

Viellissement et modifications PK/PD

Christelle MOUCHOUX – Sylvain GOUTELLE
Groupement Hospitalier de Gériatrie des HCL
Faculté de Pharmacie, Université Lyon 1

DU/UV Pharmacie Clinique Gériatrique
5 mars 2013

Viellissement et modifications PK/PD

- 1/ Généralités
- 2/ Modifications pharmacocinétiques (PK) associées à l'âge avancé
- 3/ Modifications pharmacodynamiques (PD) associées à l'âge avancé
- 4/ Quelle attitude clinique ? Eléments de choix en gériatrie



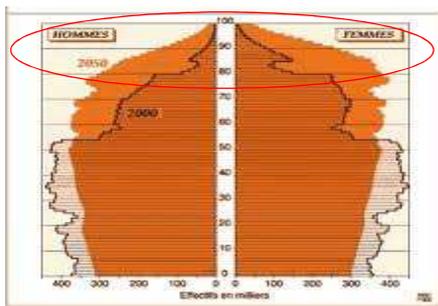
1/ Généralités

Vieillesse, maladie et médicament

- ▶ La proportion de PA ne cesse de croître dans le monde
- ▶ Le vieillissement s'accompagne d'une augmentation de la prévalence des maladies
- ▶ Chez les sujets > 70 ans:
 - ▶ 58% souffrent de troubles articulaires
 - ▶ 45% d'hypertension
 - ▶ 21% de maladies cardio-vasculaire
 - ▶ 19% de cancer
- ▶ Utilisation fréquente de médicaments et polymédication: 20 à 40% des PA prennent 5 médicaments ou plus
- ▶ **MAIS** le bénéfice est souvent mal établi, les effets indésirables constatés sont importants...

Vieillesse de la population

Pyramide des âges en 2000 et en 2050

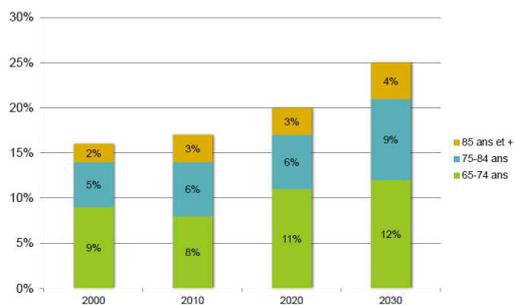


- 11 millions en 2050 de PA de + de 75 ans

Rapport INSEE 2012

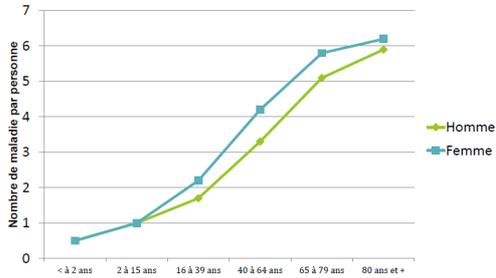
Vieillesse de la population

Projection de la proportion de plus de 65 ans dans la population totale

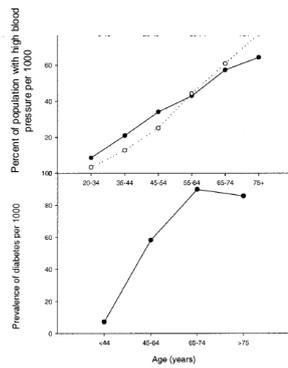
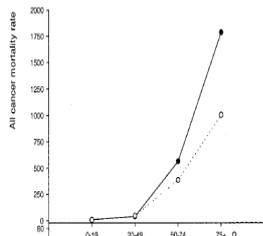


Prévalence des maladies selon l'âge

Nombre de maladies par personne selon l'âge et le sexe



Rapport DRESS



Mc Lean and Le Couteur, Pharmacological Reviews 2004

Evaluation insuffisante des médicaments

- ▶ L'inclusion des PA dans les essais cliniques est faible
 - ▶ En 2000, 3.45% des 8945 essais cliniques ont inclus des SA
 - ▶ Dans l'infarctus du myocarde, seulement 9% de PA > 75 ans inclus entre 1990 et 2000 (37% des malades)
 - ▶ Cancer du sein: PA > 65 ans représentent 50% des cas, 9% des inclusion
 - ▶ L'âge est un critère d'exclusion dans 35% des études, sans justification
- ▶ Pour la majorité des médicaments, les **conditions d'utilisation des médicaments chez les PA sont donc peu ou pas établies**
- ▶ L'utilisation d'un nouveau médicament dans ce groupe est souvent « terra incognita » (Piette, Gériologie et Société 2002)

Vieillesse, pharmacothérapie et PK/PD

- ▶ La prise en compte des PA comme un groupe spécifique en terme de PK/PD est relativement récente
- ▶ PA: pas un groupe homogène → la grande **variabilité de la réponse** aux médicaments est leur caractéristique essentielle
- ▶ L'âge chronologique n'est pas toujours un reflet fidèle du vieillissement des fonctions physiologiques
- ▶ L'identification de sous-groupes selon les capacités physiques et/ou mentales est souvent + pertinente
- ▶ Distinction entre sujet âgé en bonne santé (« fit ») et sujet âgé fragile (« frail »)



Etudes du vieillissement en pharmacologie

- ▶ Méthodologie: type transversal +++ (cross sectional): comparaison des données PK/PD à un moment donné, dans deux groupes de sujets (jeunes et sujets âgés)
- ▶ Limites des études transversales:
 - ▶ Possible confusion entre l'effet de l'âge et différence intrinsèque entre les groupes: effet de cohorte
 - ▶ Les sujets âgés d'aujourd'hui ne sont pas forcément le reflet des sujets âgés futurs (environnement, conditions de travail, pathologies infantiles...)
 - ▶ Ne reflètent pas le vieillissement biologique individuel

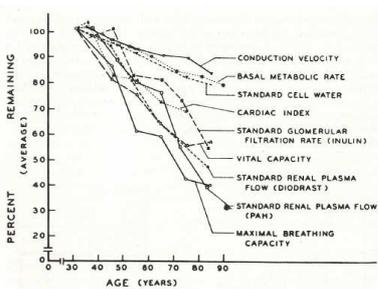


Etudes du vieillissement en pharmacologie

- ▶ Etudes longitudinales
 - ▶ Méthodologie de choix
 - ▶ Observations répétées chez un groupe de sujets sur plusieurs années
 - ▶ Limites: difficulté, coût, perdus de vue
 - ▶ Ex: étude longitudinale de Baltimore (débutée en 1958)



2/ Modifications PK associées à l'âge avancé



De nombreuses fonctions physiologiques déclinent d'environ 1% par an à partir de l'âge adulte

Ritschel, Gerontokinetics, The Telford Press 1988

Modifications cinétiques associées à l'âge avancé

Absorption orale

- ▶ Augmentation du pH: hypochlorhydrie chez 5 à 10% des sujets
- ▶ Ralentissement de la vidange gastrique
- ▶ Ralentissement de la motilité du TD, du transit, de la surface d'absorption intestinale
- ▶ Conséquence = **absorption retardée**
 - ▶ ↓ Ka et Cmax
 - ▶ ↑ Tmax
 - ▶ **MAIS** Quantité totale absorbée peu modifiée

Modifications cinétiques associées à l'âge avancé

Absorption cutanée

- ▶ Sécheresse cutanée, réduction de la microcirculation
- ▶ Retard d'absorption pour certains composés (fentanyl)



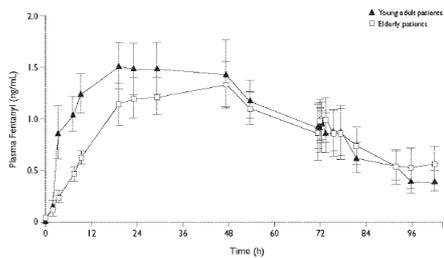


Figure 2. Mean (SEM) plasma fentanyl concentrations after transdermal fentanyl patch placement in young adult (25–38 years) and elderly (64–82 years) patients. The patches were removed at 72 hours. Reprinted with permission.³⁴

▶ Cusack BJ. Am J Ger Pharmacother 2004

Biodisponibilité orale

- ▶ F dépend de: fraction absorbée, du métabolisme intestinale et du premier passage hépatique

$$F_{oral} = F_{abs} \cdot F_G \cdot F_H$$
- ▶ Il peut y avoir compensation (réduction de l'absorption F_{abs} mais réduction du premier passage hépatique F_H)
- ▶ La biodisponibilité orale est **peu modifiée chez la PA**
- ▶ Exceptions notables: biodisponibilité orale augmentée (> x2) chez la PA pour propranolol, labetalol, verapamil, lidocaïne, levodopa



Distribution

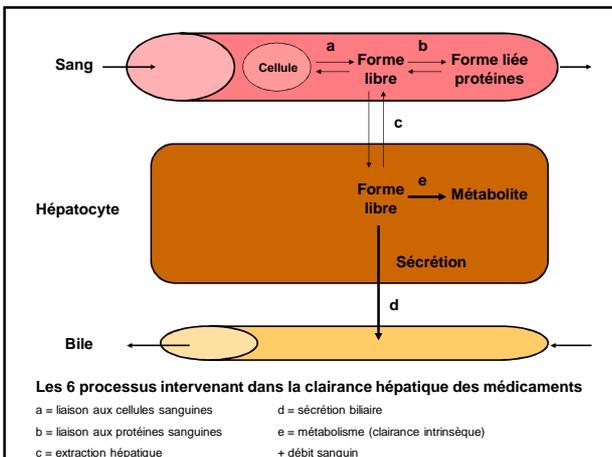
- ▶ Diminution de l'albuminémie
 - ▶ Environ 10% / sujet jeune
 - => ↑ de la fraction libre des médicaments liés à l'albumine (ex: piroxicam, warfarine, vérapamil)
- ▶ Augmentation de α-1 glycoprotéine acide
 - ▶ attribuée à prévalence accrue des pathologies inflammatoires
 - => ↓ fraction libre
- ▶ Augmentation de la masse grasse: de 20 à 40%
- ▶ Réduction du % d'eau: de 10 à 15%
- ▶ ↑ du Vd des molécules lipophiles, ↓ Vd des molécules hydrophiles
- ▶ **Impact clinique de ces modifications est considéré comme mineur**

Biotransformation (rappels)

- ▶ La clairance hépatique dépend du débit sanguin hépatique (Q_H) et de la capacité d'extraction du foie (E_H = coefficient d'extraction hépatique)
- ▶ L'extraction hépatique dépend de la fraction libre f_u et de la clairance intrinsèque (CL_{int})

$$CL_H = Q_H \cdot E_H = Q_H \cdot \left[\frac{f_u \cdot CL_{int}}{Q_H + f_u \cdot CL_{int}} \right]$$

- ▶ 2 situations extrêmes:
 - ▶ **Forte extraction hépatique ($E_H > 0,7$)** : $f_u \cdot CL_{int}$ est grand devant Q_H , E_H tend vers 1 => $CL_H \approx Q_H$: **clairance débit-dépendante** (limitée par le débit)
 - ▶ **Faible extraction hépatique ($E_H < 0,3$)** : $f_u \cdot CL_{int}$ est petit devant Q_H , la clairance dépend alors des 3 facteurs Q_H , f_u et CL_{int} : **clairance «débit-indépendante»** (non limitée par le débit)



Biotransformation (modifications avec l'âge)

- ▶ Réduction du flux sanguin hépatique ≈ 40%
- ▶ Réduction similaire de la masse hépatique
- ▶ Cytochromes
 - ▶ Pas de changement dans la quantité de protéines enzymatiques
 - ▶ Pas de modification *in vitro* de l'activité des cytochromes
 - ▶ Réactions de phase I et II seraient peu modifiées
- ▶ Résultante:
 - ▶ Modification pour les médicaments dont la clairance est dépendante du débit sanguin hépatique (fort coefficient d'extraction hépatique)
 - ▶ Réduction de la clairance similaire à celle du débit pour les médicaments concernés => augmentation de l'exposition chez les PA

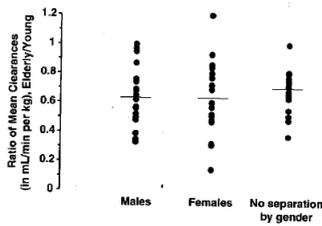


FIGURE 14-13. Changes in CYP3A metabolism with age. Whether separated by gender (19 studies of 10 different drugs) or not (24 studies of 15 different drugs), it is apparent that the clearances (mean \pm and individual values \pm) of these drugs, primarily eliminated by CYP3A metabolism, in the elderly groups is only approximately 50% that of young adults. (From: Cotreau MM, von Moltke LL, Greenblatt DJ. The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P450A substrates. Clin Pharmacokinet 2005;44:33-66.)

▶ Rowland M, Tozer TN. Clinical Pharmacokinetics and pharmacodynamics, 4th edition. LWW 2010

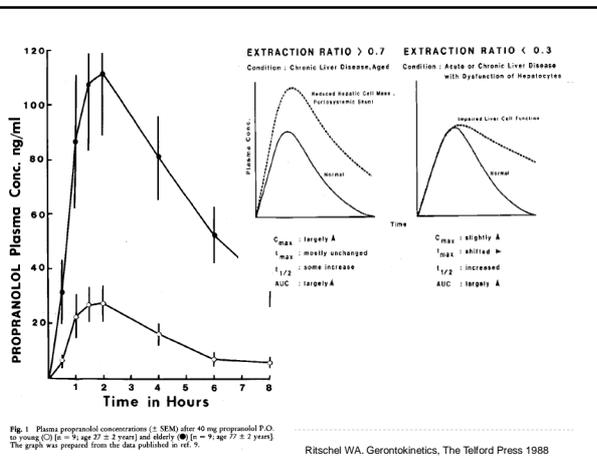
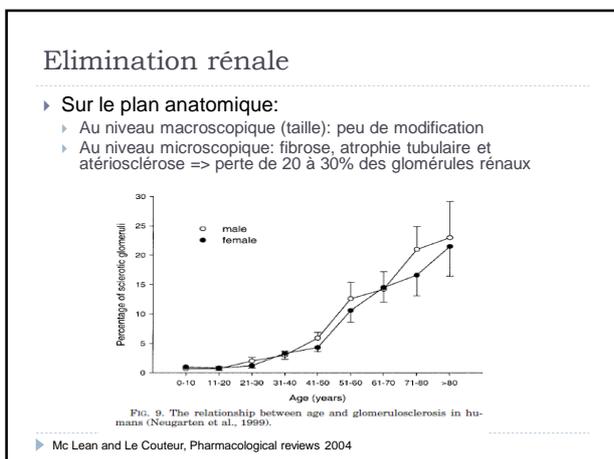


Fig. 8. Plasma propranolol concentrations (\pm SEM) after 40 mg propranolol P.O. to young (\circ) ($n = 9$; age 27 ± 2 years) and elderly (\bullet) ($n = 9$; age 77 ± 2 years). The graph was prepared from the data published in ref. 7.

Ritschel WA. Gerontokinetics, The Telford Press 1988

Influence de l'âge sur le métabolisme des médicaments	
Métabolisme hépatique réduit - Clairance ↓ ≈30-40%	Métabolisme inchangé
Morphine Propranolol Vérapamil Imipramine Théophylline	Warfarine Paracétamol Isoniazide Acide salicylique BZD (oxazépam) Acide valproïque

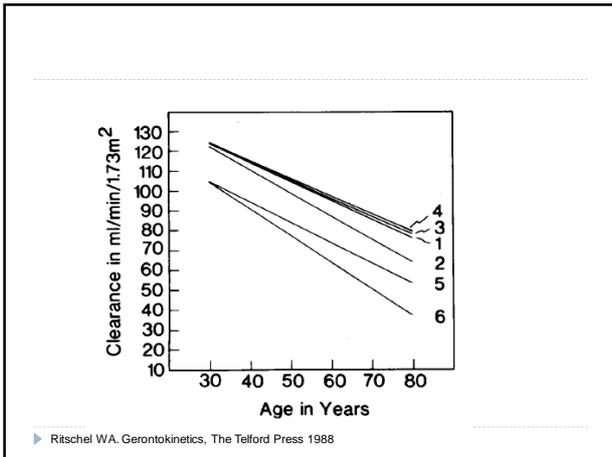
Adapté de Mc Lean and Le Couteur, Pharmacological Reviews 2004

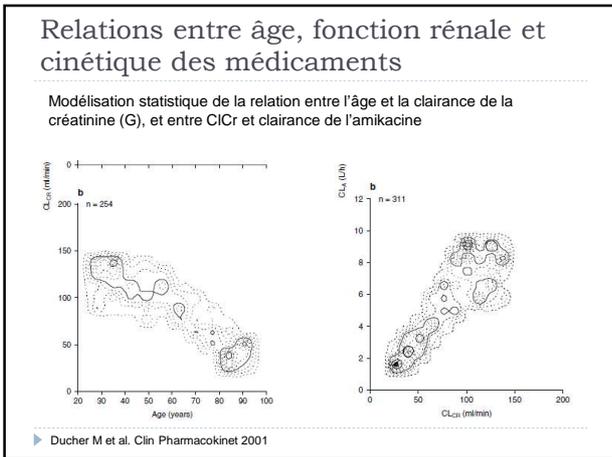


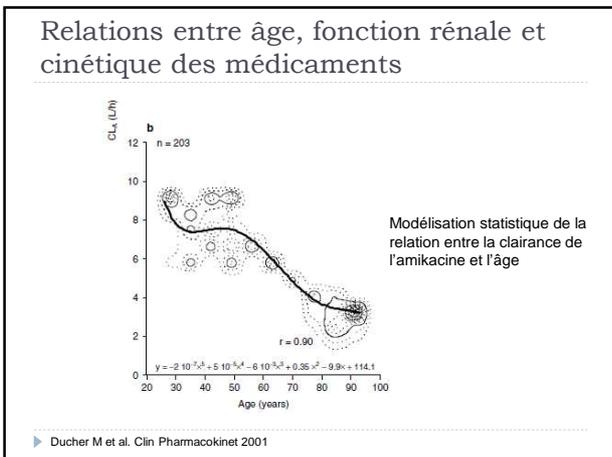
Elimination rénale

- Sur le plan physiologique: toutes les études confirment un **déclin statistique** de la fonction rénale avec l'âge
- A l'échelle individuelle, ce déclin est très variable d'une personne à l'autre
- Données de la cohorte de Baltimore (suivi de plus de 250 sujets sur 25 ans)
 - Déclin moyen de 40% de ClCr (0.75 ml.min⁻¹/an)
 - Mais pas de réduction de ClCr chez 1/3 des sujets
 - Notion de **vieillessement différentiel rénal**
- Théorie actuelle: l'altération de la fonction rénale avec l'âge serait davantage lié aux pathologies associées (diabète, hypertension) qu'à un effet propre des années

Lindeman et al. JAGS 1985







Elimination rénale et cinétique des médicaments

- ▶ Phénomène cinétique le plus affecté par l'âge
- ▶ Pour les médicaments éliminés de façon importante par le rein sous forme active
 - ▶ Excrétion ralentie
 - ▶ Exposition augmentée
 - ▶ Risque potentiel accru d'effets indésirables
- ▶ Nécessité
 - ▶ De contrôler la fonction rénale avant l'instauration
 - ▶ D'adapter la posologie à la fonction rénale
 - ▶ De contrôler la fonction rénale en cours de traitement
 - ▶ +/- contrôle des concentrations sanguines
- ▶ Exemples: aminosides, lithium, digoxine, glycopeptides...

Processus	Modifications liées à l'âge	Impact clinique
Absorption	Augmentation du pH gastrique	Mineur
	Ralentissement de la vidange gastrique	
	Réduction du péristaltisme du TD	
	Réduction du flux sanguin du TD	
Distribution	Réduction de la surface d'absorption	Mineur
	Diminution du poids corporel	
	Augmentation de la masse grasse	
	Diminution de l'eau corporelle	
Métabolisme	Réduction de l'albuminémie	Modéré
	Augmentation de α_1 -glycoprotéine acide (maladies)	
	Réduction de la masse hépatique	
Elimination rénale	Réduction du flux sanguin hépatique	Important
	Réduction de l'activité métabolique	
	Réduction du DFG	
	Réduction du flux sanguin rénal	
	Réduction de la sécrétion tubulaire	

Modifications PK: quelques exemples

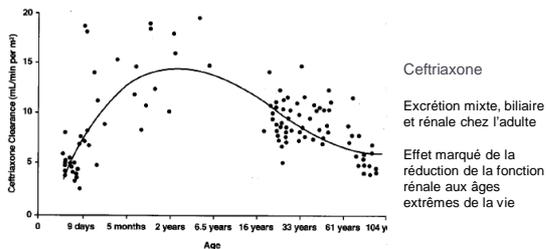


FIGURE 14-22. Clearance of ceftriaxone in subjects from 1 day to 52 years of age. Each symbol represents a value in an individual. Note the scale for age, which is age raised to the power of 0.25 (age^{0.25}). (From: Hayton WJ, Szekely K. Age-associated changes in ceftriaxone pharmacokinetics. Clin Pharmacokinetics 1985;11:76-86. Reproduced with permission of ADIS Press Australasia Pty Limited.)

▶ Rowland M, Tozer TN. Clinical Pharmacokinetics and pharmacodynamics, 4th edition. LWW 2010

Modifications PK: quelques exemples

Diazépam

- ▶ Augmentation de $T_{1/2}$, diminution de K_e avec l'âge
- ▶ Augmentation du V_d avec l'âge, lié à une diminution de la liaison aux protéines
- ▶ CL totale peu modifiée ($CL = K_e \cdot V_d$)
- ▶ Mais CL de la fraction libre active est réduite: reflet d'une réduction de la capacité métabolique
- ▶ En pratique: réduire la dose initiale chez le sujet âgé (Vidal: réduction de moitié)

Vieillesse et induction/inhibition enzymatique

- ▶ Pas de changement significatifs dans l'induction et l'inhibition enzymatique chez les sujets âgés

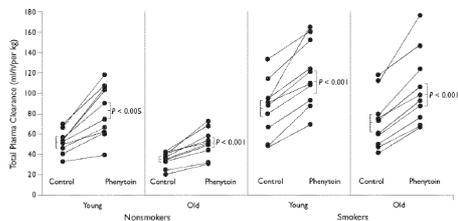


Figure 4. Effect of age and phenytoin on the total plasma clearance of theophylline in nonsmokers and smokers. Single-dose studies of theophylline pharmacokinetics were conducted before and after 14 days of phenytoin administration. Brackets represent mean (SEM). Reprinted with permission.¹⁷⁷

▶ Cusack BJ. Am J Ger Pharmacother 2004

Vieillesse et induction/inhibition enzymatique

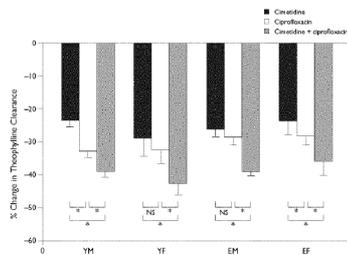


Figure 5. Proportionate changes in total plasma theophylline clearance after treatment with cimetidine, ciprofloxacin, and cimetidine + ciprofloxacin. Asterisks and brackets denote statistically significant different groups. Single-dose studies of theophylline pharmacokinetics were performed after 7 days on each treatment. YM = young male; YF = young female; EM = elderly male; EF = elderly female. *P < 0.05. Reprinted with permission.¹⁸

▶ Cusack BJ. Am J Ger Pharmacother 2004

3/ Modifications PD associées à l'âge avancé

Modifications pharmacodynamiques associées à l'âge avancé

- ▶ L'effet du vieillissement sur la pharmacodynamie des médicaments a été peu étudié
- ▶ Données animales, peu d'études humaines
- ▶ Par rapport à la pharmacocinétique
 - ▶ Mesure de la réponse très variée, plus difficile
 - ▶ Peu de règles générales et nécessité d'études molécule par molécule
- ▶ Pour certains médicaments, les modifications PK et PD peuvent se compenser (ex: vérapamil)
- ▶ Les données disponibles indiquent des différences entre adulte jeune et PA, du fait des modifications physiopathologiques mais aussi parfois d'une sensibilité modifiée



Modifications physiopathologiques affectant la réponse aux médicaments

- ▶ **Système nerveux central**
 - ▶ Réduction du flux sanguin cérébral en cas d'athérosclérose, sténose carotidienne
 - ▶ Hypothèse: cause d'une perte neuronale et sensibilité accrue aux médicaments du SNC (BZD, anti-HTA centraux, etc)
- ▶ **Baroréflexe**
 - ▶ Réduction de la sensibilité et de la réponse du baroréflexe
 - ▶ Tendance à l'hypotension orthostatique, accrue sous anti-hypertenseurs (dérivés nitrés par ex)



Modifications physiopathologiques affectant la réponse aux médicaments

- ▶ **Système rénine-angiotensine-aldostérone**
 - ▶ Réduction des concentrations de rénine dans le sang, d'aldostérone dans le sang et l'urine, à l'état basal et après stimulation (variations de position ou de volémie)
 - ▶ Hypothèse: réduction de l'innervation de l'appareil juxta-glomérulaire
 - ▶ Cet hypofonctionnement du SRAA pourrait expliquer:
 - ▶ Tendance à l'hyperkaliémie
 - ▶ Moindre réponse des SA aux β -bloquants et IEC
- ▶ **Equilibre hydro-électrolytiques**
 - ▶ Elévation des taux d'ADH (vasopressine)
 - ▶ Tendance à la rétention d'eau / hyponatrémie

Récepteurs et transmissions

- ▶ **Système cholinergique**
 - ▶ Réduction des récepteurs muscariniques cérébraux de l'acétylcholine chez l'animal
 - ▶ Csq possible: altération de la mémoire
- ▶ **Système adrénergique**
 - ▶ Augmentation des concentrations plasmatiques de noradrénaline
 - ▶ Diminution de 40% de la densité de récepteurs α -1 hépatiques
 - ▶ Pas d'effet sur la glycogénolyse
 - ▶ Faible réduction du nombre de récepteurs β cardiaque
 - ▶ Réduction de la transduction du signal avec l'âge: couplage aux protéines G et production de second messenger (adénylate cyclase: activité diminuée d'un facteur 3.6)
 - ▶ Réduction de la réponse myocardique inotrope et chronotrope aux catécholamines

Récepteurs et transmissions

- ▶ **Récepteur aux opiacés**
 - ▶ Diminution des récepteurs μ au niveau du SNC
 - ▶ Anorexie, hypodipsie
- ▶ **Parathormone**
 - ▶ Diminution des récepteurs rénaux à la PTH
 - ▶ Réduction de l'activation de la vitamine D au niveau rénal

Médicaments du système nerveux central

- ▶ Tendance générale: sensibilité accrue et réponse exagérée pour certains médicaments
- ▶ Facteurs PK: pénétration accrue de certains médicaments dans le SNC: réduction de la BHE et de la P-gP (protéine d'efflux)
- ▶ Facteurs PD: sensibilité accrue (diminution EC₅₀)

Médicaments du système nerveux central

Benzodiazépines

- ▶ Modifications cinétiques: augmentation de la demi-vie et du Vd du diazépam avec l'âge
- ▶ Sensibilité accrue (réduction EC₅₀)
 - ▶ Diazépam: concentration nécessaire pour induire la sédation divisée par 2-3 entre 20 et 80 ans
 - ▶ Sensibilité accrue au midazolam, flunitrazépam
- ▶ Conséquence clinique: iatrogénie
 - ▶ Oscillation posturale basale augmentée chez SA
 - ▶ Association prouvée: BZD – chutes – fracture de hanche
- ▶ Anesthésiques généraux: sensibilité accrue
- ▶ Opiacés: posologies efficaces inférieures / sujets jeunes

Médicaments du système nerveux central

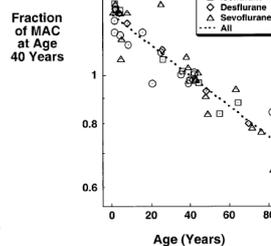
Anesthésiques généraux

- ▶ Sensibilité accrue: réduction de la concentration nécessaire pour induire une anesthésie, et donc de la dose à administrer

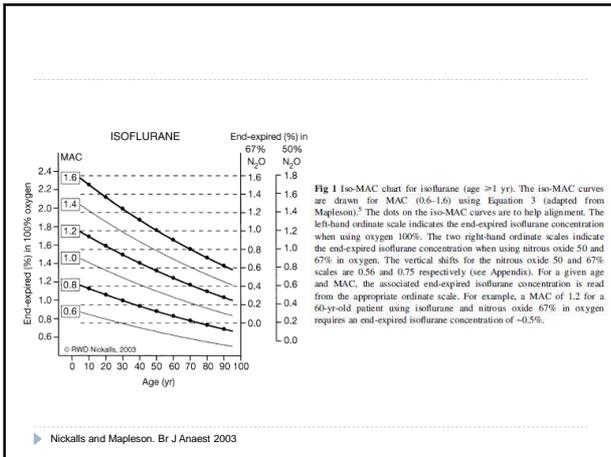
MAC = Minimum Alveolar Anesthetic Concentration

Décroissance ≈ 6% tous les 10 ans

Chez les sujets âgés, les MAC des anesthésiques généraux sont plus faibles, indiquant une plus grande sensibilité à l'effet anesthésique des produits



Eger, Anest Analg 2001



Médicaments cardiovasculaires

β-stimulants et β-bloquants

- ▶ Réduction de la réponse aux agonistes et antagonistes des récepteurs β
 - ▶ Augmentation de la dose d'isoprénaline nécessaire pour augmenter la FC de 25 bpm = sensibilité réduite
 - ▶ Moindre effet antagoniste du propranolol sur l'isoprénaline

Inhibiteurs calciques (vérapamil)

- ▶ Réduction de l'effet sur la conduction (PD)
- ▶ Contrebalancé par la réduction de la clairance (PK)
- ▶ Effet net antihypertenseur comparable au sujet jeune

▶

Médicaments cardiovasculaires

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

- ▶ Hypofonctionnement du SRAA
- ▶ Augmentation de la PA de base
- ▶ Conséquence: tendance générale à la réduction de l'effet antihypertenseur des médicaments et du bénéfice clinique

The relationship between age and the beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors from meta-analyses of interventional trials (Flather et al., 2000)

Age (years)	Odds Ratio (95% CI)	
	Death	Death/CHF/MI
<55	0.76 (0.62-0.93)	0.77 (0.66-0.91)
55-64	0.84 (0.73-0.97)	0.71 (0.62-0.81)
65-74	0.75 (0.66-0.86)	0.67 (0.58-0.78)
>75	0.95 (0.74-1.22)	0.89 (0.69-1.13)

CI, confidence interval; CHF, congestive heart failure; MI, myocardial infarction.

▶ Mc Lean and Le Couteur, Pharmacological reviews 2004

Médicaments cardiovasculaires

Alpha-bloquants (prazosine)

- ▶ Réduction de la PA systolique et moyenne significativement plus élevée chez le SA / sujet jeunes
- ▶ Augmentation de la fréquence cardiaque similaire entre les 2 groupes: suggère un baroréflexe diminué chez le SA

Médicaments cardiovasculaires

Anticoagulants (warfarine)

- ▶ Effet plus marqué de la warfarine chez la PA
- ▶ Réduction des besoins posologiques pour obtenir le même effet anticoagulant que chez le sujet jeune (-7% tous les 10 ans)
- ▶ Effet de l'âge présent pour tous les génotypes (CYP2C9 et VKORC1)
- ▶ L'âge n'est qu'un des facteurs prédictifs de la dose thérapeutique

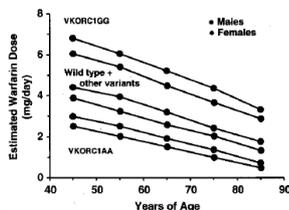


FIGURE 14-18. Estimated daily maintenance doses (milligram per day) of warfarin for males and females using a web-based online estimator that incorporates age, sex, weight, height, and CYP2C9 and VKORC1 genotype data for estimations. Estimates were based on a target INR of 2.2 using mean weight and height data for the U.S. population. Note how the daily dose of warfarin decreases with age for all genotypes and is lower in females than in males. (From: Schwartz JB. The current state of knowledge on age, sex, and their interactions on clinical pharmacology. Clin Pharmacol Ther 2007;82:87-96)

Rowland M, Tozer TN. Clinical Pharmacokinetics and pharmacodynamics, 4th edition. LWW 2010

4/ Quelle attitude clinique ? Eléments de choix en gériatrie

Modifications PK/PD et posologie

▶ Sur les seuls éléments PK, la dose d'entretien D_m chez le sujet âgé peut être influencée par

$$D_m = CL \cdot C_{ss} \cdot \tau \cdot P / F$$

Liaison aux prot	Zone thérapeutique	Intervalle posologique	Dénutrition	Biodisponibilité
Perfusion tissulaire	Densité de récepteurs		Masse grasse /	pH gastrique
Métabolisme	Transduction		masse maigre	Motilité du TD
Excrétion rénale	Sensibilité		Eau corporelle	Flux sanguin foie

▶ Comment s'en sortir ?

En pratique

▶ 2 situations principales

- ▶ Médicament sans cible PK/PD bien définie, marge thérapeutique large
- ▶ Médicament avec cible définie, à marge étroite (anti-infectieux, anti-cancéreux)

▶ Médicament sans cible PK/PD bien définie

- ▶ Très grande majorité des médicaments utilisés en routine clinique
- ▶ Tenir compte de la **plus grande sensibilité** (opiacés, sédatifs...) et de la **clairance potentiellement réduite** (propranolol, verapamil...), **de la fonction rénale**
- ▶ « Start Low and Go slow » = « Attitude Vidal » et ajustement progressif par titration clinique (morphine, valium, inhibiteurs calciques...)

Evaluer la fonction rénale des patients gériatriques

- ▶ L'estimation de la fonction rénale doit être un préalable à toute analyse de prescription en gériatrie
- ▶ Les deux formules les plus utilisées en clinique = Cockcroft-Gault (estime la ClCr) et MDRD (estime le DFG/1.73 m²)
- ▶ Evaluation simple et rapide de la fonction rénale
- ▶ Ne donne qu'une estimation « statistique » et non une mesure individuelle
- ▶ Aucune formule n'est parfaitement adaptée pour le sujet âgé
 - ▶ CG: tendance à la sous-estimation
 - ▶ MDRD: tendance à la surestimation
- ▶ Connaître les situations de discordance et d'invalidité des formules: âge très avancé, faible poids ++

Formule de Cockcroft et Gault

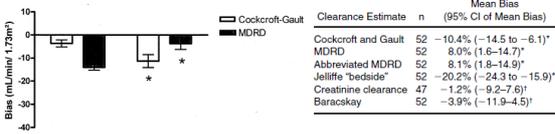
$$ClCr \text{ (ml/min)} = [(140 - \text{âge(années)} * \text{Poids(kg)}) / Cr_p(\mu\text{mol/L})] \\ [*1.23 \text{ (H)} \text{ ou } *1.04 \text{ (F)}]$$

Formule MDRD (si dosage calibré IDMS, remplacer 186 par 175)

$$DFG \text{ (ml/min/1.73m}^2\text{)} = 186 * Cr_p(\text{mg/dl})^{-1.154} * \text{âge}^{-0.203} \\ [*1.212 \text{ (noir)} \text{ et } *0.742 \text{ (F)}]$$

Enzymatic

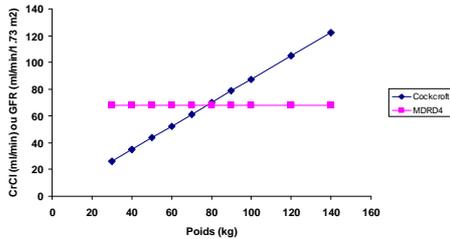
Age <65 Age >=65



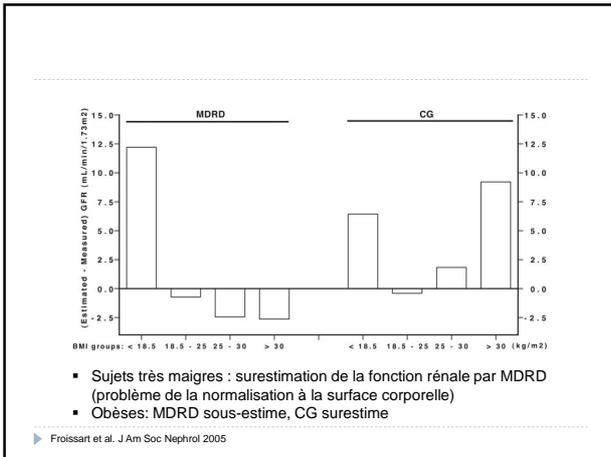
▶ Verhave et al. Am J Kidney Dis 2005

Lamb et al. JAGS 2003 (âge médian = 79 ans)

Influence du poids Homme / 70 ans / Scr = 100 μmol/L

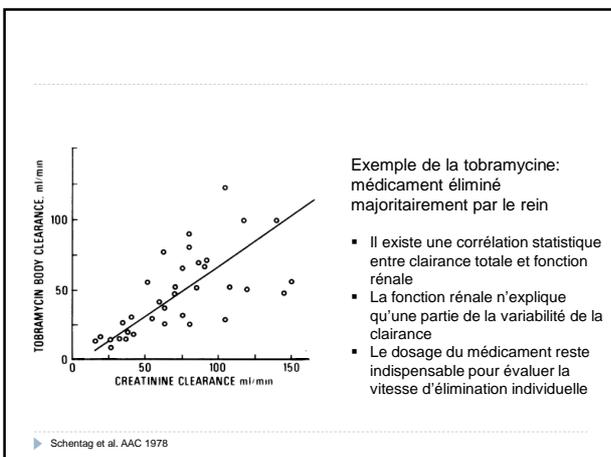


- Ecart important entre les 2 formules chez les sujets de faible poids fréquemment rencontrés en gériatrie
- Intérêt potentiel du poids idéal pour correction de la formule CG



Adapter la posologie des médicaments à la fonction rénale

- ▶ Distinction entre néphrologie et pharmacologie: estimer la filtration glomérulaire n'est pas estimer l'élimination des médicaments !
 - ▶ Autres voies d'élimination (foie)
 - ▶ Sécrétion et réabsorption
- ▶ Il est indispensable de se référer au marqueur de la fonction rénale utilisé dans les études de doses
- ▶ Pour la quasi-totalité des médicaments: études PK chez l'IR en sous-groupe selon la clairance de la créatinine
- ▶ A l'heure actuelle, il faut **continuer d'utiliser la formule de Cockcroft** pour adapter la posologie des médicaments
- ▶ En tenant compte des sources d'imprécision: âge, poids, méthode de dosage de la créatininémie



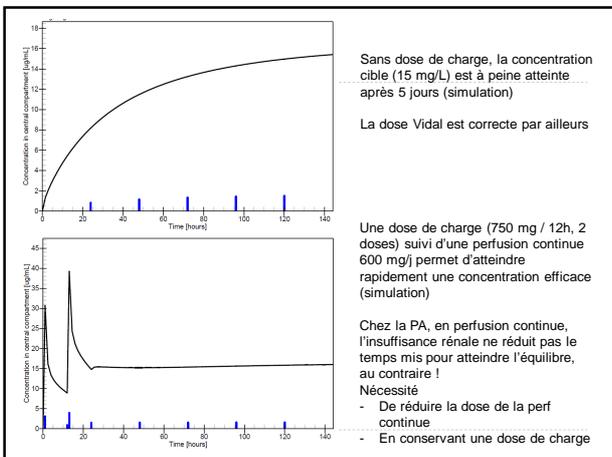
En pratique

- ▶ Médicament avec cible définie, à marge étroite (anti-infectieux, anti-cancéreux)
- ▶ Evaluer les altérations PK possibles (fonction rénale principalement)
- ▶ Evaluer les conséquences des altérations PK possibles sur les paramètres cibles (Cmax, AUC, Cmin)
- ▶ **Ne pas sous-doser par principe le sujet âgé**
- ▶ Contrôler le plus tôt possible et régulièrement ensuite l'efficacité/tolérance par les moyens disponibles (biochimie, dosages)
- ▶ **Ne pas sous-estimer la variabilité interindividuelle**
- ▶ **Ne pas sous-estimer la variabilité intraindividuelle** (décompensation cardiaque, insuffisance rénale aiguë)
- ▶ Ex: Patient insuffisant cardiaque, déshydratation sous IEC + diurétiques => IRA fonctionnelle => surdosage en digoxine => bradycardie majeure

Exemple 1 : vancomycine en perfusion continue

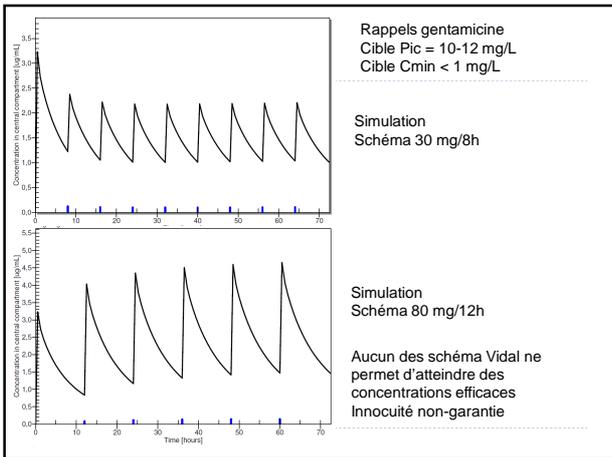
- ▶ Patient 90 ans, 173 cm, 79 kg, CLCr = 31 ml/min
- ▶ Initiation d'un traitement par vancomycine IV continue
- ▶ Dose Vidal insuffisant rénal = 600 mg/24h
- ▶ Faut-il faire une dose de charge chez ce patient insuffisant rénal ?





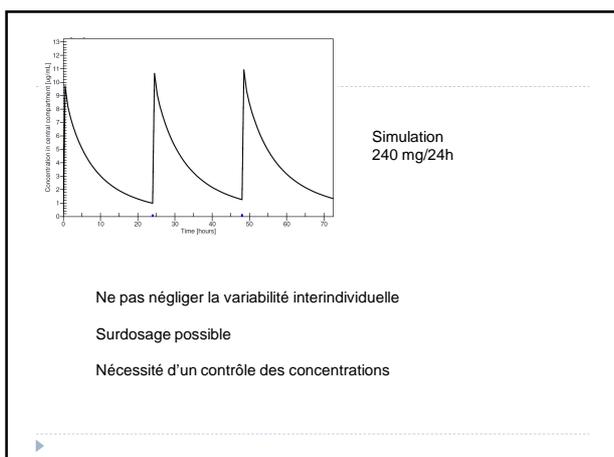
Exemple 2 : gentamicine

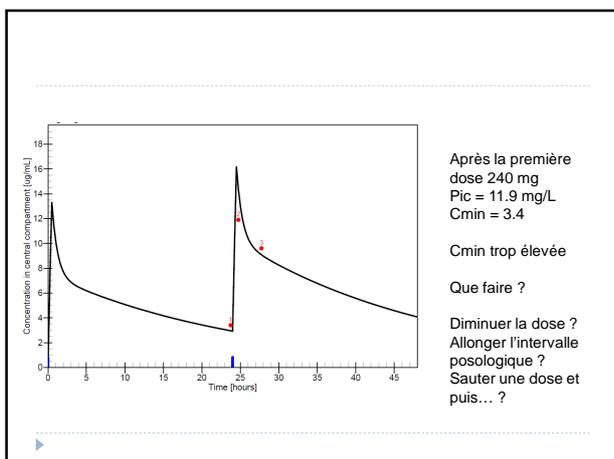
- ▶ Patient 90 ans, 173 cm, 79 kg
- ▶ Créat = 136 µmol/L = 1.54 (mg/dl)
- ▶ CLCr = 31 ml/min
- ▶ Initiation d'un traitement par gentamicine
- ▶ Dose Vidal:
 - ▶ Soit 1 mg/kg/dose, espacer les dose en multipliant Créat (en mg/L) par 0.8, soit ici 12h => **80 mg/12h**
 - ▶ Soit garder intervalle de 8h et faire 1 mg/kg en dose initiale puis [1 mg/kg * CLCr / 100], ici 80*31/100 => **25 mg/8h**
- ▶ Ces deux schémas sont-ils équivalents ?
- ▶ Ces 2 schémas seront-ils efficaces et sûrs ? (antibiotique concentration dépendant, toxicité liée à Cmin)



Réfléchissons en terme PK

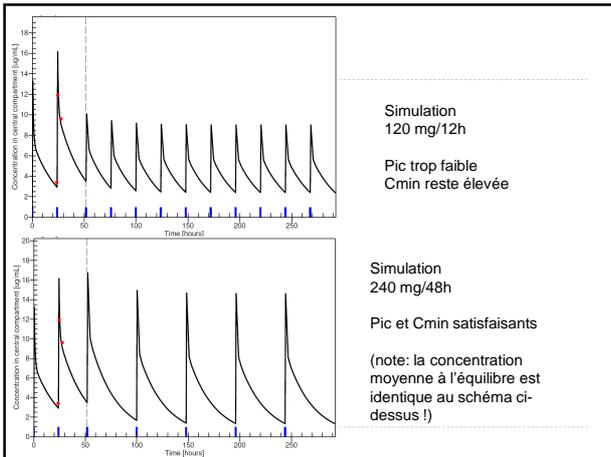
- ▶ Dose usuelle adulte normorénal: 3 à 5 mg/kg/j
- ▶ La Cmax dépend du volume de distribution => pas de changement notable chez le sujet âgé => **aucune raison de modifier la dose unitaire**
- ▶ La Cmin dépend de la demi-vie => allongement chez la PA insuffisant rénal => **augmenter l'intervalle posologique**
- ▶ Dose unique journalière
 - ▶ Validée par de nombreuses études cliniques
 - ▶ Efficacité aussi bonne, moins de néphrotoxicité que doses multiples
 - ▶ Chez l'adulte normo-rénal, donc *a fortiori* chez PA insuffisant rénal
 - ▶ **Meilleur choix a priori chez la PA**

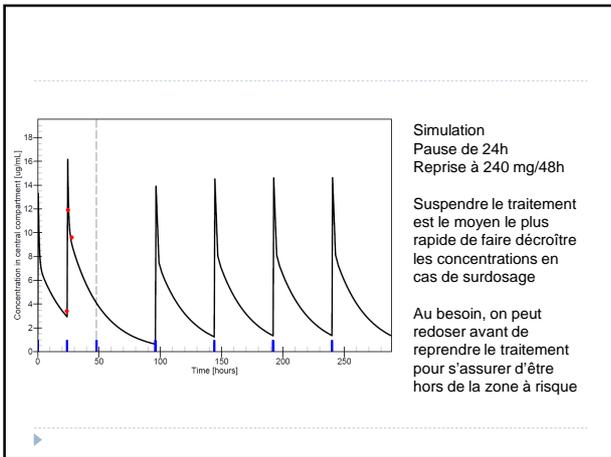




Réfléchissons en terme PK

- ▶ Le pic est satisfaisant: ne pas changer la dose unitaire
- ▶ Cmin trop importante: allonger l'intervalle posologique
- ▶ Encore mieux: attendre 12 à 24h puis reprendre en allongeant l'intervalle posologique





Conclusion

- ▶ L'évaluation des médicaments chez les personnes âgées au cours des phases de développement du médicament est très insuffisante
- ▶ Le vieillissement s'accompagne de modifications PK et PD
- ▶ Les modifications PK principales concernent la phase d'élimination des médicaments qui peut être ralentie
- ▶ Les modifications PD à surveiller vont dans le sens d'une sensibilité accrue à certaines classes (sédatifs, AVK)
- ▶ La population âgée n'est pas homogène sur le plan de la PK/PD des médicaments: il existe un vieillissement différentiel des fonctions et une grande variabilité de la réponse à la thérapeutique

Lectures conseillés

- ▶ Mac Lean A, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 2004;56:163-184
- ▶ Ritschel WA. *Gerontokinetics*. The Telford Press 1988
- ▶ Rowland M, Tozer TN. Section IV Individualization, Chapter 14: Age, Weight, and Gender. In *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 4th edition, LWW 2010
- ▶ Dowling TC, et al. Evaluation of renal drug dosing: prescribing information and clinical pharmacist approaches. *Pharmacotherapy* 2010;30:776-786