METHODE



**PRESCRIRE UN
MEDICAMENT ACTIF DANS
UNE INDICATION
ADEQUATE
MAIS AVEC DES
BENEFICES INFERIEURS
AUX RISQUES ENCOURUS**

SAVOIR NE PAS TOUT TRAITER

TROISIEME METHODE



**PRESCRIRE UN
MEDICAMENT ACTIF DANS
UNE INDICATION
ADEQUATE MAIS A DES
DOSES D'ATTAQUE OU
INADAPTEES**

**« START LOW, GO SLOW »
(si possible)**

QUATRIEME METHODE



**PROLONGER AU DELA
DU NECESSAIRE UN
TRAITEMENT ADEQUAT
ET ACTIF**

**TENIR COMPTE DES MODELES DE
MORBIDITE GERIATRIQUE**

CINQUIEME METHODE



**NOYER Mme ADOLPHINE
SOUS UNE MASSE DE
MEDICAMENTS ET
ACCUMULER LES
RISQUES D'ERREUR**

TENIR COMPTE DES INTERACTIONS

SIXIEME METHODE



ACCUMULER LES PETITS MOYENS

- ◆ IGNORER LES AUTRES MEDICAMENTS
- ◆ MAL ECRIRE L'ORDONNANCE
- ◆ IGNORER LA PHARMACOCINETIQUE
DANS LE GRAND AGE
- ◆ NE PAS S'INTERROGER SUR LA PRISE
REELLE DES MEDICAMENTS
- ◆ JOUER A CHANGER LE NOM DES
MEDICAMENTS

Mi temps

