
La biogérontologie

Valeurs normales de
biologie clinique

Pharmacologie

Prévention



La Biogérontologie

T. Mets

1. La variabilité du phénomène du vieillissement dans la nature

Dans la nature, le phénomène du vieillissement se manifeste de façons très diverses. Dans certains cas, on ne peut même pas vraiment parler de vieillissement, comme par exemple pour les organismes unicellulaires. Chez ceux-ci en effet, l'organisme mère disparaît à chaque génération en donnant naissance, par division, à deux organismes filles. Les plantes annuelles se développent complètement en un an à partir de la graine, produisent elles-mêmes des graines et meurent ensuite. D'autres plantes ont une très longue durée de vie, comme certains arbres dont il est documenté qu'ils peuvent atteindre un âge de plus de mille ans. Ces arbres ne meurent pas de "vieillesse", mais généralement à cause de circonstances exogènes. Ils peuvent aussi donner de "jeunes" pousses. Certaines plantes donnant des fruits, comme la vigne, sont cultivées à partir de boutures et ont pour origine un seul plant. Bien qu'étant reproduites de cette manière depuis des centaines d'années, elles ne montrent aucun symptôme de "vieillesse". Certaines espèces animales (saumon et *Antechinus Stuartii*) ne présentent pas de véritables signes de vieillissement: à la fin de leur vie, leur organisme s'effondre suite à une perturbation endocrinienne brutale. D'autres espèces animales, comme le homard ou la tortue, continuent à grandir sans arrêt et peuvent atteindre des âges très avancés sans montrer, que l'on sache, de signes de vieillissement. Comme d'autres mammifères, l'homme présente, après la phase de développement, un lent déclin de certaines fonctions organiques, qui finira par perturber l'homéostasie et réduire les chances de survie. Chez les diverses espèces de mammifères, ce vieillissement se manifeste à des rythmes variables et se traduit par une durée de vie maximale propre à chaque espèce (voir tableau 1).

Tableau 1 Durée de vie maximale enregistrée chez les mammifères

Espèce	Durée de vie maximale (années)
Homme	122
Eléphant	70
Cheval	46
Chimpanzé	44
Gorille	39
Macaque Rhésus	29
Chat	28
Chien	20
Ecureuil	15
Rat noir	5
Souris domestique	3

Les manifestations très variées du vieillissement démontrent qu'il ne s'agit pas d'un phénomène biologique universel, mais que le profil de vieillissement d'une espèce doit plutôt être considéré comme une de ses nombreuses caractéristiques, dont l'origine se trouve dans son patrimoine génétique.

2. Syndromes de vieillissement précoce chez l'homme

Il existe des dizaines d'anomalies congénitales, génétiques, qui sont responsables d'un vieillissement précoce. Trois exemples classiques en sont:

La progérie (syndrome de Hutchinson-Gilford)

La progérie est due à une mutation rare, dominante, de novo. Les enfants montrent très rapidement un aspect sénile,

avec une importante atrophie cutanée. Ils développent des maladies typiques de la vieillesse, comme des maladies cardio-vasculaires et de l'ostéoporose, et meurent vers l'âge de 12 ans.

Le syndrome de Werner

Le syndrome de Werner est une affection génétique rare, autosomique, récessive, qui apparaît surtout en cas de consanguinité des parents. La cause en est une détérioration du gène codant pour une hélicase, une des enzymes nécessaires à la réparation de l'ADN. Le vieillissement précoce se manifeste chez l'adulte jeune par des maladies cardio-vasculaires, un diabète de type 2, une cataracte et de l'ostéoporose. Les patients meurent en général vers l'âge de 40 ans.

Le syndrome de Down

Le syndrome de Down repose sur une trisomie 21. L'espérance de vie moyenne est limitée à environ 65 ans. Vers l'âge de 45 ans, on observe presque toujours une forme précoce de démence d'Alzheimer. C'est pourquoi cette maladie est aussi considérée comme une forme de vieillissement précoce.

Ces exemples montrent que des lésions situées à divers loci du génome peuvent être à l'origine d'un vieillissement précoce. Il s'agit à chaque fois de tableaux différents, où prédominent des aspects partiels du vieillissement. Cette constatation porte à conclure que le vieillissement est un processus très complexe, qui implique un grand nombre de gènes.

3. Les aspects biologiques du vieillissement

3.1. Modifications cellulaires

D'importantes modifications se produisent dans les tissus au niveau cellulaire. Divers phénomènes prédominent, selon les capacités de division des cellules.

Les cellules à division lente ou nulle (neurones, cellules myocardiques) diminuent en nombre à mesure que l'âge avance. Cette réduction est plus importante dans certaines localisations, comme dans certaines régions du cerveau. Puisque les cellules ne peuvent pas être remplacées, ou très peu, leur perte aura des conséquences directes sur le plan fonctionnel. Dans ces cellules, on observe également une accumulation croissante de lipofuscine. Cette accumulation est attribuée aux produits finaux, non éliminables, du métabolisme lipidique. La lipofuscine n'aurait pas d'effets défavorables sur le fonctionnement de la cellule et on la considère généralement comme un sous-produit inoffensif du métabolisme.

Les cellules à division rapide (par ex. : les cellules épithéliales) ou les cellules à forte capacité de régénération (par ex. : les fibroblastes, les hépatocytes) ne paraissent pas disposer d'un pouvoir de division illimité. Lorsque des cellules somatiques normales sont soumises à une stimulation maximale in vitro, toutes les divisions s'arrêtent après un certain temps. Les cellules d'individus plus âgés montrent une capacité de division plus réduite, ce qui montre que la capacité de division s'épuise partiellement au cours de la vie. Ceci explique pourquoi la cicatrisation des plaies est plus difficile chez le sujet âgé. Il existe une relation entre la capacité de division des cellules et la durée de vie maximale des diverses espèces animales (*figure 1*). C'était là un argument important pour considérer la diminution de la capacité de division comme une manifestation importante du vieillissement.

Pour expliquer tant la mort des cellules qui se divisent peu que leur faible pouvoir de division, plusieurs théories ont été élaborées. Chacune des théories mentionnées ici étant soutenue par des observations, on peut en conclure qu'elles contribuent probablement toutes au phénomène du vieillissement. Ces diverses théories ne s'excluent donc certainement pas les unes les autres, mais elles se recouvrent sur certains points ou sont complémentaires.

3.1.2. La théorie de la mutation somatique

Les mutations somatiques sont des mutations qui se produisent, spontanément ou sous l'influence de facteurs

mutagènes, dans les cellules somatiques au cours de la vie. Les cellules disposent de plusieurs mécanismes réparateurs de l'ADN pour corriger les erreurs de l'ADN. Lorsque ces mécanismes de réparation de l'ADN sont défaillants, la sensibilité aux mutations augmente. C'est par exemple le cas du xeroderma pigmentosum, une affection congénitale caractérisée par une grande sensibilité à la détérioration de l'ADN par les rayons UV, entraînant un rapide vieillissement cutané et des tumeurs de la peau fréquentes.

Il existe une corrélation entre la capacité de régénération de l'ADN et la durée de vie maximale des diverses espèces animales (*figure 2*).

3.1.2. Théorie des radicaux libres

Les radicaux libres, tels que les atomes d'oxygène porteurs d'un électron supplémentaire, sont des substances chimiquement très réactives. Ces radicaux libres sont des sous-produits du métabolisme oxydatif cellulaire. Ils réagissent brutalement avec des molécules quelconques se trouvant dans leur environnement, et cette réaction pourrait être à l'origine de dommages importants. Ces effets délétères peuvent également toucher l'ADN et provoquer ainsi des mutations somatiques. Les cellules disposent de mécanismes de défense contre les radicaux libres, comme la catalase et la superoxyde dismutase. Lorsque l'on incorpore des copies supplémentaires de ces enzymes protectrices dans le génome de la drosophile, leur survie s'allonge (*figure 3*).

Les vitamines A, C et E ont une action anti-oxydante, de sorte qu'on leur attribue une action protectrice contre les radicaux libres. Plusieurs grandes études cliniques n'ont cependant pas pu démontrer cet effet. Dans ces études, l'apparition de tumeurs (peau, côlon, poumon) ou de maladies cardio-vasculaires a été considérée comme un paramètre de vieillissement. Dans la plupart des cas, soit l'effet était nul, soit on constatait même une évolution défavorable. Ainsi, le cancer bronchique paraissait se produire plus souvent chez les fumeurs qui prenaient des suppléments de vitamine A (*figure 4*). Ce n'est que dans la prévention des maladies cardio-vasculaires qu'il y a des données limitées témoignant d'une éventuelle utilité de la vitamine E.

Il a été démontré que la mélatonine a une action anti-oxydante. Jusqu'à présent, il n'y a cependant pas d'arguments convaincants indiquant l'efficacité de cette substance contre les symptômes du vieillissement.

La restriction calorique, associée à un apport correct en nutriments essentiels, peut assurer un important allongement de la durée de vie maximale. Ce phénomène a été bien documenté chez des espèces animales différentes, comme la drosophile et les rongeurs (*figure 5*). Des études sont en cours chez les primates, et les résultats intermédiaires indiquent l'effet favorable de cette intervention. En comparaison avec des animaux nourris normalement, ceux qui sont soumis à une restriction calorique sont plus maigres et présentent des valeurs plus basses pour certains facteurs de risque, notamment la tension artérielle, la glycémie, l'insulinémie et la lipidémie. Il n'y a pas de données disponibles pour l'homme. On attribue l'effet de la restriction calorique à un métabolisme cellulaire plus efficace, libérant moins de radicaux libres.

3.1.3. Théorie de l'erreur catastrophique

La théorie de l'erreur catastrophique présuppose que les contraintes cellulaires découlant d'erreurs de l'appareil métabolique peuvent devenir trop fortes et donner lieu à une "catastrophe". Cette dernière aurait alors comme conséquence la mort cellulaire. Dans des circonstances normales, il y a en effet à chaque instant un nombre basal d'erreurs dans les divers composants de la cellule. Pour y remédier, il existe des mécanismes comme le *turnover* des protéines ou la réparation de l'ADN. Lorsque les erreurs dépassent la capacité des mécanismes de réparation, la cellule n'est plus capable d'assurer sa subsistance. Si l'erreur primaire se situe au niveau de l'ADN, ceci peut donner lieu à un cercle vicieux, où la charge d'erreurs augmente continuellement.

3.1.4. Théorie des télomères

Les extrémités des chromosomes sont constituées de séquences spécifiques d'ADN qui se répètent en grand nombre (*figure 6*). Cette partie de l'hélice d'ADN n'a pas de fonction de codage, mais protège le chromosome des détériorations. A chaque division cellulaire, le télomère se raccourcit. C'est pourquoi on pense que le raccourcissement du télomère est un mécanisme qui permet de compter le nombre de divisions et donc aussi de mesurer le vieillissement cellulaire. Le raccourcissement des télomères est considéré comme un des mécanismes de protection contre la

transformation maligne des cellules. Les cellules malignes ne montrent en effet aucun raccourcissement des télomères. Ceci s'explique par le fait qu'elles contiennent de la télomérase, une enzyme qui peut reconstruire les télomères. Cette enzyme se trouve aussi dans les cellules embryonnaires. Dans les cellules somatiques normales, la télomérase disparaît après la naissance.

3.2. Modifications de la matrice extracellulaire

Les modifications de la matrice extracellulaire contribuent largement au vieillissement des tissus. Toutes les structures tissulaires vieillissantes présentent une plus grande rigidité, qui se manifeste entre autres par une moindre expansion des artères et une moindre souplesse des tendons et des articulations. Les tendons d'animaux plus âgés peuvent subir une plus grande traction avant de se rompre. Ce phénomène s'explique surtout par la formation de liaisons transversales dans le collagène et l'élastine. Ces liaisons transversales résultent d'une réaction non enzymatique du glucose avec les groupes aminés des protéines. Ceci donne lieu à la formation des produits finaux d'une glycosylation non enzymatique ("*advanced glycation end products*" - AGE), qui réagissent à leur tour avec les groupes aminés, ce qui entraîne des liaisons incontrôlées entre les protéines. Ces liaisons étant métaboliquement inertes, elles s'accumulent avec le temps. Ce sont donc les protéines ayant un *turnover* bas et une longue durée de vie, comme le collagène et l'élastine, qui sont les plus sensibles à ce processus. Ce phénomène s'observe également avec des protéines ayant une durée de vie plus courte, comme l'hémoglobine, où il donne naissance à l'hémoglobine A_{1c}. Les diabétiques sont plus sensibles à la formation des liaisons transversales AGE, à cause de leur glycémie plus élevée. C'est pourquoi le diabète est considéré comme un syndrome de vieillissement précoce. L'aminoguanidine limite la formation de liaisons transversales AGE chez les animaux de laboratoire. Elle préserve l'élasticité des artères chez le rat. Les données disponibles chez l'homme sont encore insuffisantes.

4. La signification biologique du vieillissement.

L'explication la plus cohérente de l'apparition du vieillissement se trouve sans doute dans le concept des « gènes pléomorphes ». D'après la théorie de l'évolution, les caractères génétiques des individus les plus valides ont le plus de chances d'être transmis. Ce sont surtout les gènes qui assurent le succès de la reproduction qui seront sélectionnés. Certains d'entre eux peuvent aussi avoir des effets indésirables plus tard dans la vie, au moment où la génération suivante se reproduit déjà. De cette manière, des effets indésirables pourraient s'accumuler après la phase de reproduction et donner lieu au phénomène du vieillissement. Un exemple de pléomorphisme chez l'homme est l'effet des androgènes. Dans le jeune âge, ils améliorent le développement musculaire, ce qui peut être utile à la survie. À un âge plus avancé, les androgènes sont cependant aussi responsables d'effets indésirables, notamment sur la prostate et les vaisseaux sanguins.

5. Conclusion

Le processus du vieillissement est un phénomène biologique extrêmement complexe, qui trouve son origine dans la structure génétique de l'organisme. La connaissance des divers aspects du vieillissement s'est accélérée considérablement. Théoriquement, on pourrait penser que certains aspects du vieillissement se prêtent à une intervention. Bien que des propriétés anti-vieillessement aient été attribuées à divers produits, cela n'a pas encore été documenté de manière satisfaisante chez l'homme. Plutôt que de vouloir intervenir sur le processus du vieillissement lui-même, il paraît préférable d'éviter autant que possible la morbidité au grand âge, grâce à la prévention. Ce point sera discuté au chapitre « prévention ».

figure 1

Corrélation entre la durée de vie maximale et le potentiel de division des fibroblastes.

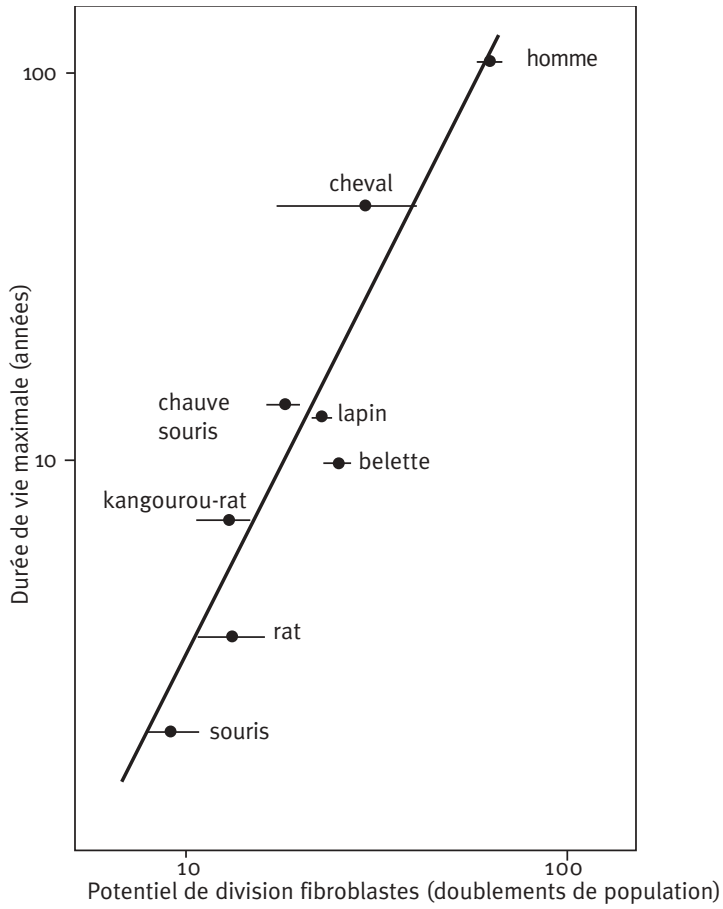


figure 2

Corrélation entre la durée de vie maximale des espèces et la capacité de réparation de l'ADN.

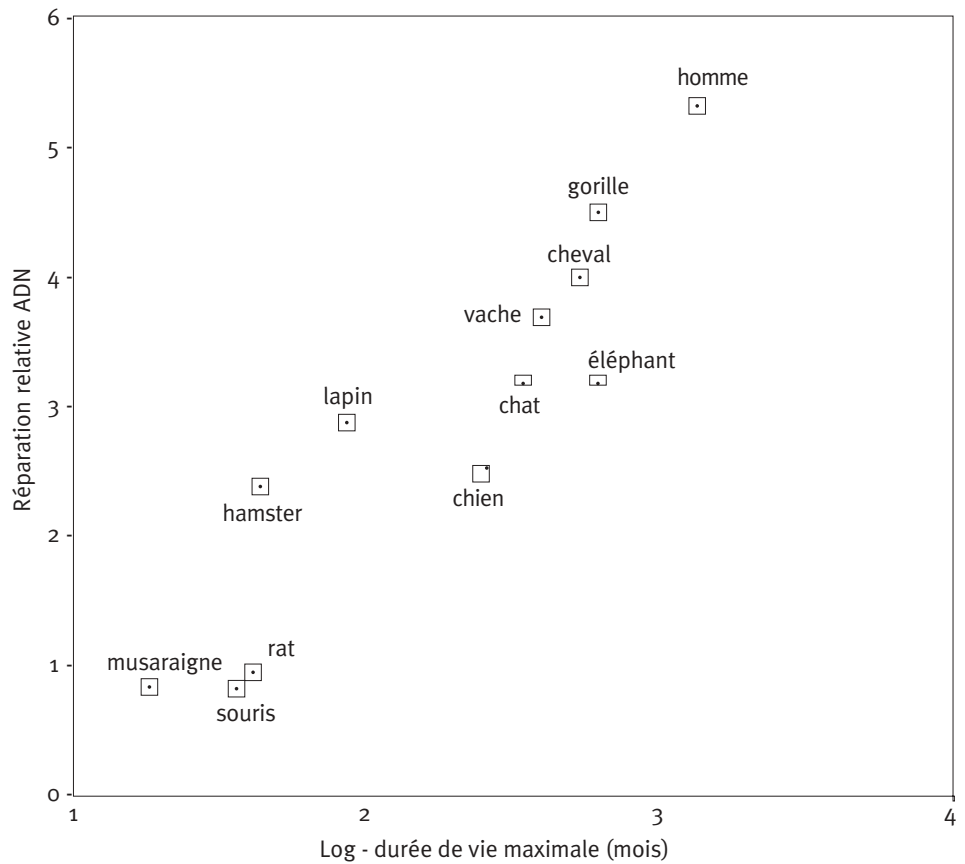


figure 3

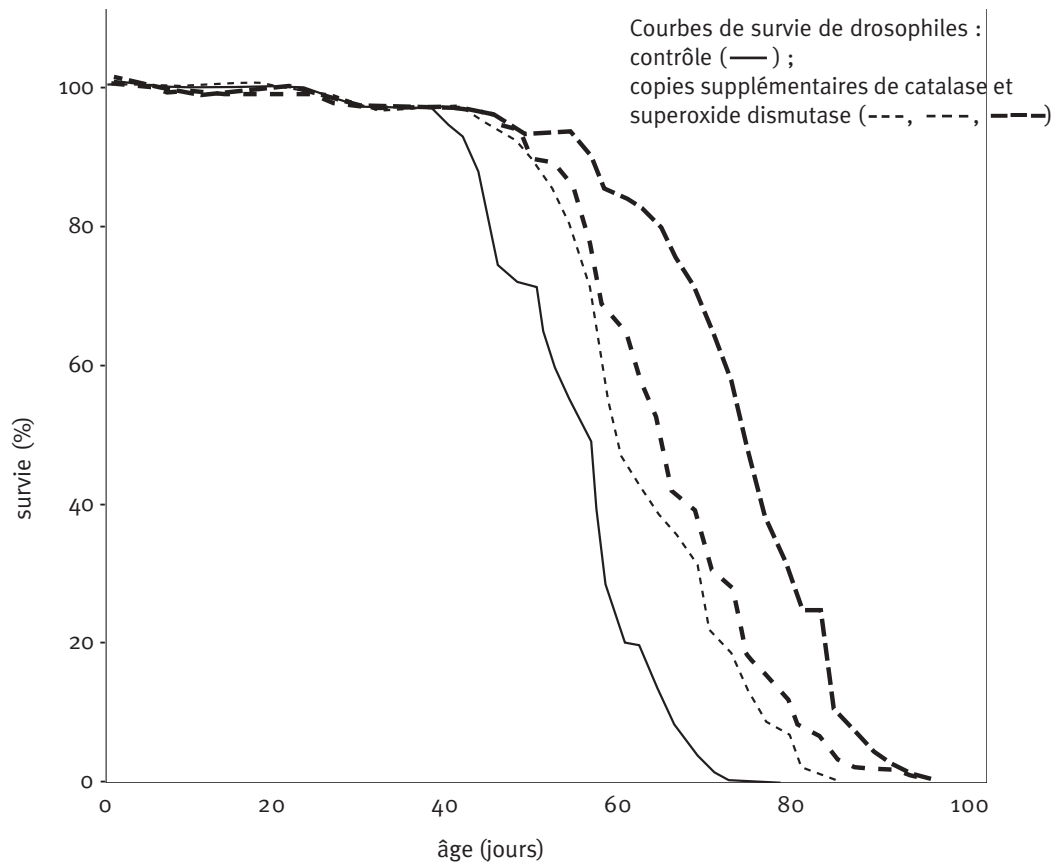


figure 4

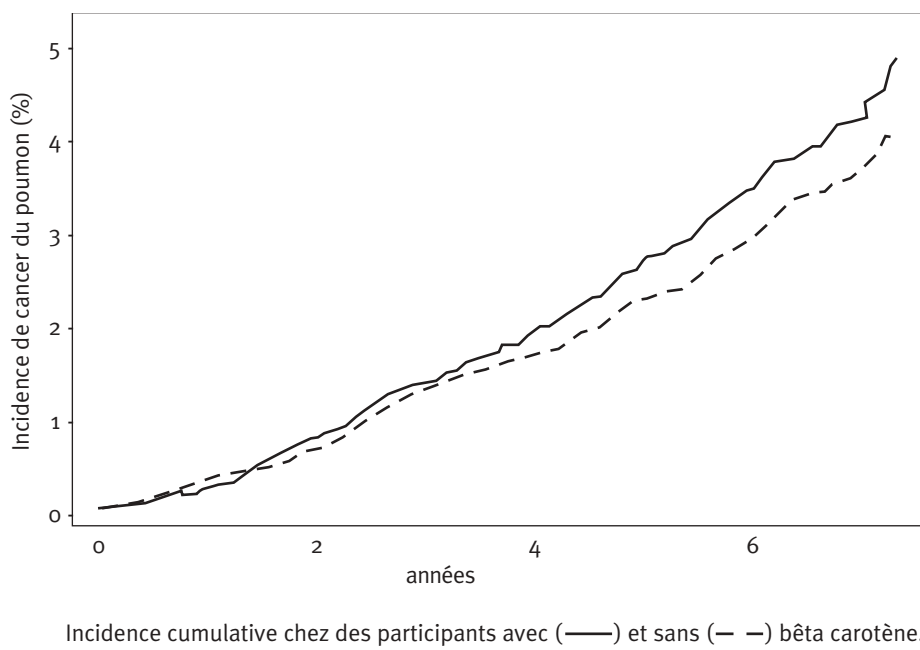
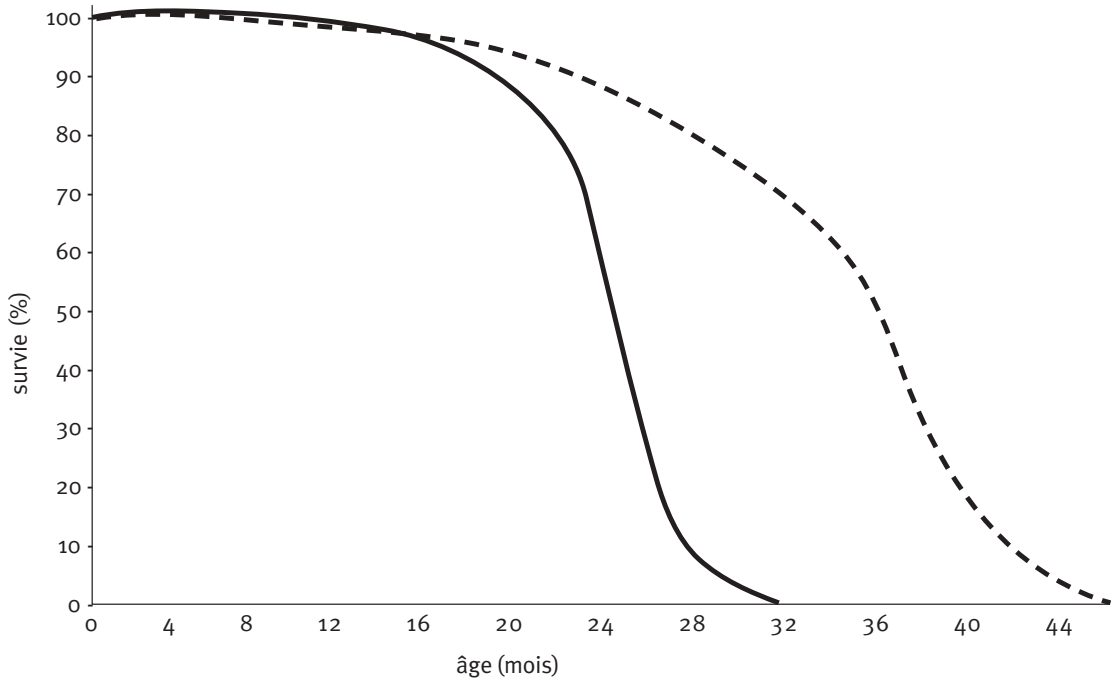


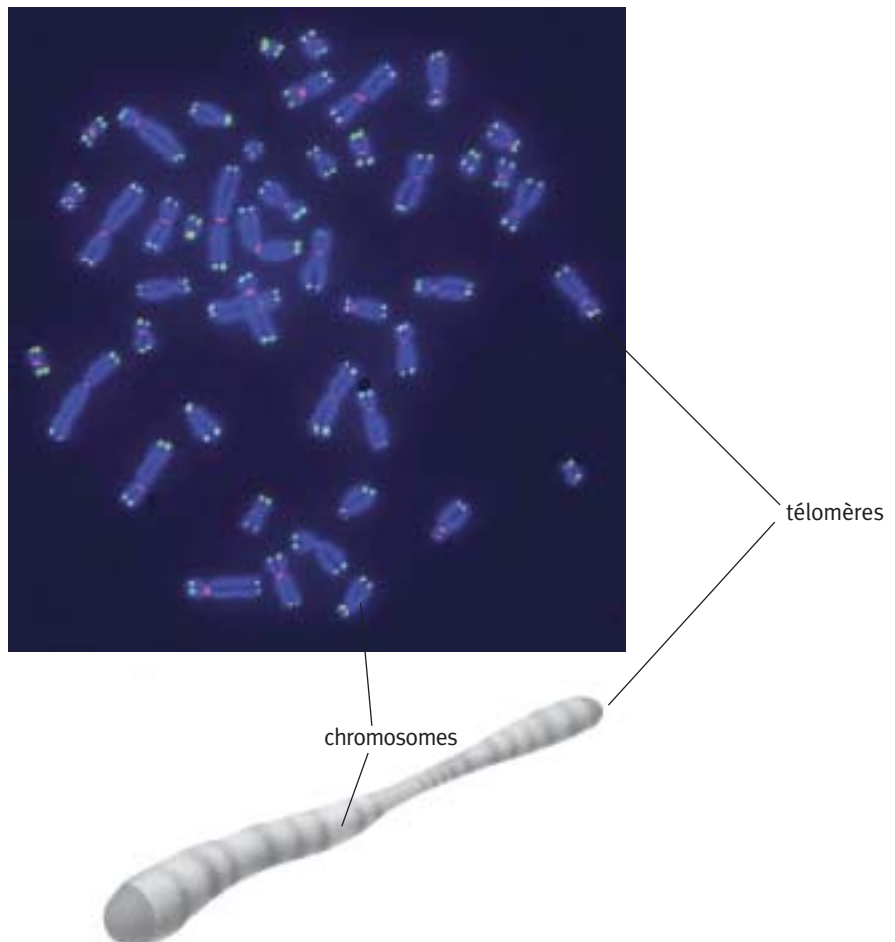
figure 5



Courbes de survie de rats, nourris librement (—) ou sous restriction calorique (---)

figure 6

Les télomères protègent les extrémités des chromosomes.



Valeurs normales de biologie clinique

I. Verhaeverbeke, T. Mets

Il est difficile de déterminer les “valeurs normales” à cause :

- *des affections sous-jacentes*
- *de l’emploi de médicaments*
- *des changements physiologiques et physiopathologiques*
- *des populations d’étude mal circonscrites*

A. Introduction

L’interprétation des données de laboratoire chez les personnes âgées est compliquée par les pathologies multiples, la polymédication et l’augmentation de la variabilité biologique propre au vieillissement. Il est très malaisé de déterminer la différence entre les changements pathologiques et ceux liés à l’âge. Avec l’âge, de plus en plus de personnes peuvent présenter des anomalies de tous ordres, ce qui les amènera souvent à prendre des médicaments. Même s’il s’agit d’une affection “mineure” (p. ex. un nodule thyroïdien) et d’un médicament préventif (p. ex. de l’acide acétylsalicylique), ces personnes ne peuvent plus être considérées comme “normales”. Le nombre de personnes normales, au sens strict, diminue nettement dans la population âgée et elles ne forment plus qu’un groupe minoritaire à partir d’un certain âge. Il est donc difficile de définir les valeurs normales de biologie clinique des personnes âgées.

La comparaison des valeurs de laboratoire de cette population avec les valeurs de référence pour les jeunes adultes peut être trompeuse. En outre, certaines valeurs de référence, notamment les enzymes hépatiques, varient selon le laboratoire.

Il existe fort peu de données certaines sur les changements de valeurs normales de biologie clinique chez les personnes âgées. Dans de nombreuses études, la population de référence est mal définie ou sujette à des biais de sélection. Certaines valeurs sont parfois même controversées, p. ex. la vitesse de sédimentation globulaire. C’est pourquoi les données présentées ici ne le sont qu’à titre indicatif.

B. Analyses sanguines

Tests courants

Tableau 1 Valeurs inchangées

		remarque
hématologie	Plaquettes GB neutrophiles éosinophiles monocytes	
ionogramme	Cl Mg	
enzymes	LDH ALT (SGPT) lipase amylase	
autres	cholestérol bilirubine totale protéines totales	¹

¹ Cholestérol

Chez l'homme, le taux de cholestérol augmente jusqu'à l'âge moyen. Il est constant entre 50 et 60 ans. Selon certains, il descend après la soixantaine, selon d'autres après 90 ans.

Chez la femme, il augmente jusqu'à 70 à 80 ans et se stabilise ensuite.

Le cholestérol-HDL augmente au fil du temps. Il redescend légèrement chez les personnes très âgées. Il reste plus élevé chez les femmes que chez les hommes, même après la ménopause. Avec l'âge, le cholestérol-LDL augmente, en raison de la diminution des taux d'œstrogènes, de la réduction du métabolisme du cholestérol-LDL et de la moindre tolérance au glucose.

Tableau 2 : Valeurs augmentées

		remarques
hématologie	VS Fibrinogène Dimère D MCV (volume globulaire moyen)	¹ ² ³ stijging:< 5%
ionogramme	Potassium	⁴
enzymes	AST (SGOT) Phosphatases alcalines ⁵ γGT	augmentation : homme 10%, femme 25-50% augmentation : hommes 10%, femmes 40% augmentation : 60-80%
autres	Glucose Créatinine Urée Acide urique triglycérides ⁸ Ferritine	⁶ augmentation: < 5% ⁷ augmentation: < 25% augmentation: < 15% augmentation: < 25% augmentation: jusqu'à 100%

¹ Vitesse de sédimentation

La vitesse de sédimentation est utilisée afin d'évaluer des patients souffrant d'inflammation chronique ou aiguë. L'utilisation et l'interprétation de la vitesse de sédimentation chez la personne âgée fait cependant l'objet de nombreuses controverses. Si l'on admet que, chez les adultes, 20 mm/heure représente la limite supérieure des valeurs normales de la vitesse de sédimentation mesurée selon la méthode Westergren, de nombreuses études affirment que des valeurs de 40 à 50 mm/heure peuvent être normales chez les personnes âgées. Cette valeur dépend toutefois de l'hématocrite et de la protéinémie. En cas d'anémie, la vitesse de sédimentation augmente. Dans une population sans anémie ni hypoalbuminémie, une valeur de 20 mm/heure devrait être considérée comme la limite supérieure normale, indépendamment de l'âge du patient. Chez le patient anémique ou présentant un trouble des protéines sériques, l'interprétation des valeurs de la vitesse de sédimentation est difficile.

La formule suivante a été proposée par certains afin de déterminer la valeur supérieure normale de la vitesse de sédimentation :

- valeur chez l'homme = âge / 2

- valeur chez la femme = (âge + 10) / 2

² Fibrinogène

Bien que les fractions globuliniques restent inchangées lors du vieillissement, la concentration du fibrinogène augmente.

³ Dimères D

Chez la personne âgée, la concentration en dimères D est presque toujours augmentée. Leur valeur peut s'élever dans les processus inflammatoires. En cas de négativité, on peut exclure une embolie pulmonaire. En cas de positivité, on peut rarement tirer des conclusions.

⁴ Potassium

Le potassium sérique a tendance à augmenter légèrement avec l'âge (< 5%), tandis que le potassium total de

l'organisme baisse avec l'âge. Certaines populations spécifiques présentent plus fréquemment des problèmes à ce niveau. C'est le cas, notamment, chez 30% des patients gériatriques hospitalisés. Ces anomalies sont imputables, dans la plupart des cas, à des situations pathologiques.

⁵ Phosphatases alcalines

L'augmentation des phosphatases alcalines est due à l'ostéoporose et à une hyperparathyroïdie secondaire. Chez les femmes âgées, l'augmentation est plus marquée en raison des changements hormonaux suivant la ménopause.

⁶ Glucose

La glycémie à jeun augmente de 1 à 2 mg/dl tous les 10 ans. Les valeurs postprandiales (1 à 2 h) augmentent de 4 à 10 mg/dl tous les 10 ans. D'après les normes actuelles, on peut poser le diagnostic de diabète à partir d'une glycémie à jeun > 126 mg/dl. Le test d'hyperglycémie provoquée par voie orale peut être utile chez certaines personnes âgées pour le diagnostic du diabète.

La HbA_{1c} n'est pas influencée par l'âge en soi.

⁷ Urée

L'urémie n'est pas un bon critère de la fonction rénale. Sa valeur dépend du contenu protéique de l'alimentation et de la présence de pertes de sang digestives. Elle augmente aussi en cas de déshydratation, où la créatininémie est initialement normale.

⁸ Triglycérides

Les triglycérides augmentent jusqu'à l'âge moyen.

Tableau 3 Valeurs diminuées

		remarques
hématologie	Hb Hct globules rouges globules blancs lymphocytes (principalement T)	¹ ¹ ¹ ¹ Baisse : 10-30%
ionogramme	Na Ca P	² ³ ⁴
enzymes	CK	⁵
autres	albumine ⁶ Fe capacité de fixation du fer paO ₂ pH	Baisse: < 10% ⁷ ⁷ ⁸

¹ Hémoglobine (Hb), hématocrite (Hct), numération des globules rouges (GR) et des globules blancs (GB)

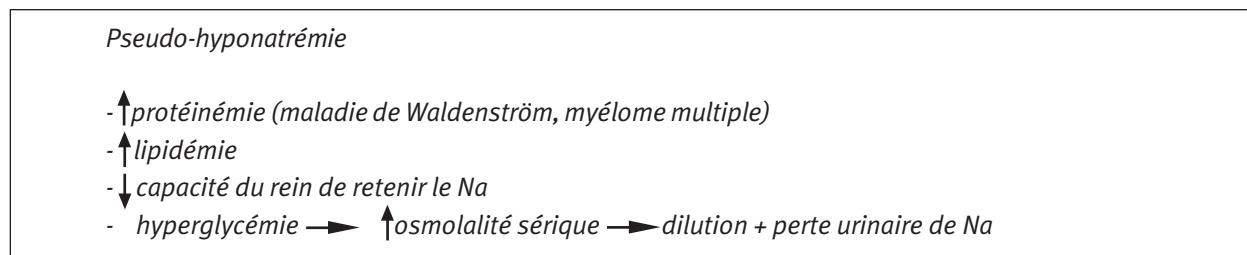
De nombreuses études ont mis en évidence une baisse progressive de l'Hb chez la personne âgée à partir de 60 ans, cette baisse se faisant plus rapide après 70 ans. Nous ne savons pas encore si cela dépend de l'âge. Des carences en fer, en vitamine B12 et en acide folique sont souvent mises en évidence. La question de savoir si ces carences, en l'absence de malnutrition, sont dues ou pas à des maladies, est encore controversée. On a décrit des baisses de la richesse en éléments cellulaires de la moelle osseuse ou des tissus actifs dans l'hématopoïèse, ainsi que de la capacité de prolifération des cellules souches. On a observé des valeurs inférieures à la normale pour les globules blancs (2,9-8,8 x 10⁹/l) et les plaquettes. Des valeurs de référence liées à l'âge sont d'une utilité limitée dans l'examen d'un patient individuel.

Les valeurs normales suivantes peuvent être proposées pour une personne de 70 ans : 11.9 à 15.9 g/dl chez la femme et 13.0 à 17.0 g/dl chez l'homme.

Selon les critères de l'OMS, on parle d'anémie quand l'Hb < 12.0 g/dl chez la femme ou < 13.0 g/dl chez l'homme. Selon certains, 11.0 g/dl est une valeur acceptable chez la femme au-delà de 80 ans. D'autres affirment que l'hématocrite doit se situer à 95% de la valeur enregistrée à un plus jeune âge.

² Sodium

Les valeurs de référence utilisées chez les jeunes adultes le sont aussi, dans la plupart des cas, chez les personnes âgées (135 à 150 mmol/l). Cependant, dans une unité de gériatrie, on observe que 10 à 20% des patients présentent une hyponatrémie. A côté des causes classiques, il faut penser à une pseudo-hyponatrémie.



³ Calcium

La calcémie totale baisse légèrement lors du vieillissement (<5%) en raison de la diminution de la liaison du calcium à l'albumine, de la réduction de la conversion de la 25-hydroxyvitamine D en 1,25-dihydroxyvitamine D, et donc de la diminution de l'absorption du calcium au niveau de l'intestin.

Le calcium ionisé ne se modifie quasiment pas avec l'âge.

⁴ Phosphate

Le phosphate baisse avec l'âge (jusqu'à 30%), probablement en raison d'une diminution de la réabsorption tubulaire due à des valeurs de parathormone plus élevées dans la population âgée.

⁵ Créatine-kinase

On a fait les constatations suivantes :

- une légère hausse entre 60 et 70 ans
- une légère baisse après 70 ans; baisse plus nette après 90 ans
- une baisse nette de la CK-MB après 70 ans.

Cette baisse est due à une diminution de la masse musculaire totale, mais aussi à une diminution de 40 à 60% de l'activité de la créatine-kinase dans le tissu musculaire lui-même.

⁶ Albumine

Bien que la protéinémie totale ne soit pas influencée par l'âge, les concentrations sériques absolue et relative d'albumine diminuent. L'albuminémie diminue de 0.085 g/dl/an.

⁷ Fer

De nombreuses personnes âgées souffrent d'hypochlorhydrie ou d'achlorhydrie, ce qui entraîne une baisse de l'absorption du fer. Le fer peut connaître une baisse de 50 à 75% par rapport aux valeurs enregistrées chez les personnes plus jeunes. La ferritine est un meilleur paramètre pour évaluer le statut en matière de fer; elle augmente en fonction de l'âge. On parle ordinairement de carence en fer quand la ferritine est inférieure à 50 µg/l.

⁸ Oxygène artériel

$paO_2 = 100 \text{ mm Hg} - 0,3 \times \text{âge en années}$

Tests moins courants

Tableau 4 : Valeurs inchangées :

		remarques
hormones	adrénaline cortisol calcitonine prolactine	¹

¹Prolactine

Avec l'âge, la prolactinémie augmente légèrement chez l'homme et diminue légèrement chez la femme.

Tableau 5 Valeurs augmentées

		observation
enzymes, hormones	gastrine insuline peptide C parathormone (PTH) FSH LH TSH noradrénaline ACTH vasopressine	¹ ² ² ³ ⁴ ⁴ ⁵
autoanticorps (AA) ⁶	AA anti-thyroglobuline AA anti-microsomique AA anti-cellules pariétales AA anti-muscle lisse AA antinucléaire facteur rhumatoïde	
immunoglobulines	IgA, IgG 30-35%	

¹Gastrine

Quinze pour cent des personnes âgées de plus de 60 ans présentent des valeurs légèrement à modérément augmentées, sans que cela ait d'implications cliniques. Chez les personnes âgées, des taux élevés de gastrine sont dus à une atrophie de la muqueuse gastrique. Des valeurs très élevées sont en général le signe d'une gastrite auto-immune, souvent dans le contexte de la maladie de Biermer.

² Insuline et peptide C

L'augmentation des taux d'insuline avec l'âge (jusqu'à 40%) est imputée à une diminution progressive de la sensibilité des tissus à l'insuline. Les valeurs pour le peptide C ont un profil similaire et peuvent augmenter de 20%.

³ Parathormone

On observe couramment une augmentation importante de la parathormone (jusqu'à 100%). Celle-ci est le plus souvent due à une diminution du taux de 25-hydroxyvitamine D et à un déficit, lié à l'âge, de la production de 1,25-dihydroxyvitamine D. Ces modifications entraînent une réduction de l'absorption du calcium et une légère hyperparathyroïdie secondaire. Il est vrai également que, dans la vieillesse, l'hyperparathyroïdie primaire est plus fréquente, ce qui peut compliquer le diagnostic différentiel.

⁴ FSH, LH

Chez la femme, les concentrations de FSH et de LH augmentent à la ménopause, en raison d'un manque de rétroaction négative des stéroïdes ovariens sur la libération des gonadotrophines. On observe dès lors une augmentation des valeurs par rapport à la période pré-ménopausique. Chez l'homme âgé, la LH augmente en raison des faibles concentrations de testostérone, ce qui provoque une augmentation de la sécrétion de LH par l'hypophyse.

⁵ Thyrotropine (TSH)

Chez les femmes âgées, on observe une incidence accrue d'hypothyroïdie subclinique. Ceci provoque une augmentation légère à modérée de la TSH. Souvent, on trouve à la base une thyroïdite auto-immune, qui pourra évoluer vers une hypothyroïdie manifeste. Des valeurs basses de la TSH ne sont pas rares non plus et sont le signe d'une hyperthyroïdie (subclinique).

⁶ Autoanticorps

Il faut être prudent dans l'interprétation des taux d'autoanticorps chez les personnes âgées. La plupart du temps, ils ne sont pas le signe d'une affection sous-jacente importante sur le plan clinique. Cependant, ils ne doivent pas toujours être imputés qu'au grand âge. On n'observe que rarement des autoanticorps contre le facteur intrinsèque en l'absence d'une maladie de Biermer.

Tableau 6 Valeurs diminuées

		remarques
vitamines, éléments chimiques	vitamine B12 acide folique 25-OH vitamine D zinc	¹ ² ³
hormones	rénine angiotensine aldostérone testostérone androstérone androstènedione oestrone, oestradiol DHEA progestérone T ₃ , T ₄ hormone de croissance IGF-1	⁴ ⁵
immunoglobulines	IgM IgD	

¹ Vitamine B12

Il est assez fréquent d'observer des taux peu élevés de vitamine B12 chez les personnes âgées. Cela est notamment dû à l'existence d'une gastrite atrophique. Bien qu'il n'y ait, en général, aucun signe clinique de déficience, on peut constater des anomalies sub-cliniques (accumulation de métabolites), qui se normalisent lors de la correction de la vitamine B12. On ne peut donc pas ignorer un taux bas, isolé, de vitamine B12, d'autant plus que les manifestations neurologiques d'une hypovitaminose B12 peuvent parfois apparaître isolément, sans anomalies hématologiques, et qu'elles ne sont pas toujours réversibles.

² Acide folique

L'acide folique se trouve dans les légumes et il est thermolabile. Les repas des personnes âgées sont souvent plus pauvres en acide folique et leur prise alimentaire est fréquemment plus réduite. Un déficit manifeste en acide folique est fréquent, surtout chez les personnes âgées fragiles.

³ 25-OH vitamine D

Les personnes âgées s'exposent moins souvent au soleil. De plus, la capacité de synthétiser la 25-OH vitamine D dans la peau à partir des précurseurs diminue avec l'âge. L'hypovitaminose D est très fréquente au-dessus de 65 ans.

⁴ Rénine

La rénine plasmatique diminue de 30 à 50% chez la personne âgée, malgré un substrat normal pour la rénine. Un taux de rénine bas chez la personne âgée n'a aucune valeur diagnostique dans l'évaluation d'une hypertension artérielle.

⁵ DHEA

Les valeurs de la DHEA sont maximales chez l'adulte jeune, puis elles diminuent de 2% par an. Le rythme nyctéméral disparaît. A l'âge de 80 ans, les valeurs représentent 10 à 20% de ce qu'elles seraient à 30 ans. La DHEA est considérée comme un bon paramètre du vieillissement physiologique.

C. Urines

Il existe peu d'informations dans la littérature sur les modifications urinaires normales chez les personnes âgées. Chez les personnes âgées de plus de 90 ans, on trouve plus fréquemment de l'albumine dans les urines, sans que cela ait une quelconque implication clinique.

La glycosurie n'est pas une façon efficace de mettre en évidence un diabète chez la personne âgée, car le seuil rénal de glycosurie augmente avec l'âge et est variable d'une personne à l'autre.

D. Clairance de la créatinine

La fonction rénale diminue avec l'âge. L'élimination de la créatinine décroît de 8 ml/min/1,73m² par tranche de 10 ans. Le taux d'urée sérique grimpe, de même que celui de la créatinine. Toutefois, celui-ci augmente dans une mesure moindre, car la masse musculaire diminue avec l'âge. C'est pourquoi la créatininémie reste, en général, dans les mêmes limites que chez l'adulte jeune. La valeur de la créatinine ne permet donc pas d'évaluer la fonction rénale chez la personne âgée. Comme il est souvent très difficile de mesurer la clairance de la créatinine chez cette catégorie de personnes, notamment à cause de problèmes de récolte des urines, on utilise une formule donnant une valeur approximative. La formule de Cockcroft et Gault semble la plus fiable. Elle est basée sur l'âge (en années), le poids corporel (en kilos) et la créatininémie (en mg/dl) :

$$\text{Clairance de la créatinine} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{72 \times \text{créatinine plasmatique}}$$

La masse musculaire des femmes étant moindre, leur résultat doit être multiplié par 0,85.

Pharmacologie

P. Nève

A. Etat de la question

Le vieillissement normal se caractérise par une série de changements aboutissant à une réduction d'homéostasie. La pratique gériatrique se caractérise par de la multipathologie avec sémiologie modifiée aboutissant à une polypharmacologie dont les inconvénients se cumulent et sont plus graves en raison d'une vulnérabilité accrue.

La progression rapidement croissante du nombre de personnes âgées dans notre pays constitue un défi significatif pour la distribution des soins de santé et plus particulièrement pour l'utilisation des médicaments (tableau 1). Déjà aux Etats-Unis, il y a quelques années, 11% de la population avait plus de 65 ans et consommaient à eux seuls 27% du budget de la santé. En Belgique, cette situation est certainement plus inquiétante puisque en 1990, nous avions 14,1% de notre population qui avait plus de 65 ans. Déjà à eux seuls, ils consommaient 22% de l'ensemble des médicaments prescrits. Or, une multitude de facteurs influence la réponse et la posologie d'une thérapeutique médicamenteuse chez la personne âgée. Comme l'une des grandes caractéristiques de la personne âgée en bonne santé est de présenter une homéostasie diminuée (figure 1), on conçoit aisément que le patient âgé malade souffre de l'altération graduelle de nombreuses fonctions cellulaires et d'organes qui par conséquent induisent des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques d'agents médicamenteux. En effet, la pratique médicale gériatrique se caractérise par 1) la multipathologie; 2) une sémiologie différente de celle des adultes plus jeunes; 3) une polypharmacologie induite par la multipathologie survenant chez une personne fragilisée au départ par l'âge. Rien d'étonnant à ce que cet accroissement d'exposition à des médicaments résulte en une incidence significativement plus grande de réactions adverses (iatrogénicité) chez le patient gériatrique en comparaison aux individus plus jeunes.

Cet état de choses se complique du fait que la compliance médicamenteuse chez l'individu âgé est souvent mauvaise. Cinquante pour cent des sujets âgés ne prennent pas leurs médicaments comme ils le devraient: omission, excès, usage incorrect. Certains types de maladies sont susceptibles d'engendrer des défauts de compliance, comme dans le cas d'affections chroniques, telles l'hypertension artérielle et la tuberculose qui en cas de non prise de médicaments n'entraînent pas de changement symptomatique.

Une carence de communication (souvent chronophage) entre patients et médecin contribue au manque de compliance. Il faut prendre le temps d'expliquer les indications d'un médicament avec une instruction adéquate concernant son utilisation et ses inconvénients éventuels (tableau 2).

Quelques changements physiologiques liés au vieillissement.

- Augmentation de la masse grasseuse aux dépens de la masse maigre.
- Mauvaise tolérance aux variations brutales de volumes plasmatiques.
- Réduction de sensibilité des barorécepteurs: haute fréquence d'hypotension orthostatique.
- Accroissement de la sensibilité des osmorécepteurs: fréquence élevée d'hyponatrémie par sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.
- Réduction de l'albuminémie.

B. Pharmacocinétique

- L'absorption des médicaments est en général diminuée.
- La distribution des médicaments est
 - accrue pour les médicaments liposolubles
 - réduite pour les médicaments hydrosolubles.
- Le métabolisme des médicaments est
 - réduit pour les médicaments métabolisés par réactions de phase I (cytochrome P450)
 - inchangé pour les médicaments métabolisés par réactions de phase II (glycuroconjugaison).
- L'excrétion rénale des médicaments diminue avec l'âge par réduction de la filtration glomérulaire et de la fonction tubulaire.

Absorption

Si l'acidité gastrique diminue avec l'âge, par contre la motricité gastrique s'accroît. Ceci n'est pas vrai pour la motricité intestinale qui se ralentit avec, en plus, une réduction du débit sanguin de 40% au niveau de l'intestin grêle. La conséquence en est que pour certains médicaments, une latence plus longue sera requise pour atteindre ce pic maximal de concentration plasmatique. Les effets d'une réduction d'absorption d'une drogue peuvent chez la personne âgée être compensés par d'autres changements pharmacocinétiques, comme une réduction de clairance d'un premier passage hépatique, qui entraîne une élimination ralentie. Bien que le nombre d'études consacrées à l'absorption médicamenteuse chez la personne âgée soit limité, notez cependant qu'il existe des réductions avec l'âge d'absorption pour le xylose, le galactose, le calcium, la thiamine et la prazosine. Par contre, la résorption de lévodopa est accrue chez la personne âgée à cause de la réduction de la décarboxylase stomacale.

Distribution

Une des modifications principales à survenir chez l'être humain au cours du vieillissement physiologique consiste en une augmentation de la masse grasseuse aux dépens de la masse maigre (figure. 2). Ceci est induit par la réduction avec l'âge de la sécrétion hypophysaire d'hormone de croissance, ce qui se répercute sur la production hépatique de somatomédine ou insulin growth factor (IGF) avec réduction consécutive de la masse maigre au profit de la masse grasseuse et déperdition de la teneur en eau du compartiment intracellulaire (figure 3). Ce phénomène a pour conséquence pharmacocinétique que le volume de distribution s'accroît pour les médicaments liposolubles, alors qu'il diminue pour les médicaments hydrosolubles. Si un médicament bénéficie d'un volume de distribution plus grand, les prises de médicaments peuvent être plus espacées et la dose de charge doit être augmentée. Par contre, si avec le vieillissement le volume de distribution d'un médicament diminue, ce dernier devra être administré plus fréquemment en doses fractionnées afin d'éviter d'importantes fluctuations de sa concentration sérique et la dose de charge devra être diminuée.

Ce phénomène est bien connu des anesthésistes qui manipulent l'halothane: pour maintenir chez un sujet âgé un niveau d'anesthésie similaire à celui d'un sujet plus jeune, plus d'halothane sera requis et le sujet âgé mettra plus de temps à recouvrer son état de veille. C'est également à cause de l'augmentation de la masse grasseuse que le temps de latence d'efficacité des antidépresseurs passe de 3 semaines chez l'adulte jeune à 6 semaines chez le sujet âgé.

Si l'eau totale du corps se réduit physiologiquement avec l'âge, les volumes sanguin et plasmatique restent par contre immuables, de même la composition des électrolytes plasmatiques. Les différences ioniques entre compartiments intracellulaire et extracellulaire restent inchangées avec l'âge et sont assurées par des pompes énergie-dépendantes actives au niveau des membranes plasmatiques cellulaires.

Par contre les variations de volumes plasmatiques sont beaucoup moins bien tolérées chez les personnes âgées par rapport aux jeunes et ceci en raison d'une baisse de sensibilité des barorécepteurs. Cette dernière et une perte d'élasticité artérielle émoussent les réflexes cardio-vasculaires des sujets âgés en cas de déplétion aqueuse aiguë: les fréquences cardiaques diminuées et une réduction des récepteurs adrénérgiques contribuent à un débit cardiaque

insuffisant relatif du sujet âgé déplété en volume plasmatique. De même, il n'est pas étonnant qu'une déplétion aqueuse induite par diurétiques ou une maladie gastro-intestinale produise plus fréquemment chez le patient âgé des inconvénients sérieux.

L'inverse est également mal toléré. Toute augmentation aiguë du volume plasmatique chez le vieillard peut conduire à la décompensation cardiaque gauche, voire un oedème pulmonaire franc et ce notamment en raison d'une compliance ventriculaire réduite, d'une résistance périphérique accrue.

Cette réduction de sensibilité des barorécepteurs est également responsable de la fréquence élevée d'hypotension orthostatique chez la personne âgée recevant des diurétiques, des médicaments psychotropes, des vasodilatateurs. Si les barorécepteurs deviennent moins sensibles, les osmorécepteurs voient leur sensibilité accrue avec l'âge (figure. 4). Ceci veut dire que lorsqu'il se produit un accroissement d'osmolalité sérique, la riposte sécrétoire de vasopressine et d'hormone antidiurétique sera plus conséquente que le patient sera âgé. Ceci explique en partie pourquoi les hyponatrémies et les syndromes de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique sont si fréquents chez les personnes âgées (tableau 4). L'hyponatrémie caractéristique de ces états pourra se manifester par des signes aspécifiques de dépression, confusion, léthargie, anorexie et faiblesse musculaire. N'importe quel stress comme la chirurgie, la fièvre ou une maladie aiguë virale peut déclencher une hyponatrémie en dehors de circonstances étiologiques classiques telles l'insuffisance surrénalienne, l'hypothyroïdie et l'excès de diurétiques.

Bien que le taux total de protéines plasmatiques paraisse in affecté par l'âge, les concentrations absolue et relative d'albumine diminuent avec l'âge. Cette réduction d'albuminémie explique la tendance plus grande à développer de l'oedème lors d'immobilisation chez la personne âgée. Cette hypoalbuminémie se répercute sur la quantité de médicaments qui peuvent être métaboliquement actives lorsqu'elles sont moins liées aux protéines. Ceci est particulièrement valable pour les salicylates, la phénylbutazone, le dicoumarol, les anti-épileptiques (phénytoïne, etc) tolbutamide (tableau 5).

Le cas de la 1-alpha acide glycoprotéine mérite réflexion. Les concentrations plasmatiques de cette "acute-phase-reactant" protéine s'avèrent s'accroître avec l'âge en dehors de toute inflammation. Cette glycoprotéine est une protéine de liaison plasmatique importante pour un grand nombre de drogues lipophiliques comme la chlorpromazine, le propranolol, le disopyramide, l'érythromycine, l'imipramine et la lidocaïne.

Si les globulines ne se modifient pas dans leur répartition avec l'âge, le taux de fibrinogénémie par contre, s'élève avec l'âge et ce sans répercussion sur la coagulation. Par contre, cette évolution explique pourquoi avec l'âge on doit accepter parfois comme normales des vitesses plus élevées de sédimentation des globules rouges.

Métabolisme

Lorsqu'un médicament atteint la circulation systémique, il est inactivé par deux mécanismes principaux. Il est soit excrété tel quel par filtration glomérulaire et/ou sécrétion tubulaire, soit métabolisé par le foie en un produit inactif, qui est à son tour excrété par voie biliaire ou urinaire. Certains médicaments sont sujets aux effets combinés d'enzymes de la paroi gastro-intestinale et du foie, qui peuvent empêcher une quantité du médicament significative sur le plan clinique d'atteindre la circulation générale. Ce dernier phénomène est appelé "effet du premier passage" ou "first pass effect": il concerne surtout les drogues hautement lipophiliques (propranolol, lidocaïne,...). Cet effet du premier passage diminue physiologiquement avec l'âge par réduction du débit sanguin hépatique, qui diminue de 40 à 45% après 65 ans.

Le mécanisme de détoxification hépatique est médié de deux façons:

- par des réactions de phase I impliquant les activités enzymatiques d'oxydation, d'hydroxylation, de méthylation, etc. médiées essentiellement par le cytochrome P450.
- par des réactions de phase II impliquant la glycuonoconjugaison.

Avec l'âge ce sont surtout les réactions de phase I qui diminuent avec des répercussions importantes pour les

drogues à clairance plasmatique surtout hépatique telles l'aminotryptiline, la lidocaïne et le propranolol. Des médicaments qui s'avèrent être des inhibiteurs de l'isoenzyme hépatique P450 peuvent accroître de manière dangereuse les taux plasmatiques: c'est le cas des antidépresseurs tricycliques, des neuroleptiques et des anxiolytiques. Raison de plus chez la personne âgée pour choisir dans l'éventail des médications, celles qui n'inhibent pas l'enzyme P450, c'est le cas par exemple pour les antidépresseurs non tricycliques comme la sertraline par rapport à la fluoxétine. Par contre, les réactions de phase II restent immuables avec l'âge, ce qui fait que si l'on est amené à prescrire des benzodiazépines chez une personne âgée, on a intérêt à prescrire celles qui subissent une glycuronoconjugaison comme le témazépam, l'oxazépam et le lorazépam (tableau 6).

Il apparaît également que le vieillissement supprime l'induction enzymatique microsomiale induite par le tabac.

L'excrétion rénale

L'excrétion rénale du médicament constitue une facette majeure des règles de conduite régissant la prescription des médicaments; ceci s'avère particulièrement pertinent quand il s'agit de la personne âgée dont la fonction rénale subit une involution physiologique. Le rein représente l'organe type qui subit le plus de modifications de sa fonction de par le simple écoulement du temps. Avec l'âge, il se produit une perte progressive de la masse rénale dont le poids de 250 gr chez l'adulte jeune passe à 180 gr lors de la 8ème décennie. Cette perte de masse se réalise surtout aux dépens de la corticale. Le nombre total des glomérules se réduit et le nombre de glomérules scléreux ou hyalinisés passe de 1,5% entre 30 et 50 ans à 30% après 80 ans. Le flux sanguin rénal se réduit d'environ 10% par décennie tombant de 600 ml/min chez l'adulte jeune à 300 ml/min chez l'individu sain de plus de 80 ans.

La conséquence clinique de ces modifications avec l'âge consiste en une réduction progressive de la filtration glomérulaire après la maturité. La clairance de créatinine, stable jusque 45 ans diminue linéairement de 8.0 ml/min/1,73 m² par chaque décennie. Le taux normal de la créatinine sérique chez des personnes âgées est dû à une réduction de la production de créatinine liée à une masse corporelle maigre réduite. Cette discordance entre le taux sérique de créatinine et la clairance de créatinine chez la personne âgée implique une adaptation de la posologie des médicaments excrétés par le rein en se basant surtout sur la clearance de créatinine plutôt que sur le taux de créatinine sérique.

Plutôt que mesurer la clairance de créatinine, ce qui suppose une récolte urinaire précise difficile chez la personne âgée, on peut évaluer cette clairance par l'application de la formule suivante (équation de Cockcroft et Gault):

$$\text{clairance créatinine en } \frac{\text{ml}}{\text{min}} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids en kg}}{72 \times \text{créatinine sérique en mg/dl}}$$

Le résultat devant être multiplié par 0,85 s'il s'agit de femmes.

Outre la réduction de clairance de créatinine, il se produit également une réduction approximative de 7% par décennie de la fonction tubulaire avec l'âge.

Si le Na, le K et le pH plasmatiques constituent des paramètres immuables avec l'âge, les mécanismes d'adaptation visant à maintenir la constance de ces paramètres et d'un volume extracellulaire liquidien s'altèrent avec l'âge. En cas d'un régime pauvre en sel de sodium, le déficit cumulé en Na, avant que les pertes rénales n'égalent les ingestats, s'avère accru chez la personne âgée, ce qui entraîne une anomalie de la conservation d'eau. Par contre, si les vieillards sont plus susceptibles de développer une déplétion hydrique en cas de privation d'eau et de sel, ils sont également prédisposés à souffrir d'une expansion hydrique ou ionique. L'administration de produits radiographiques de contraste riches en sodium ou de drogues induisant une rétention sodée telles la phénylbutazone ou l'indométhacine s'avère potentiellement dangereuse chez la personne âgée parce qu'elle risque d'induire une expansion du volume liquidien avec précipitation de décompensation cardiaque.

Signalons que la plus grande prudence s'impose quant à la prescription chez la personne âgée d'investigations radiologiques avec produits de contraste iodés (urographies, CT- scan cérébral, etc.). Les tubules rénaux de la

personne âgée sont particulièrement sensibles à ces agents de contraste, qu'ils soient ioniques de haute osmolalité ou non ioniques de basse osmolalité. Certains médicaments plus que d'autres requièrent une attention toute spéciale quand ils sont administrés chez des patients âgés: ils sont repris dans le tableau 7. Le monitoring médicamenteux de ces drogues est une nécessité.

La concentration plasmatique de rénine est réduite de 30 à 50% chez la personne âgée et ce en dépit d'un substrat normal pour la rénine. Il en résulte qu'un taux bas de rénine chez une personne âgée n'est d'aucune valeur diagnostique dans l'évaluation d'une hypertension artérielle.

En raison de l'involution avec l'âge des performances rénales, il se produit une réduction de l'hydroxylation de la vitamine D en son métabolite final actif le 1,25 hydroxycholécalférol: ceci va concourir au développement de l'ostéoporose de type 2 dite sénile avec hyperparathyroïdie secondaire réactionnelle (figure 5).

C. La pharmacodynamie

Il s'agit d'un domaine qui a été peu étudié chez la personne âgée et qui est appelé à se développer considérablement au cours des années futures. Le problème est ardu. En effet, s'il est évident que la personne âgée est beaucoup plus "sensible" à certains médicaments (anticoagulants, β -bloquants, agents psychotropes...), il s'avère difficile de distinguer dans cette "sensibilité" quelle est la part prise par des changements de pharmacocinétique ou de pharmacodynamie. Toutefois, il semble bien acquis qu'au cours du vieillissement physiologique, il se produit une réduction des récepteurs adrénérgiques tant pour les drogues agonistes qu'antagonistes.

D. Problèmes pharmacologiques plus spécifiques de la personne âgée

Les anticholinergiques

Symptômes anticholinergiques possibles	Médicaments principaux à effets anticholinergiques
sécheresse de bouche	alcaloïdes de la belladone
constipation	antidépresseurs tricycliques
vision trouble	antipsychotiques
tachycardie	antihistaminiques
hyperthermie	antiarythmiques
flush facial	
rétenion urinaire	
hallucinations visuelles	
agitation	
somnolence	
coma	

Les personnes âgées sont particulièrement sensibles aux effets anticholinergiques de nombreuses drogues ce qui entraîne un éventail large de symptômes éventuels: sécheresse de la bouche, constipation, vision trouble, tachycardie, hyperthermie, flush facial, rétention urinaire, confusion, hallucinations visuelles, agitation, somnolence et même coma. Les médications les plus souvent imputées sont les alcaloïdes de la belladone, les antidépresseurs tricycliques, les antipsychotiques, les antihistaminiques et certains antiarythmiques dont surtout le disopyramide.

Les médications psychotropes

Inconvénients des médications psychotropes

- Action sédatrice plus ou moins marquée
- Effet cardiodépresseur variable
 - hypotension orthostatique
 - chutes

- Effet anticholinergique
- Syndromes parkinsoniens réservés aux antipsychotiques et plus particulièrement les neuroleptiques.

Les médicaments psychotropes sont utilisées sur une grande échelle en pratique gériatrique. Aux Etats-Unis, on estime l'incidence des maladies mentales chez les personnes de plus de 65 ans à 15-25% avec un taux qui peut culminer à 94% parmi les résidents des homes de soins. Trois grandes familles de drogues s'avèrent être psychoactives: les anxiolytiques, les antidépresseurs et les antipsychotiques. Parmi le large éventail de drogues qui appartiennent à ces 3 grandes familles, toutes partagent à des degrés divers une toxicité par 3 mécanismes:

- par action directe sur le cerveau dont les capacités de réserve diminuent avec l'âge. Tous ont une action sédatrice plus ou moins marquée. L'effet antidopamine est prédominant chez les neuroleptiques éventuellement utilisés comme agents hypnotiques,
- par des effets cardio-vasculaires directs avec pour conséquence de l'hypotension orthostatique et des chutes,
- par des effets anticholinergiques.

En dehors de l'efficacité recherchée, toute la sagacité thérapeutique du gériatre consistera à sélectionner, parmi la large panoplie de médicaments proposés par l'industrie pharmaceutique, ceux qui provoquent le moins d'inconvénients par eux-mêmes ou par interaction avec d'autres drogues.

Grand nombre de manque de performances motrice et cognitive persistent un certain temps après l'usage de drogues psychoactives. Les effets sur les tests psychométriques sont plus prolongés chez les sujets âgés que ne le laissait supposer la demi-vie des composés dans le plasma. La conséquence pratique en est que la plupart de ces substances sont contre-indiquées dans les démences et pseudo démences (figure 6). Au cas où l'on serait forcé de recourir à ces thérapeutiques, il est péremptoire de ne les administrer que pendant des temps limités.

a) Les anxiolytiques

Parmi eux nous trouvons les barbituriques et les benzodiazépines. Les barbituriques devraient être exclus chez les personnes âgées en raison de leur effet paradoxal fréquent et l'hypoventilation centrale qu'ils déclenchent.

Les benzodiazépines ont pour effet de stimuler l'action inhibitrice de l'acide gammabutyrique (GABA) sur la rétículo entraînant de la sorte des actions sédatrice et hypnotique auxquelles les personnes âgées sont plus sensibles que les adultes plus jeunes. Elles sont utiles pour une courte période pour rétablir le cycle normal de veille/sommeil. Dans ces conditions, il faut sélectionner les benzodiazépines qui ont la plus courte durée d'action et éviter celles qui sont métabolisées par des réactions de phase I au niveau du foie. Dans ces conditions, comme benzodiazépines métabolisées uniquement par glycuronoconjugaison au niveau du foie, il ne reste que le témazépam, l'oxazépam et le lorazépam. Il est utile de signaler que les benzodiazépines perdent leur efficacité anxiolytique après 3 semaines et que les problèmes anxiogènes réapparaissent à la fin du traitement.

Le sevrage des benzodiazépines chez la personne âgée constitue un problème fréquemment rencontré à cause des délires aigus que ce sevrage peut causer. Des anxiolytiques différents des benzodiazépines tel le zopiclone respecteraient l'architecture physiologique du sommeil sans développement d'une tachyphylaxie. Ces substances réputées pour n'induire de sommeil que pendant une courte période ont quand même une durée d'action hypnotique de 7 heures chez la personne âgée.

b) Les antidépresseurs

En raison de l'incidence élevée des dépressions chez les personnes âgées et de leur utilisation perverse comme sédatif, les antidépresseurs sont fréquemment consommés en gériatrie.

La dépression se caractérise par une réduction de production de sérotonine et de norépinéphrine avec une production accrue de monoamine oxydase.

Les antidépresseurs bloquent à différents degrés la recapture présynaptique de la norépinéphrine et de la sérotonine

au niveau du cerveau. Ils bloquent également les récepteurs muscariniques et les récepteurs à l'histamine ce qui explique leurs effets indésirables. Ces derniers comportent une sédation excessive, des tremblements, surtout en début de traitement, un abaissement du seuil convulsif, des prolongations du temps de conduction cardiaque. Tous ces inconvénients sont le fait des antidépresseurs tricycliques (tableau 8).

D'autres antidépresseurs ont eu une certaine vogue: la miansérine, antidépresseur tétracyclique, n'est ni hypotenseur ni anticholinergique; elle augmente la libération de noradrénaline via l'antagonisme des 2 récepteurs présynaptiques. Malheureusement, elle est fortement sédative. La trazodone, bien que tout à fait différente sur le plan chimique, agit de la même manière que la miansérine; elle peut à l'extrême être utilisée comme agent somnifère chez des patients déments insomniaques.

Des antidépresseurs plus récents, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (SRI = Serotonin Reuptake Inhibitor), sont aussi efficaces que les tricycliques sans avoir d'effets anticholinergiques: la fluoxétine, la sertraline et le citalopram. Encore plus récemment, sont apparus les NSRI, qui sont des inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine. La venlafaxine en est un représentant, qui prétend avoir une efficacité supérieure aux SRI sans effet anticholinergique. Il existe également des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline (NRI), comme la réboxétine. Il faut toutefois remarquer que cette dernière molécule n'a pas été testée sur de grandes séries de personnes âgées et que dès lors, la prudence s'impose.

Le lithium très efficace chez les patients maniaco-dépressifs n'est peut-être pas une drogue de choix chez le déprimé âgé ne fut ce que parce que sa clairance rénale chute avec l'âge. De plus, la coadministration de diurétiques est absolument contre-indiquée: elle peut produire une déplétion mortelle en sodium. Enfin, les interférences avec le fonctionnement thyroïdien sont loin d'être rares. J'aurais tendance à émettre les mêmes réserves pour les inhibiteurs de la monoamine oxydase dont les interactions avec les aliments contenant de la tyramine résultent en crises hypertensives. Toutefois, d'apparition récente, le moclobémide échapperait à ces inconvénients, n'aurait pas de posologie à adapter chez le vieillard, mais pourrait entraîner des insomnies.

c) Les antipsychotiques

L'activité cérébrale est en partie contrôlée par le neurotransmetteur dopamine. Dans les états psychotiques, une quantité excessive de dopamine est libérée et produit une hyperactivité des cellules cérébrales perturbant de la sorte le comportement. Les neuroleptiques, en se liant aux récepteurs dopaminergiques dans le cerveau, réduisent la transmission des signaux nerveux et contribuent à diminuer les effets de la dopamine en excès.

En raison de leur action inhibitrice sur la dopamine, les neuroleptiques provoquent un déséquilibre entre les systèmes dopaminergique et cholinergique pouvant entraîner de la sorte un syndrome parkinsonien. Comme ils bloquent aussi l'action de la norépinéphrine, les neuroleptiques peuvent induire de l'hypotension orthostatique et de la sédation. Tous exercent à des degrés différents des effets anticholinergiques.

En règle générale, plus un neuroleptique s'approche du pôle incisif recherché (antidopamine), moins il possède d'effets anticholinergique, sédatif et cardio-vasculaire. Malheureusement, l'incidence des réactions extrapyramidales est plus prononcée (tableau 9). En raison de leur liposolubilité importante, l'élimination des neuroleptiques à partir de leur site de stockage est très lente après l'arrêt du médicament.

Les effets indésirables liés aux neuroleptiques sont particulièrement variés chez la personne âgée. Par leur action anticholinergique sur le système nerveux autonome ils peuvent causer de la sécheresse de bouche, de la rétention urinaire, de la constipation; et de la vision brouillée surtout chez les patients souffrant de glaucome.

Par leur action directe sur le système nerveux central, les neuroleptiques peuvent provoquer de la somnolence et de la sédation. Ils peuvent induire paradoxalement une psychose atropinique avec agitation, irritabilité, confusion, hallucinations qui risquent d'entraîner une surenchère thérapeutique. Ils abaissent également l'abaissement du seuil convulsif.

Outre le syndrome parkinsonien qui survient surtout chez les femmes de plus de 70 ans en début des douze premières semaines de traitement, les neuroleptiques, par leur action sur les voies extrapyramidales, peuvent induire:

- de la dystonie aiguë: rare chez le vieillard, survenant en début de traitement,
- de l'akathisie surtout chez les femmes âgées après une semaine de traitement,
- de la dyskinesie tardive gravissime parce qu'irréversible et survenant surtout chez les femmes après quelques mois de traitement.

Les autres effets indésirables des neuroleptiques concernent des effets cardio-vasculaires, des réactions cutanées, de l'agranulocytose, des syndromes malins d'hyperthermie, de l'hépatotoxicité...

La rispéridone est un antipsychotique différent et récent, ayant une affinité non seulement pour les récepteurs dopaminergiques mais également pour les récepteurs sérotoninergiques, sans affinité pour les récepteurs cholinergiques. Il n'entraînerait que peu d'effets extrapyramidaux. Sa posologie doit être adaptée à l'âge en raison de son élimination rénale.

En passant en revue tout ce large éventail d'inconvénients inhérents aux neuroleptiques, on ne peut s'empêcher de recommander aux médecins de ne prescrire, surtout chez l'individu âgé, ces drogues qu'après mûre réflexion et pondération, si possible pendant des périodes limitées et ce d'autant plus que le prescripteur est souvent soumis à des requêtes venant des patients eux-mêmes.

E. Conclusion

Ceci nous amène à conclure que si la thérapeutique est la finalité de la médecine, cette dernière est souvent pharmaceutique chez la personne âgée. Chez cette dernière, la prescription doit être mûrement réfléchie en pesant les avantages et les inconvénients d'autant plus que la multipathologie, fréquente en pratique gériatrique, entraîne une polypharmacologie chez des sujets dont l'homéostasie est diminuée par le simple écoulement du temps. Les médicaments dont nous disposons dans notre arsenal thérapeutique sont de plus en plus actifs et leur posologie doit être sérieusement adaptée chez la personne âgée, dont la compliance laisse souvent à désirer.

Si un médicament s'avère indispensable, le médecin doit s'assurer que le malade comprend ses actions, sait comment le prendre et quels sont les effets secondaires attendus et inattendus. Retranscrire ces instructions et les revoir avec le malade, si possible avec un autre membre de la famille, previennent souvent les erreurs de posologie.

Quelques règles de l'Organisation Mondiale de la Santé qui devraient prévaloir lorsqu'on prescrit des médicaments chez les personnes âgées.

Y a-t-il nécessité d'un médicament ? Le diagnostic est-il exact et complet ? N'y a-t-il pas d'autre alternative que de prescrire un médicament ?

Ne prescrivez pas de drogues qui ne soient pas utiles: elles peuvent avoir des inconvénients majeurs.

Réfléchissez à la posologie. Le médicament est-il approprié aux fonctions hépatique et rénale du moment ?

Songez à la forme du médicament: comprimé, suppositoire, sirop, injection ?

Assumez que tout nouveau symptôme puisse être du à un effet adverse du médicament ou rarement à son sevrage. Ne traitez qu'exceptionnellement un effet adverse d'un médicament avec une autre drogue.

Gardez à l'esprit qu'il peut y avoir interaction avec des médicaments que le patient prend sans vous le communiquer, par exemple des médicaments donnés par des amis.

Évitez les spécialités associant plusieurs médicaments.

Quand vous ajoutez un médicament à la thérapeutique du patient essayez d'en supprimer un autre.

Essayez d'apprécier la compliance du patient, par exemple en comptant les comprimés restants.

Souvenez-vous que stopper un médicament est aussi important qu'en démarrer un.

L'intégration de multiples données physiologiques, pathologiques, sociologiques et économiques est prépondérante en pratique gériatrique pour laquelle le bon sens reste une qualité indispensable.

Tableau 1 Médicaments les plus fréquemment utilisés en ambulatoire chez les sujets âgés

Guttman (1977) (Washington DC) n = 447	<ul style="list-style-type: none"> • sans prescription • médicaments cardiovasculaires • sédatifs-hypnotiques • antiarthritiques • médicaments “gastro-intestinaux” 	69% 61% 17% 12% 11%
Freeman (1977) (Southampton UK) n = 941	<ul style="list-style-type: none"> • médicaments cardiovasculaires • analgésiques • psychotropes • médicaments agissant sur le métabolisme • antibiotiques • médicaments respiratoires • médicaments “gastro-intestinaux” 	26% 17% 16% 14% 9% 8% 5%
Chien et Coll. (1979) (Albany, New York) n = 244	<ul style="list-style-type: none"> • analgésiques • sans prescription • médicaments cardiovasculaires • médicaments laxatifs • antiacides • anxiolytiques 	67% 40% 34% 31% 26% 22%

Tableau 2 Quelques médicaments induisant fréquemment des effets secondaires chez le sujet âgé

Médicament	Effet secondaire
Benzodiazépines	Sédation, confusion Ataxie
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Ulcère gastro-duodéal Rétention aqueuse Hépatite toxique
Opiacés	Sédation, confusion Constipation
Anticholinergiques	Glaucome, rétention urinaire
Antiarythmiques Lidocaïne Disopyramide	Confusion Rétention urinaire
Tranquillisants majeurs	Hyperthermie maligne Dyskinésies tardives* Confusion, sédation
Diurétiques	Déshydratation, hyponatrémie Intolérance aux hydrates de carbone Hypotension orthostatique
Isoniazide	Hépatite
Aminosides	Atteinte rénale et auditive

*Ces réactions sont également plus fréquentes chez les sujets jeunes

Tableau 3 Changements physiologiques liés à l'âge ayant un effet sur la pharmacocinétique

<ul style="list-style-type: none">• Elévation du pH gastrique• Réduction de la vidange gastrique• Réduction du flux sanguin splanchnique• Réduction de la motricité gastro-intestinale• Amincissement et réduction de la surface d'absorption• Diminution de la taille corporelle totale à un âge avancé• Augmentation relative de la masse grasseuse totale jusqu'à un âge avancé• Diminution des tissus actifs sur le métabolisme• Diminution de l'eau corporelle totale• Réduction de l'albumine plasmatique• Augmentation légère et variable de l'a 1-acide glycoprotéine• Réduction de la masse hépatique• Redistribution du débit sanguin régional à partir du foie et des reins• Réduction de l'activité des enzymes microsomiques du foie• Réduction de la filtration glomérulaire• Réduction de la fonction tubulaire

Tableau 4 Drogues susceptibles d'induire un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique

Paracétamol Amitriptyline Aspirine Barbituriques Carbamazépine Chlorpropamide Clofibrate Cyclophosphamide Fluphénazine Halopéridol Narcotiques Ocytocine Vasopressine Vincristine
--

Tableau 5 Effet de l'âge sur la liaison protéinique des médicaments

a) Diminution de la liaison protéinique	Acétazolamide Carbénoxolone Ceftriaxone Clobazam Diazépam Lorazépam Naproxène Phénylbutazone Phénytoïne Acide salicylique Tolbutamide Théophylline Acide valproïque Warfarine
b) Augmentation de la liaison protéinique	Chlorpromazine ^a Disopyramide ^a Lidocaïne ^a Propranolol ^a
c) Absence d'effet sur la liaison protéinique	Amitriptyline Atropine Aténolol Caféine Chlorthalidone Desméthyldiazépam Furosémide Ibuprofène Imipramine ^a Maprotiline Midazolam Oxazépam Pénicilline G Péthidine (Mépéridine) ^a Phénobarbitone Piroxicam Quinidine ^a Sulphadiazine Vancomycine

^a liaison importante à l' α_1 -acide glycoprotéine

Tableau 6 Modifications liées à l'âge dans la clearance des benzodiazépines

	Fonction mixte (oxydase)	Conjugaison (glycuroconjugué)
Diazépam	Diminution de la clearance	-
Chlordiazépoxyde	Diminution de la clearance	-
Lorazépam	-	pas de modification
Oxazépam	-	pas de modification
Nitrazépam	-	pas de modification
Témazépam	-	pas de modification

Tableau 7 Médicaments nécessitant une adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale

Tableau 8 Effets secondaires des antidépresseurs

	Effets anticholinergiques	Effets sédatifs
Importants	Amitriptyline Doxépine	Doxépine Amitriptyline Imipramine
Modérés	Nortriptyline Maprotiline	Maprotiline Imipramine Nortriptyline
Faibles	Désipramine Trazodone	Trazodone Désipramine

Tableau 9 Effets secondaires des antipsychotiques

	Effets sédatifs	Effets extrapyramidaux
Importants	Chlorpromazine	Halopéridol
Modérés	Acétophénazine	Chlorpromazine Acétophénazine
Faibles	Halopéridol	Thioridazine

Figure 1 Survie des patients en fonction de la surface totale des brûlures corporelles (%) et de l'âge
(d'après Feller et coll. N- Engl. J. Med.13, avec l'aimable autorisation de l'éditeur)

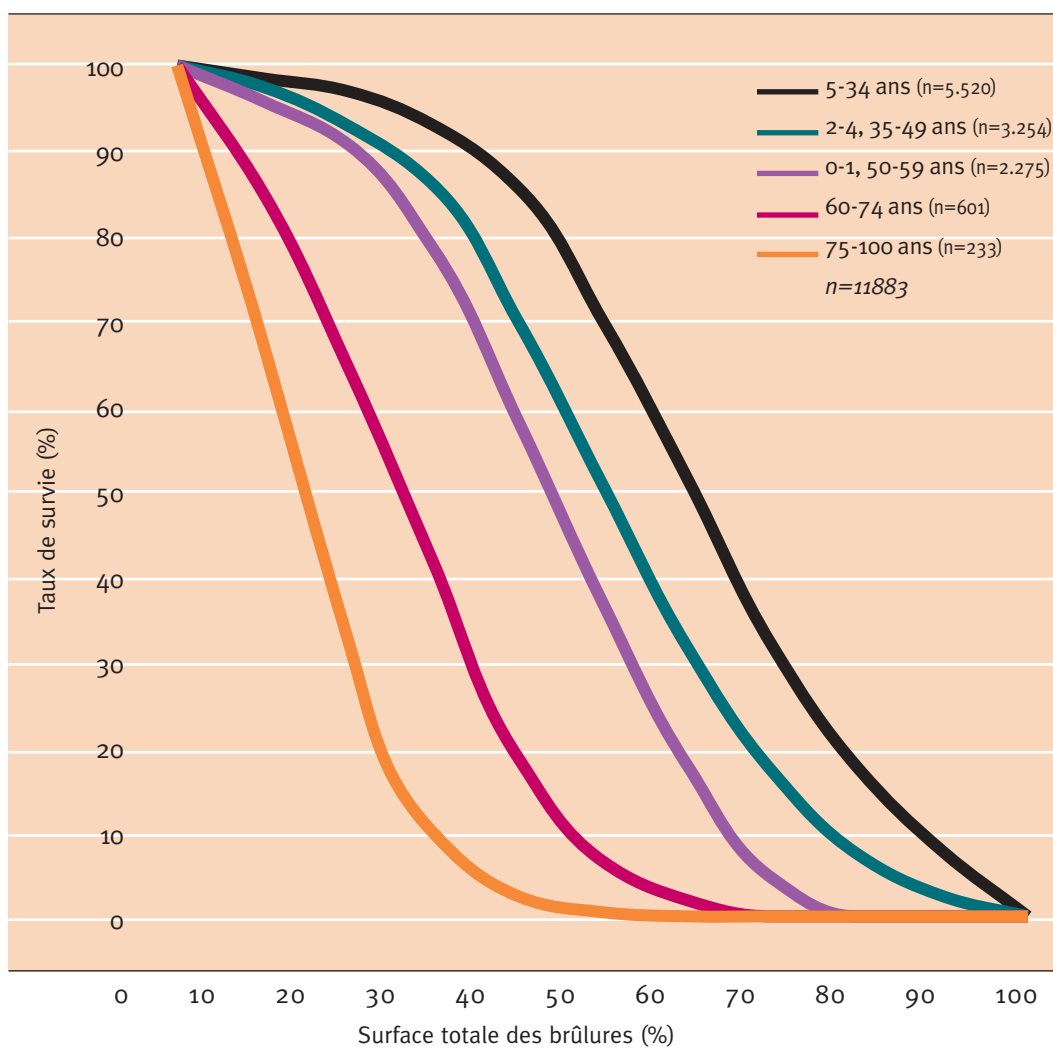


Figure 2

Diagramme comparatif de l'effet de l'âge sur les modifications de la composition du corps. Remarquez l'augmentation du taux de graisses et la diminution de l'eau corporelle chez le septuagénaire. Cette dernière reflète la réduction de la masse maigre corporelle (adapté de Shock et coll., 1964)

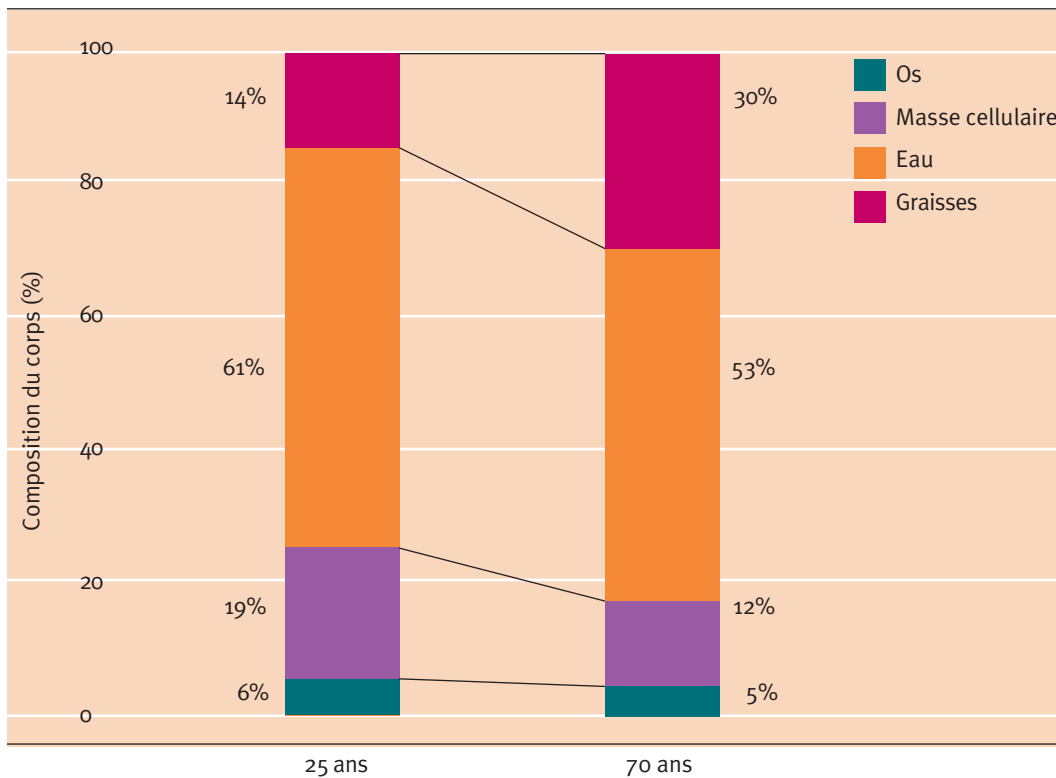


Figure 3 Changements hormonaux liés à l'âge au niveau du cerveau

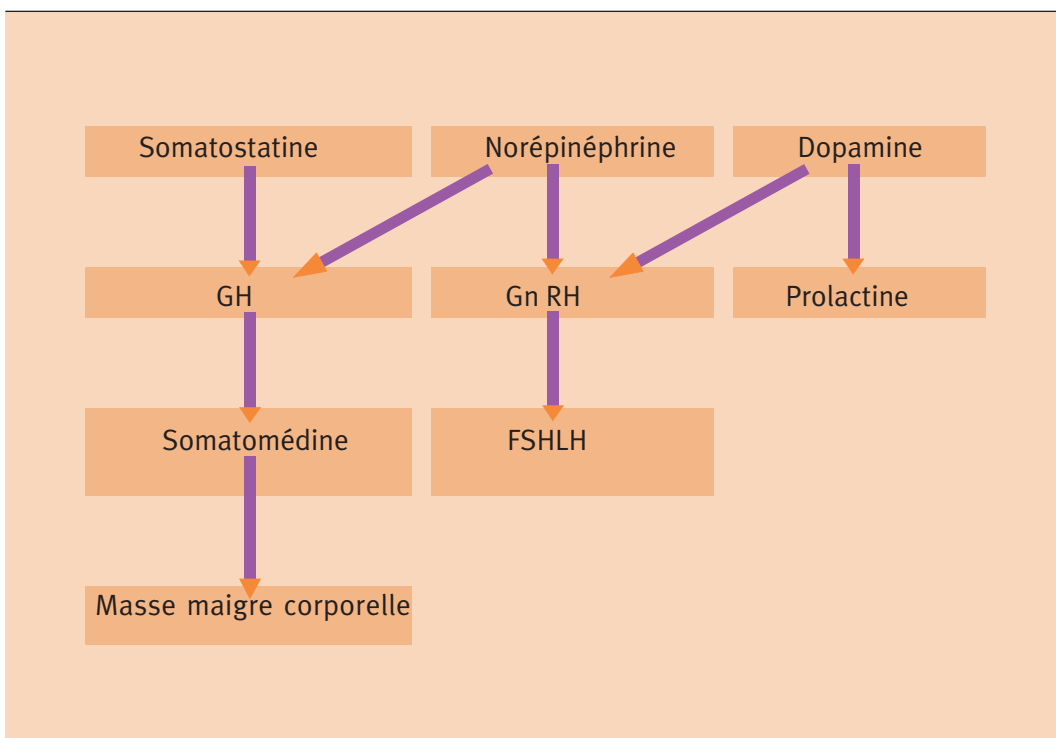


Figure 4

Rapport entre osmolalité sérique et concentration d'arginine-vasopressine chez le sujet jeune (moyenne d'âge: 35 ans) et le sujet âgé (moyenne d'âge: 67 ans) après administration intraveineuse de 3% de NaCl (0,1 ml par kg par min) pendant 2 heures. Le rapport arginine-vasopressine / osmolalité exprime la sensibilité de l'osmorécepteur; dès lors, les différences d'inclinaison des courbes indiquent un accroissement de la sensibilité de l'osmorécepteur chez le sujet âgé (d'après Helderma JH, Vestal RE, Rowe JW et coll. *The response of arginine vasopressin to intravenous ethanol and hypertonic saline in man: The impact of aging. J. Gerontol* 33-39. 1978. (Avec leur aimable autorisation))

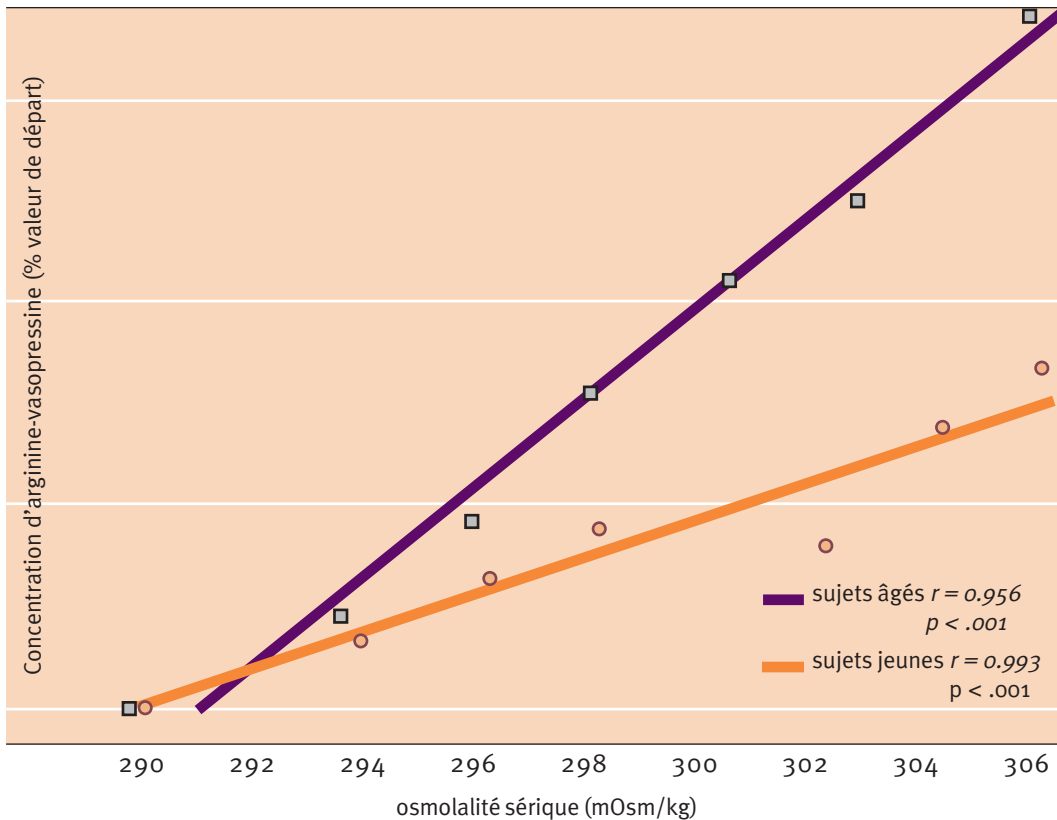


Figure 5 Osteoporose de type II "sénile"

D'après Riggs B.L., Melton L.J.III and Wahner H.W. (1983): Heterogeneity of involutional osteoporosis: Evidence for two distinct osteoporosis syndromes. In: *Clinical Disorders of Bone and Mineral Metabolism. Proceedings of the Frances and Anthony D'Anna Memorial Symposium, Detroit, MI, May 9-13, 1983*, edited by B. Frame and J.T. Potts, Jr., International Congress Series N° 617, Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 337-341 (avec leur aimable autorisation)

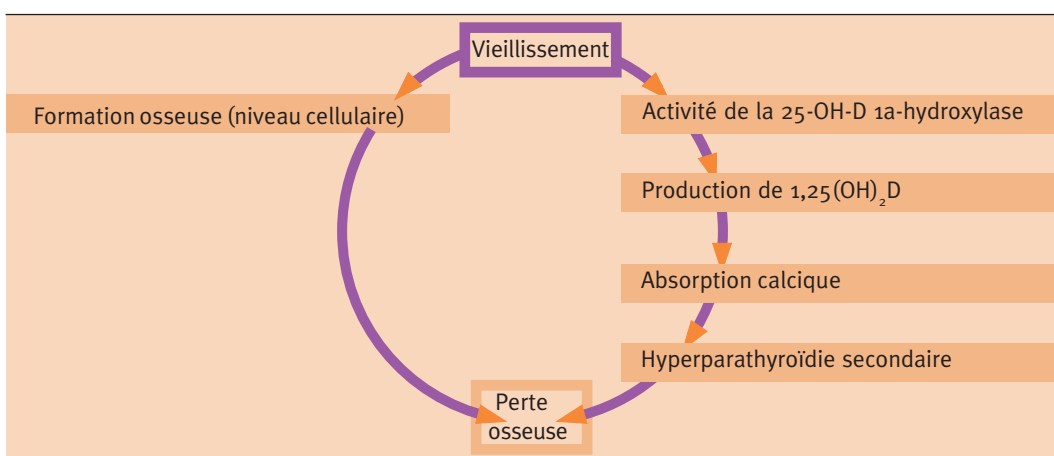
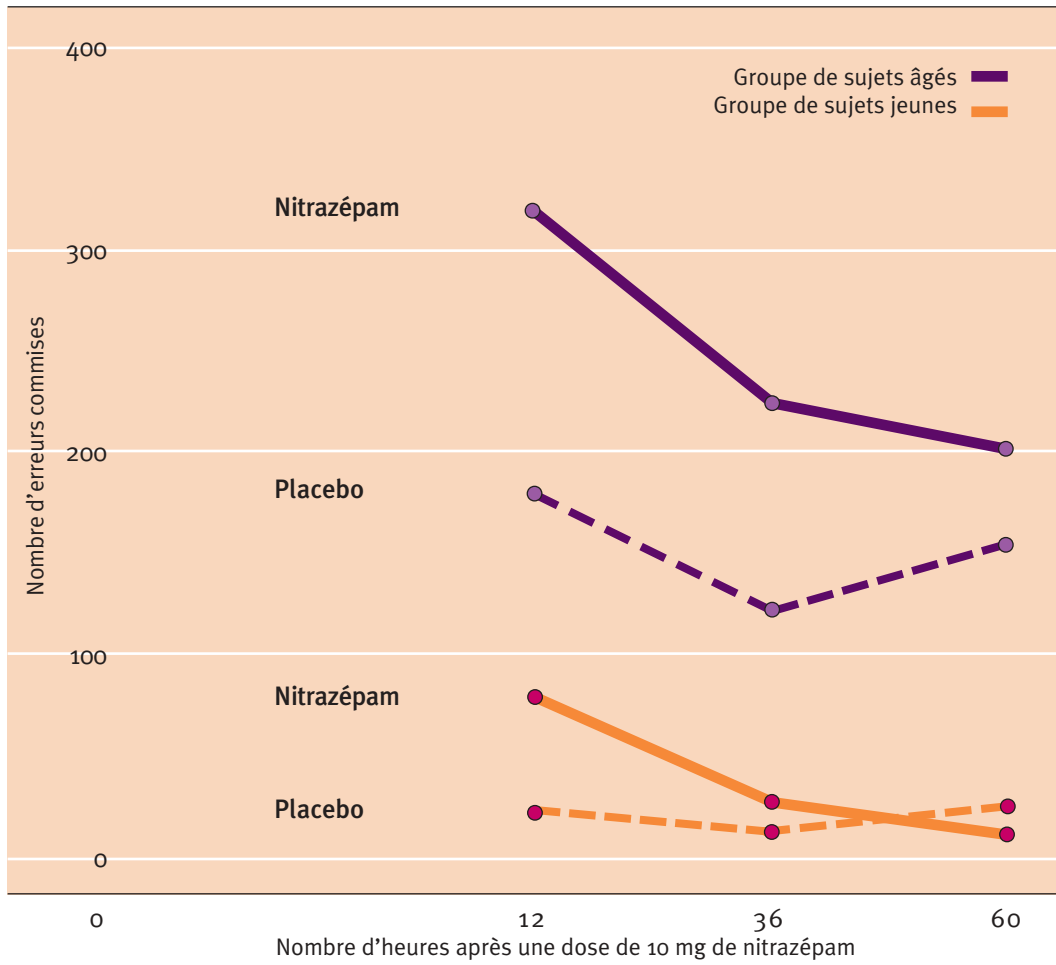


Figure 6

Nombre total d'erreurs commises dans des tests psychomoteurs par des groupes de sujets jeunes et âgés après administration de nitrazépam (10 mg) et d'un placebo (d'après Castleden et coll., 1977) (avec leur aimable autorisation)



Prévention

T. Mets

- *Le vieillissement trouve son origine dans la structure génétique de l'organisme; il est donc impossible d'agir sur ce phénomène. Mais à ce processus s'ajoute un vieillissement supplémentaire, secondaire, qui doit être considéré comme évitable.*

- *En agissant sur les facteurs environnementaux et de vie, beaucoup de "maladies de la vieillesse" peuvent être évitées ou minimisées. On peut ainsi parvenir à un vieillissement "optimal". Un plus grand nombre de personnes devraient dès lors pouvoir parvenir à un grand âge dans des conditions acceptables.*

A. Processus de vieillissement primaire et secondaire

Comme nous l'avons vu au chapitre 1, le vieillissement est un processus biologique entièrement endogène, qui a une base génétique. Comme tel, il n'est pas influençable de l'extérieur. C'est ce processus fondamental qu'on appelle le **vieillissement primaire**.

Néanmoins, il est clair que l'espérance de vie est aussi déterminée par des facteurs exogènes et les habitudes de vie. Ces facteurs pourront, au fil du temps, avoir un effet, le plus souvent défavorable, sur l'organisme. Les facteurs les plus évidents sont ceux qui influencent les maladies cardiovasculaires. Le tabagisme, une alimentation trop grasse, un manque d'exercice physique, p.ex., ont un effet défavorable évident et sont souvent à la base de l'apparition de certaines maladies. Pourtant, celles-ci ne sont pas le corollaire obligé du processus de vieillissement. Leur apparition se fait plus fréquente avec le temps, c'est pourquoi la différence avec le processus de vieillissement lui-même ne va pas immédiatement de soi. Dans de nombreux pays en voie de développement p. ex., où les habitudes de vie sont autres, les maladies cardiovasculaires sont rares. C'est pourquoi il faut distinguer, à côté du processus de vieillissement fondamental, un **vieillissement secondaire**. Au contraire du vieillissement primaire, celui-ci peut être évité dans une large mesure.

C'est par une action sur le processus de vieillissement secondaire que l'espérance de vie moyenne a augmenté continuellement depuis plusieurs décennies. Etant donné qu'il est impossible d'agir sur le processus du vieillissement primaire, la durée de vie maximale ne change pas. Si l'on influence plus encore le processus du vieillissement secondaire, essentiellement par une prévention précoce, l'espérance de vie moyenne peut encore augmenter; nous pouvons évoluer vers ce que l'on pourrait appeler un vieillissement optimal (*figure 1*).

La médecine préventive agit sur le vieillissement secondaire. Si tous les facteurs défavorables extérieurs disparaissaient, on atteindrait le "vieillissement idéal" (*figure 2*).

Chez les animaux sauvages, on n'observe que très rarement des individus atteignant un âge très avancé. Ceci montre que les difficultés et les problèmes imputables à l'affaiblissement physique ne peuvent s'interpréter qu'à la lumière d'un contexte de société. C'est pourquoi les aspects sociaux jouent un rôle crucial dans l'analyse des problèmes associés à la vieillesse.

B. Actions préventives dans la jeunesse

Ces actions préventives sont en général bien connues (*tableau 1*). C'est leur application qui est souvent difficile. Pourtant, de nombreuses études bien documentées montrent à suffisance que la prévention est possible et a des effets évidents. Les études épidémiologiques montrent également qu'il est possible d'influencer dans le bon sens les habitudes de la population. Ainsi, on constate dans les pays occidentaux une diminution sensible de la consommation de graisses saturées.

C. Actions préventives chez les personnes âgées

Les mesures préventives citées ci-dessus sont tout aussi valables pour les personnes âgées. Il est clair cependant qu'elles seront moins bénéfiques si l'on commence à les appliquer à un âge avancé. Si p. ex. on entame un régime pauvre en graisses seulement à 70 ans, un effet défavorable se sera déjà exercé pendant longtemps sur les vaisseaux sanguins.

Par ailleurs, les personnes âgées présentent des problèmes spécifiques, qui étaient en général inexistantes à un âge plus jeune. C'est pourquoi, en matière de prévention, l'attention doit se tourner vers des points particuliers.

L'activité physique

La diminution de la puissance musculaire au cours de la vieillesse n'est pas, comme on le soupçonne, principalement, due à une involution du système musculaire. Le facteur le plus important est d'abord la diminution de l'activité, qui s'accompagne d'une atrophie par défaut d'utilisation. La même chose peut être dite à propos de l'endurance. L'entraînement n'en devient que plus important avec l'âge. Il est largement prouvé qu'il est possible d'entraîner l'organisme, même chez les personnes âgées. Il est donc recommandé de stimuler le plus possible les personnes âgées à participer à des programmes d'entraînement adaptés. Les exercices ne doivent pas nécessairement être compliqués. La marche, pratiquée de manière intensive (idéalement au moins trois fois par semaine durant une demi-heure), est déjà suffisante.

L'isolement social

Avec l'âge, de nombreuses personnes finissent par être isolées sur le plan social. En raison d'une part, de l'espérance de vie plus élevée chez les femmes (\pm 82 ans en Belgique, pour \pm 75 ans pour les hommes) et, d'autre part, du fait que celles-ci sont en général plus jeunes lors du mariage, on constate que de nombreuses femmes âgées sont veuves (*tableau 2*). Ceci entraîne un isolement accru, ainsi que des problèmes de solitude. Souvent, on observe aussi une nette régression socio-économique ainsi qu'une perte de statut. Le médecin de famille peut souvent aider de tels patients grâce à ses conseils et en les adressant ponctuellement à des services.

Les carences alimentaires

Les personnes âgées présentent très facilement des carences alimentaires. Leur alimentation est souvent trop limitée. Les raisons sont, entre autres, la baisse d'activité déjà évoquée, la diminution de la quantité de tissus métaboliquement actifs (masse maigre de l'organisme), la diminution de la perception des goûts et des odeurs et l'isolement fréquent. C'est ainsi qu'apparaissent souvent des carences en éléments essentiels tels que les minéraux (p.ex. le calcium) et les vitamines (p.ex. l'acide folique). Etant donné que l'exposition à la lumière du soleil est souvent insuffisante, une hypovitaminose D s'installe facilement. Une attention particulière doit être consacrée aux personnes âgées faibles et qui séjournent en institutions.

La prévention des chutes

Avec l'âge, les chutes deviennent plus fréquentes. Il est possible, dans une certaine mesure, de prévenir ces chutes. Le problème est cependant complexe. En plus des aspects strictement médicaux (ou intrinsèques), il faut aussi prendre garde aux facteurs environnementaux (ou extrinsèques) (*tableau 3*). En étudiant soigneusement la situation à l'intérieur de la maison et dans les alentours, les facteurs de risque extrinsèques peuvent être éliminés. Le médecin de famille joue ici un rôle important, car il peut souvent persuader le patient de prendre des initiatives.

La vaccination (*tableau 4*)

Au début de l'automne, la vaccination contre la grippe est indiquée. Etant donné les modifications continues du type de virus de la grippe, un rappel annuel est nécessaire.

L'expérience est encore relativement limitée en ce qui concerne la vaccination contre les pneumocoques. En ce moment, elle est en tout cas indiquée chez les personnes âgées fragiles résidant en institutions. Cependant, il faut probablement recommander la vaccination systématique de toutes les personnes âgées. Ce vaccin offre une protection pendant environ 5 ans. Chez la personne âgée, l'effet peut être plus court et se limiter à 3 ans. Au cours de cette période, aucun rappel ne doit avoir lieu, vu le risque de réaction allergique.

Le risque de tétanos est plus élevé chez les personnes âgées, et son évolution est très défavorable. Il vaut donc mieux suivre soigneusement le schéma de vaccination classique.

Le tabagisme

En dépit d'une certaine controverse sur la question de savoir s'il est souhaitable de faire cesser une personne âgée de fumer, il semble qu'au point de vue physique, il existe un avantage clair.

Ce sont surtout les problèmes de dyspnée d'effort et de bronchite qui s'amélioreraient. Le risque de pneumonie serait diminué.

L'alcool

Comme chez les personnes jeunes, la consommation légère à modérée d'alcool ne serait pas défavorable. Il faut toutefois souligner que l'abus d'alcool est fréquent chez les personnes âgées. Le médecin doit donc faire preuve d'une grande prudence dans ses conseils.

D. Dépistage et recherche de cas

La *prévention générale* (p.ex. conseiller de faire plus d'exercice physique) cherche à atteindre toute une population à travers une règle générale. C'est différent du *dépistage* (p.ex. le dépistage de l'hypercholestérolémie), par lequel on tente de détecter une anomalie ou une pathologie, de manière à ce qu'un traitement (préventif) spécifique puisse débiter chez une personne donnée. La *recherche de cas* consiste à dépister une affection symptomatique qui n'a pas encore été rapportée. Comme toute une série d'anomalies se font plus fréquentes avec l'âge, l'attention doit se porter particulièrement sur le dépistage et la recherche de cas, chez les personnes âgées plus que chez les personnes jeunes.

Il faut garder à l'esprit que le dépistage et la recherche de cas n'ont de sens que si on peut leur associer une décision de traiter ou non. Il doit aussi être démontré que le traitement présente un avantage. Les possibilités thérapeutiques et le pronostic pouvant être très différents en gériatrie de ceux chez la personne jeune, les directives ne peuvent donc être simplement transposées. Il manque aussi souvent d'études chez les populations âgées. On trouvera ci-après un résumé des positions les plus courantes.

Dépistage du cancer

Cancer de la prostate

La littérature dans ce domaine n'est pas unanime. D'une part, on détecte plus de cancers de la prostate qu'auparavant; mais par ailleurs, la mortalité qui lui est associée n'a pas baissé, malgré des traitements plus agressifs. En outre, l'autopsie révèle un nombre de cancers de la prostate bien plus important (jusqu'à 30% des hommes) que ce que laissait supposer le diagnostic clinique. Ceci montre que des cancers détectés précocement grâce au dépistage n'auraient probablement pas toujours eu pour conséquence des problèmes cliniques. La meilleure solution est de procéder régulièrement (une fois par an) à un toucher rectal. La détermination généralisée des PSA (pas assez spécifiques) ou l'échographie transrectale (trop compliquée) ne sont pas à conseiller comme méthodes de dépistage.

Cancer du col de l'utérus

Ce cancer a un temps d'incubation long. Il commence souvent par des lésions précancéreuses, à un âge relativement jeune. Par conséquent, après un frottis cervical négatif à l'âge de 60 ans, un dépistage ultérieur n'est pas indiqué. Néanmoins, si une femme âgée n'a jamais subi de frottis, il est conseillé de le faire.

Cancer du sein

Avec l'âge, la fréquence de cette tumeur augmente constamment, et elle reste souvent très maligne. Le traitement n'est pas différent chez la femme âgée. C'est pourquoi il reste indiqué de procéder à un dépistage régulier. La palpation régulière des seins et une mammographie tous les deux ans sont recommandées. Il est démontré que ceci reste utile après l'âge de 70 ans.

Cancer du côlon

La fréquence de cette tumeur augmente fortement avec l'âge. Il n'existe aucune stratégie de dépistage satisfaisante. Il est conseillé de procéder à un dépistage annuel des pertes de sang dans les selles. Cependant, ce test manque de sensibilité et de spécificité, et il est relativement compliqué. Si le test est positif, il doit être suivi d'une colonoscopie.

Celle-ci, cependant, ne sera positive que dans environ 10% des cas, de sorte que la grande majorité des patients subiront ce test inutilement. La proposition consistant à procéder à une colonoscopie de routine tous les trois ans semble difficile à mettre en œuvre chez les personnes très âgées. Jusqu'à présent, il n'est pas prouvé que ce test présente un avantage pour les personnes âgées en termes de survie. Un examen rectal annuel (qui néanmoins ne permet de détecter qu'une minorité des tumeurs) est recommandé.

Hypertension

Il reste utile de dépister l'hypertension à un âge avancé. Le risque de complications cardiovasculaires est alors principalement lié à la pression systolique, moins à la pression diastolique. La fréquence des complications cardiovasculaires augmente fortement chez les personnes âgées, même normotendues. C'est pourquoi l'effet bénéfique attendu diminue. Chez les patients très âgés, il faut être particulièrement prudent en débutant un traitement antihypertenseur et une attention particulière doit être accordée à ces complications fréquentes. Ces effets secondaires possibles (entre autres : hypotension orthostatique, hypoperfusion cérébrale, troubles ioniques, fonction rénale perturbée, ...) doivent être dépistés de manière systématique

Hyperlipidémie

Il n'est pas suffisamment démontré que le dépistage de l'hyperlipidémie chez des personnes âgées asymptomatiques soit utile. L'âge maximum auquel le dépistage de l'hyperlipidémie reste souhaitable n'est pas fixé avec certitude. Après 75 ans, un dépistage systématique ne semble plus opportun.

Diabète

Les personnes âgées présentent souvent un certain degré d'intolérance au glucose, imputable au moins partiellement à un excès de poids et/ou une moindre activité musculaire. La différence entre une intolérance au glucose et un diabète n'est pas toujours facile à établir. Il ne fait cependant aucun doute que, même à des âges très avancés, il reste utile de dépister le diabète manifeste.

Problèmes sensoriels

Il est recommandé de procéder régulièrement à un examen ophtalmologique (cataracte, glaucome, dégénérescence maculaire) et ORL (presbycousie, bouchons de cérumen).

Fragilité

Les personnes âgées forment, de toute évidence, un groupe très hétérogène. Certaines personnes sont très valides et présentent, par rapport à la population jeune, un accroissement minime des risques de maladies. D'autres par contre sont fragiles et présentent donc clairement un risque plus élevé que la moyenne. Une affection mineure peut suffire pour compromettre leur équilibre délicat. Ils se trouveront dès lors dans une situation de complète dépendance. Il est important de pouvoir reconnaître ces personnes âgées fragiles. Le *tableau 5* résume les principales caractéristiques de la 'fragilité'. Toute personne âgée présentant une ou plusieurs de ces caractéristiques doit être considérée comme une personne à risque et doit faire l'objet d'une surveillance étroite.

Besoins de soins non satisfaits

Souvent, la personne âgée ne peut se débrouiller à la maison que grâce à une aide médico-sociale extérieure. Cette aide consiste d'abord dans les soins assurés par la famille, les voisins et les amis, et dans une mesure moindre, dans des soins professionnels. Dans certains cas, il semble cependant que les soins donnés soient insuffisants ou mal organisés; dès lors, des lacunes apparaissent dans les soins. Si celles-ci ne sont pas reconnues et s'il n'y est pas remédié rapidement, le maintien au domicile peut être compromis; il faut alors recourir au placement. Le médecin de famille joue ici un rôle important : il peut identifier les besoins en matière de soins; il peut contribuer à l'organisation de soins adaptés. Travailler avec un "plan de soins" peut s'avérer utile dans ce cas.

Médicaments

Si nécessaire, et en accord avec les indications strictes, l'utilisation de médicaments préventifs doit être envisagée. L'acide acétylsalicylique, les anticoagulants oraux, le calcium, les vitamines sont recommandés chez de nombreux patients âgés. Quand en plus un traitement curatif est nécessaire, il faudra cependant souvent choisir, afin d'éviter la polymédication. Il faut, en l'occurrence, éviter autant que possible les produits dont l'utilité est douteuse.

Prévention spécifique en maison de repos et de soins

La tuberculose

Avec l'âge, la prévalence de la tuberculose augmente. Il faut y être attentif, particulièrement dans les maisons de repos : en raison de la concentration de résidents fragiles, la contagion peut se produire très vite.

Les plaies de décubitus

Il revient au médecin traitant de participer à la prévention des plaies du décubitus. Une attention spéciale est nécessaire de la part du personnel soignant : par des changements de position réguliers et des aides matérielles (matelas, coussins), on évitera la nécrose due à la pression chez le patient moins mobile. Pour reconnaître les seniors à risque, il existe des échelles (voir annexe : échelle de Norton).

E. La notion de prévention secondaire et tertiaire

Chez les personnes âgées plus que chez les jeunes, la prévention primaire (c.-à-d. avant l'apparition des symptômes) n'est souvent pas possible. En effet, la maladie et les symptômes sont souvent déjà présents au moment où une prévention secondaire est envisagée. Dans d'autres cas, malgré la qualité de la prévention, une affection peut se déclarer chez une personne âgée. S'il y a eu, p.ex., une chute avec fracture, des mesures préventives peuvent encore être prises afin d'éviter une nouvelle chute. Si, malgré tout, la chute n'a pas pu être évitée, chercher à en limiter les effets a encore un sens. Il s'agit alors de prévention tertiaire. Un exemple de ce genre de prévention est d'apprendre à une personne âgée comment se relever après une chute.

figure 1
 Courbe de survie chez les hommes

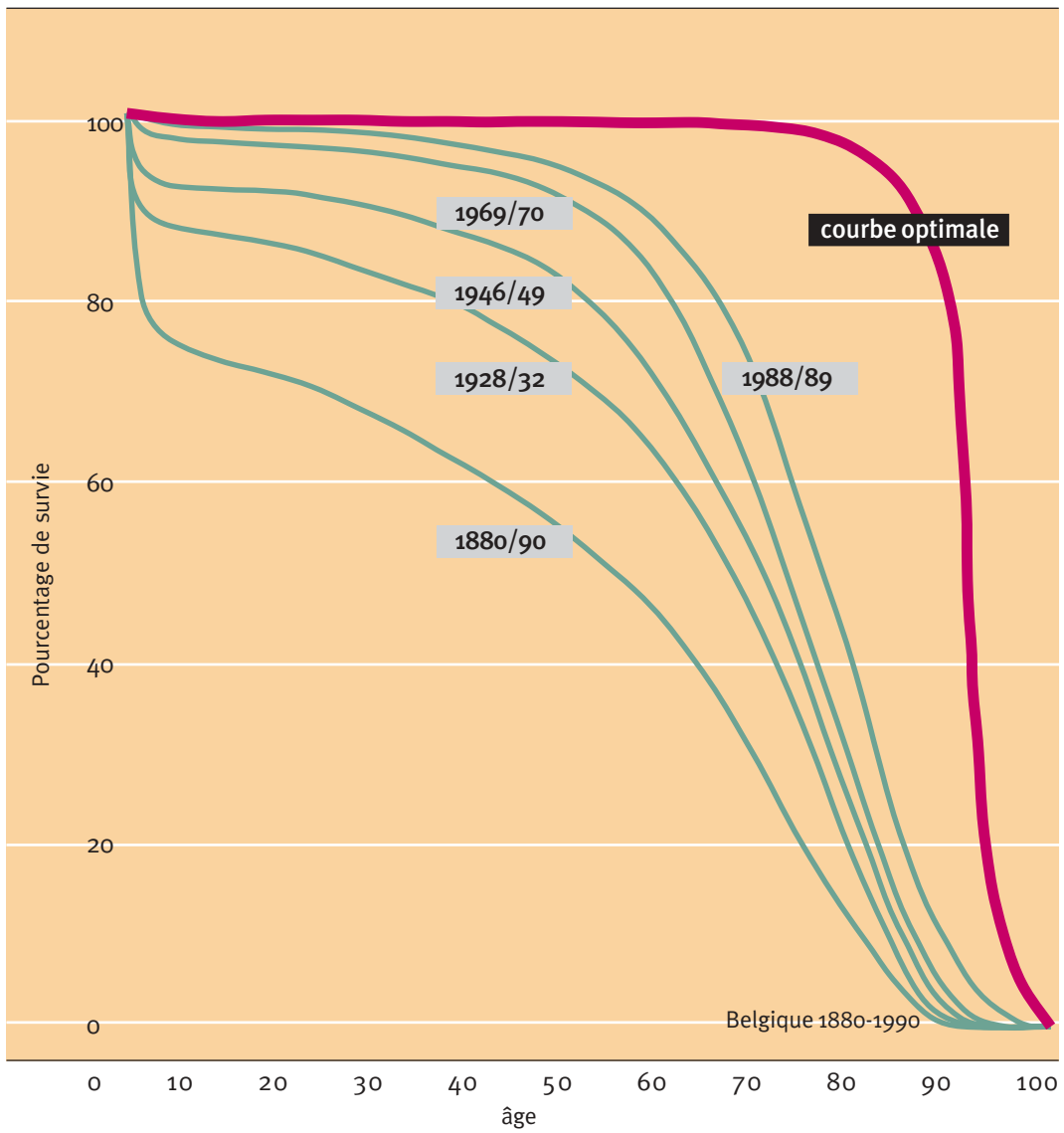


figure 2
 Processus de vieillissement primaire et secondaire

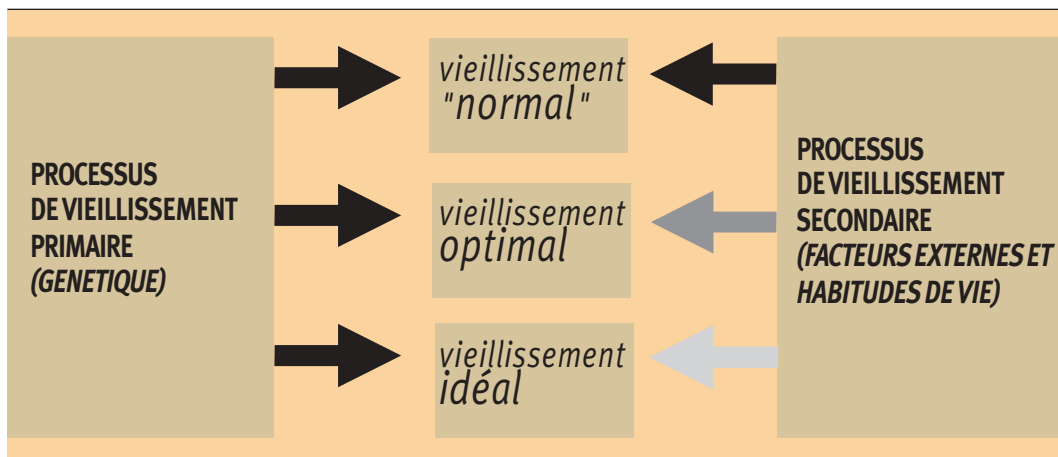


tableau 1
Politiques préventives utiles dans la jeunesse

<i>Influence sur le vieillissement primaire</i>	
• impossible	
 <i>BelInfluence sur le vieillissement secondaire</i>	
• régime alimentaire:	<ul style="list-style-type: none"> -grasses ↓ -calcium ↑ -fibres ↑ -sel ↓ -sucre ↓
<ul style="list-style-type: none"> • tabac: <i>arrêt</i> • alcool: <i>limiter</i> • exercice physique ↑ • excès de bruit ↓ • exposition aux ultraviolets: <i>limiter</i> 	

tableau 2
Repartition en Belgique des personnes âgées de 60 ans et plus selon le sexe et l'état civil (1er janvier 1990)

Etat civil	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
Célibataires	57.905	6,8	90.208	7,6	148.113	7,3
Mariés	642.262	76,0	534.745	45,1	1.177.007	57,9
Veufs	120.261	14,2	525.172	44,2	645.433	31,8
En couple mais non mariés	25.071	3,0	36.604	3,1	61.675	3,0
Total	845.499	100	1.186.729	100	2.032.228	100

tableau 3
Prévention des chutes

Facteurs intrinsèques	
Facteur de risque	Intervention
Diminution de la perception (vue, ouïe)	<ul style="list-style-type: none"> examen et traitement adaptation de l'environnement
Problèmes d'équilibre	<ul style="list-style-type: none"> examen et traitement adaptation de la médication exercices d'adaptation
Démence	<ul style="list-style-type: none"> évaluation mobilisation adaptation de l'environnement
Système locomoteur	<ul style="list-style-type: none"> évaluation rééducation à la marche exercices de renforcement musculaire canne ou déambulateur adaptation de l'environnement
Problèmes de pied (callosités,...)	<ul style="list-style-type: none"> pédicure chaussures
Hypotension	<ul style="list-style-type: none"> adaptation de la médication bas élastiques exercices
Médicaments (sédatifs, antidépresseurs, antihypertenseurs,...)	<ul style="list-style-type: none"> adaptation
Facteurs extrinsèques	
Lieu	Intervention
En général	<ul style="list-style-type: none"> éclairage <i>(suffisant, pas aveuglant, petites lampes de nuit)</i> tapis <i>(dispositif antidérapant sous les tapis, pas de plis ni de coins retournés)</i> sols <i>(produit de nettoyage non dérapant, pas de fils ou d'autres objets)</i> escaliers <i>(éclairage suffisant, interrupteurs en haut et en bas; marques sur la première et la dernière marches; rampe de qualité; hauteur des marches; aucun objet)</i>
Cuisine	<ul style="list-style-type: none"> aucun objet hors d'atteinte tables et chaises stables
Salle de bain et WC	<ul style="list-style-type: none"> appui à côté de la baignoire et des toilettes tapis antidérapants dans et à côté de la douche ou de la baignoire chaise de douche lunette de WC rehaussée pas de serrure à la porte
Jardin et accès	<ul style="list-style-type: none"> pelouse et sentiers égalisés éclairage pas d'objets, de feuilles mortes ou de verglas
Chaussures	<ul style="list-style-type: none"> solides et entièrement fermées semelles ni glissantes ni adhérentes talons bas

tableau 4
Schéma de vaccination

Indication	Fréquence / Groupe cible
<i>Grippe</i>	toutes les personnes > 65 ans annuellement
<i>Pneumocoques</i>	toutes les personnes à risque > 65 ans tous les 3 à 5 ans
<i>Tétanos</i>	toutes les personnes > 65 ans tous les 10 ans

tableau 5
Principales caractéristiques des personnes âgées fragiles

<ul style="list-style-type: none">• Age très élevé (> 85 ans)• Hospitalisation au cours de l'année écoulée• Décès du conjoint dans les deux années écoulées• Vit seul(e)• Affections importantes• Handicap physique• Cécité• Polymédication• Impossibilité de quitter la maison• Chutes répétées• Insécurité financière
--