



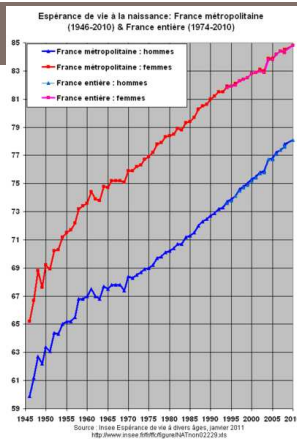
Pharmacologie des antalgiques de paliers 2 et 3 chez la personne âgée

Valérie GRAS

Centre Régional de Pharmacovigilance d'Amiens

08/04/2011

Spécificités du sujet âgé



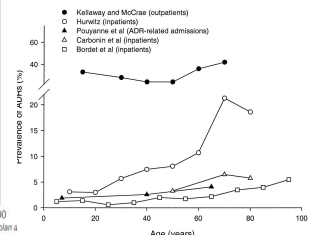
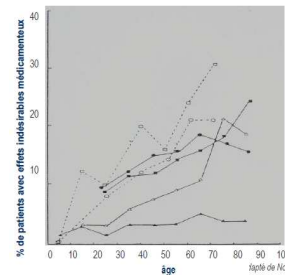
La population âgée

- > En augmentation constante
- > Population hétérogène

- 16% de la population française > 65 ans
- 33% de la consommation médicamenteuse en ville
- 90% des > 65 ans consomment au moins 1 médicament/jour
- **Risque iatrogène médicamenteux plus élevé**

Iatrogénie médicamenteuse

EIM Plus fréquents



Adapté de Nolan and O'Malley, JAGS, 1988

McLean A. J. et al. Pharmacol Rev 2004; 56:163-184

Iatrogénie médicamenteuse

EIM plus Graves

>3137 Admissions (15 jours) dans 33 hôpitaux publics

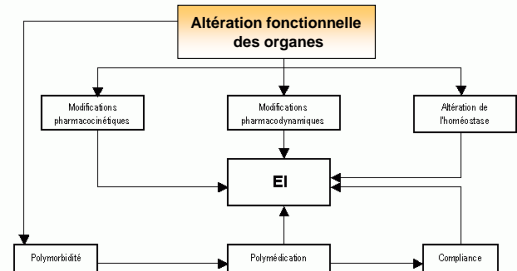
100 EIM : Poyanne et al. BMJ 2000;320:1036 (1)

>2790 Admissions (15 jours) dans 63 hôpitaux publics

97 EIM : Etude EMIR 2007. Commission nationale pharmacovigilance 25/03/2008 (2)

Age (ans)	Incidence (% ; IC95)	
	(1)	(2)
≤ 15 ans	1,9 (0,9 - 3,5)	1,4 (0,5 - 2,8)
16 < < 64	2,6 (1,6 - 3,7)	3,3 (2,4 - 4,5)
≥ 65	4,1 (2,7 - 5,5)	4,9 (3,8 - 6,0)
Total	3,2 (2,4 - 4,4)	3,6 (2,8 - 4,4)

Facteurs de risque d'EIM chez le sujet âgé



[d'après Cusack 1996]

Altérations fonctionnelles des organes

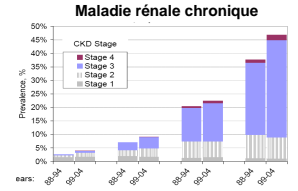
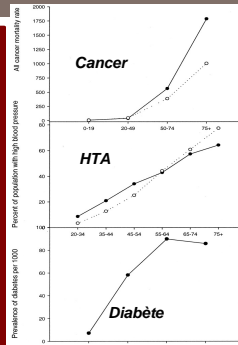
Tableau 1.4 Modifications physiopathologiques et conséquences [Merry 1991, Turner 1992, Cusack 1996]

Système	Modifications physiologiques	Conditions pathologiques possibles	Conséquences possibles
• composition corporelle	↓ teneur en eau, ↑ masse adipeuse, ↓ albumine, ↑ α1-glycoprotéine	déshydratation, malnutrition	modifications PK-PD
• système cardiovasculaire	↓ activité parasympathique (↑), ↑ taux de noradrénaline, ↓ réponse du myocarde aux catécholamines	insuffisance cardiaque	↓ débit cardiaque, ↓ réserve cardiaque, hyperTA, dysrhythmies, modifications PK-PD
• système nerveux central (SNC)	↓ transmission cholinergique, ↓ flux cérébral, modification de la perméabilité de la BHE	athérosclérose	troubles neurologiques et musclés, modifications PD
• système rénal	↓ flux sanguin rénal, ↓ GFR, ↓ capacité de concentration et de dilution tubulaire, ↓ faculté de préservation du sodium	IRC, déshydratation, glomérulopathies	troubles électrolytiques, modifications PK-PD
• système hépatique	↓ masse hépatique, ↓ flux sanguin hépatique, altération synthèse protéines	insuffisance cardiaque, cirrhose, hépatite	modifications PK-PD
• mécanismes réflexes (rhéostatase)	↓ activité barorécepteurs, hyporéactivité du système RAA, ↓ soif (↑)	insuffisance cardiaque, IRA, diabète sucré	hyperTA orthostatique, troubles hydro-électrolytiques, modifications PD

Abbreviations : ↓ = diminution / ↑ = augmentation / R = pharmacocinétique / PD = pharmacodynamique / GFR = taux de filtration glomérulaire / IRC = insuffisance rénale chronique / RAA = rénine-angiotensine-aldostérine / BHE = barrière hémato-encéphalique / SNC = système nerveux central / hyperTA = hypertension artérielle / hypoTA = hypotension artérielle

Processus normal de vieillissement = à partir de 30 ans perte d'environ 1% de la fonction de la plupart de nos organes chaque année

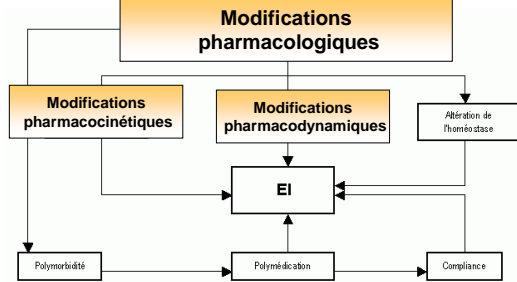
Lien entre l'âge et la fréquence des maladies



Coresh J Ann Intern Med 2006;145:299-301

McLean A. J. et al. Pharmacol Rev 2004; 56:163-184

Modifications pharmacologiques



[d'après Cusack 1996]

Pharmacologie :

Etudes des médicaments dans leurs interactions avec « les systèmes biologiques »
Science des médicaments et des poisons

1

Pharmacocinétique :

Etude du devenir des médicaments dans l'organisme
Ce que nous faisons des médicaments

2

Pharmacodynamie :

Etude du lieu d'action des médicaments et de leurs effets
Ce que les médicaments nous font

Âge - Modifications Pharmacocinétiques

Résorption - Absorption

- ♦ **Gastro-intestinale** : atrophie gastrique et villositaire
 - ↓ des sécrétions digestives : ↓ de l'acidité
 - ↓ de la vitesse de vidange gastrique
 - ↓ du flux sanguin splanchnique
 - ↓ de la force de contraction des muscles lisses

Faible impact

- ♦ **Muscle** : ↓ de la résorption en IM liée à la ↓ de la masse musculaire et/ou l'immobilité

- ♦ **Sous-cutanée et trans-cutanée** : ↓ de la résorption liée à la pauvreté de la vascularisation sous-cutanée

Âge - Modifications Pharmacocinétiques

Distribution

- ♦ **Modification de la composition corporelle** (+++)
 - ↘ eau corporelle -10% à -15%
 - ↗ tissu adipeux
 - ↘ masse maigre

- ♦ **Rapport médicament lié/médicament libre**

- ↘ albuminémie
- ↗ α-acide glycoprotéine
- Aggravation par certains états pathologiques

- ♦ **Réduction des débits sanguins des organes et tissus**

- ♦ ↘ Perméabilité barrière hémato-encéphalique

Âge - Modifications Pharmacocinétiques

Distribution

◆ Conséquences sur la distribution des médicaments

- ✎ volume de distribution des médicaments hydrosolubles
- ✎ volume de distribution des médicaments liposolubles
Allongement de la phase de distribution et distribution préférentielle des médicaments vers le cerveau

Âge - Modifications Pharmacocinétiques

Métabolisme hépatique

◆ Peu d'altération histologique liée à l'âge

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**

➤ *Réduction de l'effet de 1er passage hépatique (morphine)*

Âge - Modifications Pharmacocinétiques

Élimination rénale

◆ Modifications anatomiques

- ✎ poids des reins (cortex)
- ✎ nombre de néphrons fonctionnels

◆ Modifications fonctionnelles

- ✎ flux sanguin rénal (cortex)
10% par décennie à partir de 40 ans
- ✎ filtration glomérulaire avec une importante variabilité (++++)
- ✎ sécrétion et réabsorption tubulaires

• **insuffisance rénale chronique « physiologique » à estimer**

Ne pas évaluer la fonction rénale avec la créatinine sérique mais la Clearance de la Créatinine

◆ Facteurs de variation de Créatinine (Cr_s)

Principalement un dérivé du métabolisme de la créatine musculaire

- **Âge** ↓
- **Sexe** ♀ ↓
- **Ethnie** vs Caucasiens : négroïde ↑ ; hispanique ↓ ; asiatique ↓
- **Corps** : musclé ↑ ; obèse (stable) ; amputé ↓
- **Maladies chroniques** : malnutrition, inflammation, déconditionnement musculaire ↓ (cancer, maladie cardiovasculaire sévère, hospitalisés maladies neuro-musculaires ↓
- **Diète** : végétarienne ↓ ; régime carné ↑

Stevens LA N Engl J Med 2006;354:2473-2483

Formule de Cockcroft-Gault

$$ClCr \text{ (ml/min)} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)} \times K}{C_r \text{ (}\mu\text{mol/L)}}$$

K = 1.04 si ♂ et 1.25 si ♀

Formule Modification of Diet in Renal Disease: MDRD

$$FG \text{ (ml/min/1.73m}^2\text{)} = 32788 \times [\text{Créatinine}(\mu\text{mol/l})]^{-1.154} \times (\text{âge})^{-0.203} \times (0,742 \text{ si } \text{♀}) \times (1,212 \text{ si Afro-Américain})$$

Âge - Modifications Pharmacodynamiques

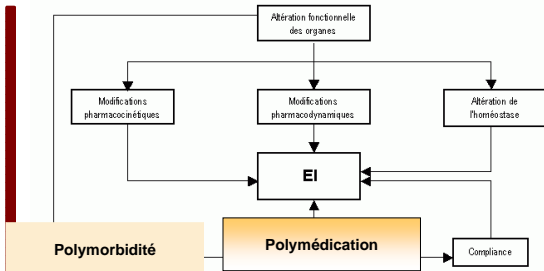
✎ de la densité de certains récepteurs (bien démontrée chez l'animal)

✎ des mécanismes post-récepteurs responsables de la transmission du signal généré

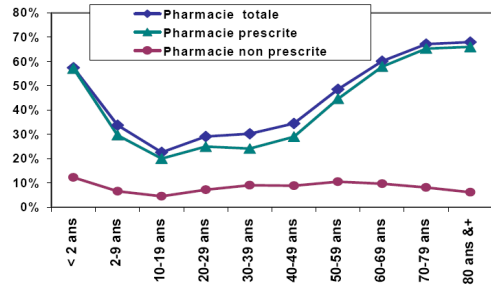
Modification de la sensibilité aux récepteurs

- 1 ✎ de la sensibilité aux barorécepteurs régulant la pression artérielle
= prédisposition à l'hypotension orthostatique
- 2 ✎ de la sensibilité à certains récepteurs
Comme les sédatifs-hypnotiques et opioïdes = prédisposition à la somnolence, aux chutes
- 3 ✎ production locale digestive d'opioïde endogène
= susceptible à la constipation

Âge - Polymédication



[d'après Cusack 1996]



Taux de consommateurs de pharmacie sur 1 an – CreDES - SPS 2000

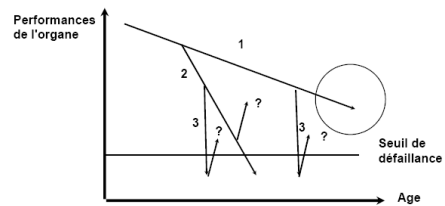
- ◆ 3 à 5 maladies en moyenne
- ◆ 4 à 5 médicaments par ordonnance en moyenne
- ◆ Plus l'automédication et les ordonnances « cachées » [Sylvie Legrin DGS/GTND0, mise à jour 27/03/2003; CreDES - SPS 2000]

Interactions médicamenteuses

Mauvaise observance

Erreur de prise

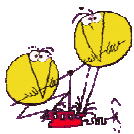
DEFAILLANCE VISCERALE CHEZ LE MALADE AGE



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)

3 = Événement aigu

Spécificités pharmacologiques des antalgiques paliers 2 et 3



- 1 personne âgée sur 2 souffre de douleur chronique
- Les traitements antalgiques sont les mêmes que pour les personnes plus jeunes
- Traitement doit être adapté aux spécificités du vieillissement

Antalgiques de palier 2

- **Opioides faibles** : agonistes morphiniques purs
 - utilisés seuls : *tramadol*
 - ou associés à un palier 1 :
 - *tramadol-paracétamol*,
 - *codéine-paracétamol*,
 - *codéine-aspirine*, *codéine-ibuprofène*
 - *Lamaline (paracétamol, poudre opium, caféine)*
 - *Dextropropoxyphène-paracétamol* :
 - *retrait européen*
- **Non opioïde** : nefopam IV – voie SC possible

Tramadol

- Actions communes aux opioïdes (agoniste faible μ) + action monoaminergique (inh. Recapture NA et SE) à visée neuropathique
- Déméthylation CYP2D6 : métabolite actif+++
 - *Inefficacité chez 10-15% patients*
 - *Interactions med (inh CYP2D6)*
- Pharmacocinétique peu modifiée par l'âge ($t_{1/2} > 75A$)
 - *> 75 ans : \varnothing intervalle prise (9h)*
 - *insuffisance hépatique : \varnothing dose unitaire de moitié ou \varnothing 2 fois l'intervalle entre les prises (ttes les 12 h).*
 - *insuffisance rénale: \varnothing de 2 fois l'intervalle entre les prises (ttes les 12 h si ClCr < 30 ml/min). Eviter si < 10 ml/min.*

Tramadol

- Association avec paracétamol
 - *moins dosée en tramadol*
 - *risque d'interaction et surdosage en paracétamol*
 - *demi-vie triple du tramadol/ paracétamol*
- Interactions médicamenteuses
 - Syndrome sérotoninergique (*IMAO sélectifs ou non, linezolide, IRSS*)
 - Agonistes-antagonistes morphiniques (*buprénorphine, nalbuphine, pentazocine*)
 - Carbamazépine : *Risque de \varnothing des conc. de tramadol.*

Tramadol

- Effets indésirables :
 - digestifs
 - neuropsychiques (*sujet âgé +++*)
 - Dépression respiratoire (*dose-dépendante*)
 - Dépendance (*rare, utilisation au long cours*)
 - Convulsions (*dose-dépendant*)
- Hypoglycémie : *bientôt ajouté au RCP*
- Voie SC
 - études de stabilité
 - effectifs trop restreints pour conclure

Codéine - Dihydrocodéine

- Agoniste μ pur
- Inefficacité 10-15% patients (idem tramadol)
- Association au paracétamol, aspirine, ibuprofène :
 - Risque associé aux AINS ++
 - T_{1/2} proches
 - Interactions
- \varnothing intervalle prise IR et \varnothing posologie / âge
- EI: comparable autres opiacés (*troubles digestifs, neurologiques et respiratoires, rétention urinaire...*)
 - *Meilleure tolérance que tramadol*

Lamaline

- paracétamol, poudre opium, caféine
- Profil de tolérance comparable aux autres opiacés (*constipation, somnolence*)
- Pas de données d'efficacité et sécurité au-delà de 10j
- Actuellement report des prescriptions de dextropropoxyphène-paracétamol vers la Lamaline

□ Nefopam

- Il inhibe la recapture des monoamines telles que la sérotonine, la dopamine et la noradrénaline.
- effets anticholinergiques (personne âgée++).

Antalgiques de paliers 3

▪ Opioides forts : morphiniques

- Morphine
- Fentanyl
- Oxycodone
- Hydromorphone
- Pethidine

▪ Opioides mixtes : agonistes-antagonistes morphiniques

- Buprénorphine
- Nalbuphine

Variabilités interindividuelles dans la pharmacologie des opioïdes !!!

□ Morphine

Voie Orale : 1^{er} choix

- Formes LP : ne pas ouvrir (sauf Skenan LP) ou écraser
- Forme LI : Actiskenan® (gélule qui peuvent être ouvertes), Sol buvable (Sevredol®, Oromorph®)
- Attention en cas d'insuffisance rénale : difficulté d'élimination du métabolite actif morphine-6-glucuronide (M-6-G)
- Débuter à dose faible / personne âgée

Autres Voies (dont SC)

- Malade ne peut plus avaler
- Si morphine per os mal tolérée (nausées, vomissements)

□ Fentanyl

□ Voie transdermique (Durogesic®)

➤ Dosage de la présentation la moins dosée à 12µg relativement élevé (= 30mg à 60mg de morphine orale/24h)

➤ **Durée d'action est longue et variable, la biodisponibilité et l'équianalgésie sont également variables.**

➤ Fentanyl fortement lié aux protéines plasmatiques (dim. albuminémie)

➤ Absorption cutanée modifiée :

❖ chez la personne âgée et dénutrie (*dim caractère lipidique de l'épiderme, derme tissu sous-cutané*)

❖ vasodilatation cutanée (fièvre)

➤ Dispositifs transparents, peu visibles

□ Voie orale transmuqueuse (Actiq®)

- Rapidité d'action
- Intérêt dans le pic douloureux
- Pas d'évaluation spécifique chez la personne âgée
- Contact prolongé (15mn) avec mvts rotatifs : geste complexe, voire impossible

□ Autres voies

- Sublingual : **Abstral®**
- Gingivale : **Effentora®**
- Nasale : **Instanyl®, Pefcent®**

□ Oxycodone (Oxycontin LP®, Oxynorm®, Oxynormo®)

➤ Agoniste opioïde μ pur : IV, SC; gélules LI, cp orodispersibles

➤ Structure proche morphine

➤ Biodisponibilité 60-80% (>morphine 15-64%)

➤ Déméthylation par CYP450 2D6 (mais métabolite moins antalgique)

➤ Élimination rénale

➤ **Action antalgique et tolérance similaires à la morphine**

➤ **Débuter à dose faible / personne âgée, IR, IH**

➤ Equivalence fixe entre les doses requises pour PO et celles des voies IV et SC

❑ Hydromorphe (Sopidone®)

- Pas de déméthylation par CYP450 2D6;
- Plus faible fixation aux protéines plasmatiques
- Gélules LP : ouverture +
- Elimination urinaire
- Rotation des opioïdes

❑ Les agonistes-antagonistes (buprénorphine (Temgesic®), nalbuphine (Nubain®))

- Effet agoniste-antagoniste donc CI avec morphiniques
- buprénorphine éliminée dans les selles : intérêt IR

Age- Effets secondaires opiacés

- ❑ Sédation
- ❑ Confusion, hallucinations, cauchemar
- ❑ Troubles digestifs
- ❑ Dépression respiratoire
- ❑ Hypotension
- ❑ Rétention urinaire
- ❑ Constipation
- ❑ Dépendance

➔ **IR, personnes âgées, IH, surdosage**

Conclusion

❑ Pathologie iatrogène du sujet âgé est

- plus fréquente
- plus grave
- plus souvent atypique

❑ L'âge n'interdit pas un médicament notamment antalgiques opioïdes

- ❑ Mais il doit modifier les modalités de prescription et de surveillance