52e congrès national d'anesthésie et de réanimation.
Infirmiers. Infirmier(e)s anesthésistes diplômé(e)s d'état
© 2010 Sfar. Tous droits réservés.

Pharmacologie appliquée à l'anesthésie du grand vieillard

S. Passot*, M. Stehlin

Département d'Anesthésie Réanimation, CHU de Saint-Etienne 42055 Saint-Etienne cedex

*Correspondant : spassot@club-internet.fr

POINTS ESSENTIELS

- Le vieillissement se caractérise par la disparition progressive des cellules différenciées fonctionnelles remplacées par du collagène. Les individus ne sont pas égaux devant le vieillissement et certains génomes résistent mieux que d'autres à l'usure du temps.
- Les modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques inhérentes à l'âge accroissent la sensibilité aux agents anesthésiques.
- Il existe une importante variabilité entre les sujets âgés quant à leur âge « physiologique » ou apparent.
- Le risque hémodynamique est majoré en raison d'une hypovolémie fréquente et mal tolérée, de la rigidité vasculaire, de la diminution de la réponse adrénergique, et de l'action prolongée des médicaments.
- Il est impératif de diminuer les doses d'agents anesthésiques, de privilégier les agents de courte durée d'action, de réaliser une titration fine de la concentration à l'effet et de monitorer l'effet.

INTRODUCTION

Les patients âgés de plus de 85 ans, appelés grands vieillards, constituent la tranche d'âge dont l'augmentation du nombre d'actes d'anesthésie est la plus forte depuis 15 ans (1). D'une part, les progrès des techniques anesthésiques et chirurgicales incitent à proposer des interventions à des patients de plus en plus âgés, d'autre part, le nombre de centenaires s'est accru d'un facteur de 10 entre 1970 et 2000 et les données de l'Insee estiment cette population à 150000 personnes en 2050. Il est donc probable que le nombre d'anesthésies réalisées chez les grands vieillards continue de croître dans les années futures. L'impact des modifications physiologiques inhérentes au vieillissement sur l'anesthésie justifie l'intérêt particulier qui leur est porté.

INFLUENCE DU VIEILLISSEMENT SUR LA PHARMACOCINETIQUE DES MEDICAMENTS

Absorption

Si l’absorption intestinale des médicaments n’est en général pas affectée par l’âge, la biodisponibilité des agents subissant un effet de premier passage hépatique peut augmenter par diminution de leur clairance hépatique (midazolam). Leur efficacité est plus importante pour une même dose et exige une réduction de posologie.

Distribution

Le vieillissement s’accompagne de modifications de la composition corporelle. La diminution de la masse maigre, de l'eau corporelle totale et l'augmentation de la masse grasse modifient la distribution, mais aussi l'élimination des agents anesthésiques chez le sujet âgé.
La diminution du compartiment central (vaisseaux et tissus richement vascularisés) se traduit par une diminution du volume de distribution initial, une augmentation importante de la concentration plasmatique de l'agent et un effet plus marqué pour une même dose. Cela peut, par exemple, faciliter l'apparition d'un collapsus avec le thiopental. Le temps de transfert au site d'action de nombreux agents anesthésiques est ralenti, entraînant une action initiale retardée (hystérésis d'effet). Ce retard est retrouvé quel que soit l'effet considéré. Ainsi, avec le propofol, les effets hémodynamiques sont différés par rapport à l'effet hypnotique et ce retard est d'autant plus important que le sujet est plus âgé. Le volume de distribution à l'équilibre des agents liposolubles (benzodiazépines…) est augmenté du fait de la masse grasse, ce qui tend à prolonger leur élimination et inversement pour les agents le plus hydrosolubles (morphine). La disponibilité d'un médicament, et donc son effet, est fortement dépendante de sa liaison aux protéines plasmatiques. Chez les sujets âgés, le taux d'albumine est diminué, l'affinité des sites de liaison protéiques est plus faible et les phénomènes de compétition augmentés par la polymédication, souvent de règle dans cette population. La fraction libre des agents peut être modifiée (acides faibles surtout) mais leur influence ne semble pas très importante en pratique clinique.

Métabolisme hépatique

La taille du foie et le débit sanguin hépatique diminuent avec l’âge. De ce fait, la clairance des agents à fort coefficient d’extraction hépatique est modifiée et leur demi-vie prolongée (étomidate, propofol, flumazénil, fentanyl, sufentanil, morphine, lidocaïne, naloxone…).

Excrétion rénale

Le débit sanguin rénal est inversement corrélé avec l’âge, comme la clairance de la créatinine. L'altération de la fonction rénale est susceptible de prolonger l'effet des agents anesthésiques éliminés sous forme de métabolites actifs hydrosolubles (les molécules liposolubles sont filtrées, réabsorbées et non sécrétées). En pratique, ce risque existe avec certains myorelaxants (pancuronium…) et un métabolite de la morphine (morphine 6-glucuronide).

INFLUENCE DU VIEILLISSEMENT SUR LA PHARMACODYNAMIE DES MEDICAMENTS

Modifications du système nerveux

Le système nerveux central, organe cible de la plupart des agents utilisés en anesthésie, est l’objet d’une dégénérescence progressive avec l’âge.

Une déplétion globale en neurotransmetteurs (catécholamines, dopamine, sérotonine), à l'origine de nombreuses pathologies dont la fréquence augmente avec l'âge (maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer) pourrait expliquer la sensibilité accrue aux agents anesthésiques.
Une attrition sélective des neurones corticaux associée à une réduction généralisée de la densité neuronale aboutit à une perte globale de 80% de la masse cérébrale après quatre-vingts ans. Le débit sanguin cérébral et la consommation d'oxygène du cerveau sont diminués. La perte neuronale pourrait être précédée ou accompagnée d'une réduction progressive des connexions entre les neurones.
L'innervation périphérique des muscles squelettiques dégénère progressivement (amyotrophie au niveau des muscles de la main) mais les altérations de la plaque motrice observées ne modifient pas la pharmacodynamie des curares.

Modifications cardiovasculaires

La perte de l'élasticité vasculaire par remplacement progressif du tissu élastique par du tissu fibreux est responsable d'une élévation progressive de la pression artérielle avec l'âge. Les résistances périphériques et le travail cardiaque augmentent ce qui entraîne une hypertrophie ventriculaire gauche. La baisse de l'élasticité aortique diminue le débit sanguin coronaire et aggrave la cardiopathie ischémique fréquente chez le grand vieillard. Ces phénomènes amplifient les effets hémodynamiques des agents anesthésiques et contribuent à des variations importantes de pression artérielle en peropératoire.

La diminution de l'index cardiaque inhérente au vieillissement (réduction progressive du nombre de myocytes remplacés par du tissu conjonctif moins compliant) ralentit l'induction avec les agents intraveineux. Une réinjection trop précoce face à un endormissement lent, lié à une augmentation du délai d'action, expose à un surdosage. A l'inverse, l'induction avec les agents inhalés est plus rapide.
Par ailleurs, le blocage bêta-adrénergique physiologique du sujet âgé se traduit par une incapacité d'adaptation de la fréquence cardiaque. A l'effort, le grand vieillard compense la réponse insuffisante en fréquence par une dilatation télédiastolique et une augmentation du volume d'éjection systolique. La tolérance à l'hypovolémie et à la vasodilatation est mauvaise, le remplissage massif est mal toléré.

Modifications respiratoires

Le vieillissement affecte la mécanique ventilatoire, les échanges gazeux, la régulation de la ventilation et la fonction pulmonaire. La compliance de la cage thoracique diminue avec l'âge ce qui explique la difficulté de ventilation manuelle fréquemment observée. La perte d'efficacité des muscles respiratoires et les troubles du rapport ventilation/ perfusion concourent à majorer l'hypoxémie induite par l'anesthésie chez grand vieillard. La réponse ventilatoire à l'hypoxie et à l'hypercapnie diminue. Les réflexes trachéobronchiques sont altérés. Ces différents facteurs favorisent au réveil l'inhalation et l'encombrement bronchique. Les grands vieillards sont plus exposés à l'hypoxémie et moins aptes à y répondre.

Anesthésie locorégionale médullaire

Le volume de LCR est plus faible et le débit sanguin de l'espace sous-arachnoïdien est réduit, ce qui entraîne un retard de résorption des anesthésiques locaux. Le délai d'installation en rachianesthésie est plus rapide, l'extension et la durée d'action plus importantes. Par voie péridurale, le même niveau de bloc est obtenu avec des doses plus faibles.

VARIABILITE INTERINDIVIDUELLE LIEE AU VIEILLISSEMENT

Il existe une importante variabilité entre les sujets âgés quant à leur âge « physiologique » ou apparent. Cette grande variabilité interindividuelle a pour effet d'augmenter la variabilité pharmacocinétique et pharmacodynamique. L'ensemble de ces éléments rend la prévision des doses nécessaires d'anesthésiques et l'adaptation des posologies difficiles. Si tous s'accordent à reconnaître que les doses utiles d'agents sont moindres chez le grand vieillard (2), peu d'études leur sont consacrées et certaines rapportent des concentrations efficaces bien inférieures à celles couramment utilisées (3,4). Pour éviter la survenue des effets adverses d'un surdosage ou d'un sous-dosage anesthésique, les grands vieillards nécessitent une titration soigneuse des effets des agents anesthésiques. Le but est d'avoir une anesthésie efficace (hypnose, analgésie, myorelaxation) et de minimiser les effets indésirables notamment hémodynamiques. L'anesthésie pourrait être optimisée par l'association d'un monitorage de profondeur d'anesthésie et de l'administration à objectif de concentration des agents inhalés et morphiniques. En effet, celle-ci permet de réduire la consommation d'agent pour une même profondeur d'anesthésie et une même stabilité hémodynamique (5), l'objectif étant de s'affranchir de la variabilité inter et intra-individuelle pharmacocinétique et pharmacodynamique.

CONSEQUENCES PRATIQUES CONCERNANT L'USAGE DES AGENTS D'ANESTHESIE

Etomidate

Agent de prédilection chez le sujet âgé en raison de ses effets hémodynamiques discrets, l'étomidate devrait voir sa posologie réduite (volume initial de distribution réduit, fraction libre augmentée) (6) mais les conséquences d'un surdosage sont faibles, limitées à un réveil retardé en cas d'acte de courte durée.

Thiopental

La dose de thiopental nécessaire à l'induction est réduite de 25 à 75% (augmentation de sensibilité, diminution du volume du compartiment central) (7). La variabilité de la réponse au thiopental augmente avec l'âge et la perte de connaissance peut être retardée du fait d'un ralentissement du temps de circulation, ce qui nécessite une titration.

Propofol

Les doses de propofol à l'induction doivent être considérablement réduites pour des raisons pharmacocinétiques (distribution initiale réduite) (8) et pharmacodynamiques (9). Une même dose de propofol génère une concentration plasmatique plus élevée chez le vieillard que chez le sujet jeune et une même concentration provoque un effet clinique plus important. Le délai

d’action du propofol est augmenté par l’âge. Ses effets hémodynamiques, brutalement augmentés au-delà de 75 ans, sont retardés par rapport à l’obtention de l’effet hypnotique et surviennent 10 à 15 minutes après lui (10). Ils sont majorés par l’administration de morphinique à l’induction en dehors d’une stimulation nociceptive. Ces phénomènes expliquent la chute tensionnelle parfois observée après intubation alors qu’aucune réinjection n’a été réalisée.

Midazolam

La pharmacocinétique et la pharmacodynamie du midazolam sont profondément influencées par l’âge et son utilisation expose, chez le grand vieillard, à un risque de sédation prolongée (volume de distribution et demi-vie d’élimination augmentés, grande variabilité inter-individuelle, sensibilité accrue).

Hypnotiques halogénés

La CAM de tous les anesthésiques halogénés diminue avec l’âge (11).
Plus le débit cardiaque est ralenti, plus l’effet des agents volatils est rapide et profond. Le délai pour atteindre l’équilibre entre l’alvéole et le sang d’un halogéné est inversement proportionnel à sa solubilité et son délai de décroissance est fonction de son accumulation et sa durée d’administration. Ainsi, chez le grand vieillard, l’utilisation d’agents peu liposolubles, tel le desflurane, permet un réveil plus rapide et de meilleure qualité, même en cas d’anesthésie de longue durée (12, 13) (14).

Protoxyde d’azote

Les sujets âgés sont considérés comme « physiologiquement bloqués » et leur tolérance au protoxyde d’azote peut être médiocre, surtout en cas de cardiopathie associée et d’anesthésie à forte composante analgésique mais le plus souvent ses effets sont négligeables.

Morphiniques

Chez le sujet âgé, la pharmacocinétique du fentanyl (15), de l’alfentanil (16) et du sufentanil (17) est peu modifiée, mais en raison de la sensibilité cérébrale très accrue de ces agents, les doses doivent être diminuées de moitié au moins.

Il en va différemment du rémifentanil dont la pharmacocinétique et la pharmacodynamie sont modifiées par l’âge (18). Ainsi, la dose initiale de rémifentanil doit être réduite au moins de moitié et les posologies d’entretien des deux tiers. Le risque de surdosage et son cortège d’effets délétères lors de l’administration manuelle de rémifentanil incite à l’administrer en mode AIVOC basée sur le modèle de Minto ajusté à l’âge (19), bien que la population ayant servi a établir ce modèle n’ai pas inclus de patients âgés de plus de 85 ans. Actuellement des données manquent en ce qui concerne les concentrations efficaces chez les grands vieillards, mais une titration fine dès l’induction permet d’adapter la concentration à l’effet.

Curares

La relation dose-effet de la succinylcholine n’est pas modifiée par l’âge. Cependant, il est recommandé de diminuer légèrement les doses car la diminution du taux de cholinestérases ralentit l’hydrolyse.
Les doses curarisantes initiales de vécuronium et de rocuronium sont peu modifiées par l’âge mais les délais de curarisation et de récupération sont plus lents ce qui nécessite des réinjections moindres et plus espacées. Les différences dans la pharmacocinétique du cisatracrium sont mineures, mais l’installation du bloc est plus lente. Le risque de curarisation prolongée chez le vieillard peut être réduit par un monitorage rigoureux de la curarisation. Les anticholinestérasiques sont licites chez le vieillard, le début de leur action est retardé et leur effet prolongé, les doses doivent être majorées. L’injection de néostigmine augmente l’incidence de troubles du rythme, surtout lors d’un traitement par antidépresseurs tricycliques.

CONCLUSION

Chez le grand vieillard, le maintien en per-opératoire d’une hémodynamique stable et un retour précoce à l’autonomie sont considérés comme des facteurs de sécurité. Ainsi, la titration d’induction et l’utilisation d’agents anesthésiques rapidement éliminés sont fortement préconisées, associées à des stratégies d’optimisation d’administration (monitorage EEG, titration). Ceci est d’autant plus important que même lorsque ces agents sont choisis et bien utilisés, l’anesthésie est souvent plus chaotique et le réveil parfois plus long et de moins bonne qualité que chez le sujet plus jeune. L'avantage des agents d’action courte, au premier rang desquels se trouvent le desflurane et le rémifentanil, est précieux, mais la titration et le monitorage de l’effet, quels que soient les agents utilisés, sont les éléments déterminants de l’optimisation de l’anesthésie.

REFERENCES

1. Clergue F, Auroy Y, Pequignot F, et al. [Anesthesia in France in 1996. Results of a study of the French Society of Anesthesia and Resuscitation]. Chirurgie 1999;124:115-21.
2. Gold MI, Abello D, Herrington C. Minimum alveolar concentration of desflurane in patients older than 65 yr. Anesthesiology 1993;79:710-4.
3. Passot S, Molliex S. [Which doses of anaesthetic agents in centenarian patients? Interest of BIS monitoring]. Ann Fr Anesth Reanim 2005;24:814-7.
4. Varvat C, Passot S, Beauchesne B, et al. [Optimization of anesthesia for emergency abdominal surgery in the elderly]. Ann Fr Anesth Reanim 2009;28:634-9.
5. Lortat-Jacob B, Billard V, Buschke W, Servin F. Assessing the clinical or pharmaco-economical benefit of target controlled desflurane delivery in surgical patients using the Zeus anaesthesia machine. Anaesthesia 2009;64:1229-35.
6. Berthoud MC, McLaughlan GA, Broome IJ et al. Comparison of infusion rates of three i.v. anaesthetic agents for induction in elderly patients. Br J Anaesth 1993;70:423-7.

7. Avram MJ, Sanghvi R, Henthorn TK et al. Determinants of thiopental induction dose requirements. Anesth Analg 1993;76:10-7.
8. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL et al. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. Anesthesiology 1998;88:1170-82.
9. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL et al. The influence of age on propofol pharmacodynamics. Anesthesiology 1999;90:1502-16.
10. Kazama T, Ikeda K, Morita K, et al. Comparison of the effect-site k(eO)s of propofol for blood pressure and EEG bispectral index in elderly and younger patients. Anesthesiology 1999;90:1517-27.
11. Eger EI, 2nd. Age, minimum alveolar anesthetic concentration, and minimum alveolar anesthetic concentration-awake. Anesth Analg 2001;93:947-53.
12. Chen X, Zhao M, White PF, et al. The recovery of cognitive function after general anesthesia in elderly patients: a comparison of desflurane and sevoflurane. Anesth Analg 2001;93:1489-94.
13. Macario A, Dexter F, Lubarsky D. Meta-analysis of trials comparing postoperative recovery after anesthesia with sevoflurane or desflurane. Am J Health Syst Pharm 2005;62:63-8.
14. Magni G, Rosa IL, Melillo G, et al. A comparison between sevoflurane and desflurane anesthesia in patients undergoing craniotomy for supratentorial intracranial surgery. Anesth Analg 2009;109:567-71.
15. Singleton MA, Rosen JI, Fisher DM. Pharmacokinetics of fentanyl in the elderly. Br J Anaesth 1988;60:619-22.
16. Shafer A, Sung ML, White PF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of alfentanil infusions during general anesthesia. Anesth Analg 1986;65:1021-8.
17. Matteo RS, Schwartz AE, Ornstein E, et al. Pharmacokinetics of sufentanil in the elderly surgical patient. Can J Anaesth 1990;37:852-6.
18. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. Anesthesiology 1997;86:10-23.
19. De Castro V, Godet G, Mencia G, et al. Target-controlled infusion for remifentanil in vascular patients improves hemodynamics and decreases remifentanil requirement. Anesth Analg 2003;96:33-8.