

Interactions Médicamenteuses & sujet âgé



Université
de Toulouse

Dr. H. BAGHERI & Dr. Fabien DESPAS

Service de Pharmacologie Médicale
Facultés de Médecine de Toulouse



Déclaration conflits d'intérêts

- Aucun conflit d'intérêt à déclarer

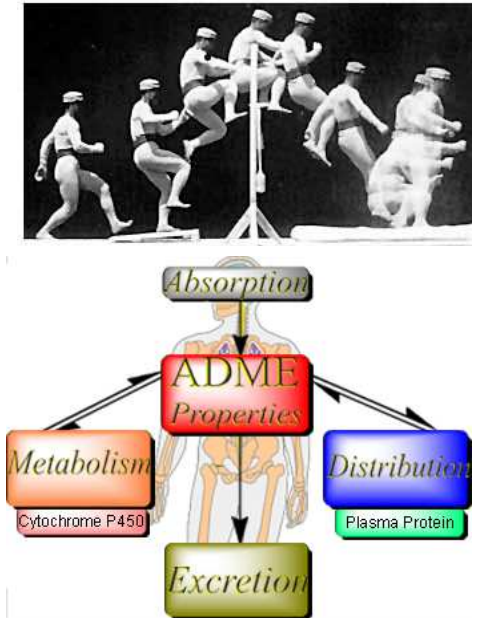
Interactions Médicamenteuses & sujet âgé

- Interactions : vieillissement et médicaments
 - Modifications Pharmacocinétiques
 - Dr. F. DESPAS
- Interactions des médicaments chez le sujet âgé
 - Dr. H. BAGHERI



Modifications Pharmacocinétiques

- Le vieillissement modifie le devenir du Principe Actif (PA) dans l'organisme
 - Absorption
 - Distribution
 - Métabolisation
 - Excrétion
- } Elimination
- Phases A, D, M et E coexistent dans le temps



Absorption chez le sujet âgé

- Administration par voie orale
 - Evacuation gastrique est ralentie
 - ∨ Motilité intestinale
 - ∨ Débit sanguin splanchnique
 - ↗ pH en relation avec anachlorydrie fréquente
 - **Absorption plus lente (Tmax retardé)**
 - **Quantité absorbée est peu modifiée**
- Administration par voie transcutanée
 - Kératinisation augmentée
 - ∨ perfusion cutanée
 - **Réduction biodisponibilité voie transcutanée**

Distribution chez le sujet âgé

- **Modification rapport masse grasse/maigre**
 - Jusqu'à 75 ans, augmentation masse grasse/maigre (attention valeur relative...)
 - Modification distribution des médicaments (Médicaments du SNC = lipophiles= redistribution)
 - Après 80 ans inflexion masse grasse

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

- **Diminution albuminémie** (réduction synthèse hépatique)
 - Majoration fraction libres des médicaments fixés (AINS, AVK, sulfamides, fibrates...)
- **Perméabilisation de la barrière Hématoencéphalique**
 - Plus grande sensibilité aux psychotropes

Métabolisation chez le sujet âgé

- **Réduction des fonctions hépatiques**

- Diminution du débit sanguin hépatique
- Vieillesse de l'organe (\searrow masse, \searrow volume)
- A 80 ans, fonctions estimées à 30%

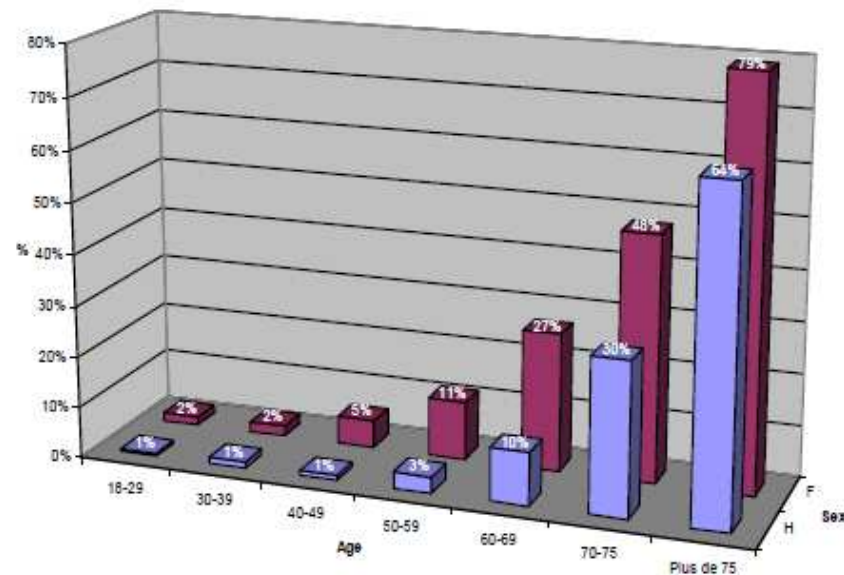
- Réduction métabolisation des médicaments
 - Si médicament avec effet de premier passage hépatique = \nearrow Absorption
 - Si métabolisation est la voie majoritaire d'élimination = \nearrow $t_{1/2}$

Médicaments	T $\frac{1}{2}$ (heures)	
	Adulte jeunes	Personne Agées
Diazepam	20	80
Digoxine	30	75
Indométacine	1,5	3
Paracétamol	2	4

Excrétion chez le sujet âgé

- Le rein : principal organe d'excrétion, avec l'âge
 - Diminution de la masse
 - Diminution du volume
 - Diminution de la perfusion rénale

Pourcentage de patients ayant un DFG < 60 ml/min par âge et par sexe



« Le sujet âgé est un insuffisant rénal en devenir »

Excrétion chez le sujet âgé

- Donc, évaluer la fonction rénale...

Cockcroft et Gault :

Néphron 1976

$$\text{DFG (ml/min)} = k \times ((140 - \text{âge}) \times \text{poids}) / \text{créat (}\mu\text{mol/l)}$$

homme: $k = 1,23$; femme: $k = 1,04$

MDRD simplifié

Ann Intern Med 1999

$$\text{DFG (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = k \times 186,3 \times (\text{créat} / 88,5)^{-1,154} \times (\text{âge})^{-0,203}$$

homme: $k = 1$; femme: $k = 0,742$; « peau noire » $k = 1,21$

CKD-EPI

Ann Intern Med 2009

$$\text{DFG (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 141 \times \min(\text{créat} / k, 1)^\alpha \times \max(\text{créat} / k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Age}}$$

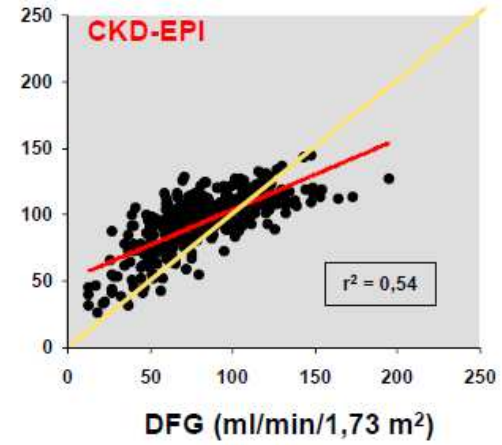
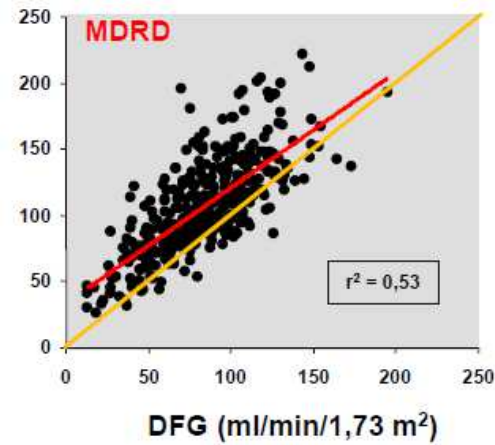
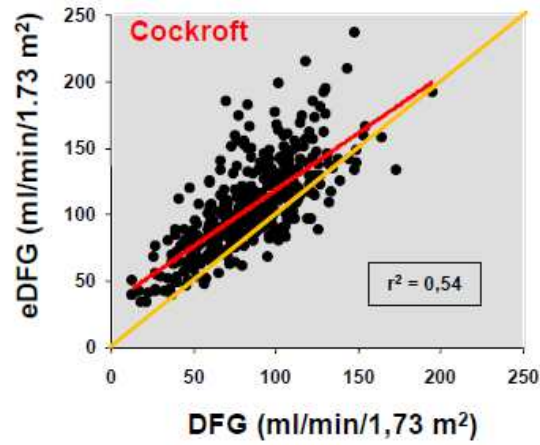
$\times 1,018$ [si femme] $\times 1,159$ [si peau noire]

avec créat en mg/dl

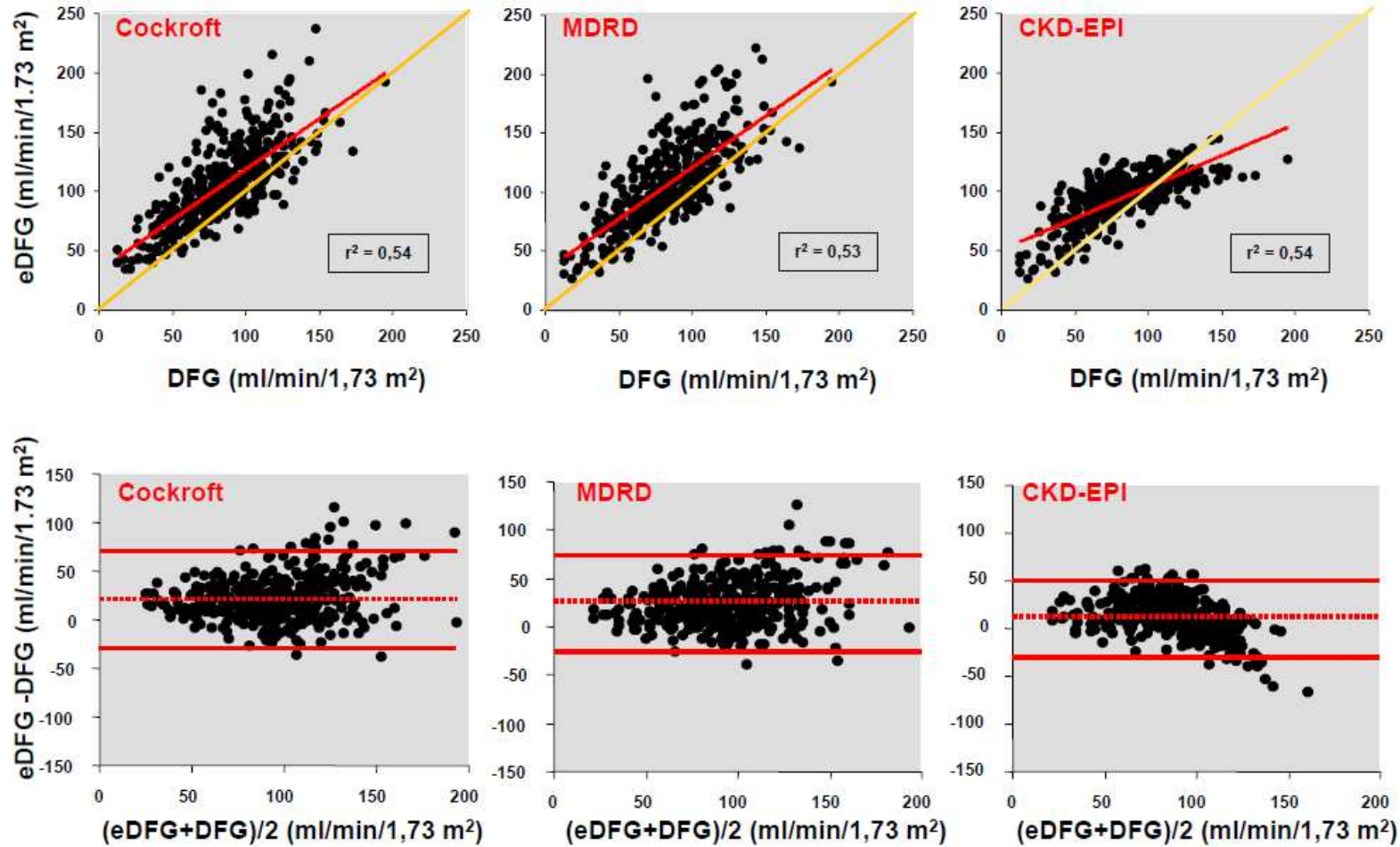
homme: $\alpha = -0,411$ et $k = 0,9$

femme: $\alpha = -0,329$ et $k = 0,7$

Excrétion chez le sujet âgé



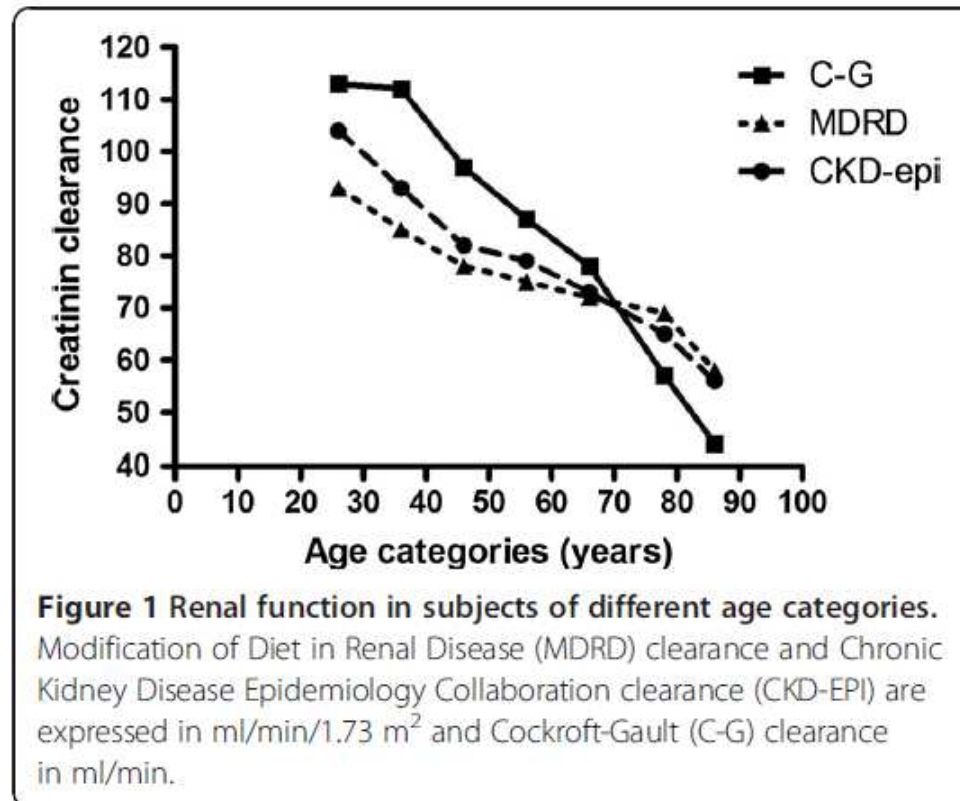
Excrétion chez le sujet âgé



CKD-EPI donne les estimations les plus proches du DFG réel

Excrétion chez le sujet âgé

- **Cockroft la plus simple, la plus ancienne : MAIS**
 - Sous-estime la fonction rénale chez le sujet âgé
 - Etudes Pharmacocinétiques d'adaptation posologique sont basées sur Cockroft (dossier AMM)

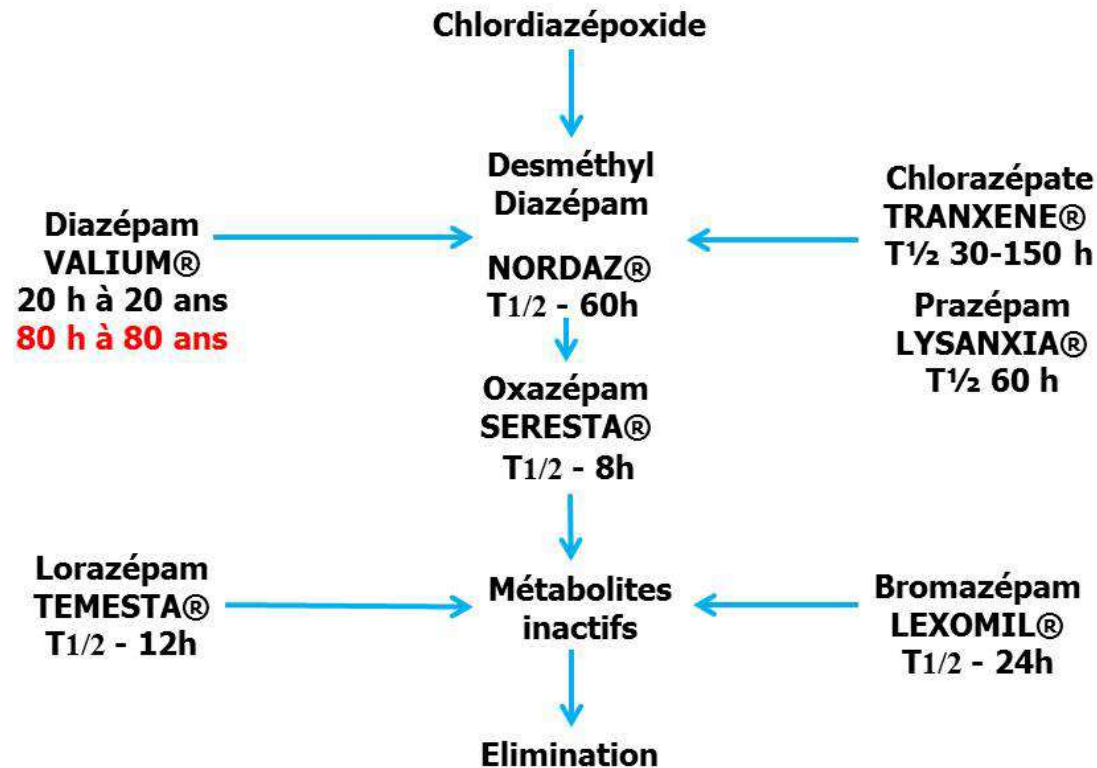


Excrétion chez le sujet âgé

- **Cockroft la plus simple, la plus ancienne : MAIS**
 - Sous-estime la fonction rénale chez le sujet âgé
 - Etudes Pharmacocinétiques d'adaptation posologique sont basées sur Cockroft (dossier AMM)
 - Ex. : Pour un patient, sexe M, 72 ans, 54 kg, Créatinémie=100 $\mu\text{mol/l}$
 - Formule Cockroft : 46 ml/min
 - Formule MDRD : 64 ml/min
 - AMM : **Dabigatran** réduction posologie si clairance <50 ml/min
 - **Si utilisation MDRD en pratique clinique de 4120 patients (MacCallum BMJ 2013)**
 - **Augmentation risque OR : 15,4 [10,0-23,8] de recevoir posologie trop élevée de dabigatran**

Élimination chez le sujet âgé

- **Élimination = Métabolisation +/- Excrétion**
 - Sujet âgé = insuffisance Hépatique + insuffisance rénale
 - Exemple de la double peine de la demi-vie du diazepam



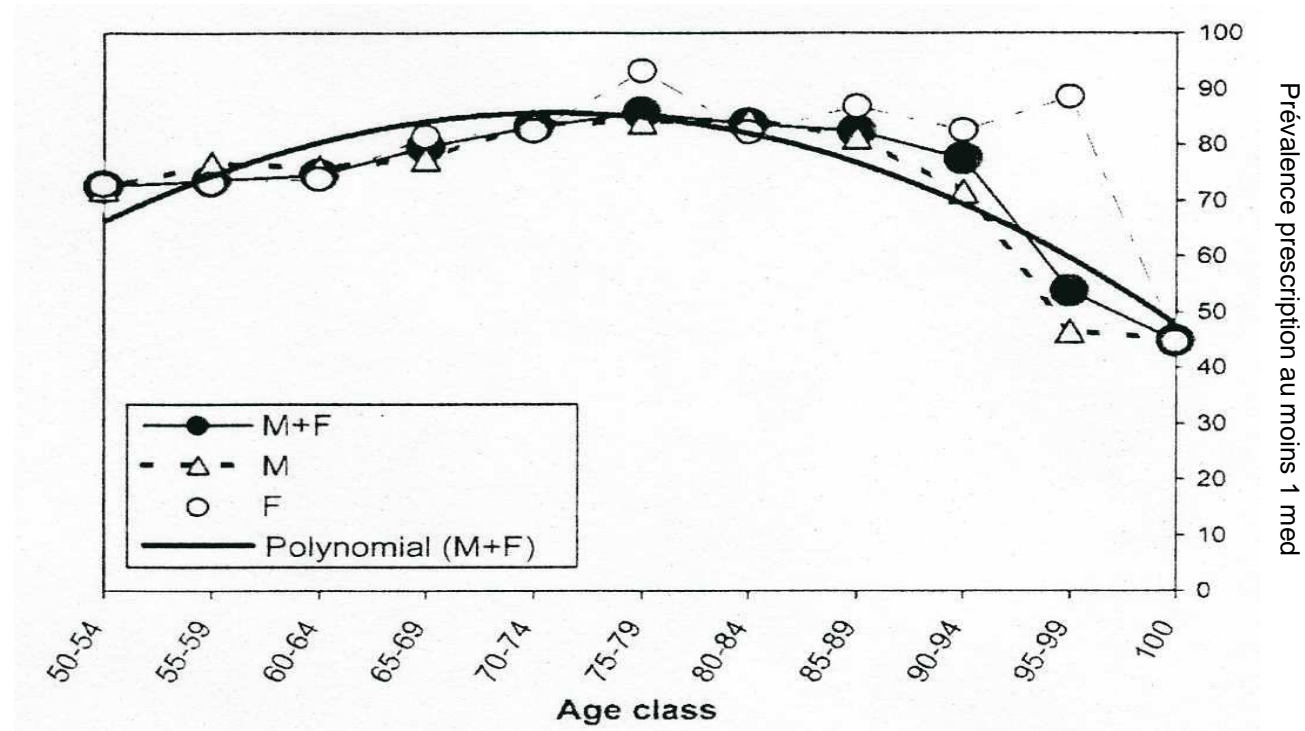
Métabolisme de Benzodiazépines anxiolytiques

Interactions Médicamenteuses & sujet âgé

- Interactions : vieillissement et médicaments
 - Modifications Pharmacocinétiques
 - Dr. F. DESPAS
- Interactions des médicaments chez le sujet âgé
 - Dr. H. BAGHERI



Sujet âgé : grand consommateur de médicaments



- En Haute Garonne , sur 6 mois*
- 3026 sujets de plus de 50 ans hors institution
- Nombre de prescriptions augmente avec âge
 - 10 prescriptions en 6 mois entre 95 et 99 ans
- 3 à 4 médicaments par prescription
- Principalement CV (31%) et SNC (20%)

* Simiand-Erdociain E et al 2001, Eur J Clin Pharmacol 57: 691-2



Sujet âgé

- Plus vulnérable aux pathologies, douleurs, « mal être »
- Un symptôme: un médicament



Polymédication

...Plus « à risque »

- Cumul des Effets indésirables
- Interactions médicamenteuses





Risque d'effets indésirables

- Aux urgences du CHU*
- Sur 789 patients de plus de 65 ans hospitalisés pendant 4 semaines
- 66 (**8,4%**) le sont **pour EI**
 - Ces patients prennent plus de médicaments (6 vs 4)
 - Ils s'automédiquent davantage (20% vs 10%)
- Varie de 3 à 30% en fonction des études
 - Etude au CHU** Toulouse : 1/3 des EI « évitables »
 - De 40 à 70% en fonction des études

*Olivier P et al, *Drug Aging* 2009, 26 : 475-482

** Olivier P et al, *Drug safety*, 2002 , 25 : 1035-1044

ETUDE DESCRIPTIVE DES RÉHOSPITALISATIONS D'ORIGINE MÉDICAMENTEUSE AU POST-URGENCE MÉDICALE

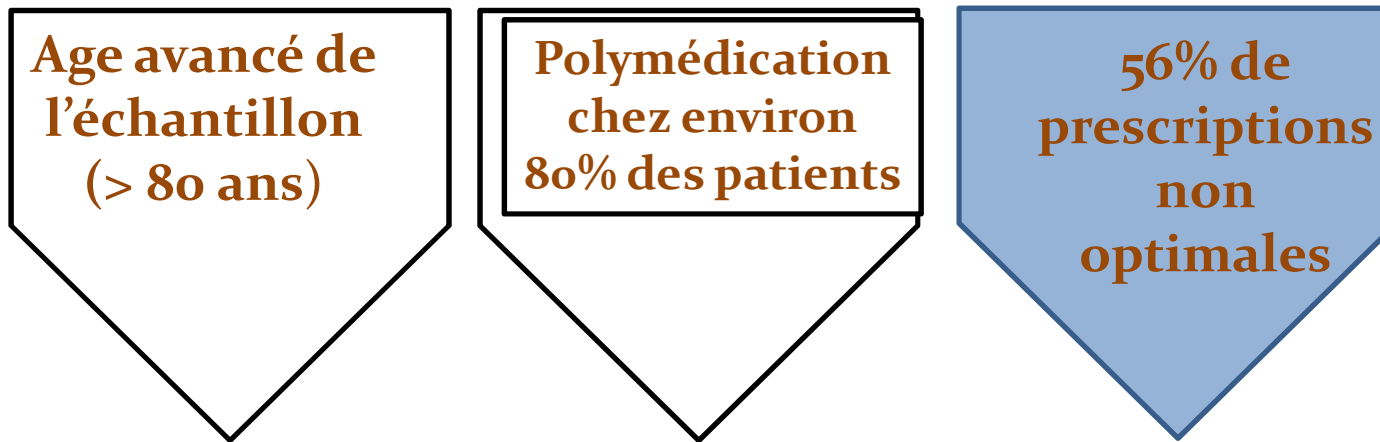
**H Chayé (1), E Bouvet (2), M Bernard (3), V Rousseau (1), M Ecoiffier (3),
M Tubéry (3), JL Montastruc (1), H Bagheri (1)**

**1) Service De Pharmacologie Clinique, Centre Régional de Pharmacovigilance et D'information
Sur Le Médicament, CHU Toulouse, Faculté de Médecine, Inserm U1027**

2) Pharmacie À Usage Intérieur, CHU Toulouse

3) Post Urgences Médicales, CHU Toulouse

1	2	Bradycardie et hypotension orthostatique	bisoprolol et ramipril
2	2	Crise comitiale	venlafaxine, amitriptyline, oxazépam
3	3	Crise comitiale	paroxétine, acide valproïque
4	2	Décompensation cardiaque	furosémide
5	2	Décompensation cardiaque	ivabradine
6	2	Décompensation cardiaque	X
7	2	Décompensation respiratoire	Rivastigmine, venlafaxine
8	2	Déshydratation	furosémide
9	2	Déshydratation et Hypernatrémie	bumétanide, furosémide
10	2	Désorientation temporo spatiale	alprazolam, anafranil, fluoxétine
11	2	Désorientation temporo spatiale	X
12	2	Dyspnée	furosémide
13	2	Dyspnée	sulfate de morphine
14	2	Epistaxis	warfarine
15	2	Epistaxis	acétylsalicylique acide
16	2	Fièvre	lénalinomide, dexaméthasone
17	2	Hémorragie digestive méléna	X
18	2	Hyponatrémie	escitalopram, citalopram
19	2	Hyponatrémie	carbamazépine
20	2	Hypotension orthostatique	perindopril
21	2	Hypotension orthostatique	valsartan/hydrochlorothiazide, tamsulosine
22	2	Hypotension orthostatique	bumétanide
23	2	IRA	X
24	2	IRA	ramipril, furosémide
25	3	Syndrome confusionnel	donépezil, zopiclone, oxazépam, mémantine, rispéridone
26	2	Tremblement	lithium



- Incidence réhospitalisation pour EIM: **18/1000 patients-année**
- Même couple EIM-Médicament: **5,5 pour 1000 patients-année** « potentiellement évitable »



INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

les plus impliquées

Médicaments atropiniques

A éviter +++

- **Antispasmodiques (incontinence)** Oxybutynine Ditropan°, Flavoxate Urispas°...
- **Antiparkinsoniens atropiniques** Bipéridène Akineton°, Trihexyphénidyle Parkiname°...
- **Antispasmodiques (douleurs)** Tiémonium Viscéralgine°, Clidinium Librax°...
- **Antihistaminiques H1 (hypnotiques)** Alimémazine Theralène°, Acéprométazine en association Mepronizine°...
- **Antihistaminiques H1 (allergie)** Hydroxyzine Atarax°, Prométhazine Phenergan°...
- **Anti-nauséux, Anti-rhinite, Anti-tussifs** Buclizine Aphilan°, Métopimazine Vogalene°, Prométhazine Rhinathiol°, Oxoméazine Toplexil°, Phéniramine Fervex°, Tiprolidine en association Actifed°...
- **Antiarythmique** Dipyridamole Asasantine°
- **Antidépresseurs imipraminiques** amitriptyline Laroxyl°...
- **Neuroleptiques phénothiazines** Loxapine Loxapac°, Pimozide Orap°...

Symptômes	Médicaments
Hémorragie	AINS Antiangrégants/Anticoagulants
Hypotension	Antihypertenseurs Alphabloquants (-zocine) Antidépresseurs/Neuroleptiques Agoniste Dopa Antiparkinsonien
Troubles du rythme, bradycardie, Torsade de pointe	Anti-arythmique/bétabloquant/Digitaliques/Inh.Ca Neuroleptiques/Antidépresseurs Anticholinesterasiques Macrolides/Fluoroquinolones Hypokaliémiants (diurétiques , laxatifs,...)
Insuffisance rénale fonctionnelle	AINS IEC/ARAII/Diurétiques
Hyponatrémie	Diurétiques Antidépresseurs IRS ou IRSN
Hyperkaliémie	IEC/ARAII/diurétique hyperkaliémiant



INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

– Pharmacodynamiques (effet neutralisant)

- Anticholinestérasiques – Atropiniques

– Pharmacocinétiques

- **Inducteurs Enzymatiques**

- Antiépileptiques (Tegretol°), rifampicine, millepertuis, meprobamate, tabac...

- **Inhibiteurs enzymatiques CYP3A4**

- amiodarone, diltiazem, verapamil, macrolides, antifongiques azolés, imatinib, jus de pamplemousse
- AVK et Miconazole Daktarin* gel buccal



CYP3A4 inhibiteurs



modéré:

ritonavir, indinavir, nelfinavir
Erythromycine, telithromycine, clarithromycine
Fluconazole, ketoconazole, itraconazole
nefazodone
bergamottin
quercetin
aprepitant
verapamil
chloramphenicol

léger:

cimetidine
buprenorphine
cafestol

inconnu:

amiodarone
ciprofloxacine
cyclosporin
diltiazem
imatinib
echinacea
enoxacin

P-gp inhibiteurs

P-gp substrats

quinidine, propafénone, dronedarone
atorvastatine, simvastatine, lovastatin
diltiazem, verapamil, nicardipine, bepridil
celiprolol, talinolol, carvedilol
digoxine
amprenavir, saquinavir,
indinavir, nelfinavir, ritonavir
cyclosporine, tacrolimus
sirolimus, prednisolone, dexaméthasone
terfenadine, fexofenadine
cimétidine, ranitidine
erythromycine, rapamycine
levoxacine, sparfloxacine,
anthracyclines, taxanes.....
loperamide, domperidone, phénytoïne, morphine

P-gp inhibiteurs

Quinidine
Verapamil
Amiodarone
Erythromycine
Clarithromycine
ketoconazole
itraconazole
ritonavir

40 % de population cible > 75 ans

→ au moins 1 P-gp ou CYP3A4 inhibiteurs

Jungbauer et al. J Thromb Haemost 2010.

saquinavir
fluoxétine/norfluoxétine, fluvoxamine

Penser aussi aux Interactions « classiques »

- ✓ F-91 ans
- ✓ Admise le 14/2/2012)
- ✓ Angine de poitrine, polynévrite, ostéoporose, asthme
 - ✓ Nicorandil (Adancor°),
 - ✓ Irbésartan+Hydrochlorothiazide (Coaprovel°),
 - ✓ Furadantine,
 - ✓ clopidogrel,
 - ✓ Movicol°,
 - ✓ Imovane 1 cp au coucher,
 - ✓ lansopraole (Ogast°),
 - ✓ Prégabaline (Lyrica°25 mg—2/j), Paralyoc (x4 si douleur), Gabapentine (Neurontin°100-3/j),
Tramadol 50 (1/j),
 - ✓ Gaviscon si nécessaire
- ✓ Chute le 8/2 avec douleurs costales: Rocéphine 1g/j, Solumedrol 40 mg et
Lamaline 3/j pendant 6 jours
- ✓ Hallucinations et propos incohérent et le 13/2: retrouvée au sol, confuse
avec traumatisme crânien

Penser aussi aux Interactions « moins classiques »

- ✓ **M-83 ans**
- ✓ **Co-morbidités**
- ✓ **Traité par atorvastatine -Tahor°**
- ✓ **Ostéite du pied**
- ✓ **Acide fusidique -Fucidine°**
- ✓ **1 mois plus tard: rhabdomyolyse (CPK à 33000)+IRA**
- ✓ **Décès (sepsis associé)**

- **Banque PV: 22 cas d'interactions**
- **Littérature: 14 cas dont 4 décès**
- **Mécanisme: Glucuronidation avec compétition (Gabignon et al)**
- **Association déconseillée? (CI pour indication cutanée de durée brève)**

- ❖ **Même réflexion pour -statine et –azolé comme traitement antifongique**

Et si c'était le médicament?

- Sujet âgé: comorbidités + polymédication: ***Risque accru d'interactions et d'EIM***
- *Le médicament ne doit pas vieillir avec le patient* ***Réévaluation prescription***
- Presque tout médicament peut s'arrêter momentanément pour éviter une interaction: ***Eviter l'évitable***
- On corrige un EI potentiel en arrêtant un médicament suspect et pas en rajoutant un traitement correcteur: ***Réflexe IATROGENE***



MERCI

Difficulté de prise des formes sèches



Ne pas écraser les formes LP!

– Comprimé multicouche

- Triple couche (chaque couche excipients différents)
 - Dissolution différente couches suivant pH
- Ex.: Xatral LP 10 mg, alfuzosine



– Comprimé matriciel

- Résine imprégnée en principe actif
- Ex. Glucophage® 1000 mg, metformine

<http://www.omedit-hautenormandie.fr>

– Gélule contenant des granules avec dissolution à pH différents

Ex. Skenan® LP, sulfate de morphine



RELATION HYPERBOLIQUE INVERSE ENTRE DFG ET CREATININEMIE

A une créatininémie de
80 $\mu\text{mol/l}$ peut correspondre
un DFG de 20 à 135 ml/min

Dépend de la masse
Musculaire du patient+++

