

Antalgiques et sujet âgé

Docteur R. LOPITAUX. Département de Gériatrie.
Hôpital Nord. C.H.U. de Clermont-Ferrand.

Il est possible de rappeler deux notions :

⇒ La fréquence du symptôme douleur chez les personnes âgées. La prévalence est variable selon les études car elles ne concernent pas toutes les mêmes populations. Il est admis que 45 à 70 % des plus de 65 ans présentent des pathologies algiques, se manifestant de façon constante ou intermittente. Les maladies ostéo-articulaires, digestives, neurologiques sont les plus génératrices de douleurs. La maladie cancéreuse est également à citer puisque 50 % des cancers surviennent après 70 ans.

⇒ La deuxième notion est relative à la proportion élevée d'effets indésirables des médicaments aux âges avancés, et donc d'effets indésirables des antalgiques.

Le risque d'effets indésirables des médicaments est considéré comme deux à sept fois plus élevé après 65 ans. Il est évalué par les Canadiens à 12,5 % lorsque le traitement ne comporte pas plus de 3 médicaments et à 20,5 % avec plus de 3 médicaments. Une posologie inadaptée est la cause la plus fréquente de ces effets indésirables.

Or en Gériatrie, il y a deux bonnes raisons pour craindre un surdosage. Ce sont :

- les modifications pharmacocinétiques induites par le vieillissement physiologique,
- la spécificité de chaque personne âgée qui va conditionner l'ensemble des réponses aux médicaments.

Hôpital Nord BP 56 63118 Cébazat rlopitaux@chu-clermontferrand.fr

-

Modifications de la cinétique des médicaments avec le vieillissement

Les changements physiologiques, même modestes, qui se produisent au cours du vieillissement peuvent entraîner des modifications importantes de la cinétique des médicaments. Il est cependant difficile de généraliser sur l'ordre de grandeur et l'importance des changements, en dehors des médicaments à élimination rénale exclusive.

Ces modifications cinétiques résultent surtout de :

- l'augmentation de la masse relative des lipides,
- de la diminution ou de l'augmentation du taux de liaison aux protéines plasmatiques,
- de l'effet de premier passage hépatique,
- de la diminution de la capacité d'excrétion.

Sont donc principalement affectées les fonctions de distribution, de métabolisme et d'élimination.

Absorption.

Globalement, peu de modification de l'absorption orale des médicaments. Il y a donc peu de conséquences cliniques. Il convient par contre de penser aux interactions médicamenteuses liées à l'administration simultanée de plusieurs produits.

Biodisponibilité et effet de premier passage hépatique.

L'effet de premier passage hépatique est diminué par l'âge, même chez les sujets en bonne santé. Cet effet est plus prononcé encore chez les sujets fragiles. Il en résulte une biodisponibilité plus grande des médicaments. On peut citer la morphine, le diclofénac.

Il y a également des variations des réactions enzymatiques hépatiques, en particulier d'oxydation. Elles concernent la codéine, l'ibuprofène, l'indométhacine. La diminution de la réaction d'oxydation tend à abaisser le métabolisme des médicaments et donc à majorer leurs effets.

Solubilité des médicaments.

Les deux grandes caractéristiques pour le sujet âgé sont la diminution de la masse maigre et de l'eau corporelle, alors que la masse grasse augmente proportionnellement. En conséquence, le volume de distribution augmente pour les médicaments liposolubles et diminue pour les hydrosolubles.

Liaison des médicaments aux protéines.

Le volume de distribution sera affecté par la liaison aux protéines. La diminution du taux de liaison aux protéines est le résultat d'une baisse des concentrations en albumine, fréquente avec l'âge et les pathologies. La concentration de l'albumine peut baisser de 20 à 40 %, triplant la fraction libre des médicaments fortement liés aux protéines. Cela peut accroître les effets cliniques ou accélérer l'élimination.

Excrétion rénale.

Il est parfaitement établi que la fonction rénale diminue avec l'âge, cela à l'état physiologique. Des affections fréquentes comme l'hypertension artérielle, le diabète, l'athérosclérose contribuent à amplifier le degré d'insuffisance rénale. Il peut en être de même pour des médicaments tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) qui peuvent jouer un rôle complémentaire.

Tous les médicaments éliminés par rein verront ainsi leur métabolisme ralenti et leur action ou durée d'action s'accroître.

Spécificité de chaque sujet âgé

A côté des notions de vieillissement physiologique, il faudra considérer les individus à traiter et des paramètres fondamentaux sont à prendre en compte.

1°) L'âge civil.

Le sujet âgé peut avoir de 65 à 120 ans, ce qui représente 55 ans d'écart. Dans ces conditions extrêmes il ne s'agit pas de la même personne. Les problèmes de prescription ne seront donc pas identiques.

2°) L'âge physiologique.

Il est possible de le définir par un certain nombre de paramètres.

a) Le calcul de la fonction rénale.

Le chiffre de la créatinine sanguine est peu significatif en raison de la diminution de la masse maigre. Il convient donc de calculer la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft (voir page annexe).

La formule de Cockcroft apprécie correctement la fonction rénale pour les hommes, sous estime cette même fonction rénale chez les femmes lorsque la créatinine sanguine est basse ou lorsque le poids du sujet est faible. La clairance est minorée de 15 à 25 ml/min. Quoi qu'il en soit, il s'agit d'une bonne indication de la fonction rénale.

b) Fonction hépatique.

Son appréciation est plus délicate et possède moins d'incidence pratique.

c) Etat nutritionnel.

- poids (évolution),
- index de masse corporelle : Poids/taille². Le chiffre charnière est de 21.
- index PINI : CRP (mg/l) x orosomucoïde (mg/l)/albumine (g/l) x préalbumine (mg/l). L'index est anormal lorsqu'il est supérieur à 10. Les paramètres doivent s'évaluer en tenant du niveau d'inflammation.
- MNA (voir feuille jointe).

- nombre de lymphocytes. Il est considéré comme normal lorsqu'il est supérieur à 1 500 mm³.

3°) Les co-morbidités.

Il faut considérer toutes les pathologies pouvant retentir sur l'observance et la qualité de la prise médicamenteuse : troubles digestifs, troubles cognitifs. Son également à retenir les pathologies représentant des contre-indications au traitement ou favorisant certains effets indésirables.

4°) Les prescriptions multiples.

Elles sont sources d'interactions non maîtrisées. (psychotropes).

Conséquences pratiques sur la prescription des antalgiques

A - Les salicylés.

L'AAS est hydrolysé en acide salicylique, fortement lié aux protéines plasmatiques et éliminé par le rein. Diminution des doses et /ou des prises.

B - Paracétamol.

Il est pour l'essentiel conjugué par le foie, sans conséquence particulière chez le vieillard. Par contre, élimination urinaire. Espacer les prises à 8h si la clairance est inférieure à 10 ml/min.
Que faire pour des clairances à 25 - 30 ml/min ?

C - Dextropropoxyphène.

Précautions d'emploi liées au niveau de la fonction rénale.

D - Codéine.

Métabolisme hépatique par conjugaison après un fort effet de premier passage hépatique. Elimination rénale des métabolites inactifs.
Précaution d'emploi sujet âgé : doses initiales réduites de 1/2.

E - Tramadol.

La demi vie est augmentée en cas d'insuffisance rénale. Prises espacées de 12h si clairance créatinine inférieure à 30 ml/min. Contre-indiqué si la clairance est inférieure à 10 ml/min.

Sujet âgé : de principe, après 75 ans, espacer les prises toutes les 9h (Vidal).

F - Buprénorphine.

Elle est métabolisée au niveau du foie par oxydation et conjugaison. Vidal : après 65 ans et surtout 80 ans (!) diminuer les doses de moitié.

G - Morphine.

Chez le sujet âgé l'administration orale ou IV de morphine s'accompagne d'une réduction du volume apparent de distribution et de la clairance totale d'élimination par rapport au sujet jeune ; cela entraîne une augmentation des aires sous la courbe, des concentrations maximum plus hautes et une élévation de la biodisponibilité de la morphine et des ses métabolites.

Il existe un parallélisme entre la clairance de la créatinine et la clairance du M6G (morphine 6 glucuronidase). Après plusieurs jours de traitement, la concentration de M6G est cinq fois supérieure à celle de la morphine.

En pratique.

- privilégier la voie orale en utilisant les ampoules de morphine buvable pour une titration permettant d'atteindre progressivement la dose efficace.
- chez le grand vieillard, doses initiales faibles 2 à 4 mg toutes les quatre heures.
- paliers suffisamment longs pour prendre en compte la clairance et donc l'accumulation des métabolites.
- la voie sous cutanée peut facilement être utilisée, en continu, lorsque le patient est grabataire.
- la morphine est précieuse dans le contexte de soins douloureux au titre de prémédication. On peut utiliser la voie orale ou injectable trente minutes à une heure avant le soin douloureux. La dose est selon la tolérance de 5 à 20 mg en équivalent oral.

Surveillance.

Elle est superposable à celle exercée chez des sujets plus jeunes. Deux remarques :

- la fréquence des troubles neuropsychiques. 5 à 10 % des sujets âgés présentent des confusions, des hallucinations, des cauchemars sous morphine. Là encore il s'agit souvent d'un surdosage, évité par la progression posologique lente et l'adaptation de la dose initiale à l'état physiologique du sujet.
- la rétention d'urine est rare, mais il convient de la rechercher systématiquement, d'autant que le sujet est alité, porteur d'un adénome de la prostate ou diabétique.

ANTALGIQUES ET SUJET AGE

- ⇒ **Fréquence du symptôme douleur chez la personne âgée.**
 - ◆ 45 à 70% des P.A.
 - ◆ Douleurs aiguës et chroniques
 - ◆ Origines : ostéo-articulaires, digestives, neurologiques, cancers,...

⇒ Proportion élevée d'effets indésirables des médicaments au grand âge.

ANTALGIQUES ET SUJET AGE

A - Modifications pharmacocinétiques induites par le vieillissement physiologique.

B - Spécificité de chaque personne âgée.

ANTALGIQUES ET SUJET AGE

Modification de la cinétique des médicaments avec le vieillissement.

- ☞ ↗ de la masse relative des lipides
- ☞ variation du taux de liaison aux protéines plasmatiques.
- ☞ ↘ de l'effet de 1er passage hépatique.
- ☞ ↘ de la capacité d'excrétion.

ANTALGIQUES ET SUJET AGE

Modification de la cinétique des médicaments avec le vieillissement.


- ↘ absorption : peu d'incidence
- ↘ 1er passage hépatique ↘
- ↘ clairance hépatique : ↘ débit sanguin. baisse des bio-transformations.
- ↘ solubilité : Vd ↗ Mdts liposolubles
Vd ↘ Mdts hydrosolubles
- ↘ liaison aux protéines : ↘ albumine
- ↘ Excrétion rénale : ↘

ANTALGIQUES ET SUJET AGE

Spécificité de chaque sujet âgé.

→ âge civil : 65 ans, 95 ans ?

→ âge physiologique (1)

 **Fonction rénale - formule de Cockcroft**

$$\text{clairance créatinine ml/mn} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}}{\text{créatininémie } (\mu\text{mol/l)} \times 0,814} \times K$$

Homme k : 1
Femme K : 0,85

 **Fonction hépatique.**

ANTALGIQUES ET SUJET AGE

Spécificité de chaque sujet âgé.

→ âge physiologique (2)


Etat nutritionnel

 poids

 index de masse corporelle poids/taille²

 MNA

CRP (mg/l) x Orosomucoïde (mg/l)

 PINI : -----

Albumine (g/l) x Préalbumine (mg/l)

 nombre absolu de lymphocytes.

→ les comorbidités

→ les prescriptions multiples.

ANTALGIQUES ET SUJET AGE

Spécificité de chaque sujet âgé.

→ Comorbidités

 digestives

 pathologies de la cognition (aigües ou chroniques)

 gérontopsychiatrie

 celles générant des contrindications.

Antalgiques et sujet âgé

Considérations pratiques sur la prescription des antalgiques.

A - Les salicylés : baisse des doses et espacement des prises.

**B - Paracétamol : Espacement des doses si clairance inférieure à 10 ml/min.
Clairance à 30 ml/mn ?**

C - Dextropropoxyphène : selon la fonction rénale.

Antalgiques et sujet âgé

Considérations pratiques sur la prescription des antalgiques.

D - Codéine : doses initiales réduites de 1/2.

**- Dihydrocodéine : forme LP peu maniable en
Gériatrie.**

**E - Tramadol : $\frac{1}{2}$ vie \blacktriangledown en cas d'insuffisance
rénale.**

CI si clairance < 10 ml/min.

Prises espacées de 12h si clairance < 30 ml/min.

F - Buprénorphine :

**Vidal : \blacktriangle doses de $\frac{1}{2}$ après 65 ans,
et surtout (!) 80 ans.**

Antalgiques et sujet âgé

Considérations pratiques sur la prescription des antalgiques

G - Morphine :

- * Cinétique :
 - Vd
 - clairance d'élimination
 - concentrations maximales
 - biodisponibilité
 - liaison aux protéines
 - clairance M6G // clairance créatinine

Antalgiques et sujet âgé

Considérations pratiques sur la prescription des antalgiques

G - Morphine :

- * En pratique :
 - titration avec morphine buvable
 - doses initiales 2 à 4 mg toutes les 4h
 - paliers assez longs (accumulation des métabolites)
 - voie sc si grabatisation
 - contexte des soins douloureux : prévention
- * surveillance (extraits)
 - troubles neuropsychiques
 - rétention d'urines

Antalgiques et sujet âgé

Considérations pratiques sur la prescription des antalgiques

I - Les AINS :

* Pharmacinétique différente selon les produits

* Effets indésirables :
- gastriques
- rénaux

H – DUROGEGIC* Fentanyl

digestifs ✍ PA : « prudence car les risques deffets centraux et
sont majorés »

vie ✍ PA : ↘ de la clairance du fentanyl prolongation de la la ^{1/2} →

✍ Conc. ↗ entre 24 et 72h et lors des premières applications

✍ Danger chez la personne âgée (hors AMM)

Antalgiques et sujet âgé

CONCLUSIONS

Appréciation de l'état physiologique individuel avant de prescrire.
Recherche d'un compromis entre efficacité et tolérance.