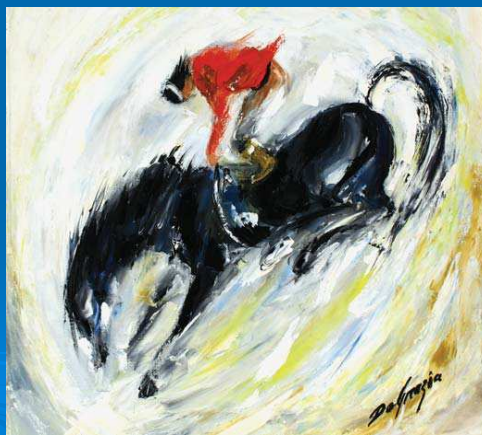


# Particularités de la pharmacologie du sujet âgé et spécificités en cancérologie

Dr A.P. Jonville-Béra  
Pharmacologie Clinique  
CHRU Tours



## Sujet âgé et médicaments?

### Spécificités

- **Modifications physiologiques de l'organisme**
  - modif pharmacocinétiques
    - ↳ risque de surdosage/soudosage
  - modif pharmacodynamiques
    - ↳ sensibilité différente aux med
- **Comorbidités : ++++maladies chroniques**
  - nombre de médicaments ↑↑
  - interactions ↑↑
  - automédication (*ex : AINS et méthotrexate*)
- **Manque d'essais cliniques chez sujet âgé ++**
- **Handicaps physiques et psychiques**
  - difficultés ou erreur de prise (*anti K per os,...*)

## Modifications pharmacocinétiques

Elles sont :

- présentes même en l'absence de pathologie importante  
= évolution physiologique de l'organisme
- de connaissance récente +++
- d'interprétation souvent trop « simpliste »  
↑ demi-vie, augmentation de la concentration  
donc ↓ de la posologie
- difficilement applicables car évaluées par des études sur de faibles effectifs, en administration unique  
= mauvais reflet de la réalité

## Modifications pharmacocinétiques (1)

### □ Absorption

Orale :

- ↓ sécrétion acide (↑ PH gastrique)  
modification dissolution, ionisation et solubilité
- ↓ vitesse de vidange gastrique (temps de vidange × 2.5)
- ↓ de la motilité gastro-intestinale (ex:levodopa)
- ↓ des débits sanguins
- ↓ surface intestinale

donc:

- délitement plus lent de certains comprimés
- ↓ vitesse résorption = allongement du T<sub>max</sub> (pas de la quantité résorbée)  
corrélée à âge pour certains med (digoxine, chlordiazépoxyde, nitrazépan)

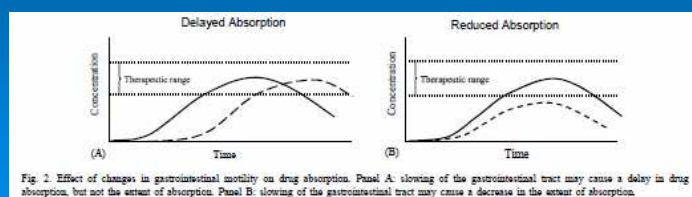


Fig. 2. Effect of changes in gastrointestinal motility on drug absorption. Panel A: slowing of the gastrointestinal tract may cause a delay in drug absorption, but not the extent of absorption. Panel B: slowing of the gastrointestinal tract may cause a decrease in the extent of absorption.

## Modifications pharmacocinétiques (2)

Absorption par voie IM ?

↓ pour pénicillines et céphalosporines ???

Absorption par voies per-cutanée ?

car modification hydratation cutanée, composition de la peau, couche cornée, débit sanguins périphériques,...

.... pas absorption avec voie IV

En pratique :

pas d'adaptation posologique dues aux modifications d'absorption

## Modifications pharmacocinétiques (3)

□ Distribution

VD = volume (théorique) dans lequel se répartit le médicament pour concentration identique partout

Le VD augmente si:

- faible liaison protéique
- forte affinité pour protéines tissulaires
- forte liposolubilité
- organe bien perfusé

$$T1/2 = 0.7 \times Vd / \text{Clairance}$$

donc ↑ du VD entraîne une ↑ T1/2

donc un allongement de la durée de l'effet  
et un équilibre plus long à atteindre

## Modifications pharmacocinétiques (4)

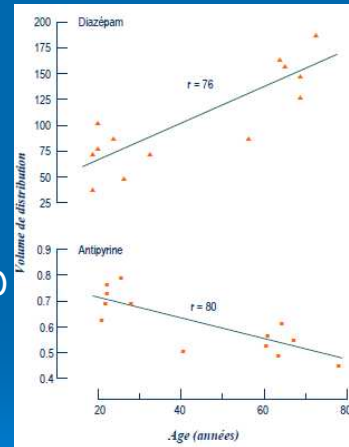
### □ Distribution/diffusion :

- ↓ eau corporelle totale : de 42 à 33%
- ↓ masse musculaire
- ↑ masse grasse : entre 25 et 75 ans :  
↑ 15% à 30% du poids du corps  
(femmes ++ 46%)

Donc :

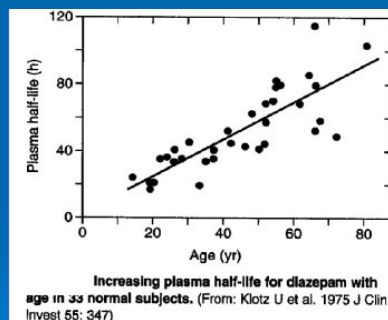
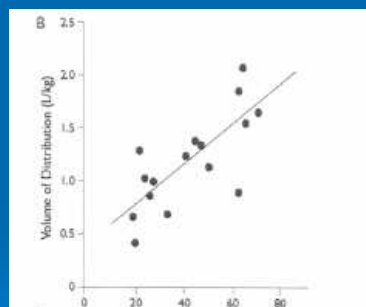
↑ VD si médicament liposoluble (ex: carmustine)  
d'où ↑ T1/2 et ↑ de la durée de l'effet  
ex : flunitrazépam : T1/2 : 25 heures → 85 h

↓ VD si méd hydrosoluble (ex: anthracyclines)  
d'où en théorie ↓ de T1/2



## Modifications pharmacocinétiques (5)

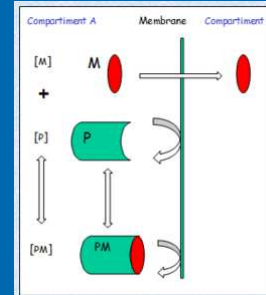
Ex : Cinétique du diazépam chez sujet âgé



## Modifications pharmacocinétiques (6)

### □ Transport :

- ↓ albuminémie (et ↑  $\alpha_1$ -glycoprotéine acide)
  - d'où ↓ de la fixation protéique des med
  - d'où ↑ forme libre du med  
(acides liés >90% ex : warfarine, phénytoïne,...)
  - d'où ↑ des concentrations tissulaires et des EI
  - +++ si faible index thérapeutique
- Rq : Attention le dosage est plasmatique (libre+liée) !  
= surdosage avec concentration plasm normale  
ex : AAS



### Transport érythrocytaire (antinéoplasiques ++)

ex : anthracyclines, taxanes

si anémie :

- ↓ fixation sur GR d'où ↑ forme libre (active) donc ↑ toxicité (myelosupp)
- et ↓ transport et ↓ effet thérapeutique par ↓ apport aux tissus ???
- Ø étude !

## Modifications pharmacocinétiques (7)

Transport plaquettaire (vinorelbine) : idem erythrocytes ?

- ↓ Débit sanguin : perfusion sanguine des tissus
- ↑ délai d'action (ex anesthésie)

Modifications de la perméabilité vasculaire (ex : BHE ?) ?

En pratique :

- diminution de posologie si - médicament très liposoluble ++
- hypoalbuminémie (< 30 g/l)
- correction anémie avant le tt

## Modifications pharmacocinétiques (8)

### ☐ Métabolisme hépatique :

Medicament liposoluble → métabolites hydrosolubles  
+/- conjugaison (détoxification)

↓ masse hépatique (de 35%)

↓ flux sanguin hépatique :

↓ métabolisme des med à forte clairance hépatique (morphine, b bloquants,...)

↓ pouvoir métabolique hépatique

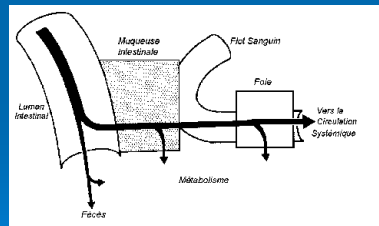
↓ effet de 1er passage hépatique  
(propranolol, métoprolol, lidocaïne)

ex : propranolol

23-38 ans: 70% extraction

70-90 ans: 45% extraction

= dose x 1.5



## Modifications pharmacocinétiques (8)

↓ pouvoir métabolique hépatique

↓ réactions d'oxydation (CP 450) : résultats divergents ! (-8%/10 ans)  
(thioridazine, désipramine...)

↓ effet inducteur et inhibiteur ? ou inchangé

TABLE 2: Changes in the cytochrome P450 activity with ageing.

| CYP Enzyme                | Change with ageing  | Probe drug used   | Confounding factors  |
|---------------------------|---|---|--|
| CYP1                      | ↓   | Theophylline  | Ethnic polymorphisms, sex differences, lifestyle, and disease                              |
| CYP2<br>CYP2C9<br>CYP2C19 | ↓ (~25%)  | Phenytoin<br>Warfarin<br>Omeprazole                       | Age-related effects, and unrecognised environmental effects, and pharmacogenetic variation |
| CYP2D6                    | ↓ Older women<br>↓ Older Japanese men   | Dextromethorphan<br>Haloperidol                           | Genetic polymorphisms  |
| CYP2E1                    | ↓ Aged rats<br>→ Aged mice<br>↓ Activity in human liver microsomes<br>→ Human hepatocytes | Chlorzoxazone   | ? Gender-conflicting results Polymorphisms   |
| CYP3A<br>CYP3A4           | ↓ Aged rodents<br>→ Humans<br>! CL in women, no age effects                               | Cyclosporine,<br>Erythromycin,<br>Verapamil,<br>Midazolam | Inducers<br>Inducers   |
| Multiple                  | ↓   | Antipyrine  | Metabolised by CYP3A4, 1A2 and 2C8/9   |

CYP: cytochrome P450; ↓, decreased; ↑, increased; →, no change; ?, unknown; CL, clearance; adapted from [13,32-35].

## Modifications pharmacocinétiques (9)

En pratique :

La variabilité interindividuelle (génétique,...)

et les effets de l'environnement (tabac, médicaments,...) masquent les effets de l'âge sur le métabolisme hépatique

Pas de diminution sur age seul sauf pour med à forte extraction hépatique

Diminution de posologie si - atteinte hépatique (fonctionnelle)  
sur bilirubine, Child...

## Modifications pharmacocinétiques (10)

□ Elimination rénale +++

Problème spécifique : hydratation ++

↓ flux sanguin rénal (-1%/an après 50 ans)

- 10% tous les 10 ans après 40 ans

↓ filtration glomérulaire même si « sain »

car nombre de glomérules ↓

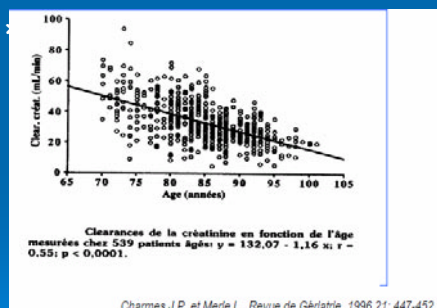
↓ fonction tubulaire et ↓ réabsorption

Donc ↓↓ clairance rénale

↳ Accumulation du med et ↑ T1/2

↳ surdosage

et ↑ durée de l'effet

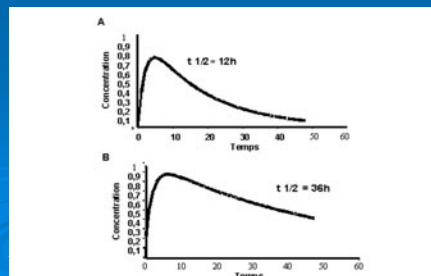
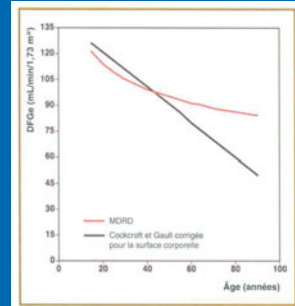


estimée par clairance de la créatinine +++

## Modifications pharmacocinétiques (10)

estimée par clairance de la créatinine +++  
Choix : Cockroft / MDRD

Sont à risque++:  
méd à élimination rénale du prépondérante  
ou élimination rénale d'un métabolite actif  
ou toxique  
> 60% de la dose



15

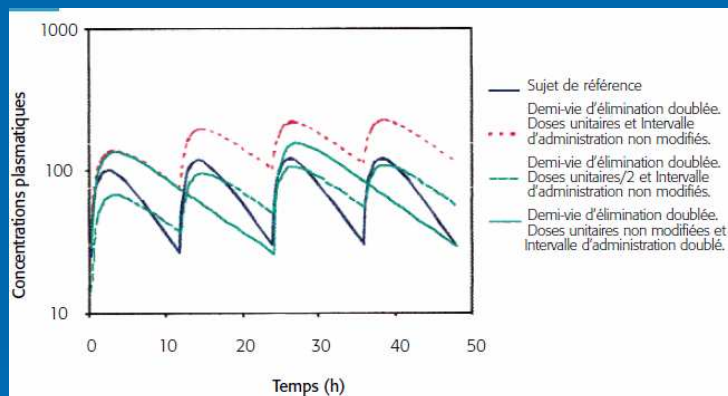


Figure 3. Variation du profil pharmacocinétique d'un médicament dont la demi-vie d'élimination est doublée chez un patient insuffisant rénal.

## Modifications pharmacocinétiques... suite

Adapter la posologie à la clairance +++ et pas à la créatininémie...  
 → modification de posologie si clairance < 60ml/min (sauf qq exceptions)

Si médicament à :

- T1/2 courte ↓ diminuer les doses  
on garde le même intervalle entre les prises
- T1/2 longue espacer les prises  
on garde la même dose on ↑ l'intervalle

↳ préférer les médicaments à T1/2 courte ++

Ex : adaptation à FR méthotrexate et cyclophosphamide dans K sein  
 ↓ toxicité sans diminuer efficacité (Gelman RS 1984)

## Modifications pharmacocinétiques... suite

pour certains med : clairance totale corrélée à clairance créatinine

Ex : cytarabine et anthracyclines  
 Métabolites toxiques éliminés par le rein  
 d'où ↑ toxicité + surexposition

### Ajustement de la posologie des antiK à Fonction Rénale

in S Lichtman « *International Society of Geriatric Oncology recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency* »  
*EJC 2007;14-34*

| Agent        | % dose excreted in urine | Dose based on patient's CLcr   |   |  |  | References   |
|--------------|--------------------------|--|---|--|--|--|
|              |                          | 90-60 mL/min   | 60-30 mL/min  | 30-15 mL/min   | <15 mL/min and/or haemodialysis*                     |  |
| Capecitabine | 95.5                     | 1250 mg/m <sup>2</sup><br>every 12 h   | 950 mg/m <sup>2</sup><br>every 12 h                       | Contraindicated  | Contraindicated                                      | Bajetta et al. <sup>163</sup><br>Fringo <sup>164</sup><br>Fosle et al. <sup>63</sup><br>Walko & Lindley <sup>165</sup>   |
| Cytarabine   | 90-96                    | <u>Normal dose</u><br>An initial dose 100 mg/m <sup>2</sup> /day for 7 to 10 days, or 200 mg/m <sup>2</sup> /day for 5 to 10 days followed by 20 mg/m <sup>2</sup> /day for 5 to 10 days.<br><u>High dose</u><br>2 to 3 g/m <sup>2</sup><br>every 12 h | <u>High dose</u><br>1 to 2 g/m <sup>2</sup><br>every 12 h | <u>High dose</u><br>1 g/m <sup>2</sup><br>every 12 to 24 h | <u>High dose</u><br>1 g/m <sup>2</sup><br>every 24 h | Bennett et al. <sup>167</sup><br>Damon et al. <sup>166</sup><br>Harde et al. <sup>167</sup><br>Hasle <sup>168</sup><br>Smith et al. <sup>169</sup><br>Van Prooijen et al. <sup>170</sup> |

## Adaptation posologique chez le sujet âgé

Diminuer la posologie des médicaments

- à élimination rénale (inchangée ou métab actif ou toxique)
- à marge thérapeutique étroite
- à forte extraction hépatique
- à forte fixation protéique (si dénutri)
- qui ont des EI fréquents dose-dépendants

Toujours débiter à posologie faible (sauf si urgence)

puis augmenter progressivement (aide éventuelle du dosage)

MAIS

Adaptation posologie en cancérologie = dilemme

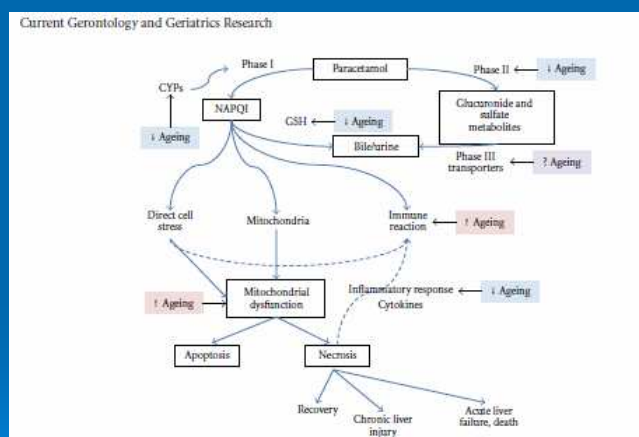
anti-K ont faible index thérapeutique (poso proche de DMT)

diminuer le risque de toxicité dose-dépendante

sans diminuer l'efficacité (mesurable à distance)

## Les données sont souvent plus complexes (1)

Phénomènes de « compensation »



Ageing can act at multiple parts of the pathway to either increase (↑) or decrease (↓) susceptibility to hepatotoxicity.

## Les données sont souvent plus complexes (1)

Médicaments « à risques » :

- élimination rénale inchangée (ou métabolites actifs/toxiques)
- forte fixation protéique (si hypoalb)

Un contre exemple: la fluvoxamine

Vidal : pas adaptation chez sujet agé

Comparaison cinétique 20 patients : 35+/-7 ans vs 73+/-7 ans

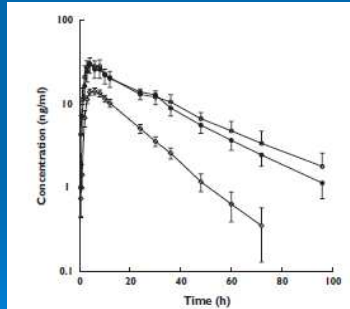


Figure 1

Mean plasma concentration vs. time profiles of fluvoxamine after oral administration of a single 50-mg dose to young subjects (diamonds), elderly subjects (solid circles), and chronic heart failure (CHF) patients (open circles). Bars represent SEM. Concentrations below the limit of quantification were considered zero for calculation of mean concentrations.

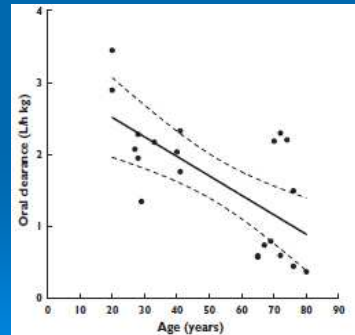


Figure 2

Relationship between fluvoxamine oral clearance and age in 20 healthy subjects. Dotted lines show the 95% confidence interval for the regression line.

## Les données sont souvent plus complexes (2)

Pharmacokinetic parameters of fluvoxamine

| Pharmacokinetic parameter                  | Young subjects (n = 10) | Elderly subjects (n = 10) | CHF patients (n = 10) |
|--|-------------------------|---------------------------|-----------------------|
| AUC (ng h ml <sup>-1</sup> )               | 304 ± 24                | 885 ± 560*                | 908 ± 602†            |
| Difference (95% CI)                        |                         | 581 (205, 957)‡           | 103 (-443, 640)§      |
| CL/F (l h <sup>-1</sup> kg <sup>-1</sup> ) | 2.25 ± 0.66             | 1.12 ± 0.33*              | 0.82 ± 0.41†          |
| Difference (95% CI)                        |                         | -1.13 (-1.80, -0.46)‡     | -0.24 (-0.82, 0.34)§  |
| V <sub>d</sub> /F (l kg <sup>-1</sup> )    | 35 ± 10                 | 23 ± 20                   | 31 ± 17†              |
| Difference (95% CI)                        |                         | -12 (-17, 13)‡            | -2 (-19, 15)§         |
| t <sub>1/2</sub> (h)                       | 12.0 ± 6.4              | 21.1 ± 6.2**              | 25.2 ± 7.5†           |
| Difference (95% CI)                        |                         | 9.2 (2.3, 16.1)‡          | 4.1 (-2.4, 10.6)§     |
| C <sub>max</sub> (ng ml <sup>-1</sup> )    | 15 ± 3                  | 31 ± 19*                  | 36 ± 20†              |
| Difference (95% CI)                        |                         | 16 (3, 29)‡               | 5 (-13, 23)§          |
| t <sub>max</sub> (h)                       | 5 (4-8)¶                | 4 (2-8)¶                  | 4 (2-8)¶              |
| Difference (95% CI)                        |                         | -1 (-2, 0)‡               | 0 (-2, 0)§            |

\*P < 0.05, \*\*P < 0.01, \*\*\*P < 0.001 vs. young subjects. †Non-significant (P > 0.05) vs. healthy elderly subjects. ‡With respect to young subjects. §With respect to elderly subjects. ¶Median value (range). Data are expressed as mean ± SD; differences between means or medians (for t<sub>max</sub>) are also given with respective 95% CI.

### WHAT THIS STUDY ADDS

- \*The oral disposition kinetics of fluvoxamine is significantly impaired in elderly subjects, mean oral clearance being halved with respect to young adults.
- † In elderly patients with CHF, fluvoxamine pharmacokinetics is not altered with respect to age-matched healthy subjects.

## Attention à l'interprétation des études (1)

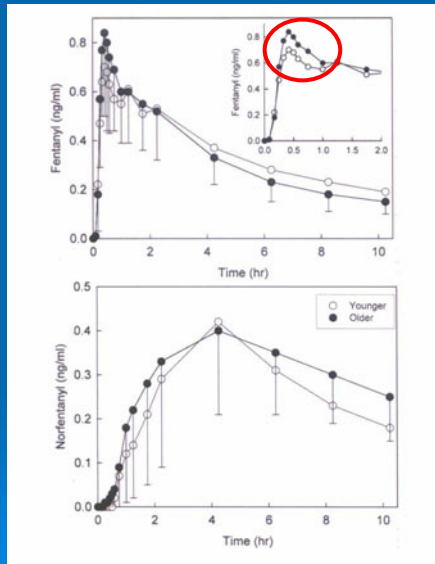


Table 1. Oral Transmucosal Fentanyl Pharmacokinetic Parameters

|  | Younger Subjects | Older Subjects  |
|--|------------------|-----------------|
| Fentanyl                                 |                  |                 |
| C <sub>max1t</sub> (ng/ml)               | 0.74 ± 0.34      | 0.90 ± 0.32     |
| C <sub>max2</sub> (ng/ml)                | 0.75 ± 0.67 (7)  | 0.69 ± 0.22 (6) |
| T <sub>max1</sub> (h)                    | 0.42 ± 0.09      | 0.48 ± 0.09     |
| T <sub>max2</sub> (h)                    | 1.9 ± 0.5 (7)    | 1.3 ± 0.5* (8)  |
| AUC <sub>0-10</sub> (h · ng/ml)          | 3.62 ± 1.96      | 3.42 ± 1.09     |
| AUC <sub>∞</sub> (h · ng/ml)             | 5.87 ± 3.74      | 4.40 ± 1.30     |
| K <sub>el</sub> (1/h)                    | 0.127 ± 0.046    | 0.162 ± 0.045   |
| CL/F (l/h)                               | 153 ± 75         | 179 ± 58        |
| V/F (l)                                  | 1240 ± 400       | 1150 ± 370      |
| Bioavailability                          | 0.50 ± 0.25      | 0.38 ± 0.10     |
| Norfentanyl                              |                  |                 |
| C <sub>max</sub> (ng/ml)                 | 0.49 ± 0.26      | 0.44 ± 0.21     |
| T <sub>max</sub> (h)                     | 4.0 ± 2.0        | 4.4 ± 2.4       |
| AUC <sub>0-10</sub> (h · ng/ml)          | 2.60 ± 0.72      | 3.04 ± 1.38     |
| AUC <sub>∞</sub> (h · ng/ml)             | 4.70 ± 2.20      | 6.91 ± 2.76*    |
| AUC <sub>0-10</sub> norfentanyl/fentanyl | 0.92 ± 0.63      | 0.94 ± 0.47     |

In summary, this investigation showed that in healthy older compared with younger volunteers, there were no significant differences in OTF pharmacokinetics or subjective self-assessment of effects and somewhat diminished miosis.

*Influence of Age on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Oral Transmucosal Fentanyl Citrate*

25

## Attention à l'interprétation (2)

Table 1 Impact of age on the pharmacokinetic (pk) studies of chemotherapy drugs

| Author                 | Drug                             | Ages                 | pk analysis (n) | Results                           |
|------------------------|----------------------------------|----------------------|-----------------|-----------------------------------|
| Lichtman et al (2006)  | Riditavel                        | 55-86                | 153             | Age-related decrease in clearance |
| Hidas et al (2001)     | Riditavel                        | 70-85                | 13              | No age-related difference in pk   |
| Smoroburg et al (2003) | Riditavel                        | 22-84                | 23              | Age-related decrease in clearance |
| Slavero et al (2004)   | Docetaxel                        | 40-83                | 54              | No age-related difference in pk   |
| Hunta et al (2006)     | Docetaxel                        | 66-84                | 19              | No age-related difference in pk   |
| Minami et al (2004)    | Docetaxel and cisplatin          | 39-86                | 52              | No age-related difference in pk   |
| ten Tije et al (2005)  | Docetaxel                        | 26-80                | 40              | No age-related difference in pk   |
| Graham et al (2000)    | Quilplatin                       | 26-72                | 25              | No age-related difference in pk   |
| Jin et al (2000)       | Tierazolamide                    | 18-82                | 445             | No age-related difference in pk   |
| Soto et al (1997)      | Vincristine                      | 66-81                | 10              | No age-related difference in pk   |
| Glauber et al (2000)   | Vincristine                      | 65-79                | 12              | Age-related decrease in clearance |
| Milano et al (1992)    | 5-Fluorouracil                   | 25-91                | 380             | No age-related difference in pk   |
| Casey et al (1999)     | Capecitabine                     | 41-80                | 25              | No age-related difference in pk   |
| Tofoli et al (2001)    | Etoposide                        | 50-83                | 50              | No age-related difference in pk   |
| Miller et al (1997)    | Etoposide and cisplatin          | <50-70+ <sup>a</sup> | 106             | Age-related decrease in clearance |
| Ando et al (1999)      | Etoposide                        | 75-84                | 12              | No age-related difference in pk   |
| Li and Guilt (2003)    | Doxorubicin                      | 12-74                | 56              | Age-related decrease in clearance |
| Dies et al (2000)      | Doxorubicin and cyclophosphamide | <sup>a</sup>         | 24              | No age-related difference in pk   |

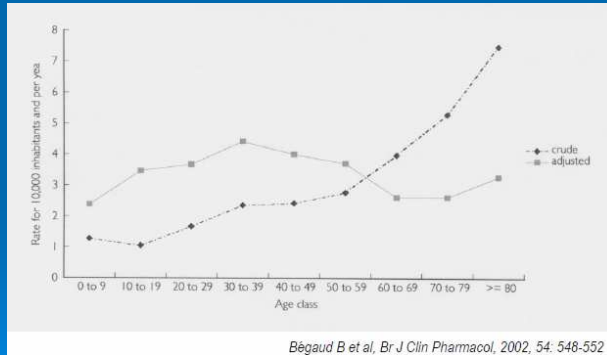
<sup>a</sup>Exact age range not specified.

### Prendre en compte

- la taille de l'étude (manque de puissance ?)
- le profil des patients inclus : comorbidités,....

## Sujet âgé et comorbidités

- ↗ nombre de maladies chroniques chez sujet âgé  
d'où ↗ nombre de médicaments :  
si >70 ans : mediane = 5 à 9 med/jour  
explique +++ l'incidence > des EIM chez sujet âgé



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

Does age increase the risk of adverse drug reactions?

Figure 1 Age-specific reporting rates (France 1995-2000) before (crude, ◆) and after (adjusted, ■) adjusting for drug consumption.

## Sujet âgé et comorbidités (2)

- ↗ nombre de médicaments :  
d'où ↗ du risque d'interaction :100% si > 6 médicaments  
risque ↑ ou ↓ efficacité des antiK

Clinically significant<sup>a</sup> drug interactions of selected chemotherapeutic agents<sup>b</sup>

| Interacting drugs           | Consequence   | Possible mechanism  |
|-----------------------------|---|---|
| Etoposide/cyclosporine      | ↓ Etoposide clearance and ↑ etoposide levels          | Unknown, but may involve both renal and nonrenal elimination pathways   |
| Fluorouracil/metronidazole  | ↓ Fluorouracil clearance                              | Unknown, but may ↓ fluorouracil metabolism and renal elimination  |
| Interleukin-2/dexamethasone | ↓ IL-2 effectiveness                                  | Unknown, but may be related to the immunosuppressive effects of dexamethasone on IL-2 induced TNF synthesis         |
| Irinotecan/St. John's wort  | ↓ Levels of irinotecan resulting in treatment failure | St. John's wort may induce CYP450 3A4 leading to enhanced metabolism of irinotecan                                  |
| Mercaptopurine/allopurinol  | ↑ Toxicity from mercaptopurine                        | Allopurinol inhibits metabolism of mercaptopurine   |
| Methotrexate/aspirin        | ↑ Methotrexate levels                                 | Methotrexate displacement from protein binding and competitive elimination pathway                                  |
| Methotrexate/ketoprofen     | ↑ Methotrexate levels                                 | Ketoprofen inhibition of renal prostaglandin synthesis which ↓ glomerular filtration and ↓ methotrexate elimination |
| Methotrexate/omeprazole     | ↑ Methotrexate levels                                 | Omeprazole may inhibit secretion of methotrexate in the kidney  |
| Methotrexate/probenecid     | ↑ Methotrexate levels                                 | Probenecid may inhibit renal elimination of methotrexate  |
| Vincristine/carbamazepine   | ↓ Vincristine levels and possible treatment failure   | CYP450 induction by carbamazepine resulting in enhanced metabolism of vincristine                                   |

(↑) Increase; (↓) decrease; TNF: tumor necrosis factor

<sup>a</sup> Clinically significant is defined here as interactions that potentially can cause harm to the patient and are either well documented or can cause moderate harm without well documented studies.

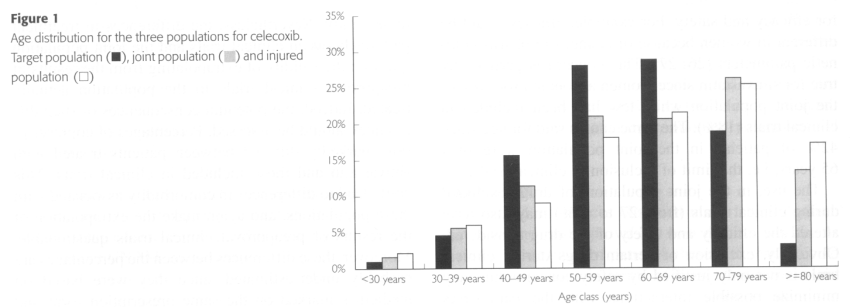
1 étude chez 60 patients : FDR toxicité des anti K  
pas influence du nb de med ( <3 vs >3) (Extermann 2002)

## Sujet âgé et comorbidités (3)

- ↗ automédication (OTC, suppléments alimentaires)  
et ↑ risque interaction med
- ↗ risque d'EIM  
certaines comorbidités augmentent le risque de toxicité des antiK  
qq études où pas association entre comorbidité et ↑ toxicité (biais)

## Sujet âgé et comorbidités (4)

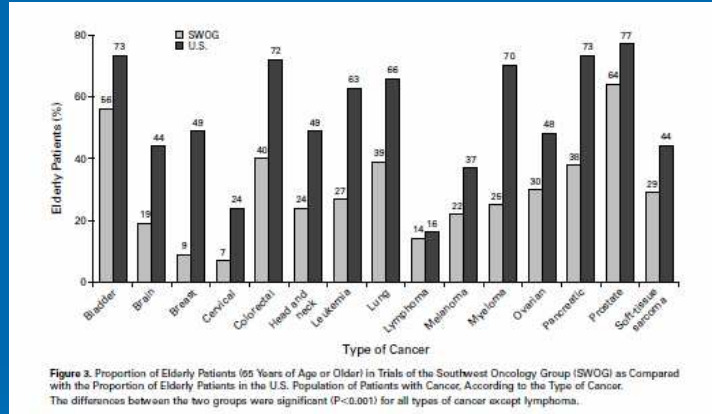
Effet « indirects » = exclusion fréquente des essais  
population de l'essais ≠ population traitée  
extrapolation des résultats (surtout pour toxicité !)  
Prendre en compte le score de comorbidité dans analyse essai



ex : le célécoxib (Br J Clin Pharmacol 2004;57:86-92)

**UNDERREPRESENTATION OF PATIENTS 65 YEARS OF AGE OR OLDER  
IN CANCER-TREATMENT TRIALS**

Laura F. Hutchins, M.D., Joseph M. Unger, M.S., John J. Crowley, Ph.D., Charles A. Coltman, Jr., M.D.,  
and Kathy S. Alban, M.D.



JCO (Kuan 2007) 61% des k avec age > 65 ans et 25% des inclus avec > 65 ans  
358 essais phase III : 12% stratification sur age  
essais où 40% patients > 65 ans : survie sujet agé > avec tt évalué

## Modifications pharmacodynamiques

Réponse aux médicament différente

- diminution du nombre de récepteurs

ex : D2

- modification affinité des récepteurs

ex :  $\beta$  bloquants

d'où

diminution de l'effet thérapeutique

ex : propranolol

augmentation de l'effet thérapeutique

ex : morphine, AVK, ....

augmentation de la fréquence des EI

ex : benzodiazépines, neuroleptiques...

## Sujets âgés et toxicité des anti K

*Mohile (in Hurria - Geriatric Oncology - Springer 2009)*

Données sur :

- **Myelosuppression**  
régénération cellulaire plus lente  
myélosuppression plus sévère et plus longue (pas plus fréquente)  
réponse diminuée aux facteurs de croissance
- **Toxicité muqueuse: mucite, cystite, gastrite, diarrhée retardée...**  
car régénération cellulaire plus lente
- **Neurotoxicité (centrale)**  
diminution de la perfusion cérébrale, capacités cognitives,...
- **Immunité : altération des réponses immunitaires**  
augmentation infection
- **Cardiotoxicité**

### Doxorubicin, Cardiac Risk Factors, and Cardiac Toxicity in Elderly Patients With Diffuse B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma

*Dawn L. Hershman, Russell B. McBride, Andrew Eisenberger, Wei Yann Tsai, Victor R. Grinn, and Judith S. Jacobson*

**Doxorubicin Cardiac Toxicity in Non-Hodgkin's Lymphoma**

**Table 3.** Cox Proportional Hazards Model for the Association Between Doxorubicin and Subsequent Congestive Heart Failure

| Variable                         | Any Doxorubicin |              | Length of Doxorubicin Use |              |
|----------------------------------|-----------------|--------------|---------------------------|--------------|
|                                  | HR              | 95% CI       | HR                        | 95% CI       |
| <b>Doxorubicin</b>               |                 |              |                           |              |
| No                               | Reference       |              |                           |              |
| Yes                              | 1.29            | 1.02 to 1.62 |                           |              |
| <b>No. of doxorubicin claims</b> |                 |              |                           |              |
| No treatment                     |                 |              | Reference                 |              |
| 1-3                              |                 |              | 1.14                      | 0.86 to 1.51 |
| 4-5                              |                 |              | 1.24                      | 0.94 to 1.64 |
| ≥ 6                              |                 |              | 1.47                      | 1.13 to 1.90 |
| <b>Age, years</b>                |                 |              |                           |              |
| 65-69                            | Reference       |              | Reference                 |              |
| 70-74                            | 1.20            | 0.91 to 1.58 | 1.20                      | 0.91 to 1.58 |
| 75-79                            | 1.50            | 1.13 to 1.99 | 1.52                      | 1.15 to 2.02 |
| 80-84                            | 2.09            | 1.54 to 2.84 | 2.14                      | 1.58 to 2.91 |
| 85+                              | 2.55            | 1.77 to 3.66 | 2.64                      | 1.83 to 3.81 |

Les patients avec Insuff cardiaque ont été exclus

## Les médicaments « nouveaux »

### Cinétique

peu études spécifiques au sujet âgé

### Efficacité / Tolérance ?

- pas ou très peu de sujet > 65 ans inclus  
(sauf si med spécifique à la gériatrie)
- sujets indemnes de comorbidité  
pas de données en cas de pathologie associée  
pas de données en cas de méd associés

### Nécessité d 'essais évaluant « efficience »

= efficacité clinique +qualité vie+ dépendance  
en conditions réelles de prescription++

## Particularités pharmacocinétiques des anti K chez sujet âgé

### ALKYLANTS

Pas de modification de dose sur âge seul

#### ▪ Cyclophosphamide

Hydratation +++ ↓ toxicité vésicale

Neutropénie sévère plus fréquente si > 65 ans (Gomez 1998)

Diminuer si IR (?)

#### ▪ Ifosfamide

↑ VD (or hydrosoluble ?) et ↑ T 1/2 : 3.8 vs 6 h si > 65 ans

si hypoalb : adapter dose

si altération FR : ↑ T1/2 du métabolite

Altération FR, pic élevé = FDR encéphalopathie

Adaptation poso à la FR si cl < 60 ml/min (Litchmann 2007)

↓ poso si agé ??? mais guideline ?

- Melphalan  
adaptation à la FR (Litchmann 2007)  
voie orale : corrélation entre hématotox/infections et FR
- Chlorambucil  
peu de donnée
- Dacarbazine  
adaptation à la FR si cl < 60 ml/min (Litchmann 2007)
- Témzolomide  
Ø influence de l'age sur pharmacocinétique  
mais neutropénie grade 4 et thrombopénie ++ si > 70 ans
- Busulfan  
AUC : 18-49 ans vs 50-65 ans : identique (Miller 1996)
- Carmustine  
liposoluble ++ donc VD↑↑  
risque sous dosage si agé ? mais pas de donnée  
ajustement à la FR si cl < 60 ml/min (Litchmann 2007)

## SELS DE PLATINE

- Cisplatine  
Fixation protéique ++ : si hypoalb : réduire la dose ? (Ø donnée)  
AUC ↑ avec âge indépendamment de la FR (Yamamoto 1995)  
AUC de fraction libre corrélée à la néphrotoxicité  
↓ vitesse de perfusion ? (Baker 1997)  
Toxicité hématologique et digestive ↑↑ (car réparation ADN ↓)  
Toxicité auditive + fréquente si agé et si anémie (Shah 2009)  
Discordance: toxicité rénale non ↑ par âge (Hrushesky 1984, Cubillo 2001)  
âge et hypoalb ↑ toxicité rénale (de Jongh 2003)  
Ajustement à la FR  
Si agé : ↓ dose et débit de perfusion ??
- Carboplatine  
Élimination rénale inchangée : 95%  
prescription adaptée individuelle  
formules : Calvert (1989), Chatelut (1995)
- Oxaliplatine  
AUC forme libre corrélée à la clairance  
cind si cl < 15 ml/min

## VINCA ALCALOÏDES

- Vincristine  
AUC  $\times 3$  : si pathologie hépatique :  $\downarrow$  posologie sur bilirubine  
neurotoxicité corrélée à AUC  
interactions (nifédipine  $\uparrow$ AUC)
- Vinorelbine  
Si insuff hépatique : adapter la posologie selon bilirubine  
Toxicité hématologique  $\uparrow$  si  $> 70$  ans car  $\downarrow$  forme liée  
données discordantes chez sujet agé:  
Vd idem si  $> 65$  ans (Sorio 1997)  
Clairance corrélée à age si  $> 65$  ans (Gauvin 2000)  
avec AUC corrélée à chute Hb et PNN

## TAXANES

- Paclitaxel  
Très lié à albumine (97%): donc adaptation si hypoalb ?  
Métabolisme hépatique (cyp 2C8 et 3A) :  
interactions (kéto)  
si att hépatique :  $\uparrow$ AUC et toxicité (neutropénie)  
adaptation poso à ASAT et bilirubine  
discordances :  
 $\emptyset$  modif cinétique si  $>70$  ans (Lichtman2000, Nakaruma 2000)  
cinétique modifiée si agé (Fidias 2001, Smorenburg 2003)
- Docetaxel  
clairance  $\downarrow$  avec age et hypoalb  
diminution poso si  $\uparrow$ Ph alc et TRANSA  
 $\emptyset$  modif cinétique si  $>65$  vs  $<65$  ans (ten Tije 2005)  
mais neutropénie (4) plus fréquente

## INHIBITEUR DE LA TOPO-ISOMÉRISE II

### ▪ Étoposide

Hydrosoluble : ↓Vd attendue

si âgé: ↓ clairance et ↑AUC ↑ toxicité hémato (Joel 1994, Miller 1997)

toxicité hématologique ↑ si altération FR donc ↓ dose (Kinzell 1995)

toxicité hématologique ↑ si ASAT (mais pas ajustement)

fixation protéique ++ si hypoalb ↑ myelo-suppression (Mick 1991)

toxicité hématologique corrélée à l'expo forme libre (Stewart 1991)

et hyperbilirubinémie déplace étoposide de l'albumine

ajustement poso si hypoalb (<35 g/l), hyperbilirubine, FR

↓ Dose si âgé ou surveillance ++

Variabilité +++ avec voie orale

### ▪ Tenoposide

Ø de donnée

## INHIBITEUR DE LA TOPO-ISOMÉRISE I

### ▪ Irinotecan

prodrogue : variabilité ++ dans transformation en forme active

fixation proteique ++ : diminuer posologie si hypoalb

discordances:

- cinétique <65 vs >65 ans : peu de modif (+/- 3%) (Pazdur 1997)  
et réponse clinique idem

- diarrhées retardées (3/4) plus fréquentes si >70 ans  
avec corrélation âge / AUC (Miya 2001)

Autres étude nécessaires

↓ posologie ou adapter 1<sup>er</sup> dose si > 70 ans ?

### ▪ Topotecan

Corrélation entre âge et clairance topotecan (Montazeri 2000)

et myelosuppression corrélée à AUC

si âgé adapter à FR ++ (O'Reilly 1997)

## ANTIMÉTABOLITES

### ▪ Méthotrexate

élimination rénale inchangée presque totale

3<sup>ème</sup> secteur expliquerait plus de myelo-suppression, mucite si agé

Données discordantes:

- T1/2 x 2 : 100 min vs 200 min si agé (Kristensen 1975)
- Vd idem dans PAR pour 24-45 ans vs 65-83 ans (Bressolle 1997)  
mais T1/2 allongée et ↓ clairance si agé
- si agé ↓ clairance rénale sans ↓ clairance du métho (Borkowski 1994)  
car élimination compensée clairance extra-rénale ?

Ajustement à la FR (plusieurs formules)

Attention interactions (AINS, ...)

## ANTIMÉTABOLITES

### ▪ Fluoro-uracil

↓ clairance avec âge mais non significatif (Port 1991)

↓ clairance majorée chez femmes âgées ? (Milano 1992)

↑ toxicité (héματο, digestive) si > 70 ans (Stein 1995)

car déficit en DPD lié à l'âge ?

↑ gravité et fréquence stomatite chez femme (Weinerman 1998)

Analysée poolée tt adjuvant K colon : 3351 sujets agés (Sargent 2000)

pas d'interaction de l'âge avec efficacité et toxicité

mais bénéfice moindre si comorbidités

Pas adaptation à la FR seule

mais adaptation si atteinte rénale et hépatique (↓ du métabolite)

## ANTIMÉTABOLITES

- **Capecitabine**  
adapter à la FR
- **Cytarabine**  
élimination rénale du métabolite neurotoxique expliquerait une toxicité cérébelleuse plus fréquente si agé (Wildiers 2003)  
adaptater à la FR
- **Gemcitabine**  
Clairance totale diminuée si agé (Lichtman 2000)  
↑ toxicité cutanée et rénale si ↓ clairance  
mais pas de corrélation entre toxicité/cinétique  
adaptation poso si altération FR ?? Pas de donnée

- **Fludarabine**  
T1/2 allongée si IR  
Neutropénie corrélée à AUC et T1/2  
Ajustement à la FR  
Mais âge n'est pas un facteur de risque de toxicité à lui seul (Martell 2002)
- **Hydroxyurée**  
Élimination rénale à 80%  
Adaptation poso à la FR

## ANTHRACYCLINES

- Doxorubicine  
cardiotoxicité  
risque insuf card augmente si >70 ans (Swain 2003, Giordano 2006)  
toxicité corrélée à exposition et au pic  
or pic + élevé >> si âgé  
étude cinétique : pas effet âge pour doxo (Dees 2000)  
Diminuer dose si hypoalb  
Pas de reco sur adaptation à âge mais cardiotox
- Daunorubicine  
AUC modifiée par age : adapter la posologie ?
- Epirubicine  
Clairance modifiée par age chez la femme (Wade 1992)
- Mithoxantrone  
Clairance totale non différente si âgé mais ↑ toxicité hémato

## ANTHRACYCLINES

- Bleomycine  
↓ Vd (hyrdosoluble) : toxicité augmentée ?  
adapter à FR car élimination urinaire 50%  
âge = FDR de toxicité pulmonaire (Sleijfer 2001)  
surveillance manifestations respiratoires si âgé (et TLCO)
- Mitomycine  
AUC et toxicité augmentée chez sujet age ((Miya 1992)

## Conclusion

L'âge n'est pas une raison en soi pour diminuer la posologie (*capécitabine > 70 ans ?*)

Sensibilité augmentée des sujets âgés pour certains EI

Efficacité et tolérance ne dépendent pas de l'âge « chronologique » seul  
mais ++ des comorbidités qui sont limitantes +++

L'âge élevé devrait impliquer une optimisation individuelle de la posologie ++  
prenant en compte les comorbidités, ....

Connaitre les modification cinétiques et dynamiques liées à l'age  
mais population gériatrique hétérogène ++  
peu d'études  
si étude : difficile à adapter à chacun

Challenge : adapter la posologie pour améliorer la tolérance  
(mais pas toujours liée à la cinétique)  
sans diminuer l'efficacité  
Difficile de décider de diminuer la dose !

A partir de quel âge devient-on sujet âgé ??

65 - 70-75 ans

## Merci de votre attention

