

Hôpitaux Universitaires Genève

Modifications pharmacocinétiques chez le sujet âgé

KR Ing Lorenzini

Pharmacienne adjointe, Pharmacologue clinique SSPTC

Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, HUG

Kuntheavy-roseline.ing@hcuge.ch

Je n’ai aucun conflit d’intérêt à déclarer

Plan

- Introduction
- Modifications pharmacocinétiques
  - Absorption
  - Distribution
  - Elimination
- Modifications pharmacodynamiques
- Outils de gestion des interactions
- Conclusions

Introduction

Vignette clinique

- Patiente 81 ans vivant seule à domicile
- Antécédents et comorbidités: trouble bipolaire
- Présente baisse de l'état général, notamment aggravation neurologique
  - Inappétence, somnolence et difficultés à la marche (démarche à petits pas, mais pas syndrome extrapyramidal complet)
  - Ponction lombaire et IRM cérébrale sans particularité

Traitement



- Triumeq® (dolutegravir, abacavir, lamivudine) 1 cpr 1x/j le matin
- citalopram 20mg 1x/j
- lamotrigine 100 mg 1x/j le soir
- Lithiofor® (lithium) 660 mg 1x/j le matin
- Torem® (torasémide) 2.5 mg 1x/j le matin
- Laxoberon® (picosulfate de sodium) le matin
- Vi-De 3® (cholécalciférol) 8 gouttes le matin
- Temesta® (lorazépam) en R

Quizz



Which drug-related problem do you suspect?

1. Drug-drug pharmacodynamic interaction: several CNS depressants
2. Lithium intoxication
3. Serotonin syndrome
4. The patient is old, therefore we expect her general condition gets worse

https://pingo.coactum.de/events/421846



Résolution

- Lithémie suprathérapeutique à 1.2 mmol/l (N : 0.6-0.8)
  - Interaction avec torasémide possible
- Chez les patients âgés, la concentration cérébrale de lithium peut être augmentée, comparativement aux patients plus jeunes, pour une même concentration plasmatique, et accroître le risque d'effets indésirables
- Plusieurs dépresseurs du SNC présents
- Cas de syndrome sérotoninergique décrits avec SSRI et lithium

Vieillissement



- Modifications de
  - Composition corporelle
  - Fonction d'organe
  - Fonction du système
- Variable d'une personne à l'autre (population non homogène)
- Tous les organes ne sont pas affectés de la même façon

Reeve et al. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2015

Diversité du vieillissement



Slide Dr V. Prendki

Impact

- Ces modifications peuvent avoir un impact sur l'effet des médicaments
  - Adaptations posologiques peuvent être nécessaires
- Personnes âgées souvent exclues des essais cliniques
  - Inclusion de personnes âgées dans 50% d'études entre 2000 et 2010, mais <5% de ces études ont inclus des évaluations PK/PD spécifiques aux âgés
  - Peu de données lors de la mise sur le marché

Reeve et al. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2015; Andres et al. Anesthesiol Clin. 2019; Mangoni et al. Expert Rev Clin Pharmacol. 2013

Table 1. Key changes that may affect drug disposition in older adults.

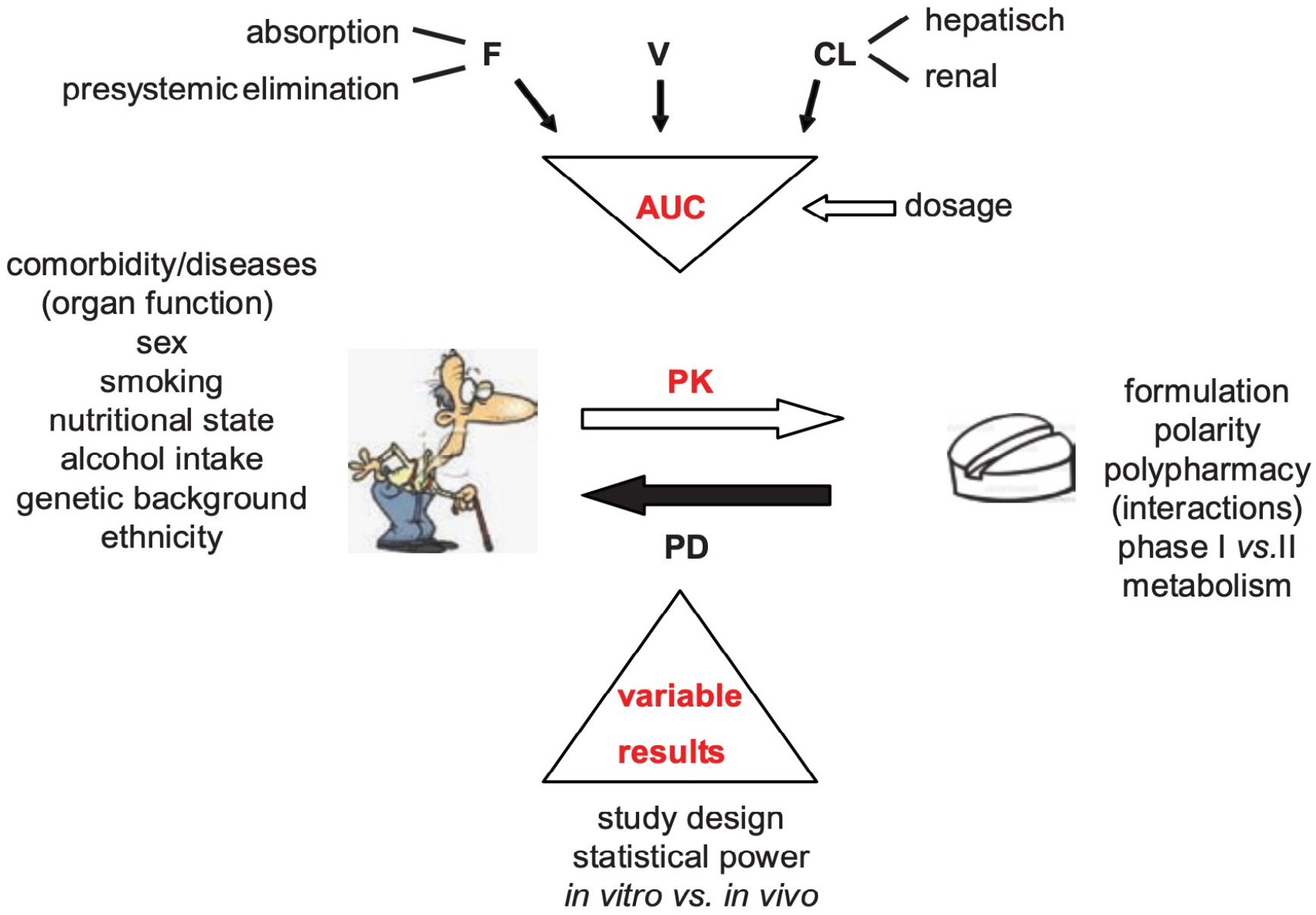
Determinant	Definition and Physiological/Pathophysiological Characteristics	Potential Alterations Important in Pharmacokinetics
Chronological age	ociated with an increased prevalence of chronic medical ditions, multimorbidity and polypharmacy iatric syndromes are common in older adults	• Limited available evidence on age-related changes in drug disposition, s or older) • to have clinically signifi-cant changes in older adults
Frailty	• Compromised ability to response to external stressors and decreased physiologic rese • Associated with unspecifie inflammation, ht loss, and reduced albumin concentrations, muscle strength and adiposity	• reduced phase II drug metabolism and renal clearance
Sarcopenia	• Low muscle strength and low muscle volume and/or quality • Includes the sub-type sarcopenic obesity in which there is both low muscle mass and increased adiposity	• Limited evidence available on the effects of sarcopenia on drug disposition

Drug metabolism and excretion

Maher et al. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2021

Dementia	• Progressive reduction in cognitive and physical function and behavior • Associated with weight loss and reduced albumin concentrations	• May result in increased permeability and reduced P-glycoprotein activity of the blood brain barrier
Polypharmacy	Term used to denote the concurrent use of multiple medications (most commonly defined as five or more medications)	• Increases the risk of bo drug-drug and drug-disease interactions • Can affect all aspects of drug disposition including absorption, distribution, metabolism and excretion
Enteral feeding	volves the placement of an enteral feeding tube as an ternative method to administer nutrition and drugs	• Significant alterations in drug absorption may occur depending on the physiochemical properties of the drug and whether a pre-pyloric or post-pyloric tube is inserted • Multiple factors should be taken into consideration before using the enteral route fo drug administration

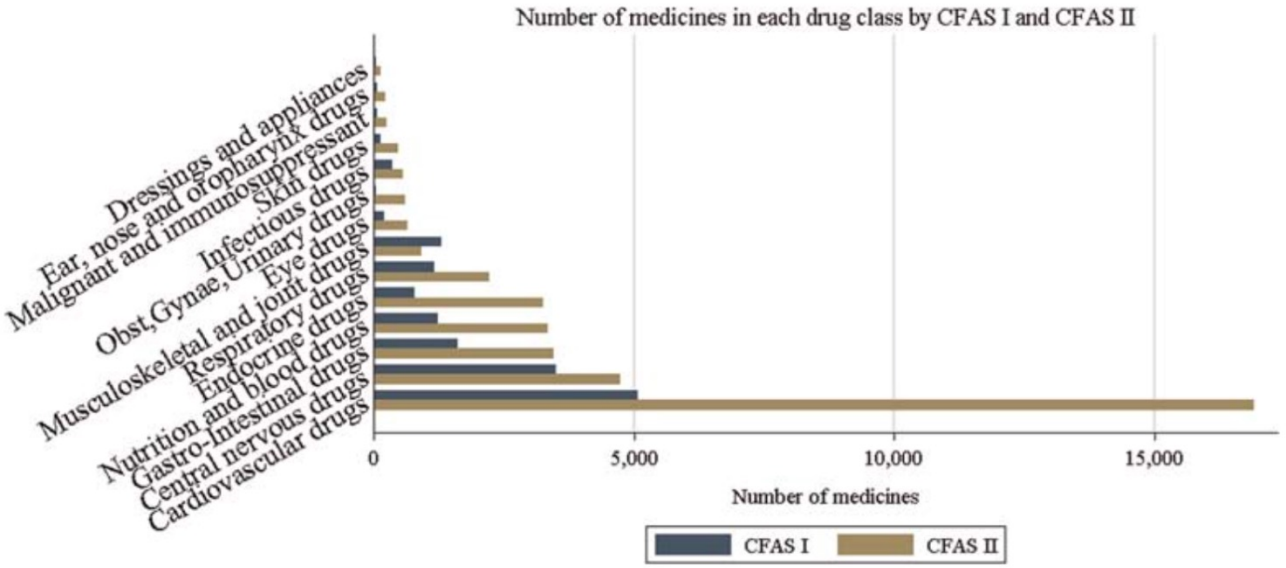
Maher et al. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2021



Klotz. Drug Metab Rev. 2009

Âge et usage de médicaments

- Forte consommation de médicaments
  - Australie: >65 ans = 13% de la population mais >50% des dépenses en médicaments
  - Angleterre: entre 1991-4 et 2008-11 > 65 ans: nombre médian de médicaments par sujet 2 → 4; nombre maximum 8 → 23



Endocrine: >3x (hormone thyroïdienne)

Calcium/viD3: 16x

Cardiovasculaire: + 230%

Reeve et al. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2015; Gao et al. Age Ageing. 2018

Polymédication



- Définition: prise de plusieurs médicaments, sans consensus quant au nombre
  - Souvent considéré ≥ 5
- Etude anglaise précitée: nombre patients > 5 médicaments passe de 12% à 50%
- Augmente le risque d'interactions médicamenteuses
- Augmente le risque d'effets indésirables et de morbi/mortalité

Chang et al. Sci Rep. 2020; Fried et al. J Am Geriatr Soc. 2014; Gao et al. Age Ageing. 2018; ref

Polymédication en Suisse?

- 2018 Solothurn: 5-7 médicaments (médiane) chez les >65 ans consultant aux urgences
- Entre 2003-6 et 2014-6 Lausanne: polymédication chez les >65 ans passe de 18 à 48%
- Etude suisse de cohorte VIH: polymédication chez des 66% des >75 ans, sans compter les antirétroviraux

Woitok et al. Am J Emerg Med. 2021; Abolhassani et al. J Patient Saf. 2021; Livio et al. J Antimicrob Chemother. 2021

Risk Factors for Adverse Drug Events Among Nursing Home Residents

Terry S. Field, DSc; Jerry H. Gurwitz, MD; Jerry Avorn, MD; Danny McCormick, MD, MPH; Shailavi Jain, RPh; Marie Eckler, RN, MS, CS, CRRN, GNP; Marcia Benser, RN, MS; David W. Bates, MD

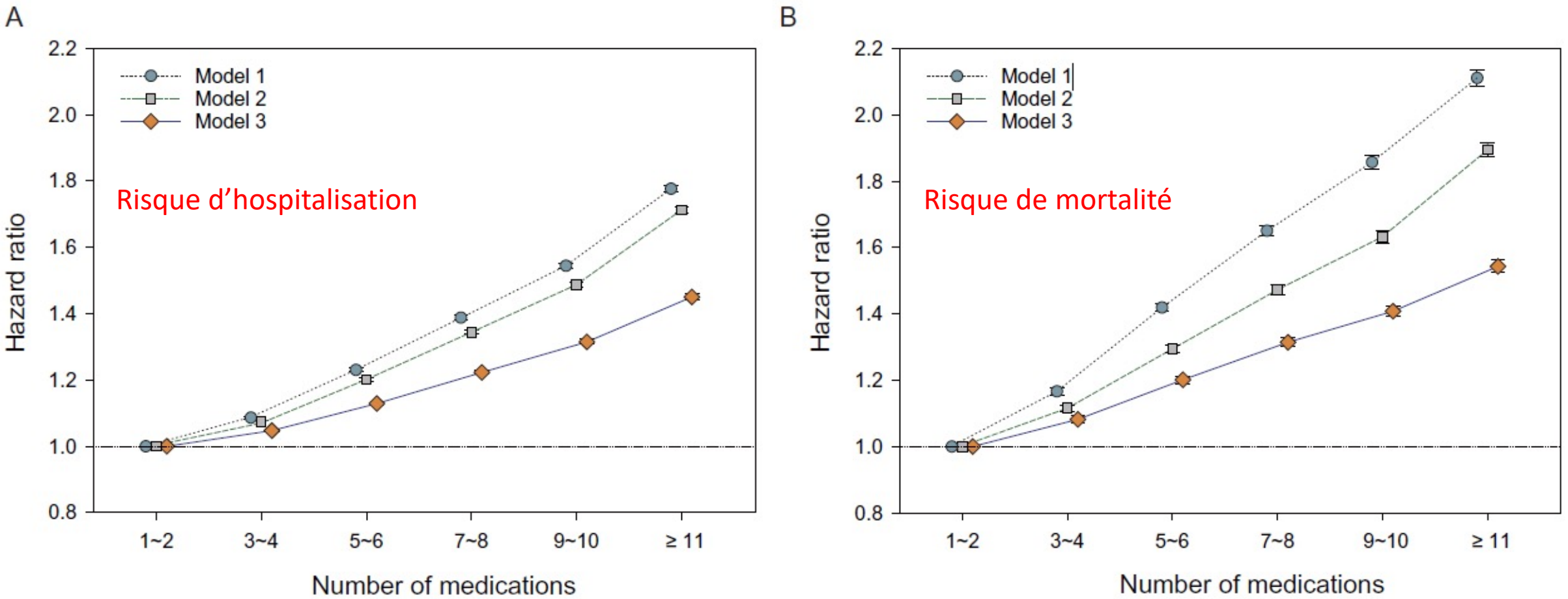
Table 3. Independent Risk Factors for Having an Adverse Drug Event

Risk Factor	Odds Ratio* (95% Confidence Interval)
New resident (1st or 2nd month)	2.8 (1.5-5.2)
No. of regularly scheduled medications	
<5	1.0 (Referent)
5-6	2.0 (1.2-3.2)
7-8	2.8 (1.7-4.7)
≥9	3.3 (1.9-5.6)
Current medications	
Antibiotics/anti-infectives	4.0 (2.5-6.2)
Antipsychotics	3.2 (2.1-4.9)
Antidepressants	1.5 (1.1-2.3)
Nutrients/supplements	0.42 (0.27-0.63)

Field et al. Arch Intern Med. 2001

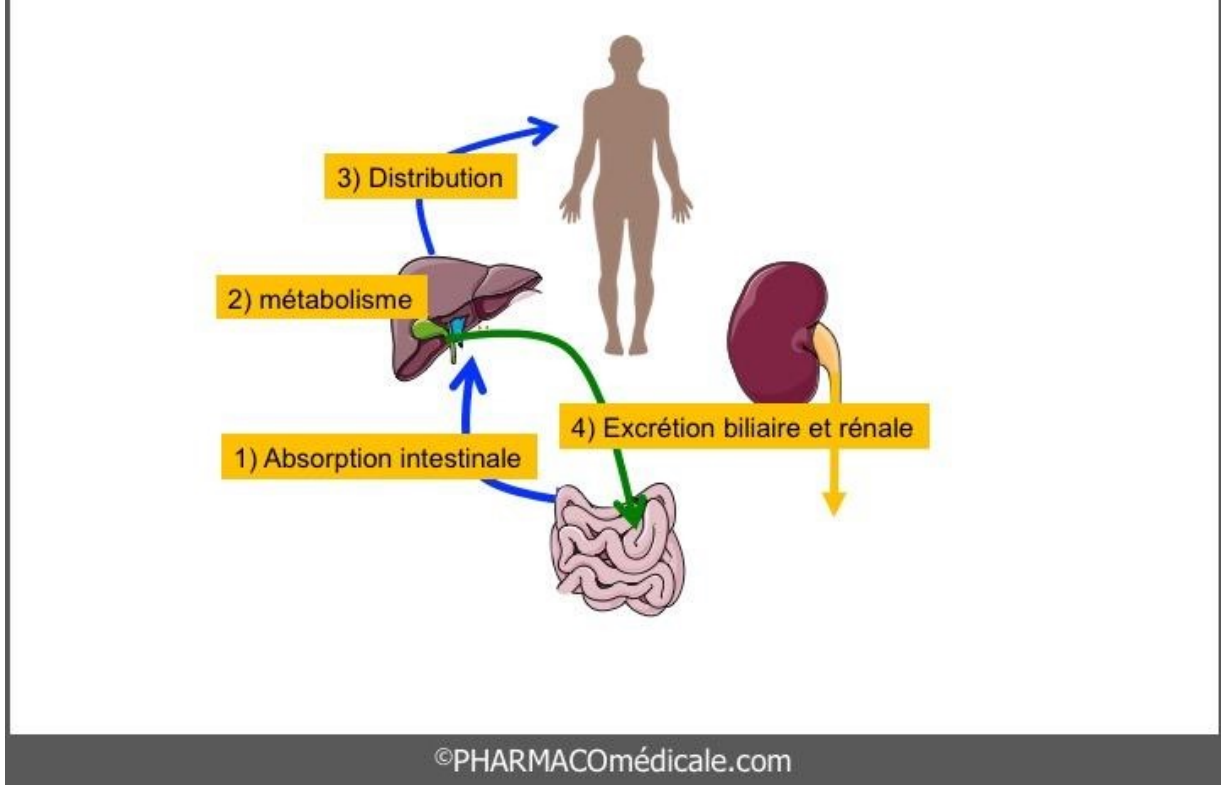
Polypharmacy, hospitalization, and mortality risk: a nationwide cohort study

Tae Ik Chang[1], Haeyong Park[2], Dong Wook Kim[3], Eun Kyung Jeon[4], Connie M. Rhee[5], Kamyar Kalantar-Zadeh[5,6], Ea Wha Kang[1], Shin-Wook Kang[7] & Seung Hyeok Han[7]✉

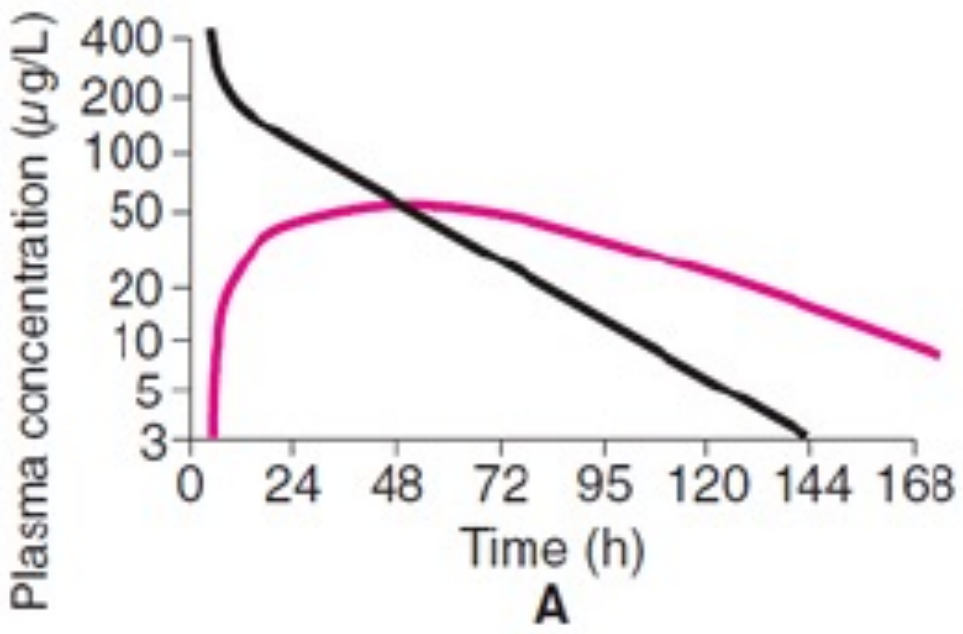


Chang et al. Sci Rep. 2020

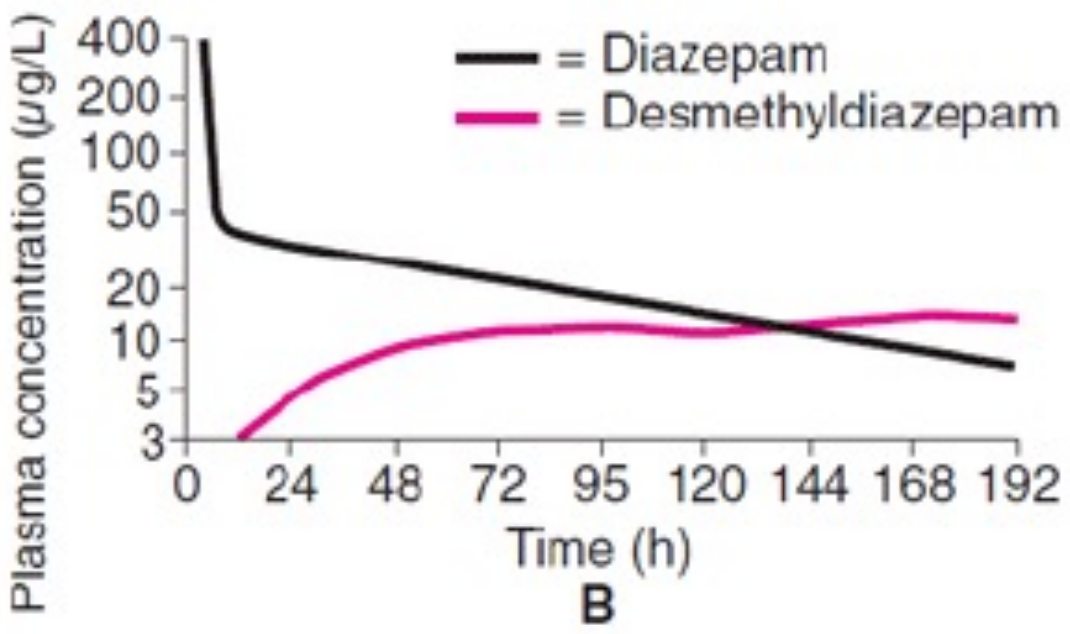
Modifications pharmacocinétiques



Diazépam



Jeune

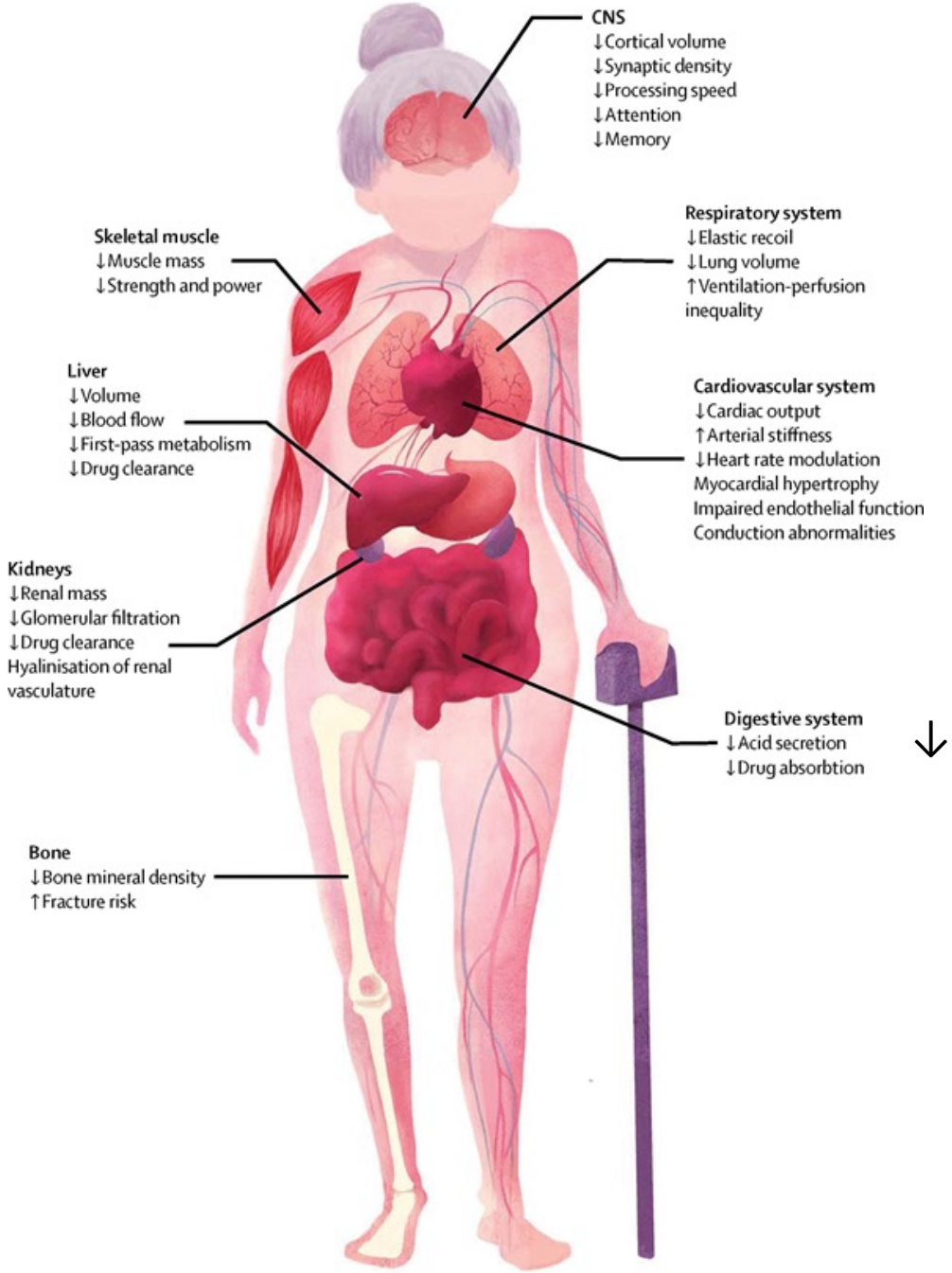


Âgé

https://www.msdmanuals.com/professional/clinical-pharmacology/pharmacokinetics/overview-of-pharmacokinetics

↓ effet de premier passage

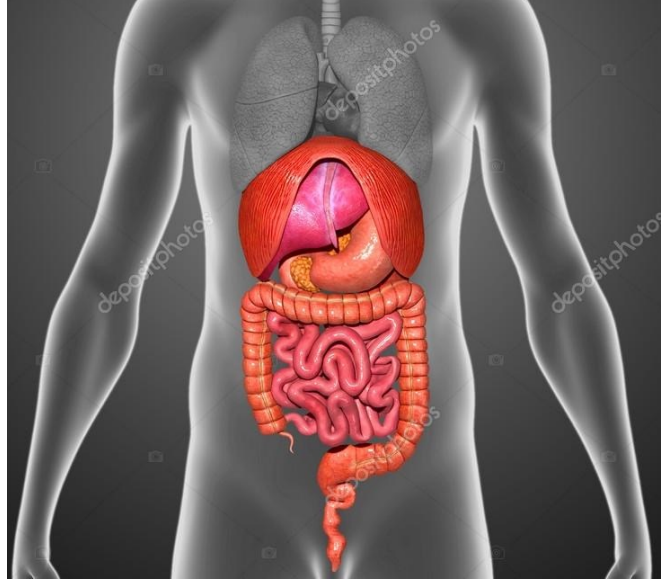
↓ clairance rénale



↓ absorption GI

Soto-Perez-de-Celis et al. Lancet Oncol. 2018

Absorption

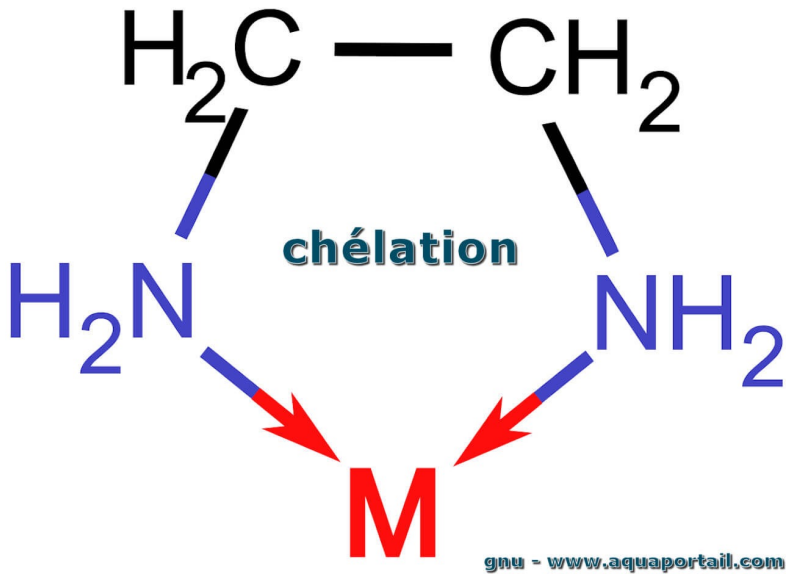


- Vieillissement
  - Sécrétion HCl ↓
  - Vidange gastrique ↔
  - Perméabilité ↔
  - Effet de premier passage ↓
- Absorption: impact de l'âge controversé
- Impact plutôt dû à la prescription fréquente d'IPP (inhibiteurs de la pompe à protons)
  - Ex: kétoconazole et fer nécessitent un pH acide pour leur dissolution

Mangoni & Jackson. Br J Clin Pharmacol. 2004; Reeve et al. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2015

Absorption et interactions médicamenteuses

- 2 mécanismes:
- Chélation → cations (calcium, fer)



- Augmentation du pH (antacides à base de cations, IPP)

FACT

Fluoroquinolone	Cation	Mean Reduction in AUC Compared to Quinolone Alone	Mean Reduction in Cmax Compared to Quinolone Alone
Ciprofloxacin	Aluminum with Magnesium	85%	80%
	Aluminum	85%	81%
	Sucralfate	88% [a]	90–96% [a]
	Calcium [b]	41[c]–42%	38[c]–47%
	Iron Preparations [d]	42–64%	33–57%
	Multivitamin Preparation Containing Zinc, Magnesium, Calcium, Manganese, Copper, and Iron	52%	53%
	Multivitamin Preparation Containing Zinc and Copper	23%[e]	Not tested



& Moxifloxacine : ↘ 9%

Ordoscopie.fr
Pratiquez la Pharmacie Clinique

Pitman et al. Antibiotics (Basel). 2019

En pratique

- «La ciprofloxacine ne doit pas être prise en même temps que des produits laitiers …, car l'absorption de la ciprofloxacine pourrait être réduite. En revanche, l'absorption de la ciprofloxacine n'est pas influencée par la teneur en calcium d'un repas normal.»

- «La ciprofloxacine doit se prendre soit 1-2 h avant, ou 4 h après ces médicaments (fer, sucralfate, anti-acides, contenant magnésium, aluminium ou calcium).»

Calcium (et cations): autres interactions

- Tétracyclines (chélation)
- Cefpodoxime (dissolution pH-dépendante), mais pas les autres betalactames
- Itraconazole (dissolution pH-dépendante), mais pas les autres antifongiques azolés
- Inhibiteurs de l’intégrase (VIH) (chélation)

Gugler & Allgayer. Clin Pharmacokinet. 1990; Ogawa & Echizen. Drugs. 2011; Krishna et al. J Pharm Pharmacol. 2016

Vignette clinique

- Patiente 71 ans autonome à domicile
- Infection VIH depuis 2001
- Sous Odefsey® (rilpivirine, emtricitabine, tenofovir alafenamide) depuis 2 ans avec bonne tolérance et adhérence
- Comorbidités: troubles du sommeil, ostéopénie, reflux gastro-oesophagien avec certains aliments

Traitement



- Rilpivirine, emtricitabine, tenofovir alafenamide (Odefsey®) 1 cp/j
- Flurazépam (Daldadorm®) 30 mg 1x/j
- Bromazépam (Lexotanil®) 1.5 mg en R
- Esoméprazole 40 mg 1x/j
- Acide folique 4 mg 1x/j
- Calcium + vitamine D3 (Calcimagon D3) 1 cp/j

Quizz



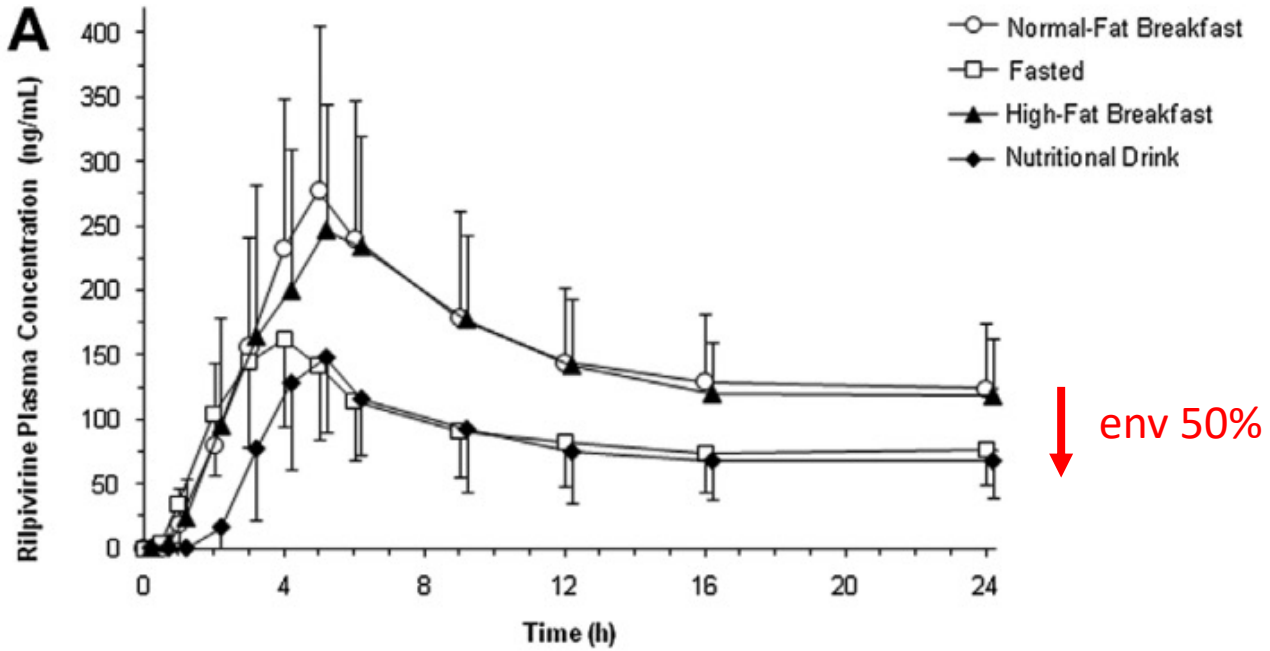
Which drug-related problem do you suspect?

1. Drug-drug pharmacodynamic interaction: several CNS depressants
2. Drug-drug pharmacokinetic interaction: between calcium and rilpivirine
3. Drug-drug pharmacokinetic interaction: between esomeprazole and rilpivirine
4. Everything is fine

https://pingo.coactum.de/events/421846



Rilpivirine



env 50%

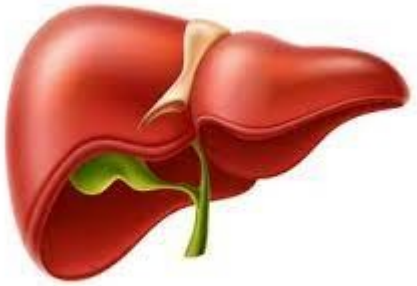
- Oméprazole ↓ AUC, Cmin, Cmax de 40%
  - Association contre-indiquée

Crauwels et al. J Clin Pharmacol. 2013; Sharma et al. J Antimicrob Chemother. 2013

Chez notre patiente

- Proposition de réévaluer l’indication à l’IPP
- Si IPP nécessaire, mesure taux rilpivirine et suivi virémie
- Dissocier prise de calcium et rilpivirine

Effet de premier passage



- Diminue la biodisponibilité des médicament oraux
- A lieu dans le foie ou l'intestin
- Implique enzymes de phases I & II
- Effet ↓ avec l'âge ⇒ biodisponibilité de certains médicaments avec effet de premier passage élevé ↑
  - Nifédipine: 61% vs 46%
  - Propranolol: doublée dans une étude
  - Vérapamil : variable de 9 à 83%

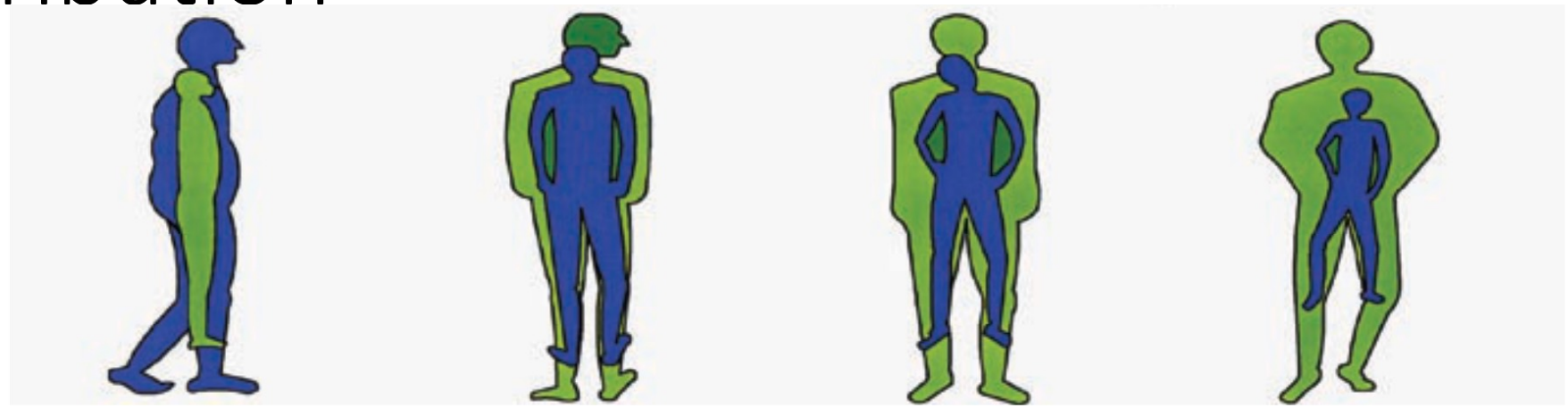
Reeve et al. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2015

Absorption – que retenir?

- Impact du vieillissement globalement peu important sur l'absorption des médicaments
- Même si l'effet de premier passage diminue, non généralisable et peu pertinent cliniquement sauf si marge thérapeutique très étroite
- Impact de la polymédication plus important (médicaments nécessitant un pH acide)
- CAVE: problèmes de déglutition et administration par sonde
  - https://pharmacie.hug.ch/infos-medicaments/recommandations-d-utilisation

Reeve et al. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2015

Distribution



V_D: ↑ pour les médicaments lipophiles

$t_{1/2}$ ↑

Ex: diazépam

V_D: ↓ pour les médicaments hydrosolubles

Concentration plasmatique ↑

Ex: digoxine, gentamicine, éthanol

Klotz. Drug Metab Rev. 2009; McLean & Le Couteur. Pharmacol Rev. 2004; Mangoni & Jackson. Br J Clin Pharmacol. 2004

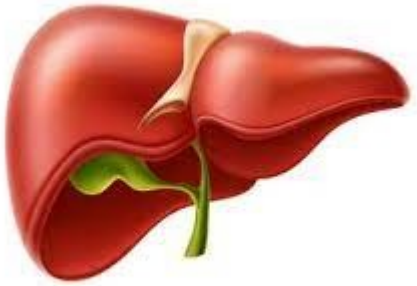
Distribution

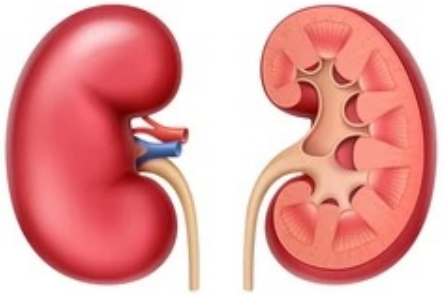
- Albumine ↓ d'environ 10% ⇒ fraction libre ↑
  - ↑ fraction libre compensée par ↑ clairance qui en résulte
- Effet sur le V_D compensé par clairance augmentée

- Impact du vieillissement globalement peu important sur la distribution des médicaments

McLean & Le Couteur. Pharmacol Rev. 2004; Mangoni & Jackson. Br J Clin Pharmacol. 2004; Reeve et al. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2015

Elimination

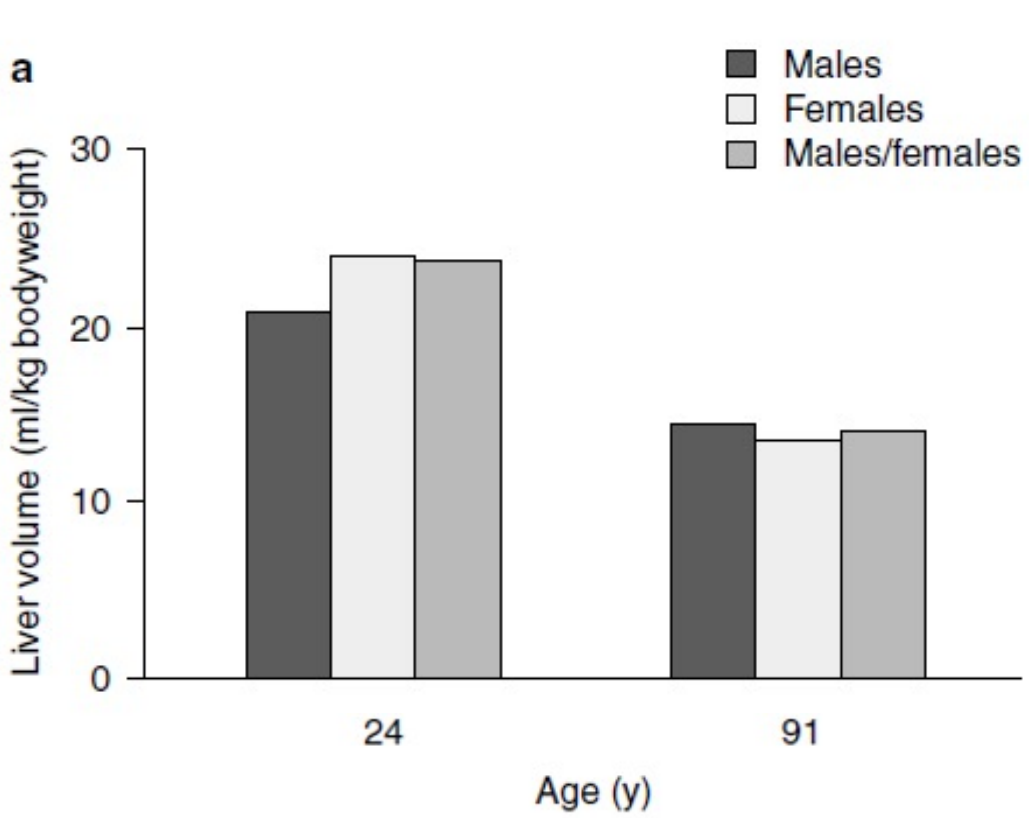




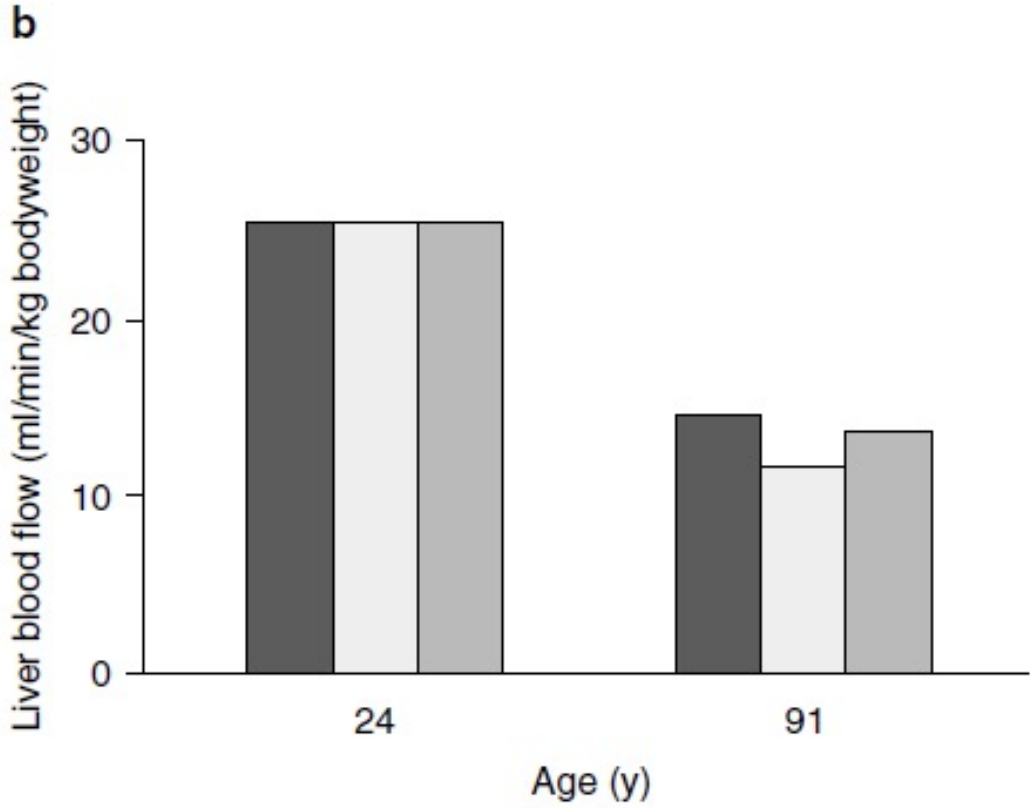
Decreased hepatic blood flow	First-pass metabolism can be less effective.
Decreased hepatic mass	Phase I metabolism of some drugs might be slightly impaired.
Decreased renal blood flow and glomerular filtration rate	Renal elimination of drugs can be impaired.

Klotz. Drug Metab Rev. 2009

Métabolisme



↓ Volume hépatique (20-30%)



↓ Flux sanguin hépatique (20-50%)

Schmucker. Drugs Aging. 2001; Klotz. Drug Metab Rev. 2009

Âge et métabolisme

- Etudes in vitro: quantité et activité des CYP450 maintenues avec l'âge
- Etudes in vivo: ↓ clairance des médicaments métabolisés par enzymes de phase I de l'ordre de 30-50%
- Effet variable selon les CYP
  - Clairance substrats CYP2C9 & CYP2C19 ↓ (Attention AVK)
  - CYP2D6 ↔
  - CYP3A ↔

Schwartz. Clin Pharmacol Ther. 2007; Reeve et al. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2015

Clairance rénale

CKD-EPI Creatinine Equation (2021)

Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

Expressed as a single equation:

$eGFR_{cr} = 142 \times \min(S_{cr}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(S_{cr}/\kappa, 1)^{-1.200} \times 0.9938^{Age} \times 1.012$ [if female]

where:

S_{cr} = serum creatinine in mg/dL

κ = 0.7 (females) or 0.9 (males)

α = -0.241 (female) or -0.302 (male)

$\min(S_{cr}/\kappa, 1)$ is the minimum of S_{cr}/κ or 1.0

$\max(S_{cr}/\kappa, 1)$ is the maximum of S_{cr}/κ or 1.0

Age (years)

https://www.kidney.org/

Cockcroft-Gault Formula

The Cockcroft and Gault formula (1973)

$C_{Cr} = \{((140 - age) \times weight)/(72 \times S_{Cr})\} \times 0.85$ (if female)

Abbreviations/ Units

C_{Cr} (creatinine clearance) = mL/minute

Age = years

Weight = kg

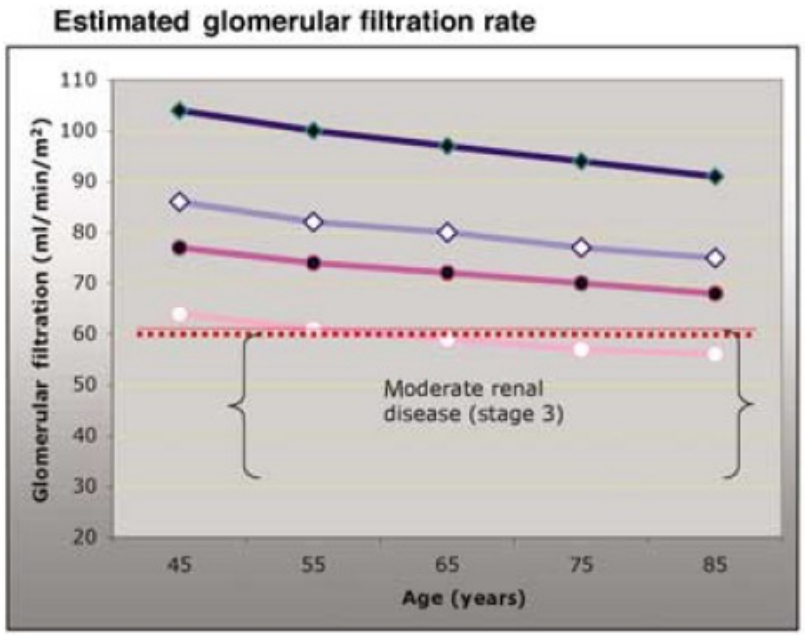
SCr (serum creatinine) = mg/dL

CKD-EPI

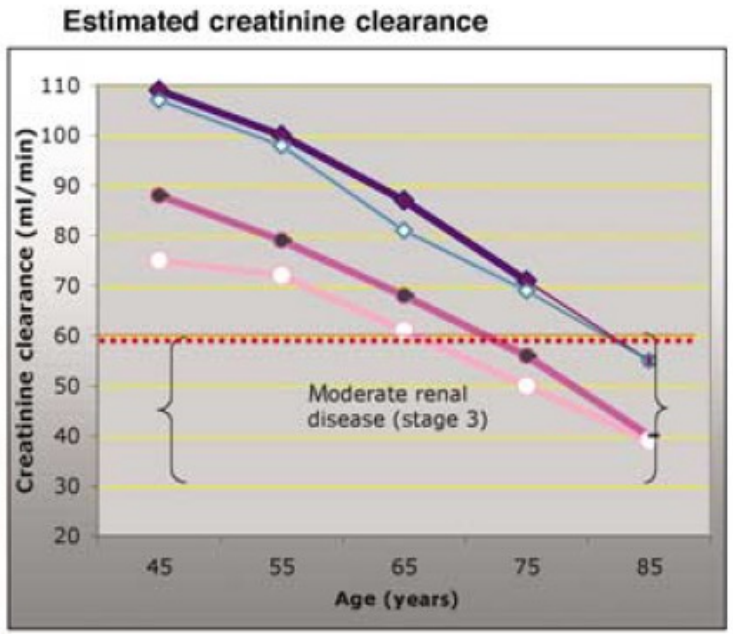
Gender	Serum creatinine* in µmol/L	eGFR (ml/min/1.73 m^2)
Female	≤ 62	$144 \times (\text{serum creatinine}/88.4/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{age}}$
Female	> 62	$144 \times (\text{serum creatinine}/88.4/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{age}}$
Male	≤ 80	$141 \times (\text{serum creatinine}/88.4/0.7)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{age}}$
Male	> 80	$141 \times (\text{serum creatinine}/88.4/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{age}}$

Willems et al. BMC Geriatr. 2013

Clairance rénale



eGFR



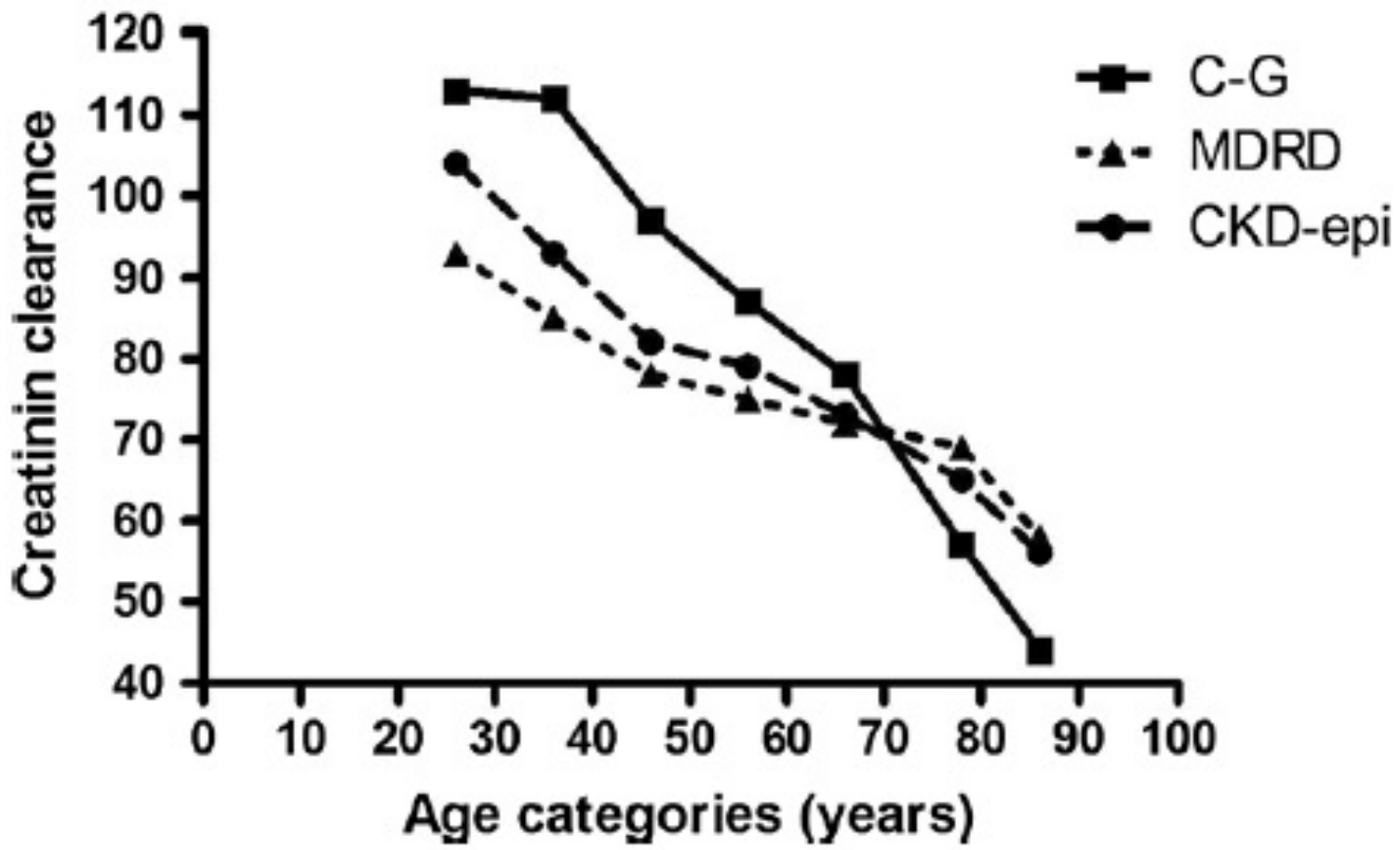
Cockroft

Simulation de la baisse de fonction rénale avec l'âge, avec une créatine sérique à 1 mg/dl (= 88.4 µmol/l)

- ↓ 8 ml/min par décennie dès 30 ans
- Causes:
  - Physiologiques: ↓ poids des reins, flux sanguin rénal, nombre de néphrons fonctionnels
  - Pathologiques: HTA, insuffisance cardiaque, diabète
  - Iatrogènes: AINS

Schwartz. Clin Pharmacol Ther. 2007; Reeve et al. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2015

Cockroft-Gault versus CKD-EPI



Après 70 ans, C-G donne des valeurs plus basses

Willems et al. BMC Geriatr. 2013

Implications cliniques

- Clairance rénale des médicaments peut être plus basse chez l'âgé
- Clairance rénale plus basse chez les femmes
- Adaptation posologique selon la fonction rénale nécessaire
  - Plutôt avec eGFR que clairance selon Cockroft-Gault

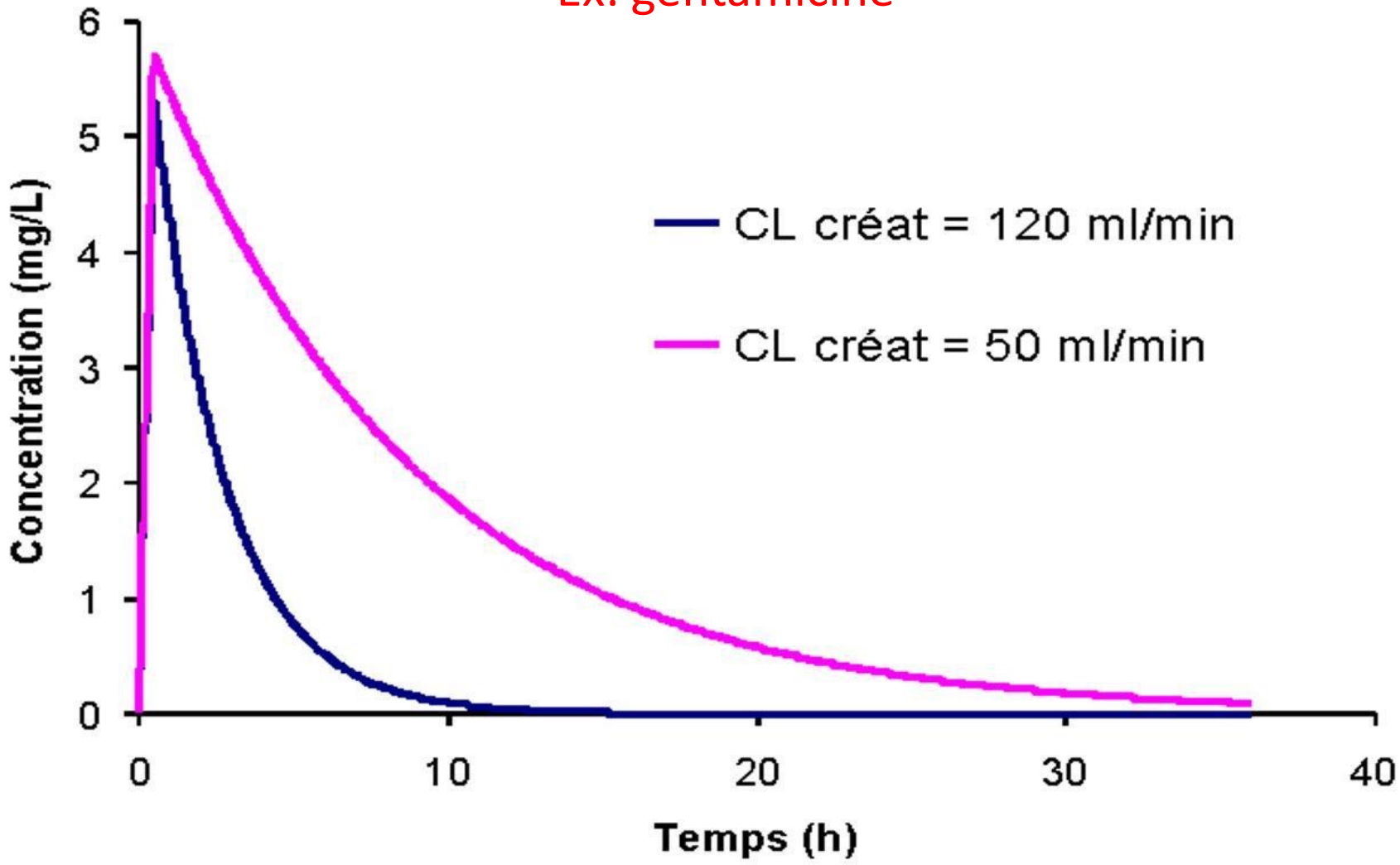
Stage	Description	GFR (ml/min/1.73 m^2)
1	Normal GFR	>90
2	Mild GFR decrease	60–89
3	Moderate GFR decrease	30–59
4	Severe decrease in GFR	15–29
5	Kidney failure	<15 or dialysis

Schwartz. Clin Pharmacol Ther. 2007; Reeve et al. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2015

Médicaments concernés

- Forte excrétion rénale
- Marge thérapeutique étroite
- Exemples:
  - Digoxine
  - Vancomycine
  - Gentamicine
  - Lithium
  - Gabapentine
  - Metformine
- https://dosing.de/

Ex: gentamicine



© PHARMACOmédicale.org

Modifications pharmacodynamiques



Table 3. Age-related changes in pharmacodynamics and adverse drug effects

Drug	Age-Related Effects and Predicted Pharmacodynamics
NSAIDs (*e.g.*, diclofenac, celecoxib)	Volume overload, hypertension, decline in GFR
NSAIDs, antibiotics, diuretics, H2-blockers (*e.g.*, cimetidine)	Idiosyncratic acute interstitial nephritis and acute kidney injury
Bisphosphonates	Nephrotoxicity in 17% of elderly → vulnerability ↑
Gatifloxacin	Increased sensitivity to adverse reactions → hypoglycemia
Levofloxacin, moxifloxacin	Confusion, seizures, psychoses
Moxifloxacin	QTc interval prolongation
Anticholinergic drugs (*e.g.*, donepezil)	Cognitive impairment, psychosis
Nondihydropyridine calcium channel blockers (*e.g.*, diltiazem, verapamil)	Decrease in PR interval prolongation without consequences
Dihydropyridine calcium channel blockers (*e.g.*, nifedipine, amlodipine)	Increased effect → CE_{50} ↓

Aymanns et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2010

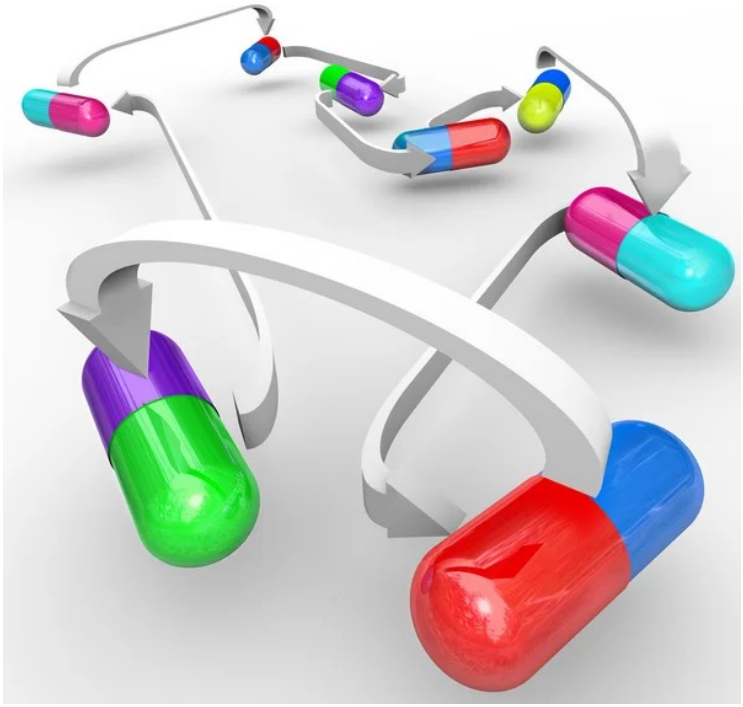
Opioids (*e.g.*, morphine)	Impaired neurotransmitter production, increased receptor affinity → CE50 ↓
CNS drugs (*e.g.*, benzodiazepines), psychotropic drugs, anesthetics, antiepileptic drugs (*e.g.*, phenytoin)	Increased sensitivity, tremor, ataxia, cognitive difficulties → CE_{50} ↓
Warfarin	Increased sensitivity → CE_{50} ↓
Lecozotan	Increased 5-HT1A receptor occupancy → CE_{50} ↓
Midazolam	Increased sensitivity (CE_{50} ↓ from 522 → 223 ng/ml)
Benzodiazepines, β-adrenergic agents (*e.g.*, norepinephrine), β blockers (*e.g.*, albuterol, dopamine D2), muscarinic agents, verapamil	Decreased sensitivity and downregulated receptors → CE_{50} ↑
Metoprolol	Decreased Gs protein interaction → CE_{50} ↑
Atracurium, rocuronium, vecuronium	Prolonged action
ACEIs	Impaired metabolic and renal clearance → $T_{1/2}$ ↑ → effect duration ↑

Aymanns et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2010

Table 2. 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults[a]

Classe	Rationnel
Anticholinergiques: diphenhydramine, hydroxyzine, promethazine	Risque de confusion, sécheresse buccale, constipation
Digoxine comme 1ère ligne dans la FA	Existence d'alternatives plus sûres, ↓ clairance rénale
Antidépresseurs tricycliques	Effet anticholinergique, sédation, hypotension orthostatique
Benzodiazépines	Susceptibilité accrue aux BZD, ↓ métabolisme des BZD à longue durée d'action, risque de troubles cognitifs, delirium, chute, fracture
Métoclopramide	Risque d'effets extrapyramidaux
AINS	Risque de saignement gastro-intestinal, ↑ tension, atteinte rénale

2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. J Am Geriatr Soc. 2019



Outils de gestion des interactions

S’aider d’outils de détection des interactions

UpToDate®

Lexicomp® Drug Interactions

https://www.uptodate.com/drug-interactions/#di-druglist

thériaque

http://www.theriaque.org/apps/interaction/itr_ordonnance.php

epocrates®
an athenahealth service

DRUGS DISEASES INTERACTION CHECK

https://online.epocrates.com/interaction-check

compendium.ch®

https://compendium.ch/fr

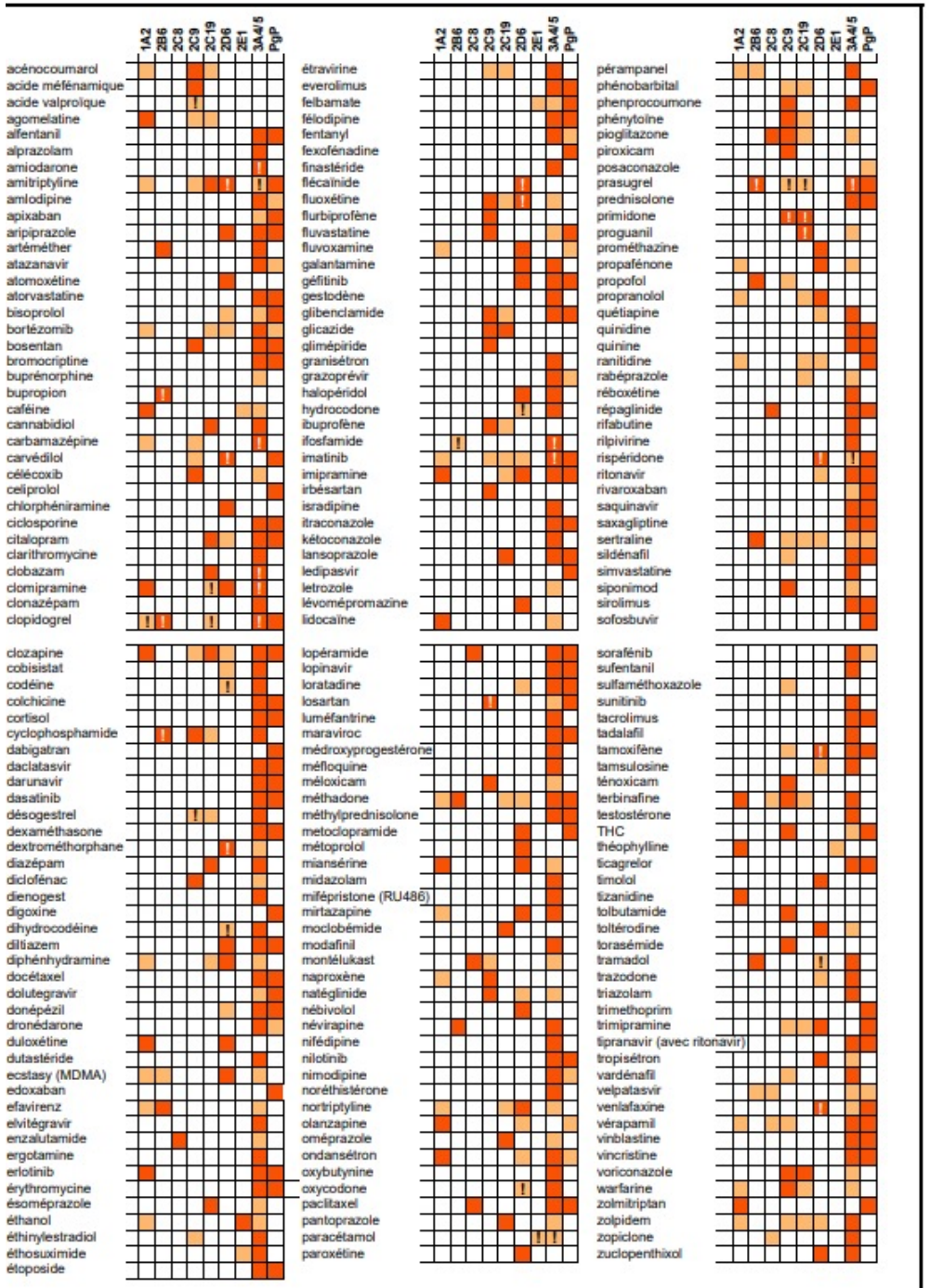
Comparaison qualitative 5 logiciels d'interactions médicamenteuses

	Compendium	Lexi-interact	Epocrates	Thériaque	Medbase
Recherche par DCI	✖	✓	✓	✖	✓
Recherche nom commercial	✓	✓*	✓*	✓*	✓
Classification sévérité d'alerte	✓	✓	✓	✓	✓
Plantes, alimentation, tabac	✓	✓	✖	✓	✓
Analyse globale (>2 médic)	✖	✖	✖	✖	✓
Monographie	✓	✓	✖	✓	✓
Visualiser les IM par PA	✓	✓	✖	✖	✓
Conséquences cliniques	✓	✓	✓	✓	✓
Références	✓	✓	✖	✓	✓
Niveau de preuve clinique	✖	✓	✖	✖	✓
Disponibilité	Gratuit	Payant	Gratuit	Gratuit	Payant
Version mobile	✓/✖	✓	✓	✖	✓
Langue	Allemand/ Français	Anglais	Anglais	Français	Allemand/Anglais/ Français (sept)

Slide Prof C. Samer

Travail master Estel Engeler 2019

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES, CYTOCHROMES P450 ET P-GLYCOPROTEINE (Pgp)



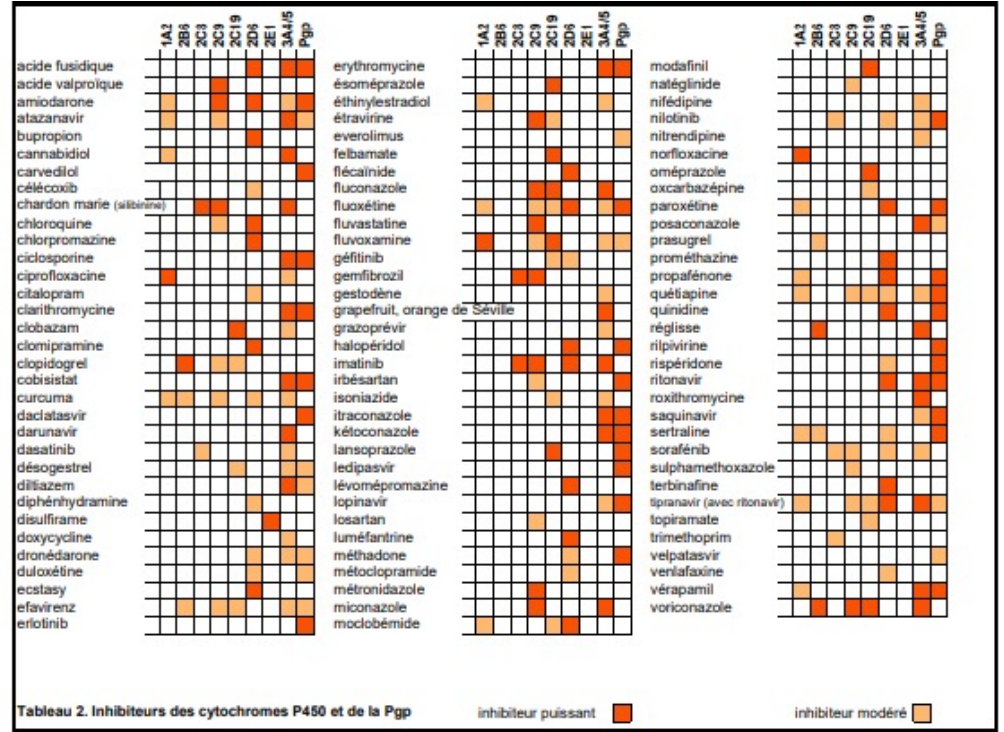


Tableau 2. Inhibiteurs des cytochromes P450 et de la Pgp — inhibiteur puissant — inhibiteur modéré

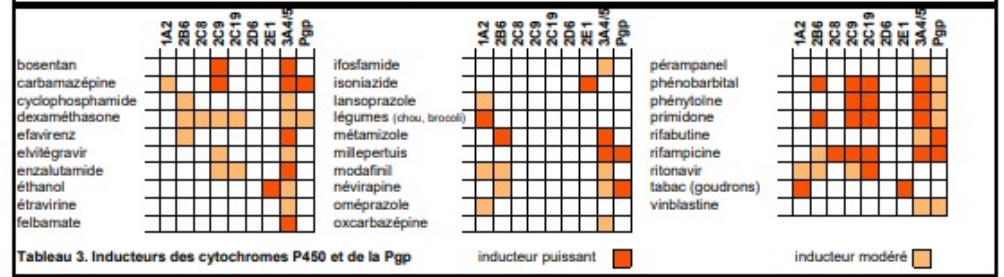


Tableau 3. Inducteurs des cytochromes P450 et de la Pgp — inducteur puissant — inducteur modéré

Inhibition

Cytochromes : L'impact dépend de : **a)** l'importance relative de la voie d'élimination inhibée par rapport à la clairance totale; **b)** présence ou non de métabolites actifs et **c)** concentrations d'inhibiteur. A l'arrêt du traitement inhibiteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (4 demi-vies). *Exemples* : l'amiodarone inhibe fortement l'activité du CYP2C9; associée à l'acénocoumarol, substrat du CYP2C9, elle en ralentira l'élimination, d'où un risque d'hémorragie justifiant une adaptation posologique et un suivi INR rapproché. La **fluoxétine** inhibe fortement l'activité du CYP2D6; associée à la **codéine**, elle peut en abolir l'efficacité (! signifie que la codéine génère un métabolite actif, la morphine).
P-glycoprotéine : L'impact dépend de l'affinité du substrat pour ce transporteur, de la concentration et de la puissance de l'inhibiteur. Comme pour les CYP, l'activité de la Pgp retourne progressivement à la normale à l'arrêt du traitement inhibiteur (4 demi-vies).
Exemple : la **ciclosporine** inhibe fortement l'activité de la Pgp. Associée au **rivaroxaban,** substrat de la Pgp, elle entraînera une augmentation de sa biodisponibilité.

Induction

Cytochromes : L'impact dépend de : **a)** importance relative de la voie d'élimination induite par rapport à la clairance totale; **b)** présence ou non de métabolites actifs et **c)** concentrations d'inducteur. A l'arrêt du traitement inducteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (>2 semaines après disparition de l'inducteur dans le sang). *Exemple* : Le **millepertuis** induit progressivement et puissamment l'activité du CYP3A4.Il accélérera fortement l'élimination de l'**éthinylestradiol**, substrat majeur du CYP3A4, et l'effet contraceptif ne sera plus assuré; il faudra donc prévoir un autre mode de contraception.

P-glycoprotéine : L'impact dépend de l'affinité du substrat pour ce transporteur,de la concentration et la puissance de l'inducteur. Comme pour les CYP, l'activité de la Pgp retourne progressivement à la normale à l'arrêt du traitement inducteur (>2 semaines après disparition de l'inducteur dans le sang). Exemple : la **rifampicine** induit fortement l'activité de la Pgp. Associée au **rivaroxaban,** substrat de la Pgp, elle entraînera une diminution de sa biodisponibilité.

Des tableaux dynamiques régulièrement mis à jour et comprenant davantage de molécules sont accessibles sur le site www.pharmacoclin.ch, rubrique Centre d'informations thérapeutiques et de pharmacovigilance > outils > carte dynamique des interactions médicamenteuses et CYP

Centre d'informations thérapeutique et de pharmacovigilance

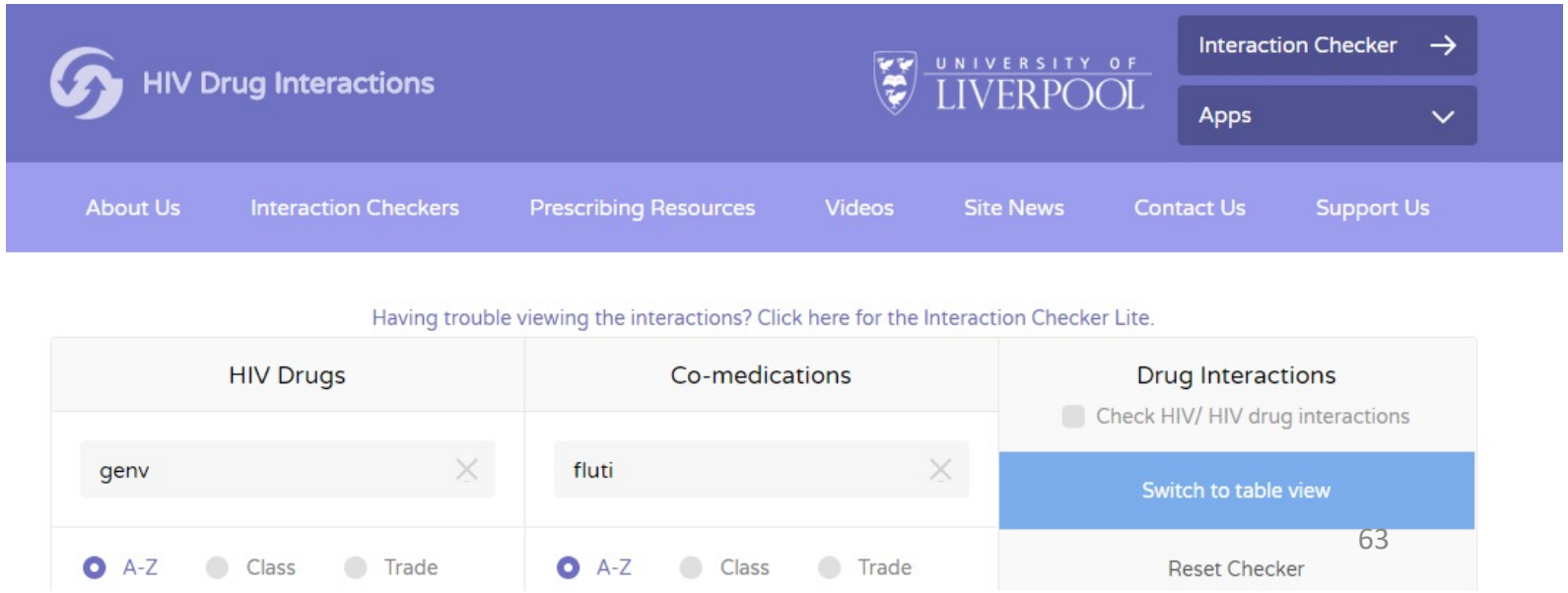
Classes thérapeutiques spécialisées

VIH: https://www.hiv-druginteractions.org/

Hépatite C: https://www.hep-druginteractions.org/

COVID-19: https://www.covid19-druginteractions.org/checker

- Développés par l'université de Liverpool
- Accès gratuit sans login
- App gratuites



Conclusions

Âge et médicaments

- Polymédication fréquente
- Âge avancé $\Rightarrow$ modifications pharmacocinétiques
  - Altérations liées à l'âge
  - Interactions médicamenteuses
- Absorption: $\downarrow$ plutôt à cause des interactions
- Elimination: globalement $\downarrow$
  - $\downarrow$ excrétion rénale des médicaments
  - Interactions médicamenteuses

Adaptation

- Selon la fonction de l'organe qui élimine plutôt que selon l'âge
  - Ex: GFR et fonction rénale
- Selon les comédications → interactions médicamenteuses
- Penser à la sensibilité accrue aux médicaments SNC

"start low and go slow"

Merci pour votre attention

