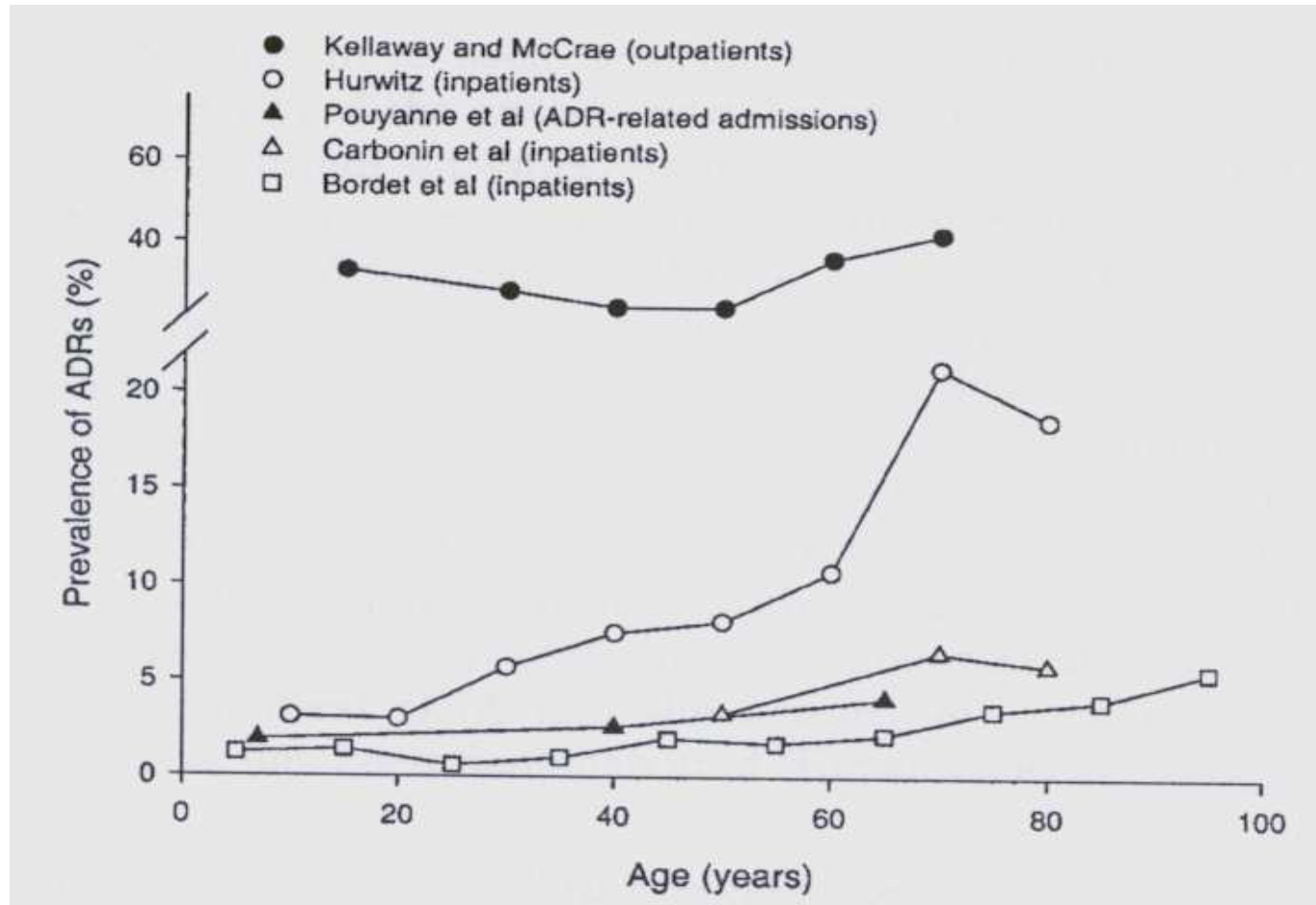


**LES ETUDES PHARMACOCINETIQUES ET
PHARMACODYNAMIQUES CHEZ LE
SUJET AGE**

APPORTS ET LIMITES

Professeur Isabelle MACQUIN-MAVIER

AGE ET PREVALENCE DES EFFETS INDESIRABLES MEDICAMENTEUX

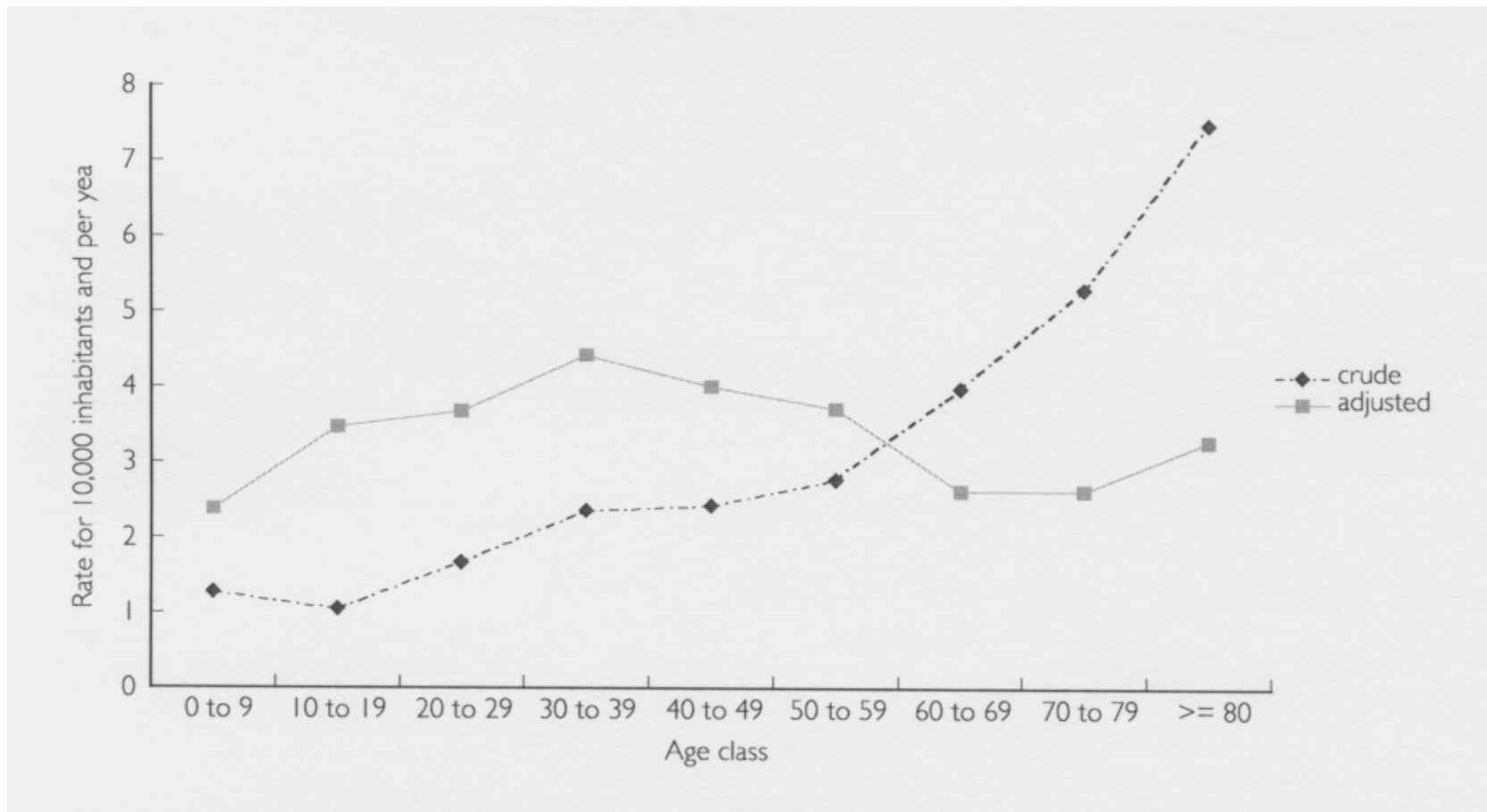


McLean AJ et Le Couteur DG, *Pharmacol Rev*, 2004

LES FACTEURS DE RISQUE D'EFFETS INDESIRABLES MÉDICAMENTEUX CHEZ LE SUJET ÂGE

- Age en lui-même ?
- Polypathologies
- Polymédication (+++) et interactions médicamenteuses
- Antécédent(s) d'effet(s) indésirable(s) médicamenteux
- Petit poids corporel
- **Modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques**

L'AUGMENTATION DES EFFETS INDESIRABLES EST-ELLE LIEE A L'AGE ?



Bégaud B et al, Br J Clin Pharmacol, 2002, 54: 548-552

PHARMACOCINETIQUE

Influence du vieillissement

Etapes pharmacocinétiques

Paramètres pharmacocinétiques

- | | | |
|----------------|---|------------------------------|
| • Résorption | ⇒ | biodisponibilité (F) |
| • Distribution | ⇒ | volume de distribution (V) |
| • Élimination | ⇒ | clairance totale (Cl_T) |

RESORPTION DES MEDICAMENTS CHEZ LE SUJET AGE

I - Modifications physiologiques liées au vieillissement

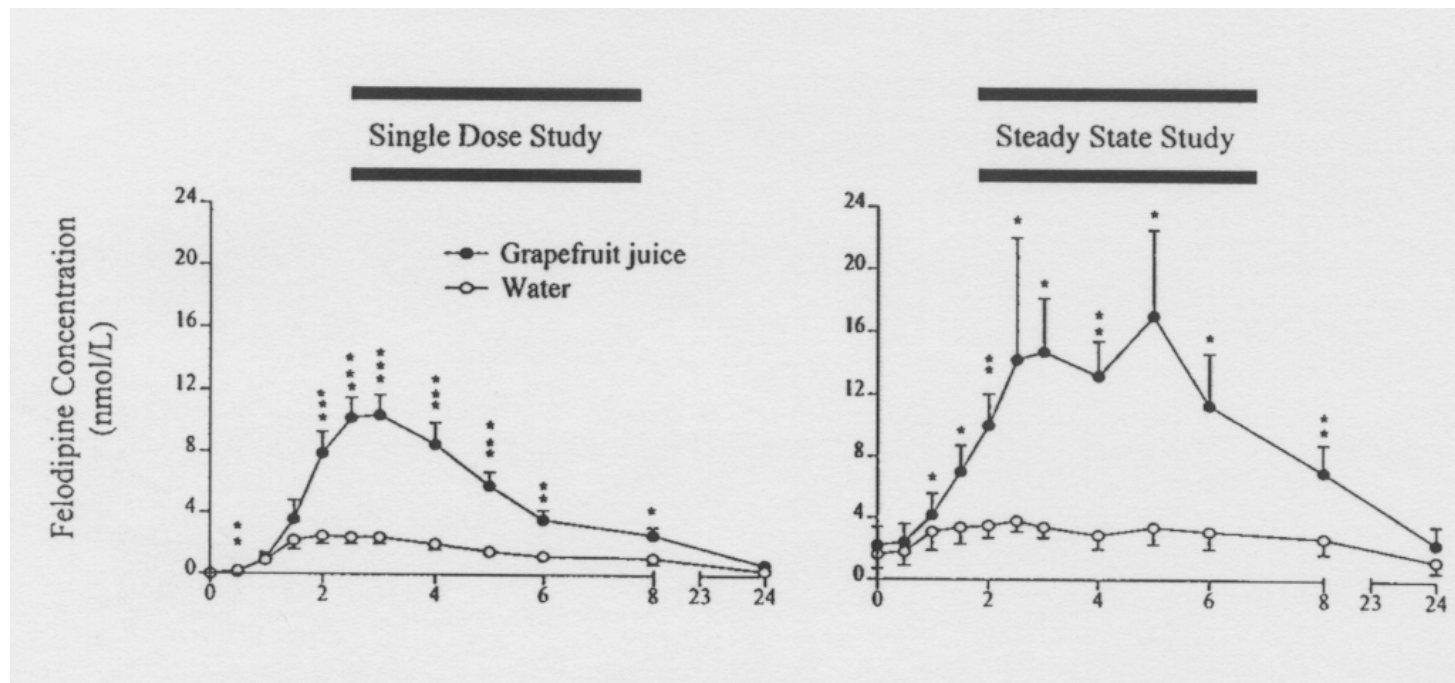
- ↗ pH gastrique
- ralentissement de la vidange gastrique
- ↘ débit splanchnique
- ↘ mobilité intestinale

II - Conséquences sur la résorption digestive

- biodisponibilité peu modifiée
- vitesse de résorption ralentie

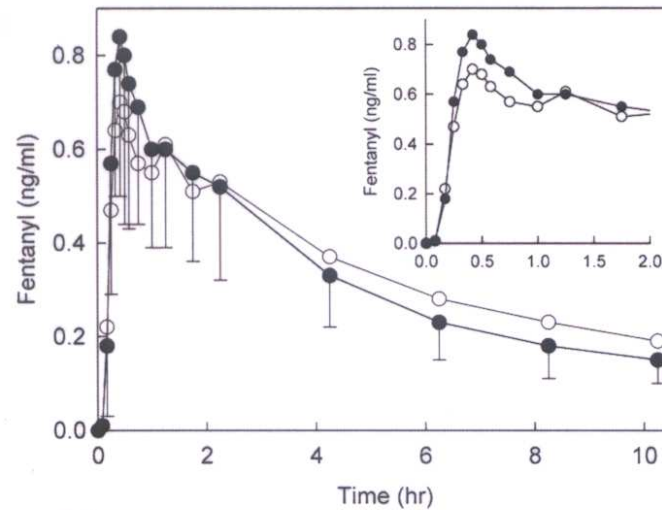
INTERACTION FELODIPINE-JUS DE PAMPLEMOUSSE CHEZ LE SUJET AGE

- ♦ n=12 (70-83 ans)
- ♦ AUC (0-24) x 2.9
- ♦ C_{max} x 4



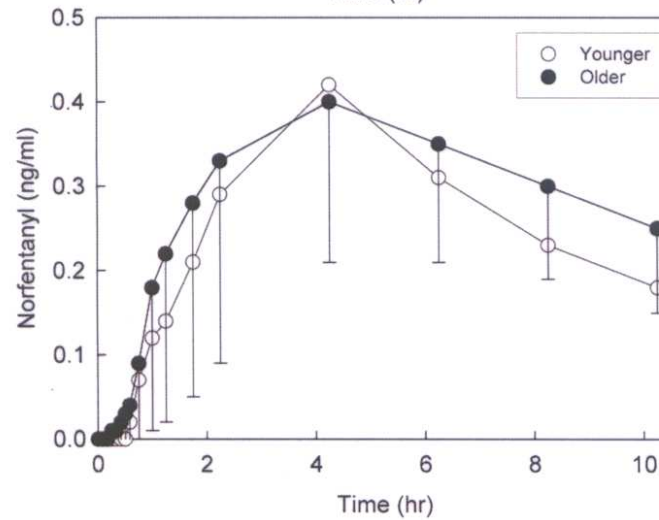
Dresser GK et al, Clin Pharmacol Ther, 2000

AGE ET RESORPTION BUCCALE DU FENTANYL



n=12 dans chaque groupe

- ♦ 67 ± 4 ans
- ♦ 26 ± 6 ans



Kharasch ED et al, Anesthesiology, 2004

DISTRIBUTION DES MEDICAMENTS CHEZ LE SUJET AGE

I- Modifications physiologiques liées au vieillissement

– Modification de la composition corporelle (+++)

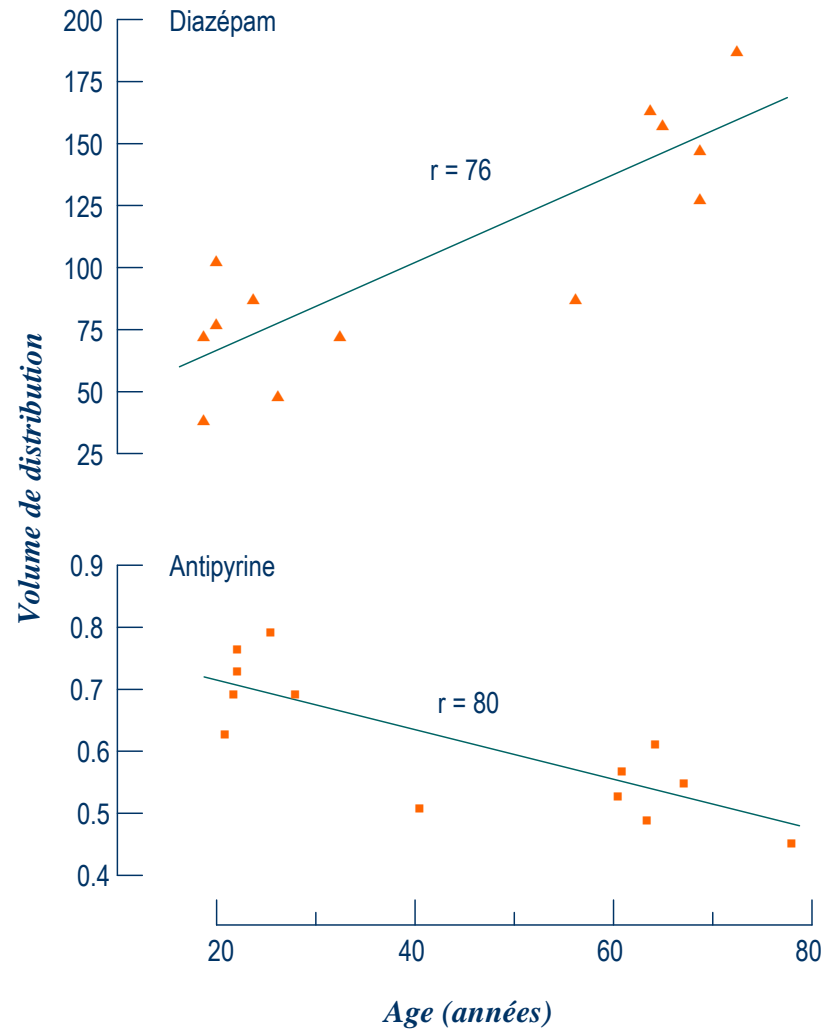
- ↘ eau corporelle : -10 à 15 %
- ↗ tissu adipeux : 18 à 36%, hommes – 33 à 46%, femmes
- ↘ masse maigre

– Réduction des débits sanguins des organes et tissus.

II- Conséquences sur la distribution des médicaments

- ↗ volume de distribution des médicaments liposolubles
- ↘ volume de distribution des médicaments hydrosolubles
- allongement de la phase de distribution et distribution préférentielle des médicaments vers le cerveau.

AGE ET VOLUME DE DISTRIBUTION



(Greenblatt, 1982)

FOIE ET VIEILLISSEMENT (I)

I - Modifications morphologiques

- ➤ poids (18 à 24%) et volume (25 à 35%) du foie
- ➤ nombre d'hépatocytes
- ➤ débit sanguin hépatique (35 à 40%)
- ➤ sels biliaires (50%)

FOIE ET VIEILLISSEMENT (II)

II - Modifications des activités enzymatiques

- cytochromes P450
 - CYP3A4 : résultats divergents *in vitro* et *in vivo*
 - CYP1A2, 2C, 2E1 : résultats divergents
- enzymes de conjugaison : activités inchangées *in vitro* et *in vivo*
- capacité d'induction et d'inhibition enzymatiques conservées

METABOLISME DES MEDICAMENTS CHEZ LE SUJET AGE

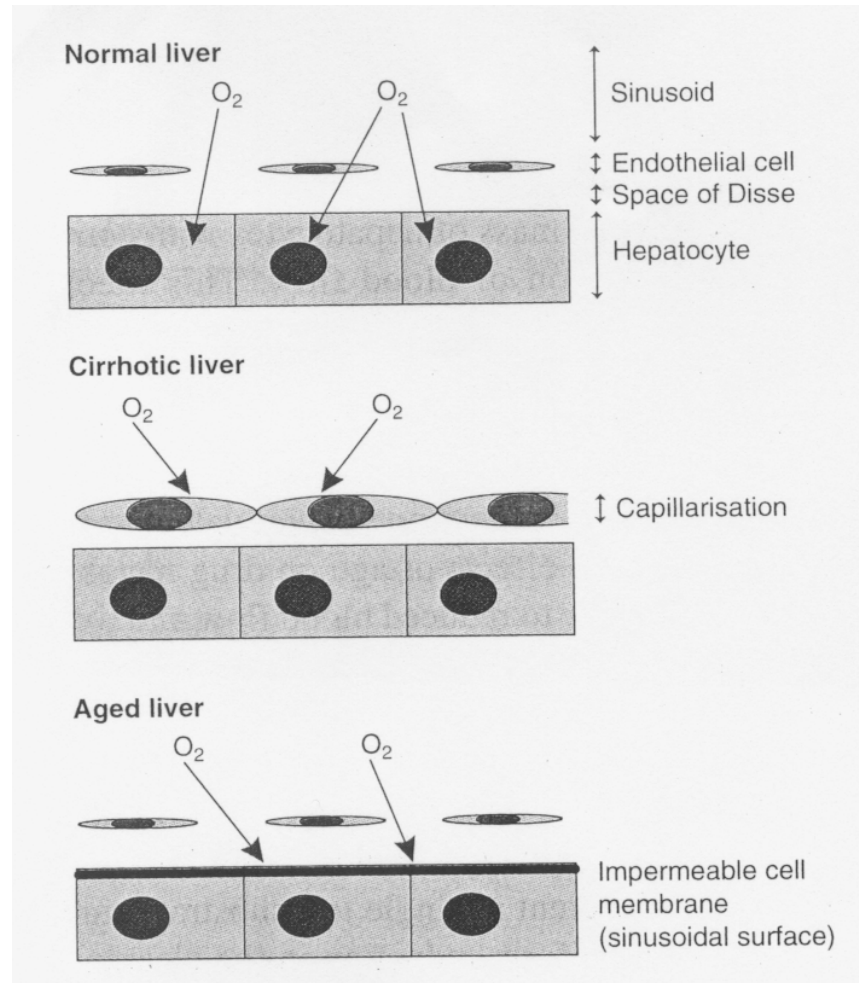
- ↘ de la clairance de certains médicaments métabolisés par des réactions de phase I
- pas de modification de la clairance des médicaments conjugués
- capacité d'induction et d'inhibition enzymatique conservées
- importante variabilité interindividuelle, masquant l'effet propre de l'âge (+++).

AGE ET REDUCTION DE LA CLAIRANCE HEPATIQUE DES MEDICAMENTS

% variation

théophylline (CYP 1A2)	- 22, - 33, - 15
imipramine (CYP 2C19)	- 45
diazépam (CYP 3 A4)	femmes: - 6, - 17 ; hommes: - 39, - 48
acide valproïque	0, - 16
phénytoïne (CYP 2C9)	+ 4, + 62

HYPOTHESE : LIMITATION DE L'APPORT D'OXYGENE DANS LE FOIE DU SUJET AGE



Le Couteur DG et al, Clin Pharmacokinet, 1998

REIN ET VIEILLISSEMENT (I)

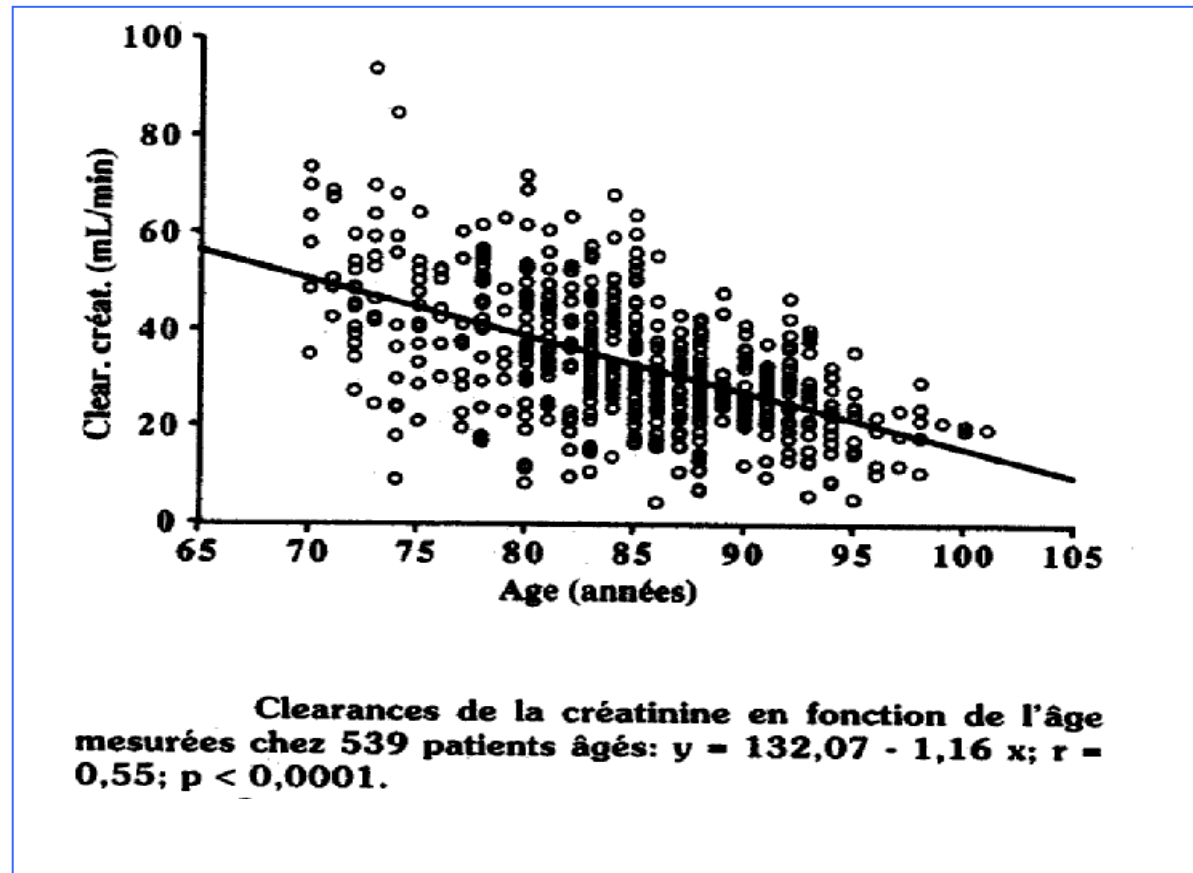
– Modifications anatomiques

- ↘ poids des reins (cortex)
- ↘ nombre de glomérules

– Modifications fonctionnelles

- ↘ flux sanguin rénal (cortex)
10% par décade à partir de 40 ans
- ↘ filtration glomérulaire avec une importante variabilité (+++)
- ↘ sécrétion et réabsorption tubulaires
- insuffisance rénale chronique « physiologique »

REIN ET VIEILLISSEMENT (II)



Charmes J.P. et Merle L., *Revue de Gériatrie*, 1996,21: 447-452

EVALUATION DE LA FONCTION RENALE CHEZ LE SUJET AGE

- mesure du débit de filtration glomérulaire (DFG) avec un traceur exogène (^{99m}Tc – DTPA, ...)
- estimation du DFG :
 - formule de Cockcroft et Gault
 - formule MDRD (**M**odification of the **D**iet in **R**enal **D**isease) ou de Levey
- pas d'estimation du DFG à partir de la créatininémie

ESTIMATION DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE

- **Formule de Cockcroft et Gault**

$$\text{Cl creat} = \frac{(140 - \text{\AA ge}) \times \text{poids}}{72 \times \text{creat (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ si femme}) \times (1.73/\text{SC})$$

(ml/min/1.73m²)

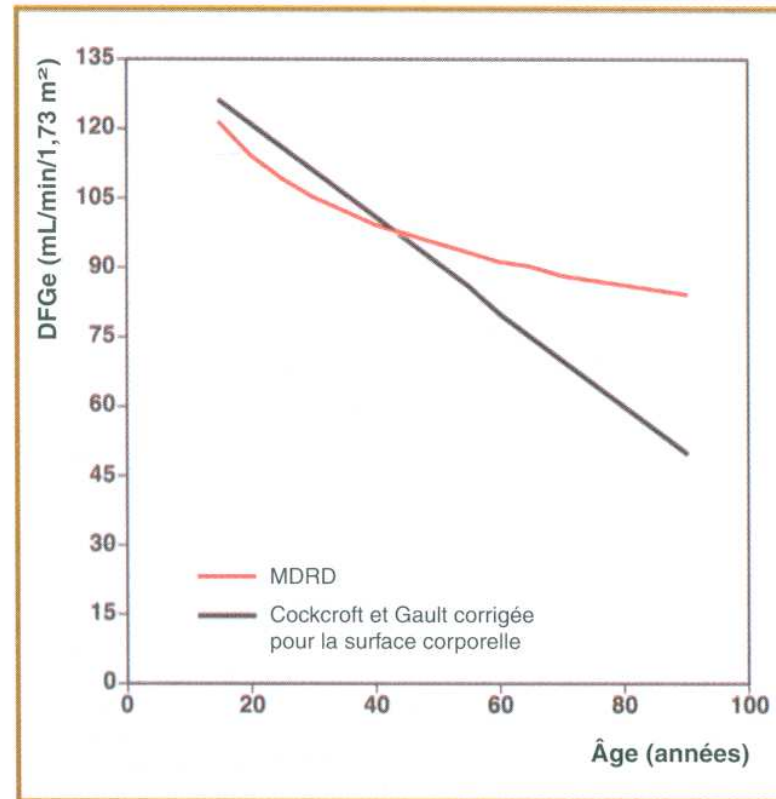
SC = surface corporelle en m²

- **Formule MDRD**

$$\text{Cl creat} = 186.3 \times (\text{creat})^{-1,154} \times (\text{\AA ge})^{-0,203} \quad (\times 0.742 \text{ si femme})$$

(ml/min/1.73m²)

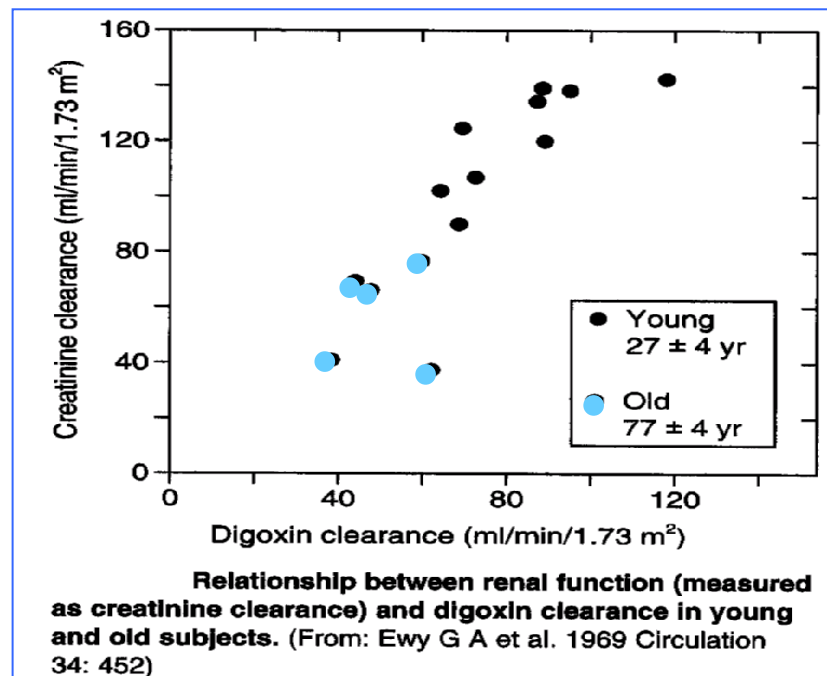
FORMULE DE COCKCROFT ET GAULT OU FORMULE MDRD ?



Froissart M et Rossert J, Revue du Praticien, 2005

EXCRETION RENALE DES MEDICAMENTS CHEZ LE SUJET AGE

- de l'excrétion rénale des médicaments à élimination rénale prédominante ($f_e > 50\%$)



PHARMACOKINETICS AND DISPOSITION

D. Fliser · I. Bischoff · A. Hanses · S. Block ·
M. Joest · E. Ritz · E. Mutschler

Renal handling of drugs in the healthy elderly

Creatinine clearance underestimates renal function and pharmacokinetics remain virtually unchanged

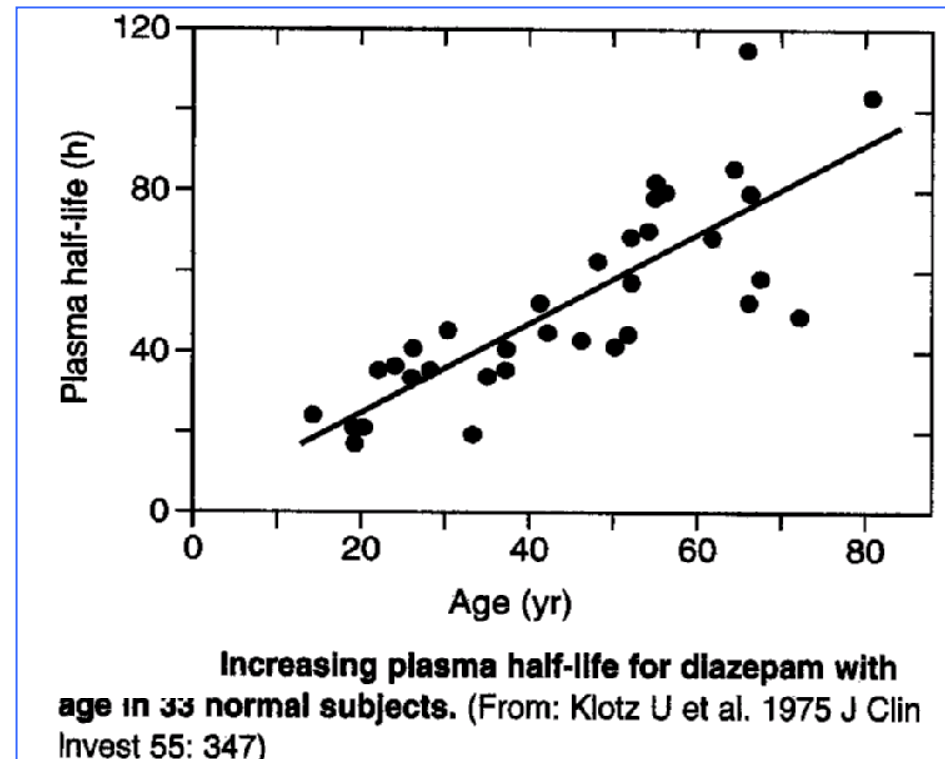
Eur J Clin Pharmacol, 1999, 55:205-211

DIU FIEC – Janvier 2007

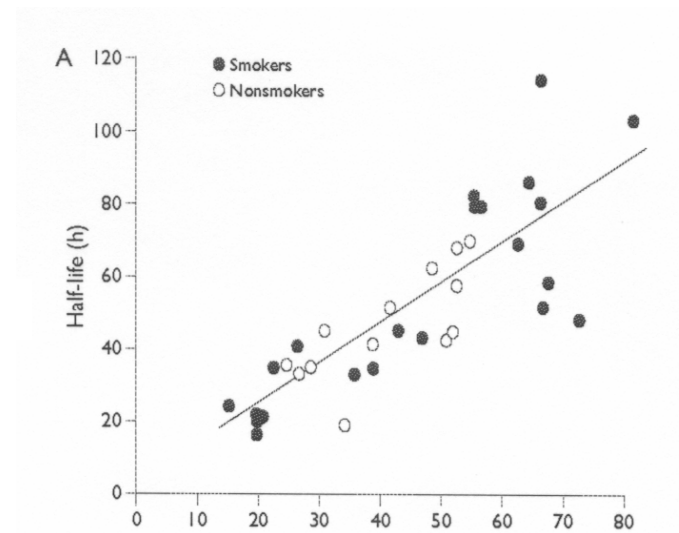
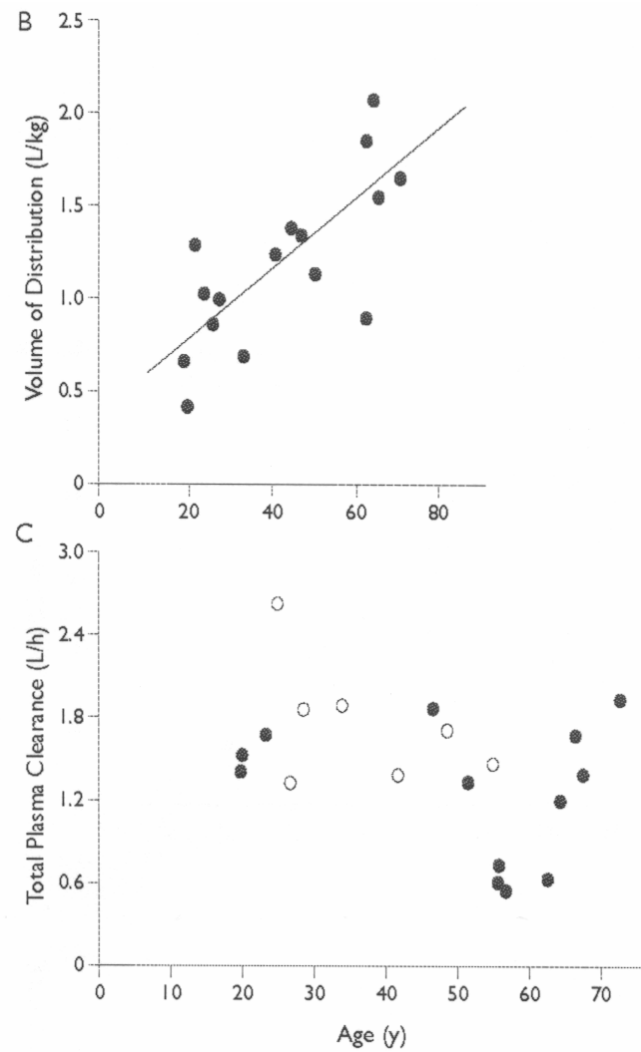
DEMI-VIE D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS CHEZ LE SUJET AGE

De nombreux médicaments ont une $t_{1/2}$ augmentée chez le sujet âgé.

$$t_{1/2} = 0,7 \frac{V_D}{Cl_T}$$



AGE ET PHARMACOCINETIQUE DU DIAZEPAM



Cusack BJ, Am J Geriatr Pharmacother, 2004

DEMI-VIE D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS SELON L'AGE

	Adulte	Sujet âgé
amitriptyline	14,7	27,2
nortriptyline	26,8	45 (23,5 – 79)
diltiazem	3,8	4,7
propranolol	4,5	5,6
morphine	2,95	4,4

t_{1/2} exprimée en heures

ETUDES PHARMACOCINETIQUES CHEZ LE SUJET AGE

Apports

- données sur les principaux paramètres pharmacocinétiques
 - biodisponibilité
 - volume de distribution
 - clairance d'élimination
 - $t_{1/2}$ vie d'élimination
- identification de modifications susceptibles de conduire à une adaptation posologique (dose, rythme d'administration).

ETUDES PHARMACOCINETIQUES CHEZ LE SUJET AGE

Limites

- patients âgés volontaires sains en « bonne santé » (fit *versus* frail)
- pas de sujets très âgés
- pharmacocinétique du seul médicament étudié, le plus souvent après administration unique

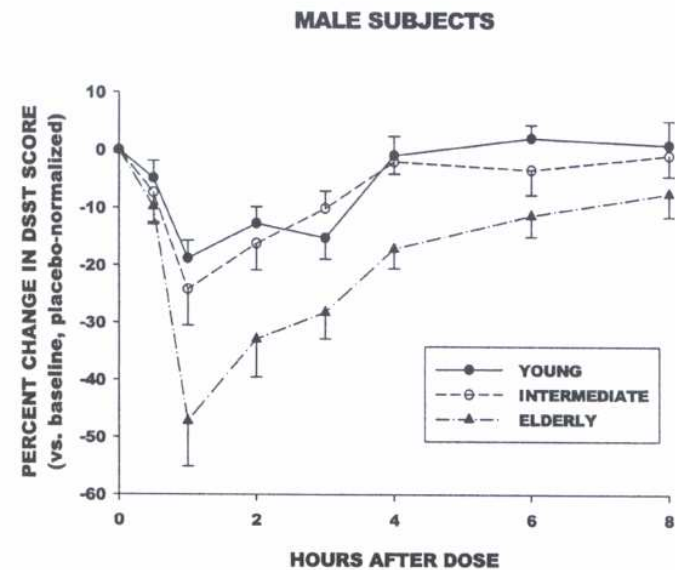
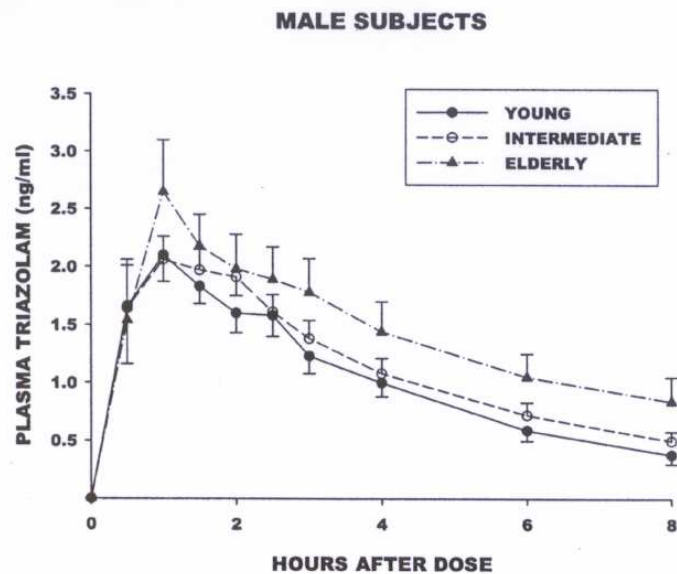
→ Données non représentatives de la pharmacocinétique du médicament dans les conditions réelles d'utilisation.

AGE ET MODIFICATIONS PHARMACODYNAMIQUES

- réduction de l'activité des mécanismes homéostatiques
- réduction de la capacité d'adaptation à des situations de « stress »
- modifications des récepteurs

→ Modifications des effets pharmacodynamiques (augmentation ou diminution) et augmentation des effets indésirables.

AGE, PHARMACOCINETIQUE ET PHARMACODYNAMIE DU TRIAZOLAM



Greenblat DJ et al, Clin Pharmacol Th, 2004

**Guideline for Industry
Studies in Support of
Special Population :
Geriatrics**

**ICH - E7
August 1994**

ETUDES PHARMACOCINETIQUES CHEZ LE SUJET AGE

Recommandations ICH

Objectif : déterminer s'il existe des différences significatives entre adultes et sujets âgés sains ou atteints de la pathologie

Méthodologie :

- étude « pilote » à l'état d'équilibre
- administration unique
- poursuite des études si nécessaire
- prélèvements ciblés lors des études de phase 2/3

ETUDES PHARMACODYNAMIQUES CHEZ LE SUJET AGE

Recommandations ICH

- non systématiques
- recommandées pour :
 - médicaments ayant des effets centraux
 - expliquer des effets différents entre sujets jeunes et âgés, non liés à des différences pharmacocinétiques

ETUDES PHARMACOCINETIQUES ET PHARMACODYNAMIQUES CHEZ LE SUJET AGE

- intérêt limité dans les conditions actuelles de leur réalisation
- nécessité d'essais thérapeutiques spécifiques au sujet âgé, incluant des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

LES ESSAIS THERAPEUTIQUES CHEZ LE SUJET AGE

- en 2000, 3% des 8 945 études randomisés et 1,2% de 706 méta-analyses chez des sujets de plus de 65 ans (*Nair, 2002*)
- exclusion des sujets âgés dans environ 35% des études sur le seul critère de l'âge sans justification (*Bugeja et al, 1997*)
- sur 214 études sur l'infarctus du myocarde, exclusion des sujets âgés dans 60% (*Cameron and Williams, 1996*)

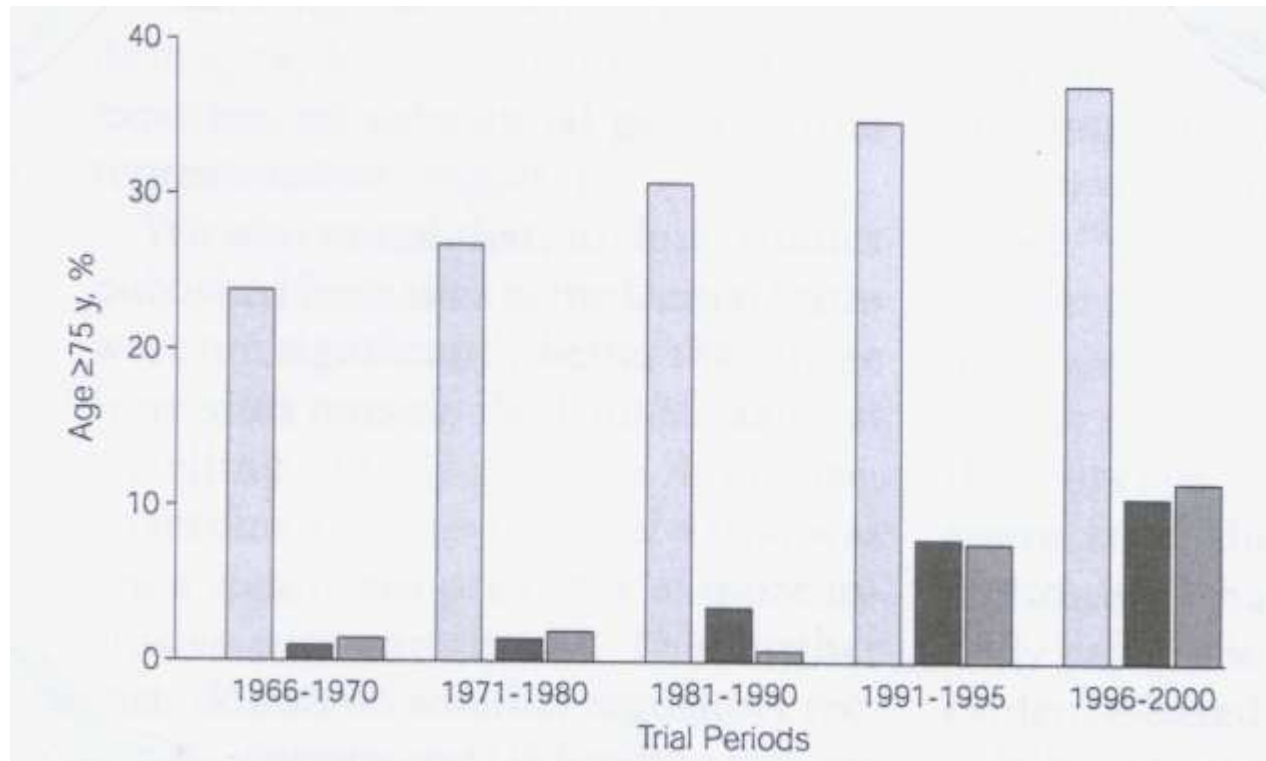
D'après Mc Lean AJ et Le Couteur G, Pharmacol Rev, 2004

SUJETS AGES ET ESSAIS THERAPEUTIQUES RANDOMISES DANS LES SYNDROMES CORONARIENS AIGUS

Trial Years	Mean Patient Age, y	Age \geq 75 y Exclusion, %	Trials Not Enrolling Any Patients Aged $>$ 75 y, %
1966-1970	60.0	32.1	45.0
1971-1980	55.8	42.9	70.7
1981-1990	58.4	66.3	89.4
1991-1995	61.4	47.8	75.9
1996-2000	61.9	31.9	55.2

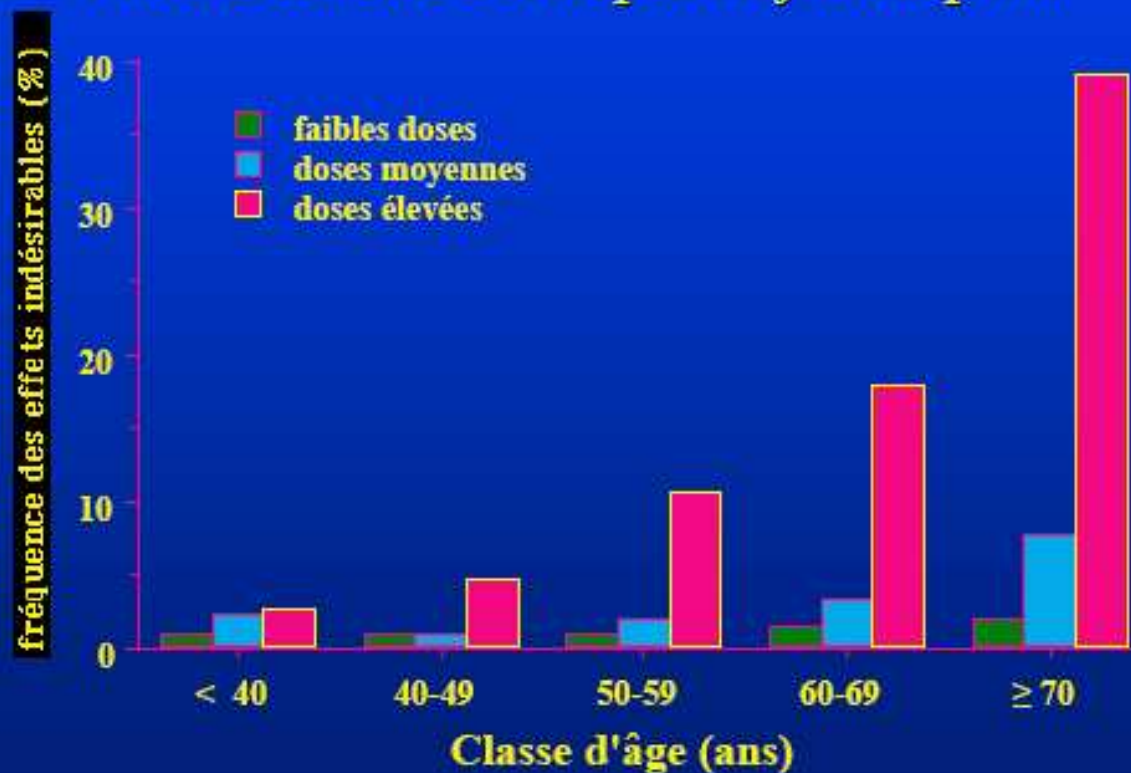
Lee PY et al, JAMA, 2001

REPRESENTATION DES SUJETS AGES DANS LES ESSAIS RANDOMISES DANS L'INFARCTUS DU MYOCARDE



Lee PY et al, JAMA, 2001

Effets indésirables et grand âge : rôle de la dose : exemple du flurazépam



d'après Greenblatt, Clin Pharmacol Ther 1977