

P-003 Aide à la prescription d'antalgiques chez le sujet âgé selon les variabilités pharmacocinétiques, pharmacogénétiques, et la polymédication.

Régine ALIBAUD, Pharmacien, Présidente du CLUD, Dominique METADIER DE SAINT DENIS, Médecin Consultation Douleur Centre Hospitalier de NARBONNE(France)

Guide didactique permettant d'anticiper un risque iatrogène lié à la prescription d'antalgiques chez le sujet âgé : risque pharmacocinétique, risque pharmacogénétique, polymédication. Les conduites à tenir sont indiquées pour les molécules du Livret Gériatrique du Centre Hospitalier de Narbonne (molécules de référence et alternatives).

ANTALGIQUES	RISQUE PHARMACOCINETIQUE			RISQUE PHARMACOGENETIQUE										
	Fonction rénale altérée	Fonction hépatique altérée	Hypoalbuminémie	LIE AUX CYTOCHROMES										
PARACETAMOL	Augmenter l'intervalle d'administration à 6 heures	Attention toxicité	/	Paracétamol	☒									
OXYCODONE	Réduire les posologies initiales	Réduire les posologies et augmenter les intervalles d'administration	Réduire les posologies	Oxycodone	☒		☒							
GABAPENTINE PREGABALINE	Réduire les posologies	/	/	Gabapentine										
LIDOCAÏNE topique	Réduire les posologies	Réduire les posologies	Réduire les posologies	Lidocaïne-prilocaine	☒									
Lidocaïne-prilocaine topique	/	/	/	Morphine										
MORPHINE	Réduire les posologies	Réduire les posologies et augmenter les intervalles d'administration	Réduire les posologies	Hydromorphone										
HYDROMORPHONE	Réduire les posologies	Réduire les posologies	Réduire les posologies	Codéine	☒		☒							
CODEINE	Réduire les posologies	Efficacité incertaine	Réduire les posologies	Fentanyl	☒									
FENTANYL	Réduire les posologies	Réduire les posologies et augmenter les intervalles d'administration	Réduire les posologies	ketamine	☒									
KETAMINE	/	Réduire les posologies	Réduire les posologies	Tramadol										
TRAMADOL	Réduire les posologies ou augmenter les intervalles d'administration	Réduire les posologies ou augmenter les intervalles d'administration	/	Meopa			☒							
MEOPA	/	/	/											

LIE A LA P-gP

ANTALGIQUES	METABOLISEURS ULTRARAPIDES	METABOLISEURS RAPIDES	METABOLISEURS INTERMEDIAIRES	METABOLISEURS LENTS
CODEÏNE	Éviter la codéine : taux élevé du métabolite actif (morphine), effets indésirables, toxicité	Réduire les posologies	Réduire les posologies	Inefficacité en raison du taux très faible de métabolite actif (morphine) Utiliser morphine ou non opioïdes si inefficacité
OXYCODONE	Réduire les posologies	Réduire les posologies	Réduire les posologies	Efficacité réduite
TRAMADOL	Réduire les posologies	Réduire les posologies	A éviter	A éviter
MORPHINE	P-gP expression forte	effet thérapeutique modéré	/	/
	P-gP expression intermédiaire	effet thérapeutique moyen	/	/
	P-gP expression faible	effet thérapeutique important, risque de toxicité	Réduire les posologies	Réduire les posologies

LIE A LA POLYMEDICATION

INHIBITEURS DES CYP ET PGP

En quelques heures, la concentration plasmatique des antalgiques concernés augmente avec le risque d'effets indésirables, de toxicité : Il convient de diminuer les posologies de l'antalgique. A l'arrêt de l'inhibiteur, il faut augmenter la posologie de l'antalgique afin d'éviter une perte d'efficacité en quelques heures.

Inhibiteurs 3A4
amiodarone, diltiazem, verapamil, ketoconazole, fluconazole érythromycine, clarithromycine, jus de pampleousse

Inhibiteurs 2D6
amiodarone, citalopram, haloperidol, sertraline, venlafaxine, risperidone

Inhibiteurs P-gP
amiodarone, haloperidol, irbesartan, lansoprazole, sertraline, verapamil

Paracétamol
Oxycodone
Lidocaïne
Codéine
Fentanyl
Ketamine

Oxycodone
Codéine
Tramadol

Oxycodone
Morphine
Fentanyl

Inducteurs CYP3A4
rifampicine, clonazépam, budesonide, amlodipine,, zopiclone millepertuis

Inducteurs CYP2D6
(Pas de molécules au Livret gériatrique du CH de Narbonne)

Inducteurs P-gP
rifampicine, millepertuis

INDUCTEURS DES CYP ET PGP

En quelques jours (voire semaines), la concentration plasmatique des antalgiques concernés diminue avec diminution de l'efficacité : il convient d'augmenter les posologies de l'antalgiques. A l'arrêt de l'inducteur, il faut diminuer la posologie de l'antalgique afin d'éviter un surdosage en quelques jours.

Bibliographie :
 [1] Aubrun, F. Quelle prise en charge médicamenteuse chez le patient âgé fragile en post-opératoire ? 7^{ème} Journée du CLUD, Nîmes, 20 avril 2017.
 [2] Les sources de la variabilité de la réponse au médicament. <https://pharmacomedecine.org>, consulté le 3/5/2017.
 [3] Rodière F, Piquet V, Bemy P, Desmeules J, Besson M. Prescription d'antidépresseurs dans le traitement de la douleur : rôle de la pharmacogénétique. Rev Med Suisse, 24 juin 2015, 11.
 [4] Petit manuel de pharmacovigilance et pharmacologie clinique. Rev Prescrire, 2013, 31, 440.
 [5] Jancos-Argente V, Von Gunten, V. La P-glycoprotéine, une pompe d'efflux : attention aux interactions médicamenteuses. Caducus express, 2011, 13, 6.
 [6] Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine. Ppg Centre de Pharmacologie et de toxicologie clinique, HUG, 2014.
 [7] Bagheri, H, Deapas, F. Interactions médicamenteuses et sujet âgé. Les manuels 2014 de pharmacologie médicale, Toulouse, 12 avril 2014.
 [8] Desmeules, J. Importance des cytochromes P450 : pharmacogénétique et interactions médicamenteuses. Pharma-Flash, 2010, 37, 2-7-30.