

Pharmacocinétique chez la personne âgée
– UE 1B : chimie, biotechnologie, pharmacologie des substances actives –

Semaine : n°1 (du 04/09/17 au 08/09/17) Date : 07/09/2017	Heure : de 9h00 à 10h00	Professeur : Pr. DINE
Binôme : Grégoire DELVALLEE, Germain DELAHAYE		Correcteur : n°28 Agathe DECOENE et Eva MICHEL
Remarques du professeur RAS		

I) Introduction**II) Caractéristiques du patient âgé**

A) Objectifs

B) Conséquences pratiques

C) Remarques

III) La Dose (D)

I Introduction

Selon l'OMS, une personne âgée est une personne de plus de 75 ans ou 65 ans si la personne est poly pathologique. Actuellement on parle de 20% de la population française qui est âgée. D'ici 2040 ce sera 30%.

Dans toute cette population, il existe une grande variabilité interindividuelle. Les grandes fonctions vitales qui auront un impact sur la pharmacocinétique sont les fonctions digestive, hépatique, cardiaque, pulmonaire et rénale. Cet impact pharmacocinétique est donc lié au vieillissement naturel et aussi pathologique.

Le vieillissement est un phénomène universel, complexe mais polymorphe avec une cinétique différente en fonction des individus. On aura des patients à 65 ans qui vont être considérés comme personne âgée car ils auront l'air d'avoir 80 ans selon la prédisposition génétique, l'hygiène de vie, ...

Avec l'âge, s'installent de nombreuses pathologies, en effet cette population est poly pathologique donc polymédicamentée ce qui fait qu'1/3 de la consommation des médicaments pris en charge pour le système de santé Français est consommé par les personnes âgées. Cette polymédication induit des risques d'interaction médicamenteuse, d'iatrogène et de toxicité.

De plus, des phénomènes physiologiques viennent compliquer les choses avec :

- La baisse de sensation de soif → déshydratation
- La baisse de l'appétit → dénutrition, carences, sarcopénie.

Ces changements physiologiques liés à l'âge vont entraîner des modifications pharmacocinétiques des médicaments, un impact sur ADME avec des variations des paramètres pharmacocinétiques.

II Caractéristiques du patient âgé

A) Objectifs

Les traitements chez les personnes âgées sont souvent chroniques, à vie. Si une personne de 50 ans démarre un traitement chronique, on ne sait pas toujours ce que le médicament donnera dans 30 ou 40 ans, on commence à se poser des questions sur les effets indésirables sur le long terme.

Exemple : si les IPP augmentent le pH pendant 30 ans, il y aura peut-être des conséquences sur le long terme.

Il y a 2 objectifs chez les gériatres (et surtout les jeunes gériatres) qui hiérarchisent les pathologies pour limiter le nombre de médicaments sur les ordonnances. Ces 2 objectifs résident dans un compromis : **conserver l'efficacité à long terme et réduire/prévenir l'iatrogénie.**

Ces objectifs vont dépendre de l'Etat d'Equilibre (EE) = *Steady State* (SS).

Cet EE est l'instant t où les apports en médicaments (administration) compensent les pertes (métabolisation, élimination).

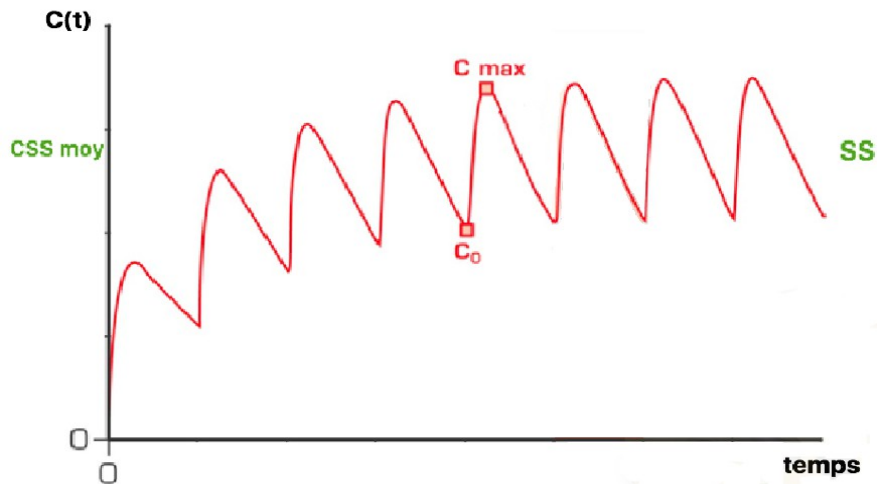
Sur le plan pharmacocinétique, c'est l'instant t où les concentrations plasmatiques sont égales aux concentrations tissulaires (Notion de COMPARTIMENT). Ces concentrations seront conservées par des administrations répétées.

A l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques évoluent entre la concentration max. et min. On parle de fourchette = efficacité évaluée et conservée. Ce qui est important c'est de rester dans cette fourchette même si les concentrations évoluent.

L'état d'équilibre dépend de 3 paramètres pharmacocinétiques :

- La Dose (D)
- La Clairance plasmatique totale (Cl_t) qui est un débit car mL/min ou L/h, plus elle est élevée plus le médicament est éliminé rapidement. Une clairance basse est caractéristique d'une fonction rénale altérée
- Le temps de demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$)

Evolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps après administration orale répétée :



Après plusieurs administrations répétées on obtient un plateau qui nous permet d'obtenir une fourchette et là on est à l'état d'équilibre.

On maintient cet EE par la régularité des prises et en jouant sur la forme galénique (gouttes, formes oro-dispersibles, ...)

Exemples :

- Les antiépileptiques préviennent les crises. La régularité des prises est fondamentale.
- Les immunosuppresseurs évitent les rejets de greffe.

La régularité des prises est caractérisée par l'observance ou adhésion (on préfère ce terme car il y a une certaine notion d'obéissance dans le terme observance) ce qui est un problème chez la personne âgée qui est la population, avec l'adolescent, pour laquelle l'adhésion est la plus mauvaise. C'est pour cela que c'est souvent les infirmières qui administrent les médicaments.

B) Conséquences pratiques

Des règles de pharmacocinétique existent :

- On accepte que le SS est atteint après 4 à 5 temps de demi-vie du médicament selon la « loi de plateau ». Il faut donc 4 à 5 $t_{1/2}$ du médicament pour être à 95 à 97% de la concentration moyenne du plateau. **C'est seulement à ce moment là qu'on pourra juger l'efficacité et la tolérance de ce traitement.**
- Le temps nécessaire pour atteindre le niveau d'équilibre est indépendant de la dose car la majorité des médicaments suivent une pharmacocinétique linéaire (sauf si saturation = pharmacocinétique non linéaire). Il ne dépend que du temps de demi-vie plasmatique

Le $t_{1/2}$ est LE paramètre pharmacocinétique à prendre en compte pour déterminer le délai d'obtention du SS.

Chez la personne âgée, le délai d'obtention SS augmenté car la $t_{1/2}$ augmente.

C) Remarques

Cette notion de plateau a des implications pratiques :

- Lors de l'installation d'un traitement et de l'adaptation de la posologie, c'est plus long chez la personne âgée
Exemple pour les antihypertenseurs par voie orale (β bloquant) : en diminuant le rythme cardiaque, la PA diminue
- En cas d'inefficacité thérapeutique, un changement de posologie ne doit être envisagé qu'après avoir obtenu l'état d'équilibre
Exemple si $t_{1/2} = 24h$ pour un médicament
 - *En cas d'inefficacité thérapeutique, il faut attendre 5 jours avant de juger l'effet d'une posologie donnée de ce médicament*
 - *En cas d'apparition d'EI, on ne verra pas d'amélioration immédiate même si on diminue la dose, il faudra attendre en fonction du $t_{1/2}$ du médicament utilisé*

III La dose (D)

Elle est indispensable pour les études pharmacocinétique, le calcul des paramètres PK. Elle permet d'atteindre les concentrations efficaces et le SS mais n'influence pas le délai d'obtention SS

Cas particuliers :

1. Situation d'urgence : on administre une dose de charge pour des médicaments à $t_{1/2}$ long ce qui permet un délai d'obtention du SS plus court.

Cette administration est une situation à risque nécessitant une surveillance de la tolérance

Exemples : amiodarone (Fibrillation Atriale aiguë), vancomycine (infection à Bactéries MultiRésistantes BMR)

2. Médicaments à PK non linéaire

Si on augmente la dose, le $t_{1/2}$ augmente donc le délai d'obtention du SS augmente (problème en clinique)

Exemple : la phénytoïne (antiépileptique) doit être prise par augmentation progressive des doses et cela augmente le $t_{1/2}$ donc on doit attendre plus longtemps pour juger de l'efficacité