
Pathologie de la glande thyroïde

Le diabète sucré

Fonction rénale et troubles ioniques

Anémie



Pathologie de la glande thyroïde

P. Nève

A. Introduction

La pathologie thyroïdienne est loin d'être exceptionnelle chez la personne âgée.

La symptomatologie de l'hyperthyroïdie est souvent discrète et ne se manifeste parfois que par des troubles du rythme cardiaque.

La prévalence de la thyroïdite chronique auto-immune augmente avec l'âge et est responsable de la forme la plus répandue d'hypothyroïdie de l'adulte. Les symptômes de cette dernière sont facilement à tort confondus avec ceux d'un vieillissement normal.

La glande thyroïde exerce, grâce aux hormones T_4 et T_3 qu'elle synthétise et secrète, une action modulatrice sur toutes les cellules de l'organisme en agissant par l'intermédiaire de la T_3 essentiellement sur la chaîne de phosphorylation oxydative intramitochondriale. Le niveau de fonctionnement physiologique de la glande thyroïde est sous la dépendance de l'axe hypothalamo-hypophysaire avec sécrétion de TRH hypothalamique et de TSH hypophysaire; le tout est régi par un contrôle de style "feed back" médié essentiellement par les taux de T_3 sérique produite par la thyroïde (figure 1).

B. Rappel de la physiologie thyroïdienne de l'adulte

Si la thyroxine et la T_3 sont les hormones iodées produites par la thyroïde, ces dernières sont préalablement stockées dans une protéine de grand poids moléculaire appelée thyroglobuline, qui constitue le composant principal de la colloïde. Cette thyroglobuline est synthétisée au niveau des thyrocytes avant d'être sécrétée dans la lumière folliculaire.

L'iode résorbé au niveau intestinal va être spécifiquement capté par les thyrocytes sous forme d'iode inorganique. Ce dernier va passer très rapidement de la base cellulaire jusqu'à la membrane apicale où son organification assurée par une peroxydase conduira à la maturation iodée de la thyroglobuline. Cette dernière constitue une réserve majeure de matériel préhormonal iodé.

Sans entrer dans les détails, sous l'action de la TSH pituitaire, les thyrocytes vont résorber par macrophagocytose ou micropinocytose des portions de colloïde, qui vont subir une thyroglobulinolyse médiée par l'activation lysosomiale thyrocytaire. Cette dernière assure la séparation de la T_4 et de la T_3 du squelette macromoléculaire de thyroglobuline endocytée : la sécrétion hormonale qui s'ensuit dans la lumière des capillaires est réalisée très rapidement. On estime qu'entre le moment où la TSH se lie sur le récepteur thyrocytaire et le moment où les hormones commencent à être sécrétées, trois minutes se sont écoulées. La figure 2 reprend les étapes capitales de la synthèse et de la sécrétion hormonale.

L'expression finale de la fonction thyroïdienne dépend :

- du transport de l'hormone jusqu'à son tissu cible;
- du métabolisme de l'hormone thyroïdienne par les tissus périphériques.

A cet égard, la T_4 sert de prohormone devant être convertie en T_3 qui est l'hormone finale active allant pénétrer dans les cellules pour aller se lier en ordre principal sur des récepteurs nucléaires.

- de la capacité des tissus cibles de répondre au message métabolique convoyé par l'hormone thyroïdienne. Des anomalies de ce dernier mécanisme conduisent aux rares cas décrits de résistance périphérique aux hormones thyroïdiennes.

Incidemment, il est peut-être utile de signaler qu'au cours de ces dernières années, on a pu démontrer que le récepteur à la T_3 correspondait à du matériel codé par l'oncogène C-erb-A dont les gènes sont localisés sur les chromosomes 3 et 17.

Après sécrétion par la glande, les hormones thyroïdiennes se lient à des protéines transporteuses : en ordre principal, la TBG (*thyroxin-binding globulin*), la TBPA (*thyroxine binding prealbumin*) et l'albumine. La concentration plasmatique de ces transporteurs principalement produits par le foie est particulièrement sensible à des altérations de l'état de santé, qu'elles soient inflammatoires, néoplasiques, ou à la prise de contraceptifs ou d'hormones autres (tableau 1). De toute manière, l'activité hormonale au niveau des cellules périphériques ne dépend pas de la quantité totale d'hormones circulantes mais bien de la fraction libre, c'est-à-dire cette petite fraction d'environ 3 pour mille de thyroxine non liée aux transporteurs spécifiques.

Beaucoup moins de T_3 est sécrétée par la glande. En effet, le site principal de production de T_3 se trouve en dehors du tissu thyroïdien; la production de T_3 est réalisée par la conversion de T_4 en T_3 catalysée par une enzyme ubiquitaire, la T_4 -5'-déiodinase.

Une autre enzyme, la T_4 -5'-déiodinase produit la reverse- T_3 , qui n'a aucune activité hormonale.

Comme le démontre la figure 3, grand nombre de facteurs peuvent interférer sur l'activité de la 5'-déiodinase. C'est ainsi que les ingestions d'hydrates de carbone représentent le déterminant majeur de l'activité de la 5'-déiodinase. Par contre, cette activité est déprimée par le jeûne, par la survenue de maladies aiguës, par la prise de certains médicaments comme les b-bloquants, les corticoïdes et l'amiodarone. De par leur contenu, important en iode, la réalisation d'une cholécystographie ou d'une angiographie entraînera le même effet inhibiteur.

Si en fonction de ce qui a été mentionné plus haut, une affection aiguë peut accroître les taux sériques de T_4 , par contre les maladies chroniques sévères vont entraîner un syndrome dit de " T_4 basse" avec des taux normaux ou légèrement élevés de T_4 libre. Ce syndrome serait causé par des inhibiteurs circulants de T_4 qui se lieraient à une thyroxine binding globulin, associée à la présence d'une maladie sévère ou à une nécrose tissulaire.

C. Evolution de la fonction thyroïdienne avec l'âge

Avec l'âge, les paramètres thyroïdiens évoluent physiologiquement à la baisse pour les taux plasmatiques de thyroxine et de TSH.

La riposte sécrétoire de TSH après stimulation par TRH s'estompe avec le vieillissement.

Le dosage ultrasensible de TSH, acquisition relativement récente, permet de différencier les états d'hypo- et d'hyperthyroïdie des multiples altérations des paramètres thyroïdiens causés par certaines maladies et certains médicaments.

Historiquement, la première démonstration objective d'un lien entre thyroïde et vieillissement remonte à plusieurs décennies, quand on s'est aperçu qu'avec l'âge, il se produit une réduction du métabolisme basal qui, à une époque ancienne, constituait le seul test fonctionnel thyroïdien. On sait actuellement que cette baisse des valeurs du métabolisme basal découle d'une réduction progressive au cours du temps de la masse musculaire maigre.

Sur le plan anatomique, il a été bien établi chez l'animal que le poids de la glande thyroïde augmente avec l'âge : ceci est dû en ordre principal à l'apparition de follicules dits froids à l'activité réduite accumulant massivement de la colloïde et coexistant avec des follicules hyperactifs. Chez l'être humain, la situation est moins claire et traduit la carence d'études systématiques avec la difficulté de trouver des sujets âgés considérés comme normaux. En général, une diminution du poids et de la taille de la glande se produirait avec l'âge avec apparition fréquente de nodules macroscopiques ou microscopiques.

Confirmant ce que l'on avait déjà observé chez l'animal de laboratoire, des études très minutieuses portant sur des sujets humains âgés en bonne santé ont pu révéler qu'avec l'âge, il se produit une réduction de production d'hormone hypophysaire TSH sérique avec une réduction des taux sériques d'hormones thyroïdiennes plus marquée pour la T_4 que la T_3 . Les taux de T_4 et de T_3 ont tendance à diminuer mais restent dans des limites normales. Un rythme nyctéméral restant pulsatile caractérise toujours la production sur 24 heures d'hormone TSH mais ce rythme est de moindre amplitude chez la personne âgée. Toutefois, par rapport au taux moyen de TSH sérique sur 24 heures, les pourcentages de variations nyctémérales de TSH sérique sont identiques à ceux d'adultes jeunes. Le test à la TRH chez la personne âgée montre une réponse sécrétoire de TSH atténuée par rapport à ce qu'elle est chez l'adulte jeune (figure 4).

Si les taux hormonaux circulants diminuent avec l'âge contrastant avec des taux sériques de TSH réduits, il faut en conclure qu'avec l'âge, il se produit au niveau hypophysaire un affaiblissement du niveau feed-back de régulation T_3 -hypophyse-TSH.

La notion générale de réduction de l'homéostasie avec le vieillissement s'applique évidemment au niveau du fonctionnement thyroïdien avec une hypersensibilité particulière à certains médicaments (figure 5). Non seulement les composés iodés comme l'amiodarone et les produits de contraste iodés peuvent induire tant une hypothyroïdie qu'une hyperthyroïdie surtout chez des patients porteurs de thyroïdite auto-immune mais d'autres modificateurs des pompes ioniques plasmatiques tels le lithium peuvent faire de même (tableaux 2 et 3).

D. Pathologie

Dans le cadre qui nous a été imparti, il n'est pas question de procéder à une revue de toutes les pathologies thyroïdiennes chez la personne âgée. Nous nous limiterons à deux pathologies que peuvent rencontrer assez souvent des généralistes dans leur pratique de tous les jours, à savoir l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie.

L'hypothyroïdie

a) Pathogénie

En dehors des situations exceptionnelles où existe une résistance périphérique congénitale aux hormones thyroïdiennes, l'hypothyroïdie correspond à une affection systémique résultant de taux abaissés d'hormones thyroïdiennes. En dehors des autres causes d'hypothyroïdie reprises dans le *tableau 4*, la plupart des hypothyroïdies de l'adulte sont l'aboutissement d'un long processus de thyroïdite chronique auto-immunitaire s'étendant sur plusieurs décennies. Pendant ces années ne survient aucun symptôme spécifique d'hypothyroïdie; seule la mise en évidence dans le sang circulant d'autoanticorps thyroïdiens permet de dire qu'au niveau thyroïdien, existe une infiltration lympho-plasmocytaire avec fibrose et destruction lentement progressive du parenchyme thyroïdien. Ce dernier restant travaille au maximum de ses capacités, stimulé par les taux élevés de TSH produits en riposte par l'hypophyse. La symptomatologie hypothyroïdienne n'apparaîtra que lorsque la totalité d'hormone thyroïdienne produite par le parenchyme hyperstimulé restant intact n'arrivera plus à satisfaire les besoins des tissus périphériques.

Tant par des confrontations anatomo-cliniques que par des détections systématiques d'anticorps thyroïdiens, il s'avère que la prévalence de la thyroïdite chronique auto-immunitaire atteint de 16 à 26% des femmes après la ménopause contre 10% chez les hommes. Cette prévalence s'accroît avec l'âge jusqu'à 90 ans, après quoi elle diminue. L'induction de thyroïdite chronique a été décrite après l'administration de médicaments dont l'interféron, en ordre principal. Des mesures d'iode stable par scintigraphie à la fluorescence X ont démontré qu'en cas de thyroïdite chronique auto-immunitaire, il se produit une réduction progressive du contenu glandulaire en iode en corrélation avec une augmentation du taux sérique de TSH : en dessous de 3 mg de contenu en iode, l'insuffisance thyroïdienne apparaît cliniquement.

b) Incidence

Comme la cause principale de l'hypothyroïdie de la personne âgée est la thyroïdite chronique auto-immunitaire, il n'y a rien d'étonnant à ce que la fréquence de cette maladie s'accroisse avec l'âge. La prévalence réelle de l'hypothyroïdie

s'élève à 2% quand on s'adresse à une population hospitalière gériatrique. 0,5% des femmes de plus de 65 ans ambulantes en sont atteintes. Au-delà de 90 ans, l'hypothyroïdie prévaut à concurrence de 0,94% de l'ensemble des individus. L'hypothyroïdie survient plus fréquemment chez la femme que chez l'homme avec un rapport de 5/1.

c) Clinique

Beaucoup de signes cliniques observés dans l'hypothyroïdie ressemblent aux changements inhérents au processus du vieillissement. Ceci explique que le diagnostic peut être facilement raté lorsque les symptômes d'hypothyroïdie sont discrets. La lente progressivité avec laquelle la symptomatologie hypothyroïdienne s'installe ne facilite pas non plus le diagnostic. Fréquemment, ni le patient lui-même, ni son entourage ne s'aperçoivent des changements considérables qui peuvent survenir au cours de plusieurs années. Notre propos n'est pas de passer en revue tous les signes classiques d'hypothyroïdie franche. Par contre, nous allons évoquer quelques aspects plus spécifiquement présents chez l'hypothyroïdien âgé.

Les symptômes neuromusculaires peuvent souvent dominer le tableau clinique. Une réduction d'énergie mentale et physique entraîne une démotivation, des pertes de mémoire, de la confusion, une fatigabilité accrue et de la somnolence. Certains patients paraîtront déprimés, d'autres manifesteront de l'irritabilité, de l'hostilité ou un comportement franchement paranoïde. Des vertiges positionnels et de la surdité sont fréquents. De l'ataxie cérébelleuse, des difficultés à la marche et des neuropathies périphériques peuvent survenir. Lorsque l'hypothyroïdie est sévère, le ralentissement de toutes les fonctions intellectuelles peut mener au diagnostic erroné de démence sénile. Une déficience en vitamine B12 doit toujours être exclue, d'autant plus qu'il existe une association connue entre anémie pernicieuse, thyroïdite et hypothyroïdie.

En dépit d'une réduction importante du débit cardiaque induite par l'hypothyroïdie, la décompensation cardiaque ne se développe que rarement. La maladie coronarienne est commune chez l'hypothyroïdien âgé, d'autant plus qu'il existe une association avec l'hyperlipoprotéïnémie. Vingt-cinq pour cent présentent des troubles de conduction auriculoventriculaire et les épanchements péricardiques ne sont pas rares. Une bronchopathie restrictive peut résulter d'une faiblesse de la musculature thoracique, d'épanchements pleuraux ou (rarement) d'une obstruction aérienne haute due à un gonflement de la langue ou des tissus pharyngiens par dépôts de substances myxoédémateuses.

La constipation représente un signe subjectif très répandu avec un péristaltisme à ce point restreint qu'il peut aboutir à un véritable iléus. De l'ascite peut également survenir indépendamment d'étiologies cardiaque, hépatique ou rénale. Elle représente une cause classique d'ascite rebelle, résistante aux paracentèses et aux diurétiques.

d) Tableau biologique

C'est le taux de TSH sérique qui est le plus discriminant pour poser le diagnostic d'hypothyroïdie surtout s'il est associé avec un taux bas de thyroxine circulante. Les taux de TSH sont invariablement accrus dans l'hypothyroïdie primaire. Toutefois, si le patient reçoit de la dopamine, sa sécrétion de TSH sera supprimée. La bromocriptine diminue aussi les taux de TSH et réduit la réponse TRH-TSH chez les hypothyroïdiens. A l'opposé, les bloqueurs des récepteurs à la dopamine comme la métoclopramide ont des effets inverses. Chez l'euthyroïdien, le sulpiride, le dompéridone et l'halopéridol augmentent les taux de TSH circulante : ces effets sont plus marqués chez les femmes et chez les sujets hypothyroïdiens. Les concentrations sériques de T_3 sont de peu d'utilité dans le diagnostic d'hypothyroïdie primaire : ces valeurs sont habituellement normales chez l'hypothyroïdien avéré alors qu'elles sont abaissées chez l'euthyroïdien souffrant d'une affection aiguë. Le test à la TRH avec riposte de sécrétion au-delà de 40 UI/ml est peu requis pour poser le diagnostic d'hypothyroïdie. Il est exceptionnel de trouver des taux bas de T_4 et T_3 associés à des taux élevés de TSH sans hypothyroïdie : c'est ce que l'on rencontre lors de récupération de maladies aiguës et dans ces conditions, il n'y a pas de riposte sécrétoire accrue de TSH à la TRH.

L'hypométabolisme caractéristique de l'hypothyroïdien provoque un abaissement de la production d'érythropoïétine avec, pour conséquence, une anémie normocytaire modérée avec moelle osseuse hypoproliférative. Les taux sériques de créatine-phospho-kinase (CPK) et autres enzymes musculaires sont souvent élevés en raison d'une clairance circulatoire réduite. En effet, la filtration glomérulaire diminue avec l'hypothyroïdie et cette réduction se surajoute à celle liée au vieillissement physiologique : il peut en résulter une rétention rénale à la fois de sel et d'eau. Une hyponatrémie de dilution survient chez l'hypothyroïdien âgé non traité.

e) Traitement

Le recours à la L-thyroxine représente actuellement la thérapeutique de choix. La dose requise au-delà de 65 ans se situe aux environs de 120 µg/j; elle est nettement inférieure à celle requise chez l'adulte jeune (100-300 µg/jour). Cette diminution des doses substitutives requises représente la contrepartie pharmacologique d'une chute des taux de sécrétion de T_4 endogène. Cette dernière provient en partie d'une réduction de la masse maigre du sujet âgé et en partie d'une diminution de la clairance de la T_4 .

Plus l'âge auquel le diagnostic d'hypothyroïdie est posé est avancé, plus la prudence s'impose pour entamer un traitement spécifique. Il faut éviter que l'effet cardiogénique du traitement substitutif ne s'installe trop brutalement, pouvant entraîner des complications cardiaques graves.

Il est préconisé d'entamer le traitement avec 25 µg/j de thyroxine chez le patient âgé. La dose journalière sera augmentée de 25 µg toutes les 4 à 6 semaines jusqu'à obtention d'une euthyroïdie clinique et biologique. Le taux de TSH sérique constitue le paramètre à suivre pour ajuster le traitement en cas de sous-dosage. Par contre, le taux de T_4 sérique est le meilleur indice de sur-traitement.

Il est préconisé d'entamer le traitement avec 25 µg/j de T_4 chez le patient âgé. La dose journalière sera augmentée de 25 µg toutes les 4 à 6 semaines jusqu'à obtention d'une euthyroïdie clinique et biologique. Le taux de TSH sérique est le paramètre à suivre. Si le taux de TSH reste élevé 4 à 6 semaines après le dernier ajustement, le patient est toujours sous-traité. Par contre, le taux de T_4 sérique est le meilleur indice de sur-traitement.

Une diurèse acquise est l'un des premiers signes de réponse à l'administration de thyroxine : il survient endéans les quelques jours après le début du traitement. Les symptômes métaboliques, neurologiques, cardiaques et gastro-intestinaux se résoudront au cours des semaines suivantes. L'anémie et la faiblesse musculaire ne se corrigeront qu'en dernier lieu.

Pour les rares hypothyroïdiens par dysfonctionnement hypothalamique ou hypophysaire, il convient préalablement à tout traitement par L- T_4 de diagnostiquer et de traiter une insuffisance surrénalienne coexistante, au risque de précipiter une insuffisance surrénalienne aiguë en augmentant par L-thyroxine le métabolisme du cortisol. Les paramètres à suivre dans ces conditions se limitent à la clinique et aux taux de T_4 sérique puisque dans ces états les taux de TSH sérique ne sont pas augmentés.

Comme la thyroxine est un puissant inducteur enzymatique hépatique (cytochrome P450), l'augmentation de la production d'aldostérone plasmatique peut déclencher de la décompensation cardiaque et nécessiter une réduction de posologie.

La coexistence d'une maladie coronaire et d'une hypothyroïdie pose un problème thérapeutique majeur. La riposte cardiaque au traitement à la L-thyroxine est imprévisible. Les symptômes d'angor s'améliorent chez certains, alors que chez d'autres, ils s'aggravent et peuvent même déclencher un infarctus myocardique. D'autres coronariens développeront des arythmies avec palpitation. Dans tous ces cas, les doses de départ de L-thyroxine doivent être partiellement faibles (12,5 µg/j) et les incréments de doses ne se faire qu'à un mois d'intervalle.

En raison de sa demi-vie sérique prolongée (8 jours), la L-thyroxine peut être administrée en une dose unique hebdomadaire chez les patients âgés dont la compliance peut parfois poser problème. Bien entendu, cette façon de faire ne peut se réaliser qu'à titre de traitement d'entretien et seulement quand l'hypothyroïdie a été compensée. Nous ne parlerons pas du traitement du coma myxoedemateux réservé aux spécialistes. Disons cependant que cette complication redoutable peut être déclenchée chez l'hypothyroïdien non traité par l'administration d'un sédatif, à l'occasion d'un traumatisme ou d'une maladie aiguë.

L'hyperthyroïdie

Contrairement à l'opinion généralement répandue, l'incidence de l'hyperthyroïdie est sept fois plus grande chez les patients de plus de 60 ans que chez les sujets adultes plus jeunes. La prévalence globale de l'hyperthyroïdie chez les personnes âgées de plus de 65 ans est estimée à 0,47%.

a) Clinique

La maladie de Basedow avec goitre diffus, exophtalmie et autres signes classiques d'hyperthyroïdie est rare chez la personne âgée. La thermophobie, les sudations, l'hyperactivité sont rares également. Vingt-cinq pour cent seulement de ces patients admettront un manque d'énergie, une fatigabilité facile et de la lassitude. La perte de poids est présente dans 60 à 70% des cas.

Les signes cardiaques dominant souvent le tableau clinique : 50% des hyperthyroïdiens âgés présentent des palpitations. La fibrillation auriculaire comme manifestation d'hyperthyroïdie survient presque exclusivement chez les personnes âgées. Les hormones thyroïdiennes sensibilisant le myocarde à la stimulation adrénérgique, il n'y a rien d'étonnant à ce que de la décompensation cardiaque survienne dans plus de 50 pour cent des cas d'hyperthyroïdie chez les personnes âgées. La décompensation cardiaque dans ce cadre répond peu à la digoxine en raison de la clairance accrue de la digoxine et non à cause d'une résistance myocardique à la drogue. L'hyperthyroïdie est reprise comme cause de *motor neurone disease*.

Trente pour cent des hyperthyroïdiens âgés n'ont pas de thyroïde palpable : 10 à 15% n'ont même pas d'augmentation de volume thyroïdien détectable au CT-scan ou à l'ultrasonographie (tableau 5).

b) Pathogénie

Même si la présence d'anticorps thyroïdiens est fréquente chez les hyperthyroïdiens âgés, une origine auto-immune de l'hyperthyroïdie avec présence de TSI (*thyroid stimulating immunoglobulin*) entraînant une vraie maladie de Basedow est moins fréquente chez les personnes âgées que chez les adultes jeunes.

Bien qu'il existe différents mécanismes d'hyperthyroïdie repris dans les *tableaux 6* et *7*, la forme la plus répandue d'hyperthyroïdie chez la personne âgée correspond au nodule chaud autonome au sein d'un goitre multinodulaire. Il s'agit dans ces cas fréquemment d'une thyrotoxicose induite par ingestion d'iode sous forme d'iodure, d'agents de contraste radiologique ou de médicaments contenant de l'iode. Dans ces conditions, la maladie est généralement auto-limitée à un à six mois. Environ 2 pour cent de patients ingérant de l'amiodarone développent de l'hyperthyroïdie. Une élévation isolée de T_4 ne doit pas être considérée comme preuve d'hyperthyroïdie dans ces conditions.

c) Tableau biologique

Actuellement, c'est le dosage ultrasensible de la TSH circulante qui est le plus discriminant pour affirmer le diagnostic d'hyperthyroïdie. En effet, un tiers des hyperthyroïdiens âgés ont des taux de T_3 normaux; d'autres ont des T_3 toxiques avec des taux de T_4 normaux. Les dosages de T_4 et de T_3 libres sont plus précis et sont mieux corroborés avec les taux abaissés de TSH caractéristiques de l'hyperthyroïdie. Le test de sécrétion de TSH après stimulation par TRH pourra être pratiqué, quand on aura affaire à des patients ne présentant aucun signe d'hyperthyroïdie avec une T_4 élevée alors qu'on ne dispose pas de dosage ultrasensible de TSH.

d) Traitement

La radiothérapie par administration d' I^{131} représente le traitement de choix de l'hyperthyroïdie du sujet âgé. Les attitudes diffèrent entre Américains et Européens quant aux doses de radioiode. De toute manière, il s'agit d'une affaire de spécialistes.

Le recours aux antithyroïdiens de synthèse peut s'effectuer par le médecin généraliste soit pour préparer à un traitement radiothérapique, soit pour contrôler l'hyperthyroïdie quand, pour une raison ou une autre, on ne peut appliquer une radiothérapie.

Le recours à l'iode radioactif I^{131} est le traitement de choix de l'hyperthyroïdien âgé et est donc le fait de spécialistes. L'attitude classique qui prévaut aux Etats-Unis est d'administrer d'emblée des doses ablatives de radioiode (12-15 mCi pour les glandes peu augmentées de volume; 30-50 mCi pour les adénomes toxiques). Pour le nodule toxique unique, on recourt parfois à 250 μ Ci/gm de nodule. Dans la plupart des cas, l'hyperthyroïdie est diminuée endéans les 4 à 6 semaines. Des exacerbations cliniques d'hyperthyroïdie par radiolyse ne seraient qu'anecdotiques.

En Europe et plus particulièrement en Belgique, on est moins agressif et l'on procède différemment pour éviter un paroxysme hyperthyroïdien : on recourt préalablement à des antithyroïdiens oraux, qui bloquent l'organification de l'iode. Ces derniers sont arrêtés transitoirement 3 jours avant de réaliser une captation de dose traceuse d'iode radioactif, ce qui permet au nucléariste de calculer la dose thérapeutique d'I¹³¹. Après quoi, le radioiode ayant été administré à des doses nettement moins élevées qu'aux Etats-Unis, on reprend les antithyroïdiens oraux pendant un à trois mois avec éventuellement 1-5 gouttes de lugol par jour pendant quelques jours au début. Une goutte de lugol représente 5 mg d'une solution saturée d'iodure de potassium. Le lugol sera arrêté dès que la T₄ est normalisée. L'euthyroïdie est constatée à un an dans les deux tiers des cas. Le risque d'hypothyroïdie postradique est de 15% à 1 an et d'un peu plus de 30% à 10 ans. Une résistance particulière au traitement par radioiode peut être due à l'existence d'un petit pool iodé thyroïdien à renouvellement rapide, survenant notamment après chirurgie ou traitement prolongé par antithyroïdiens. La détermination du PBI¹³¹ permet de tenir compte de ce facteur en introduisant un facteur de correction. Les hautes doses d'I¹³¹ nécessaires posent problème par l'irradiation sanguine qu'elles entraînent et amènent à envisager des alternatives: chirurgie ou prétraitement par lithium.

Les antithyroïdiens oraux non seulement bloquent l'organification de l'iode mais agissent aussi par 3 mécanismes supplémentaires :

- 1) comme immunomodulateurs diminuant les infiltrats lymphocytaires thyroïdiens, les taux d'anticorps anti-récepteurs de la TSH et les anticorps antiperoxydases (microsomaux);
- 2) comme antioxydants pouvant contribuer à la suppression des phénomènes inflammatoires intrathyroïdiens;
- 3) comme agents concentrés par les macrophages intrathyroïdiens et jouant par ce mécanisme un rôle anti-inflammatoire.

Les antithyroïdiens oraux les plus fréquemment utilisés sont le méthimazole (30-60 mg/j) et le prophyllthiouracile (300-600 mg/j). Le premier bénéficie par rapport au second d'une action prolongée toujours détectable 24 heures après l'administration. Les inconvénients rares inhérents au méthimazole consistent en rash prurigineux, arthralgies, hépatotoxicité et surtout 0,1% d'agranulocytose réversible après arrêt du médicament. Certains donnent la préférence au prophyllthiouracile, qui a l'avantage d'inhiber en plus la conversion périphérique de T₄ en T₃.

Le recours au perchlorate qui bloque la captation d'iode n'est plus conseillé en raison d'hématotoxicité. Il est peut-être utile de signaler que 41% des hyperthyroïdiens âgés ont une captation normale d'iode.

La chirurgie actuellement ne sera réservée qu'aux patients présentant une sténose trachéale ou une hyperthyroïdie avec suspicion de cancer thyroïdien. Exceptionnellement, une thyroïdectomie partielle sera réalisée en cas de récurrences de thyrotoxicose avec toxicité hématologique des antithyroïdiens et faible captation iodée thyroïdienne.

e) Hyperthyroïdie induite par l'iode

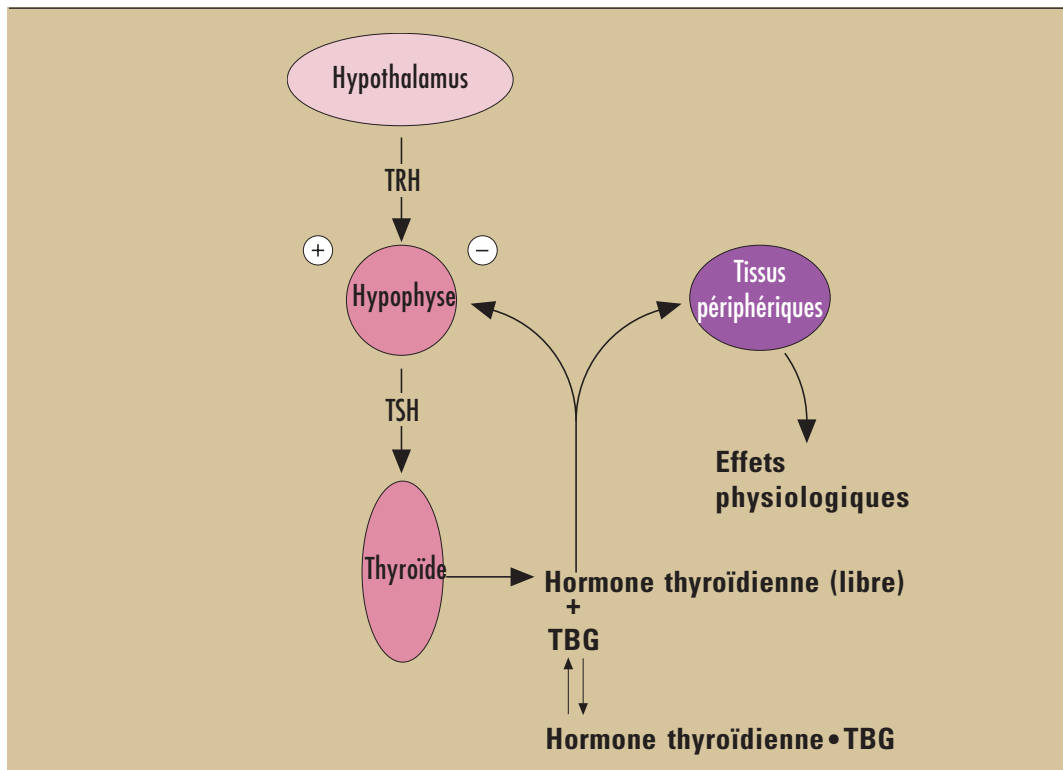
Comme nous l'avons dit précédemment, les produits de contraste iodés et l'amiodarone peuvent induire des thyrotoxicoses (de même que d'autres médicaments). Dans ces conditions, un dosage d'iode urinaire élevé confirmera le diagnostic.

En premier lieu, il convient d'identifier la source de la contamination iodée et ensuite de supprimer si possible la cause de la contamination. Il faut préciser que l'amiodarone peut provoquer des contaminations iodées de plus de six mois. A ce sujet, un taux de T₃ basse lors d'une contamination par l'amiodarone permet d'exclure une hyperthyroïdie. A l'inverse, seule une T₃ élevée permet de poser avec certitude le diagnostic. La durée de l'hyperthyroïdie induite par l'iode est le plus souvent proportionnelle au volume du parenchyme thyroïdien (goitre) et à la durée de la contamination. Chez le sujet âgé, avec risque cardio-vasculaire, l'hyperthyroïdie, même fruste, induite par iode doit être traitée : elle répondra parfois aux doses classiques de l'antithyroïdien de synthèse prophyllthiouracile choisi préférentiellement en raison de son inhibition de la conversion de T₄ en T₃. En cas d'hyperthyroïdie gravissime avec troubles du rythme non contrôlés par les antiarythmiques classiques, on recommande d'associer du perchlorate de potassium (1 gr/jour) au prophyllthiouracile aux doses classiques. En effet, souvent même à doses élevées, le prophyllthiouracile s'avère inefficace dans ces cas.

Eventuellement, les corticoïdes peuvent être efficaces en inhibant l'action protéolytique des lysosomes thyroïdiens sur la thyroglobuline. Si tous les traitements mentionnés plus haut s'avèrent inefficaces, une thyroïdectomie large peut être tentée.

En cas de contre-indication opératoire et de nécessité de poursuivre un traitement par amiodarone, l'association de dexaméthasone et d'antithyroïdien de synthèse a été utilisée avec succès dans quelques cas. Il est conseillé de poursuivre la dexaméthasone soit jusqu'à ce que le taux de TSH devienne supranormal, soit jusqu'à ce que le contenu intrathyroïdien en iode soit redevenu normal. Dès ce moment, une dose moyenne d'antithyroïdien de synthèse suffit pour maintenir la normothyroïdie tout en poursuivant l'administration d'amiodarone.

Figure 1 Régulation de la sécrétion d'hormones thyroïdienne (TSH) et thyroïdienne



Le rapport entre les hormones thyroïdiennes liées et libres dans le sérum est illustré ici. Le schéma insiste sur l'importance de la concentration d'hormones thyroïdiennes libres dans le contrôle par rétroaction (feedback) de la libération de TSH, et dans les tissus périphériques.

Figure 2

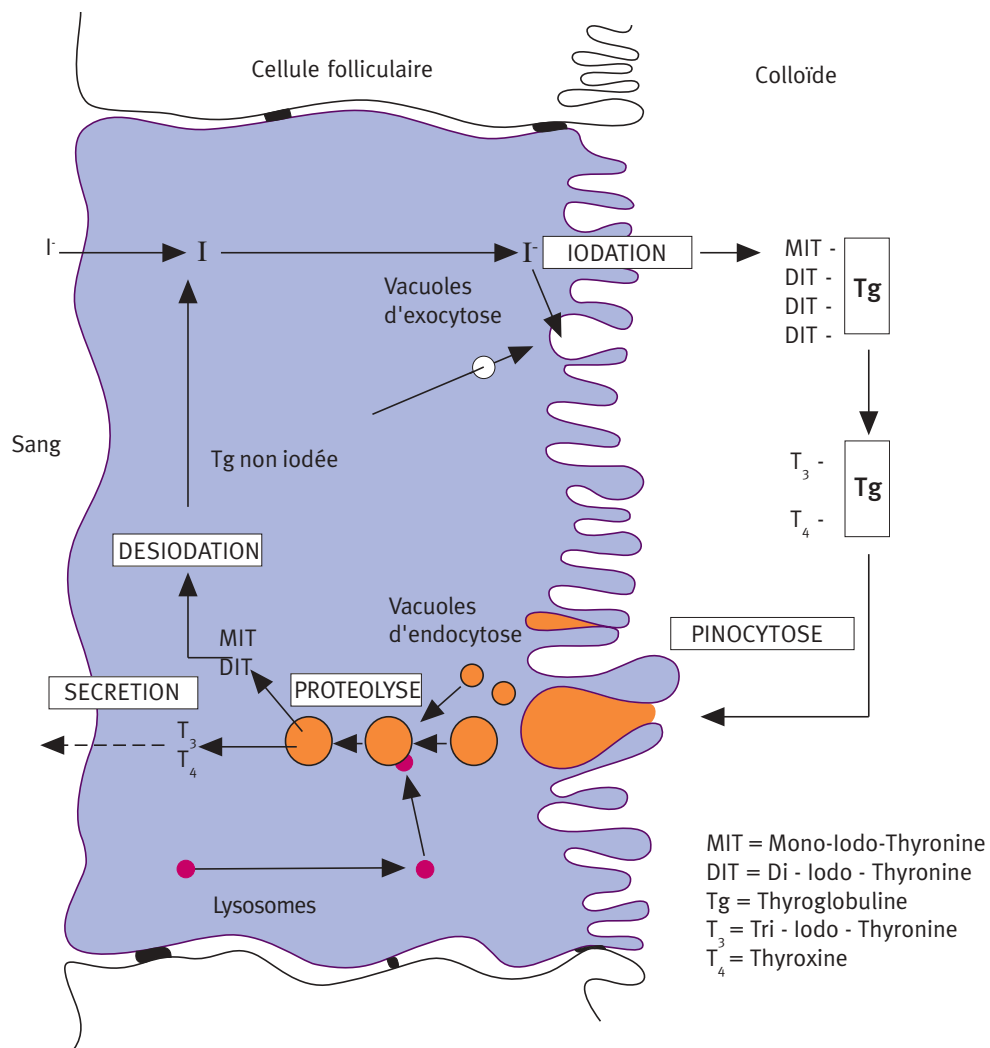


Figure 3 Métabolisme périphérique de l'hormone T_4 et facteurs influençant la conversion tissulaire de la T_4 en T_3

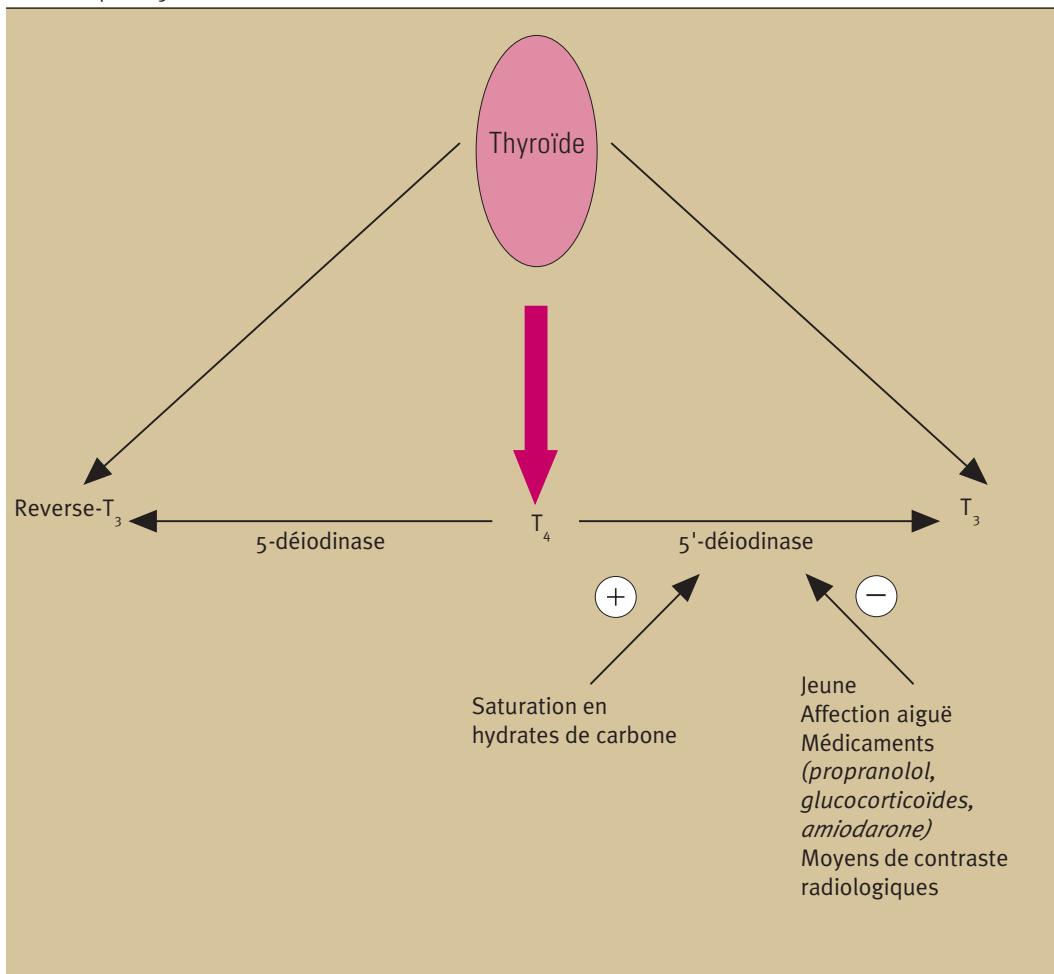
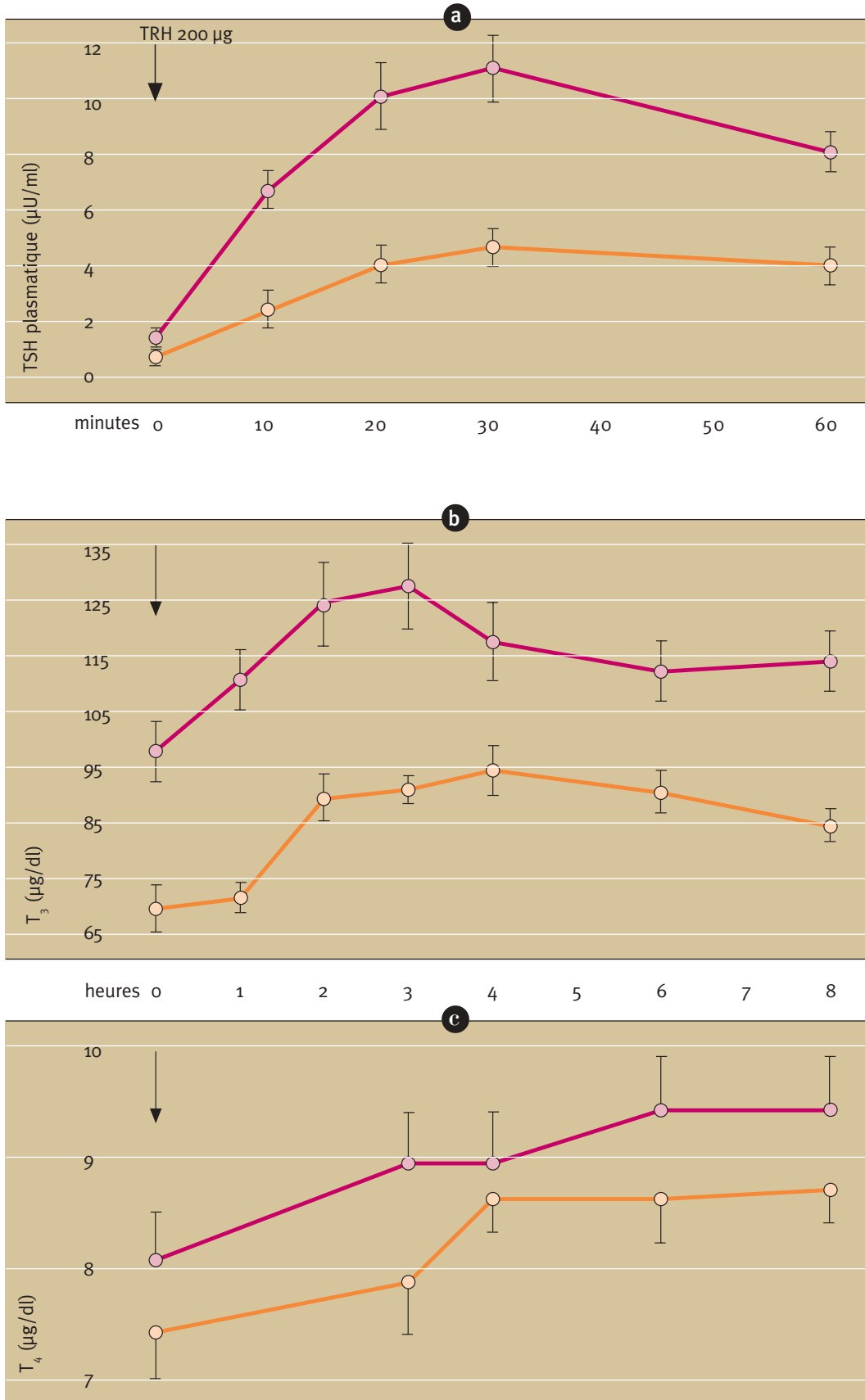


Tableau 1 Situations cliniques associées à des anomalies dans les concentrations de TBG (globuline fixant la thyroxine, thyroxin binding globulin)

Excès de TBG	Carence de TBG
Traitement estrogénique	Traitement androgénique
Affection hépatocellulaire aiguë	Hépatopathie chronique
	Affection catabolique grave
	Déficiencia congénitale liée au chromosome X

Figure 4 Temps écoulé après l'injection de TRH



Evolution dans le temps (moyenne ± DSM) de la réponse de la TSH plasmatique (a), de la T₃ (b) et de la T₄ (c) après injection i.v. d'un bolus de 200 µg de TRH.

— Hommes jeunes
— Hommes âgés

Tableau 2 Médicaments pouvant avoir une influence sur la thyroïde

<p>Médicaments diminuant la sécrétion de TSH</p> <ul style="list-style-type: none"> Dopamine Glucocorticoïdes Octréotide
<p>Médicaments qui altèrent la sécrétion d'hormone thyroïdienne</p> <p>Diminution de la sécrétion d'hormones thyroïdiennes</p> <ul style="list-style-type: none"> Lithium Iodure Amiodarone Aminoglutéthimide <p>Augmentation de la sécrétion d'hormones thyroïdiennes</p> <ul style="list-style-type: none"> Iodure Amiodarone
<p>Médicaments diminuant l'absorption de la T₄</p> <ul style="list-style-type: none"> Colestipol Cholestyramine Hydroxyde d'aluminium Sulfate de fer Sucralfate
<p>Médicaments altérant le transport des T₃ et T₄ dans le sérum</p> <p>Augmentation de la concentration sérique de TBG</p> <ul style="list-style-type: none"> Oestrogènes Tamoxifène Héroïne Méthadone Mitotane Fluorouracil <p>Diminution de la concentration sérique de TBG</p> <ul style="list-style-type: none"> Androgènes Stéroïdes anabolisants (p. ex. danazol) Acide nicotinique à libération prolongée Glucocorticoïdes <p>Déplacement des sites de liaison protéinique</p> <ul style="list-style-type: none"> Furosémide Fenclofénac Acide méfénamique Salicylates
<p>Médicaments modifiant le métabolisme des hormones T₄ et T₃</p> <p>Augmentation du métabolisme hépatique</p> <ul style="list-style-type: none"> Phénobarbital Rifampicine Phénytoïne Carbamazépine <p>Diminution de l'activité de la T₄ 5'-déiodinase</p> <ul style="list-style-type: none"> Propylthiouracil Amiodarone Antagonistes bêta-adrénergiques Glucocorticoïdes
<p>Cytokines</p> <ul style="list-style-type: none"> Interféron alpha Interleukine-2

TSH = thyr(é)otropine (thyroid stimulating hormone);

T₄ = thyroxine; T₃ = triiodothyronine; TBG = globuline fixant la thyroxine (thyroxin binding globulin)

Tableau 3 L'iode dans certains médicaments et moyens de contraste

Substance	Quantité d'iode
Expectorants • Iophen • Organidine (glycérol iodiné) • Par glycérol • R-Gen	25 mg/ml 15 mg/compr. 5 mg/ml 6 mg/ml
Iodures • Iodure de potassium (solution saturée de lugol) • Sirop Pima (iodure de potassium) • Iodo-Niacin	± 2,5 mg/goutte 255 mg/ml 115 mg/compr.
Médicaments anti-asthmatiques • Mudrane • Elixophylline-K1 (théophylline) élixir • Iophylline	195 mg/compr. 6,6 mg/ml 2 mg/ml
Anti-arythmisants • Amiodarone	75 mg/compr
Antiamibiens • Iodoquinol	134 mg/compr.
Antiseptiques locaux • Polyvidone - iode • Cléoquinol crème	10 mg/ml 12 mg/g
Douches • Polyvidone - iode	10 mg/ml
Moyens de contraste pour radiographie • Acide iopanoïque • Sodium iopodate • Préparations intraveineuses	333 mg/compr. 308 mg/compr. 140-380 mg/ml

Tableau 4 Etiologies de l'hypothyroïdie chez les patients gériatriques

<p>Hypothyroïdie primaire Thyroïdite lymphoïde chronique latrogène Iode radioactif Radiations externes Chirurgie Médicaments (antithyroïdiens, iode, lithium) Carence en iode</p>
<p>Hypothyroïdie secondaire Hypopituitarisme Tumeur primaire Tumeur hypophysaire Destruction hypophysaire Insuffisance hypothalamique</p>

Tableau 5 Les symptômes d'hyperthyroïdie et leur fréquence chez les patients âgés thyrotoxiques

Symptômes	% de patients
Perte de poids	70
Nervosité, tremblements	63
Palpitations	63
Intolérance à la chaleur	63
Dyspnée	59
Transpiration accrue	52
Faiblesse	40
Baisse de l'appétit	36
Constipation	26
Augmentation de l'appétit	11

Tableau 6 Principales causes d'anomalies dans les concentrations sériques de T₄ chez les patients âgés

Augmentation de la concentration en T ₄ Hyperthyroïdie	Baisse de la concentration en T ₄ Hypothyroïdie
Augmentation de la liaison protéinique Excès de TBG	Carence en TBG Maladie grave
Anticorps anti-T ₄ Anomalie des protéines de liaison Maladie grave (passagère)	

TBG = globuline fixant la thyroxine (thyroxin binding globulin)

Tableau 7 Etiologies de l'hyperthyroïdie chez les personnes âgées

Production d'hormones thyroïdiennes endogènes	
Hypersécrétion d'hormones thyroïdiennes Stimulants thyroïdiens humoraux	<ul style="list-style-type: none"> •Goitre exophtalmique (anticorps stimulant la thyroïde)* •Tumeur hypophysaire (TSH)**
Sécrétion thyroïdienne autonome	<ul style="list-style-type: none"> •Goitre nodulaire toxique •Carcinome folliculaire thyroïdien métastatique •Hyperthyroïdie due à l'iode
Perturbation folliculaire Thyroïdite sous-aiguë* Thyroïdite lymphocytaire 'silencieuse'* Thyroïdite due aux radiations	
Hyperthyroïdie exogène	
Hyperthyroïdie factice	

* Plus important

** TSH = hormone thyroïdienne ou thyroïdienne.

d'après des données tirées de De Wind et coll.67, Davis and Davis69, et Kawabe et coll.70

Le diabète sucré

S. Smitz, P. Lefèbvre

- *Une personne âgée sur cinq présente un diabète sucré*
- *La moitié des patients diabétiques ignorent qu'ils sont atteints par la maladie*
- *Le critère diagnostique est une glycémie à jeun ≥ 126 mg/dL avec confirmation par une deuxième mesure*
- *La majorité des patients âgés présentent un diabète de type 2*
- *Les complications du diabète sont souvent présentes lors du diagnostic*

A. Introduction

Le diabète sucré est un syndrome clinique comportant des troubles métaboliques et vasculaires ainsi que des anomalies du système nerveux. Le syndrome métabolique secondaire à un déficit de sécrétion et/ ou d'action de l'insuline se traduit, entre autres, par l'hyperglycémie. Le syndrome vasculaire s'exprime par des anomalies des petits vaisseaux (microangiopathie) et des gros vaisseaux (macroangiopathie).

La prévalence du diabète est élevée chez les seniors : près d'une personne sur cinq. La présentation du diabète étant habituellement peu spécifique, près de la moitié des personnes âgées diabétiques ignorent qu'elles sont atteintes par la maladie. La majorité des patients présentent un diabète de type 2. Souvent présentes lors du diagnostic, les complications du diabète (rétinopathie, neuropathie...) entraînent non seulement une augmentation de la morbidité et de la mortalité, mais également une altération de l'état fonctionnel et de la qualité de la vie. Les grands syndromes gériatriques (déclin cognitif, chutes, plaies, incontinence urinaire) apparaissent précocement chez les personnes âgées diabétiques. Le risque de complications pourrait être diminué par un diagnostic précoce et un contrôle métabolique approprié. Il est également important de traiter les facteurs de risque de maladie cardiovasculaire fréquemment associés.

L'âge avancé est un facteur qui augmente la vulnérabilité aux effets des médicaments hypoglycémisants (hypoglycémies graves) et aux déséquilibres métaboliques (coma hyperglycémique fatal). L'éducation du patient (et de son entourage) ainsi que les mesures préventives ont un rôle très important. La prise en charge du patient diabétique implique une équipe pluridisciplinaire. Cette prise en charge est particulièrement difficile en raison des multiples problèmes médicaux et psychosociaux qui sont habituellement rencontrés.

B. Epidémiologie

En raison du vieillissement de la population et de l'augmentation de la prévalence du diabète avec l'âge, le diabète de la personne âgée sera un problème de santé publique majeur dans les prochaines décennies.

L'étude NHANES III (1) a montré que la prévalence totale du diabète augmente avec l'âge, passant de 2 % entre 20 et 40 ans à 19 % dans les tranches d'âge 60-74 ans et ≥ 75 ans. Dans ces derniers groupes, le diabète était méconnu dans près de la moitié des cas. La forme de diabète la plus souvent rencontrée chez les sujets âgés était le type 2, avec une prévalence semblable chez l'homme et chez la femme. Au-delà de 75 ans, une diminution de la prévalence a été observée. Cette diminution pourrait s'expliquer par une mortalité accrue chez les personnes âgées diabétiques.

(1) *Third National Health and Nutrition Examination Survey*

C. Premières manifestations cliniques

Comme le montre le tableau 1, les premières manifestations cliniques du diabète de type 2 (forme la plus fréquente) sont peu typiques chez le patient âgé. Certaines de ces manifestations sont observées au cours du vieillissement normal. Ainsi, répétons-le, chez 50% des patients âgés diabétiques, cette maladie reste méconnue, souvent pendant plusieurs années. Le diabète de type 2 peut se manifester par une perte de poids inexplicée, de la fatigue, un prurit vulvaire (ou une balanite), une incontinence urinaire. Souvent le diabète se révèle par une de ses complications : troubles visuels, neuropathie, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, insuffisance rénale. Un patient

âgé sur quatre présente une rétinopathie au moment du diagnostic. Le premier signe de la maladie est parfois un coma (acido-cétosique ou hyperosmolaire). La polyurie et la polydipsie sont plus rarement observées en raison d'une diminution de la perception de la soif et d'un relèvement du seuil rénal d'excrétion du glucose. Certains éléments peuvent également orienter vers un diabète : obésité, hyperlipidémie, hypertension artérielle, passé obstétrical (diabète gestationnel, enfant pesant plus de 4 kg à la naissance, ...), antécédents familiaux de diabète (type 1 ou type 2).

Il n'est pas rare qu'un diabète de type 1 apparaisse chez une personne âgée. Il faut y penser en présence d'un amaigrissement rapide et important surtout s'il s'accompagne de polyurie, polydipsie et cétose.

Un contrôle annuel de la glycémie est recommandé chez les personnes à risque élevé (antécédents familiaux, obésité, ...). Chez les personnes à risque faible, la glycémie à jeun devrait être mesurée tous les trois ans.

Tableau 1 Premières manifestations clinique du diabète

<p>Symptômes cliniques</p> <ul style="list-style-type: none"> - perte de poids inexplicquée, fatigue - retard de cicatrisation des plaies - infection bactérienne ou mycotique récurrente (cutanée ou urinaire) - prurit vulvaire, incontinence urinaire, balanite - polyurie, polydipsie, polyphagie (rares) - complications aiguës <ul style="list-style-type: none"> coma hyperosmolaire et/ou coma acido-cétosique - complications chroniques <ul style="list-style-type: none"> oculaires <ul style="list-style-type: none"> <i>troubles visuels (cataracte, glaucome, rétinopathie)</i> neurologiques <ul style="list-style-type: none"> <i>troubles sensitifs, faiblesse musculaire, amyotrophie</i> <i>paralysie des nerfs crâniens, troubles cognitifs</i> <i>neuropathie autonome</i> <i>troubles digestifs (diarrhée),</i> <i>cardio-vasculaires (hypotension orthostatique),</i> <i>uro-génitaux (dysfonction érectile, incontinence)</i> macrovasculaires <ul style="list-style-type: none"> <i>cardiaque : ischémie silencieuse, angor, infarctus du myocarde</i> <i>cérébrale : accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire</i> <i>périphérique : claudication, gangrène, pied diabétique</i> microvasculaire <ul style="list-style-type: none"> <i>néphropathie : insuffisance rénale, protéinurie</i> <i>rétinopathie, mononeuropathie</i> ostéo-articulaires <ul style="list-style-type: none"> <i>douleurs scapulaires (périarthrose), maladie de Dupuytren</i> autres complications <ul style="list-style-type: none"> <i>lésions cutanées (ulcérations,...)</i>
<p>Antécédents familiaux</p> <ul style="list-style-type: none"> - diabète (type 1 ou type 2)
<p>Antécédents personnels</p> <ul style="list-style-type: none"> - diabète gestationnel - enfant pesant plus de 4 kg à la naissance...
<p>Maladies métaboliques et/ ou endocriniennes</p> <ul style="list-style-type: none"> - hyperlipémie - obésité - hypertension artérielle

D. Diagnostic

Actuellement le diagnostic de diabète est basé sur la constatation de valeurs de glycémie anormalement élevées. En 1997, le Comité international d'Experts travaillant sous l'égide de l'*American Diabetes Association* a énoncé les nouveaux critères de diagnostic du diabète sucré. Le diagnostic de diabète peut être porté si les deux conditions

suivantes sont remplies :

a) observation de l'une des trois anomalies suivantes :

- symptômes de diabète et une glycémie ≥ 200 mg/dL (11.1 mmole/L). La glycémie est mesurée sur le plasma veineux, à un moment quelconque, sans tenir compte du temps écoulé depuis le dernier repas. Les symptômes classiques du diabète comprennent polyurie, polydipsie et perte de poids inexpliquée.
- glycémie à jeun ≥ 126 mg/dL (7.0 mmole/L). Le fait d'être à jeun est défini par l'absence d'apport calorique depuis au moins huit heures.
- une glycémie ≥ 200 mg/dL (11.1 mmole/L) à la deuxième heure d'une épreuve d'hyperglycémie par voie orale (deux heures après une charge de 75 g de glucose anhydre). A noter que l'épreuve d'hyperglycémie n'est pas recommandée en pratique clinique courante.(1)

b) en l'absence d'hyperglycémie franche avec décompensation métabolique aiguë, confirmation de l'une des trois anomalies. Une des anomalies doit être retrouvée lors d'un test de confirmation réalisé un autre jour.

En pratique, l'approche recommandée fait appel au dosage (répété) de la glycémie à jeun. Les avantages du dosage de la glycémie à jeun sont les suivants :

- elle est peu modifiée par le vieillissement, par le régime alimentaire, par l'activité
- la reproductibilité d'un jour à l'autre est bonne, la standardisation aisée, le coût peu élevé.

Actuellement, le dosage de l'hémoglobine glycosylée n'est pas un test diagnostique. Une élévation anormale de la concentration de l'hémoglobine glycosylée est cependant un bon argument en faveur d'une hyperglycémie chronique.

- (1) - pour être interprétable, une épreuve d'hyperglycémie doit être réalisée dans des conditions standardisées. Lorsque cette épreuve est réalisée chez une personne âgée, il est important de tenir compte d'une diminution physiologique de la tolérance au glucose au cours du vieillissement (augmentation moyenne de la glycémie à la deuxième heure de 10 mg/dL par décennie après 30 ans).

E. Diagnostic différentiel

Chez le sujet âgé, il a été suggéré de distinguer l'hyperglycémie secondaire à certaines conditions pathologiques de l'hyperglycémie associée au diabète vrai. Seul ce dernier serait associé aux complications cliniques caractéristiques : développement accéléré de la micro- et de la macroangiopathie. Cette hyperglycémie « secondaire », potentiellement réversible, est souvent associée à des conditions pathologiques survenant chez des personnes âgées : obésité, sédentarité, diététique inappropriée (avec notamment régime trop riche en graisses saturées), réduction de masse musculaire, troubles nutritionnels (cachexie), maladies chroniques (infections, stress chirurgical,...) entraînant un alitement prolongé et l'utilisation de médicaments favorisant l'hyperglycémie (corticostéroïdes, bêta-bloquants, phénytoïne,...).

F. Complications du diabète et de son traitement

Les complications du diabète sont fréquentes et souvent multiples chez les patients âgés. Elles contribuent à accélérer la dégradation de l'état fonctionnel, de la qualité de la vie et à réduire l'espérance de vie. Elles touchent les gros vaisseaux artériels (macroangiopathie), les petits vaisseaux (rétinopathie, néphropathie) et les nerfs périphériques. Ces complications sont :

- liées à la durée de la maladie
- souvent présentes lors du diagnostic
- favorisées par un mauvais contrôle métabolique (valeurs élevées d'HbA1c)
- influencées par les facteurs de risque (tabagisme,...)

En outre, l'âge avancé augmente la vulnérabilité aux effets des médicaments hypoglycémisants (risque accru d'hypoglycémies graves) et aux déséquilibres métaboliques (coma hyperglycémique fatal).

1. Hypoglycémie

Parfois plus dangereuse que le diabète lui-même, l'hypoglycémie est l'urgence la plus fréquente chez le patient âgé diabétique. Ces derniers sont très sensibles aux effets des agents hypoglycémisants. Le risque d'hypoglycémie sévère ou fatale est élevé chez le diabétique âgé. Cette susceptibilité particulière aux hypoglycémies s'explique notamment par une diminution de la perception des signes d'hypoglycémie et par une réduction de l'efficacité des mécanismes de contre-régulation (notamment une réduction de la sécrétion de glucagon).

Les signes cliniques associés à l'hypoglycémie sont moins typiques chez la personne âgée, surtout si elle présente un diabète. En particulier, les symptômes associés à l'activation du système nerveux autonome (tachycardie, sudations, tremblements,...) sont atténués ou absents. Chez le diabétique âgé, les symptômes de l'hypoglycémie sont souvent limités aux manifestations peu spécifiques de neuroglucopénie : sensation de faim, fatigue, confusion mentale, ... Parmi les conséquences fréquentes d'une hypoglycémie sévère, citons les chutes, l'accident vasculaire cérébral, l'infarctus du myocarde, le coma et la mort. La cause la plus fréquente d'une hypoglycémie est l'utilisation d'un ou de plusieurs médicaments favorisant une diminution de la glycémie (antidiabétiques oraux, insuline, inhibiteurs de l'enzyme de conversion,...). Parmi les différents facteurs qui favorisent les hypoglycémies, citons les problèmes psycho-sociaux, la polymédication, les pathologies associées (décompensation cardiaque, ...) et des troubles associés au diabète lui-même : dépression, anorexie, insuffisance rénale, (réduction de l'excrétion des médicaments hypoglycémisants, néoglucogenèse moins efficace), troubles cognitifs et visuels (erreurs dans la préparation ou dans la prise des médicaments), troubles nutritionnels. Les hypoglycémies prolongées (> 48 heures) ou récurrentes ne sont pas rares (utilisation de sulfonylurées à longue durée d'action, sepsis, tumeur,...). Elles nécessitent souvent l'hospitalisation. La prévention des accidents hypoglycémiques est impérative.

2. Hyperglycémie, coma hyperosmolaire, coma acido-cétosique

Une élévation aiguë et modérée de la glycémie peut entraîner des troubles fonctionnels : polyurie, incontinence, déshydratation, troubles visuels (chutes, erreurs dans la prise des médicaments).

Plus grave est l'hyperglycémie associée au coma acido-cétosique et/ou au coma hyperosmolaire. Les facteurs favorisant ces comas sont la déshydratation, les infections, certains médicaments (diurétiques, corticoïdes,...), le stress chirurgical. La mortalité de ces comas est fortement influencée par l'âge (3% avant l'âge de 50 ans, plus de 40% au-delà de 80 ans).

Le coma hyperglycémique hyperosmolaire survient surtout chez des patients dont l'âge est supérieur à 60 ans. Assez souvent, le diabète est méconnu. Le début est insidieux : polyurie discrète, somnolence. En quelques jours, une déshydratation profonde s'installe, l'organisme pouvant perdre plus de 25% de son contenu en eau. Le déficit hydrique sévère est favorisé par la diminution de sensation de soif et /ou par l'incapacité d'assurer un apport hydrique suffisant. Les complications habituelles sont infectieuses (pneumonie, sepsis), cardio-circulatoires (infarctus du myocarde, phlébite, embolie pulmonaire), l'hémorragie digestive et l'hypothermie. Un diagnostic précoce est donc vital.

3. Oculaires

En modifiant la pression osmotique du cristallin, les élévations aiguës de glycémie entraînent des fluctuations de la vision qui peuvent interférer avec les activités habituelles.

Les pathologies oculaires sont fréquentes chez le patient âgé diabétique. Outre la rétinopathie, les affections observées habituellement sont le glaucome, la cataracte, la dégénérescence maculaire et des troubles de la vision des couleurs. Ces derniers peuvent interférer avec l'interprétation de tests faisant appel à la lecture d'une bandelette colorée. En pratique, un examen ophtalmologique est nécessaire lors du diagnostic puis annuellement. Signalons également que l'instillation conjonctivale de timoptol (équivalente à une injection I.V.) peut atténuer la réponse à l'hypoglycémie.

4. Neurologiques

Le diabète augmente l'incidence des troubles cognitifs et dépressifs (interférence possible avec l'éducation et le suivi du traitement). Ces troubles se marquent davantage lorsque le contrôle métabolique et tensionnel est mauvais (et peuvent régresser si le contrôle métabolique est amélioré).

L'accident vasculaire cérébral est une complication grave. Le diabète en augmente le risque et en alourdit le

pronostic. Le diabète sucré est un facteur de risque de démence vasculaire.

La neuropathie peut s'exprimer par

- des troubles de la sensibilité, des douleurs et des plaies au niveau des extrémités des membres inférieurs
- l'amyotrophie diabétique (douleurs, faiblesse des muscles proximaux des membres inférieurs) et la cachexie diabétique (douleurs, dépression, perte de poids)
- une neuropathie autonome dont les manifestations habituelles sont les chutes (hypotension orthostatique), les infections urinaires (stase vésicale), les troubles digestifs (gastroparésie, constipation), l'ischémie myocardique silencieuse et surtout l'atténuation des signes d'hypoglycémie.
- une mononeuropathie (nerfs crâniens, nerf médian,...). Certaines neuropathies (nerf péronier,...) peuvent faire suite à un traumatisme mineur (compression locale,...) et témoignent de la vulnérabilité accrue des nerfs périphériques.

5. Syndrome de déficience en androgènes, dysfonctionnement érectile

Chez l'homme âgé, le diabète peut entraîner une diminution de la sécrétion de testostérone. Les principales manifestations associées à ce déficit sont la diminution de la libido et le dysfonctionnement érectile. Ce dernier est fréquent, les principaux facteurs en cause sont :

- la neuropathie (périphérique et autonome)
- la déficience en androgènes
- l'atteinte micro- et macrovasculaire
- les effets secondaires de certains médicaments.

L'approche thérapeutique implique notamment l'obtention d'un bon contrôle métabolique, le traitement des facteurs de risque (tabagisme, ...) et la recherche d'une cause médicamenteuse.

6. Podologiques

Le pied est le talon d'Achille du patient diabétique. Fréquentes et graves, les complications podologiques sont responsables d'hospitalisations prolongées et d'altérations de l'état fonctionnel. Le taux d'amputation est particulièrement élevé chez les patients âgés. Les facteurs habituellement en cause sont la neuropathie (sensitive et autonome), l'artériopathie (souvent bilatérale et distale) et des mesures de prévention insuffisantes. L'infection est une complication habituelle de la neuropathie et de l'ischémie.

7. Cardio-vasculaires

L'existence d'un diabète augmente l'incidence de l'insuffisance vasculaire périphérique, de la gangrène et de l'amputation (10 à 20 x), le risque d'hypertension artérielle (x 3), d'infarctus du myocarde (x 2,5), d'accident vasculaire cérébral (x 2), d'ischémie silencieuse, d'infarctus myocardique silencieux et de mortalité (x 4,5). Chez les patients âgés diabétiques, 50 à 75% des décès sont liés à des complications cardio-vasculaires. La principale cause de mortalité est la maladie coronarienne. Le diabète multiplie par 2 chez l'homme et par 4 chez la femme la mortalité par infarctus myocardique. Les autres facteurs favorisant la macroangiopathie sont l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, l'obésité, le tabagisme et l'insuffisance rénale.

8. Rénales

Le risque d'insuffisance rénale (et de recours à la dialyse) est élevé chez le patient âgé diabétique. Chez ce dernier, d'autres facteurs contribuent également à l'insuffisance rénale : athérosclérose, hypertension artérielle, infections, médicaments (AINS, ...) et substances utilisées pour le diagnostic (produits de contraste,...).

9. Infectieuses

Les infections (notamment urinaires) sont fréquentes. La pyélonéphrite peut être associée à une nécrose papillaire. L'otite maligne externe est une complication assez spécifique du patient diabétique âgé. Un taux de mortalité élevé (environ 50%) témoigne de la gravité de cette infection où le bacille pyocyanique est souvent en cause. Elle peut s'accompagner d'une atteinte de nerfs crâniens. L'oesophagite à *Candida albicans* peut favoriser l'anorexie. Le diabète augmente le risque de cholécystite sur lithiase et de réactivation d'une tuberculose. La vaccination anti-tétanique est impérative (risque élevé de plaies au niveau des pieds).

10. Troubles nutritionnels

La dénutrition et les carences en oligo-éléments sont fréquentes chez les patients âgés. Le diabète, surtout s'il est mal équilibré, peut accentuer ces troubles nutritionnels. Une carence en zinc est fréquemment retrouvée et peut être responsable d'agueusie. Un apport en sels de zinc peut avoir un effet favorable sur la cicatrisation des plaies.

G. Types de diabète et pathogénie

Le **diabète de type 1** (diabète insulino-dépendant) apparaît préférentiellement chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune. Il peut également survenir à un âge avancé. Il s'agit d'une affection résultant de la destruction progressive des cellules B des îlots de Langerhans du pancréas par un processus d'auto-immunité. Le diabète de type 1 survient sur un terrain de prédisposition génétique : les porteurs des phénotypes HLA- DR₃ et DR₄ ont 3 à 4 fois plus de risques d'être atteints que les individus n'exprimant pas ces phénotypes. L'hyperglycémie survient lorsque 80 à 90% de la masse des cellules ont été détruites. L'insulinopénie progressive conduit inéluctablement à la cétoacidose, voire à la mort si un traitement substitutif n'est pas entrepris. Le diabète de type 1 se rencontre chez la personne âgée dans deux circonstances :

- celle du patient où le diabète de type 1 a été diagnostiqué et traité depuis de nombreuses années; en effet, l'accroissement de la longévité de ces patients est tel que des sujets devenus diabétiques après l'âge de 25 ans sont toujours en vie 30 à 50 ans plus tard.
- celle du patient chez lequel un diabète de type 1 typique, avec signe d'auto-immunité et tendance à la cétoacidose, apparaît à un âge avancé.

Le diabète de type 1 latent est un sous-groupe comprenant des patients âgés, « cachés » parmi les diabétiques de type 2. Ces patients sont caractérisés par la présence d'auto-anticorps (notamment anti-îlots de Langerhans) et du phénotype HLA-DR₃ et DR₄.

Le **diabète de type 2** (diabète non insulino-dépendant), quant à lui, apparaît surtout après 50 ans. La prédisposition héréditaire y est majeure mais non liée au système HLA. L'insulinothérapie est parfois requise pour atteindre un équilibre métabolique satisfaisant. Habituellement absente, l'acidose peut cependant être observée dans des conditions de stress (infection, infarctus du myocarde, chirurgie,...). Dans ces conditions, le recours à l'insulinothérapie (parfois transitoirement) est souvent nécessaire. Le diabète de type 2 associe insulino-résistance et déficit de sécrétion insuliniq.

Le diabète 1 ½ : Des patients âgés maigres ne présentent pas un diabète de type 2 typique. Chez ces patients on peut notamment observer :

- une réduction marquée de la sécrétion d'insuline
- une insulino-résistance relativement faible
- lors d'une décompensation métabolique sévère, un coma hyperosmolaire et cétosique.

Pour certains auteurs, ce syndrome, intermédiaire entre le type 1 et le type 2, pourrait être appelé diabète 1 ½.

Le diabète peut être secondaire à des maladies et/ ou à l'administration de médicaments favorisant une augmentation de la glycémie : pancréatectomie, affections endocriniennes (acromégalie, syndrome de Cushing,...), corticothérapie,...

H. Utilité d'un « bon » contrôle de la glycémie et du traitement des facteurs de risque

Prévention des complications aiguës

Chez le patient âgé diabétique, un mauvais contrôle métabolique (glycémies > 200 mg/dL) est souvent associé à des troubles fonctionnels (polyurie, déshydratation), favorise les troubles nutritionnels et augmente le risque de coma hyperglycémique. Le fait de ramener la glycémie à jeun en dessous de 230 mg/dL améliore souvent le confort de vie et réduit le risque de complications aiguës.

Prévention des complications chroniques

En raison d'une espérance de vie confortable, une majorité de personnes âgées qui présentent un diabète de type 2 seront exposées aux complications chroniques du diabète. Chez ces patients âgés, un « bon » contrôle de la

glycémie peut-il prévenir ces complications chroniques ? Aucune étude clinique contrôlée n'a apporté de réponse à cette question.⁽¹⁾ Le niveau optimal de glycémie, celui qui diminuerait le risque de voir apparaître ou progresser ces complications tout en évitant les risques liés au traitement (hypoglycémie), n'est pas connu. Il est cependant établi que la prévalence des complications est accrue lorsque le diabète est mal équilibré. Nous pouvons donc espérer qu'un bon contrôle de la glycémie minimise ces complications chroniques. L'âge du patient modifie les risques liés à un contrôle assez strict de la glycémie : une hypoglycémie relativement bien tolérée chez un diabétique jeune peut avoir des conséquences catastrophiques chez un patient diabétique âgé.

L'hyperglycémie chronique peut altérer la sécrétion d'insuline et la sensibilité à l'insuline. La détection et le traitement précoces du diabète pourraient contribuer à la préservation de l'insulinosécrétion et éviter ainsi une aggravation du diabète.

Traitement des facteurs de risque

Lorsque des facteurs de risque de maladie cardio-vasculaire (hypertension artérielle, dyslipidémies, tabagisme, obésité, sédentarité) sont présents, le risque de complications microvasculaires et macrovasculaires est augmenté. La présence répétée d'une microalbuminurie (albuminurie > 30 mg par 24 heures) est prédictive d'un risque cardio-vasculaire nettement accru. Il apparaît utile de traiter ces facteurs de risque. La prescription d'un antiagrégant et/ou d'antioxydants mérite d'être envisagée. En ce qui concerne l'hypertension artérielle, un objectif raisonnable est de ramener la pression artérielle systolique en dessous de 160 mm Hg et la pression diastolique en dessous de 95 mm Hg. L'hypotension orthostatique sera recherchée en mesurant la pression artérielle en position assise et en position debout.

(1) Il n'y a guère d'études cliniques contrôlées incluant des patients âgés. L'étude DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) a montré qu'une équilibration stricte du diabète retarde l'apparition et ralentit la progression des complications microvasculaires. L'âge maximum des patients inclus dans l'étude DCCT était 39 ans. De plus, ces patients ne présentaient qu'une seule pathologie : un diabète de type 1. Plus récemment, l'étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) a montré que les diabétiques de type 2 qui présentent un bon contrôle métabolique (glycémie < 135 mg/dL) présentent moins de complications micro- et macrovasculaires. Cette étude a également montré que les diabétiques de type 2 qui bénéficient d'un bon contrôle tensionnel (valeurs en dessous de 145/85 mm Hg) présentent moins de complications micro- et macrovasculaires. Ces deux études n'ayant pas inclus des patients âgés, leurs conclusions ne peuvent être facilement extrapolées aux patients diabétiques âgés. Chez ces derniers, il est possible que le rapport bénéfice/risque associé à un contrôle strict ne serait pas aussi nettement favorable.

I. Approche thérapeutique

La prise en charge de la personne âgée diabétique nécessite une équipe pluridisciplinaire. Cette équipe comprend médecins, pharmaciens, infirmiers, assistant social, diététicien, podologue,...

Evaluation du patient

Une démarche importante est l'évaluation multidisciplinaire du patient. Cette évaluation identifie les nombreux facteurs qui compliquent la prise en charge. Elle comprend :

- une évaluation médicale : état nutritionnel, complications actuelles du diabète, risques de complications futures, polymédication, risque d'hypoglycémie, pathologies associées et leur importance relative (le diabète peut ne pas être la pathologie la plus importante). Des troubles cognitifs ou dépressifs peuvent interférer avec le traitement du diabète. Situation vaccinale.
- une évaluation fonctionnelle : capacité du patient de se prendre en charge (préparer ses repas, s'alimenter, téléphoner, ...) et de gérer sa maladie (médicaments, auto-contrôle de la glycémie,...).
- une évaluation psycho-sociale : parmi les nombreux problèmes psycho-sociaux qui compliquent la prise en charge, citons la pauvreté, l'isolement, les difficultés d'accès aux soins médicaux et les systèmes d'aide insuffisants.

Education du patient et de son entourage

Il est important d'éduquer le patient et/ ou les personnes qui le prennent en charge. Ce processus d'éducation, qui doit être poursuivi, a des effets bénéfiques sur le contrôle métabolique et la compliance thérapeutique. Les programmes d'éducation peuvent éviter certaines complications comme les amputations. Malheureusement, les patients diabétiques âgés n'ont guère accès à ces programmes d'éducation et la connaissance qu'ils ont de leur maladie est

souvent insuffisante. L'éducation de ces patients âgés demande temps et patience. L'utilisation de supports écrits (avec des lettres de taille suffisante) est recommandée (troubles de vision et de mémorisation). Les dépenses à engager dans l'éducation apparaissent justifiées, car elles permettent certaines économies à court ou à moyen terme et surtout elles améliorent la qualité de vie des patients.

Objectifs du traitement

Chez le patient âgé diabétique, la préoccupation majeure est d'éviter les hypoglycémies. Un contrôle sûr est préféré à un contrôle strict. Parmi les facteurs à considérer pour définir les valeurs de glycémie optimales, nous citerons l'espérance de vie, les souhaits du patient, l'état général, les pathologies associées, les interactions médicamenteuses possibles, la capacité du patient et de son entourage à gérer les problèmes liés au diabète.

Le traitement des facteurs de risque de maladie cardio-vasculaire doit être envisagé, en particulier l'hypertension artérielle.

Régime alimentaire

La plupart des patients âgés diabétiques ne présentent pas d'excès pondéral et un régime hypocalorique est rarement indiqué. Les intervenants seront assez souvent confrontés à l'anorexie et à la dénutrition. L'origine de l'anorexie est multifactorielle (tableau 2). La réduction (parfois inattendue) de l'apport alimentaire majore le risque d'hypoglycémie et impose parfois un réajustement rapide de la thérapeutique.

Tableau 2 Principales causes d'anorexie

Sociales	pauvreté, isolement
Médicales	diminution du métabolisme de base, du goût, de l'odorat affections neurologiques (séquelles d'AVC, syndrome parkinsonien,...)
Digestives	oesophagite, problème dentaire, gastroparésie,
Psychosociales	dépression, troubles cognitifs
Médicamenteuses	digoxine, sédatifs, antidiabétiques oraux (biguanides), ...

Un régime alimentaire strict est peu justifié. Coûteux, compliquant la prise en charge, un tel régime tend aussi à marginaliser le patient. Souvent, les instructions seront simplifiées : 3 repas, 1 ou 2 collations, apport protéique suffisant, éviter un apport excessif en sucres simples et en graisses saturées. Le régime sera personnalisé et les interventions d'un(e) diététicien(ne) sont bienvenues. Un régime très riche en fibres peut accentuer la constipation (fécalome) chez les patients peu mobiles (alités). Certains patients présentent des carences en micro-nutriments (vitamine C, D,..., calcium, zinc, magnésium,...). Un apport supplémentaire en micronutriments peut être envisagé. En particulier, les sels de zinc peuvent améliorer la guérison des plaies et le fonctionnement du système immunitaire, voire corriger une agueusie.

Exercice physique

Chez les patients diabétiques d'âge moyen, les effets bénéfiques d'une activité physique régulière sont connus : amélioration de la tolérance au glucose et de la sensibilité à l'insuline. Nous ignorons cependant si les effets bénéfiques obtenus avec des programmes d'entraînement intensifs peuvent être extrapolés aux patients diabétiques âgés. Actuellement, un programme d'exercice prudent et individualisé apparaît bénéfique. Toutefois, en raison de la fréquence de certaines pathologies (cardiopathie ischémique, artériopathie périphérique, rétinopathie, neuropathie), tout programme d'activité physique devrait être précédé d'une évaluation médicale comprenant notamment un test d'effort. Ce test évaluera la capacité fonctionnelle et recherchera l'ischémie silencieuse ainsi que les autres pathologies pouvant survenir à l'effort (arythmie, angor, hypertension artérielle, troubles neuro-végétatifs, ...).

L'activité physique doit être progressive, bien supervisée et tenir compte des capacités du patient. Outre la surveillance de la glycémie et du système cardio-vasculaire, il est indispensable de prendre des précautions pour éviter les traumatismes notamment au niveau des pieds. Les exercices en aérobic (marche, bicyclette, natation) sont souvent

recommandés. En cas de pathologie ostéo-articulaire, la préférence peut aller aux exercices aquatiques. Certains d'exercices, notamment avec blocage de la respiration, peuvent être associés à une élévation de la pression artérielle et augmentent le risque de décollement de la rétine, d'hémorragies du vitré et d'accident vasculaire cérébral. Chez les patients traités par médicaments hypoglycémiant, l'exercice physique peut favoriser un malaise hypoglycémique. De tels malaises peuvent survenir dans les heures qui suivent l'exercice. L'éducation du patient ainsi que l'ajustement du traitement permettent de prévenir de tels accidents.

Antidiabétiques oraux

Pour un certain nombre de patients, les mesures diététiques correctement prescrites et bien suivies sont insuffisantes. Les glycémies restent trop élevées et/ou les symptômes persistent : polyurie, perte de poids, fatigue, infection. L'administration de médicaments antidiabétiques doit alors être envisagée. Les personnes âgées présentent des changements physiologiques et pathologiques (fonction rénale...) qui affectent le métabolisme et l'action des médicaments hypoglycémiant. Ces changements étant variables d'un patient à l'autre, le traitement doit être individualisé. Les patients âgés étant particulièrement exposés aux accidents hypoglycémiques, ces médicaments doivent être utilisés avec précaution. Les différentes classes d'antidiabétiques oraux ainsi que leur mode d'action principal sont repris dans le tableau 3.

Tableau 3 Antidiabétiques oraux

Classe thérapeutique	Mode d'action principal
Sulfonylurées	Stimulation de la sécrétion d'insuline
Meglitinides (dérivés de l'acide carbamoylmethyl benzoïque)	Stimulation de la sécrétion d'insuline
Biguanides	Inhibition de la production hépatique de glucose Augmentation de la sensibilité à l'insuline
Inhibiteurs des alpha-glucosidases	Inhibition de la digestion et de l'absorption des glucides au niveau intestinal
Thiazolidinediones	Diminution de la résistance des tissus périphériques (tissu adipeux, muscles) à l'action de l'insuline

Sulfonylurées

L'action hypoglycémiant des sulfonylurées est principalement due à une stimulation de la sécrétion d'insuline. En raison d'une sécrétion insulinaire déficiente, environ 20% des patients diabétiques âgés répondent mal aux sulfonylurées. Ces patients sont souvent maigres, peuvent présenter de l'acidocétose et nécessitent une insulinothérapie.

Le choix de la sulfonylurée tiendra compte :

- des propriétés de la molécule : durée d'action, site de métabolisation et d'élimination
- des particularités du patient : fonctions rénale et hépatique, état nutritionnel, polymédication, compliance, alcoolisme, ...

Les sulfonylurées à longue durée d'action (≥ 24 heures) sont presque toujours contre-indiquées (risque inacceptable d'hypoglycémie sévère). La préférence sera donnée aux sulfonylurées de deuxième génération dont la durée d'action est courte (gliclazide : 6 à 12 h, gliquidone : 2 à 4 h) ou intermédiaire (gliclazide : 12 à 18 h). La compliance est parfois améliorée en réduisant le nombre de prises par jour. Le site de métabolisation et d'élimination est important puisqu'une altération de la fonction rénale et/ou de la fonction hépatique est souvent présente. En cas d'insuffisance rénale, la gliquidone serait un médicament de choix (durée d'action brève, métabolisation hépatique).

L'augmentation de la posologie sera très prudente (en principe après 2 à 3 semaines) ; le risque d'hypoglycémie restera constamment présent à l'esprit.

Chez le patient traité par sulfonylurées, il importe d'être attentif aux interactions médicamenteuses (sulfamides, diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine,...) et aux effets secondaires (anorexie, perturbations hématologiques, hépatiques,...). Le suivi attentif de l'état clinique et le contrôle des fonctions rénale

et hépatique permettront d'adapter ou d'arrêter rapidement le traitement en cas de perturbations sérieuses. Les effets secondaires et/ou une réponse insuffisante nécessitent souvent le recours à l'insulinothérapie.

Meglitinides (dérivés de l'acide carbamoylméthyl benzoïque)

Le premier représentant de cette classe est le repaglinide. Comme les sulfonylurées, il stimule la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas. Il s'en distingue cependant par son action particulièrement rapide et brève. Principalement excrété par voie biliaire, le repaglinide est bien adapté pour traiter des patient(e)s dont la fonction rénale est altérée. La qualité du contrôle métabolique obtenu avec le repaglinide est semblable à celle qui peut être obtenue avec les sulfonylurées, avec un risque d'hypoglycémie qui pourrait être moindre. Agissant comme régulateur prandial de la glycémie, le repaglinide s'administre avant chaque repas principal (dose initiale : 0.5 mg). La réponse insulinique obtenue est assez proche d'une réponse physiologique. Le médicament est administré au rythme des repas. Si le patient supprime un repas, le médicament sera supprimé. Cette flexibilité est potentiellement intéressante chez les patients âgés ; elle pourrait notamment contribuer à réduire le risque d'hypoglycémie. Les premières études montrent une bonne tolérance chez les seniors.

Biguanides (metformine)

Le mécanisme d'action de la metformine reste encore imparfaitement connu; il est généralement admis que ce médicament augmente la sensibilité à l'insuline. Sa durée d'action (8 à 12 heures) est brève. Elle est excrétée inchangée par les reins. Utilisée seule, chez un(e) patient(e) en bon état de nutrition, la metformine présente l'avantage de ne pas induire d'hypoglycémie. L'acidose lactique est rare si les contre-indications (*tableau 4*) sont respectées. Les effets secondaires (anorexie, nausées, diarrhée, malabsorption,...), parfois transitoires, peuvent être atténués avec une réduction de la dose et la prise du médicament avec le repas. Malheureusement, ces effets indésirables peuvent aggraver l'anorexie et la dénutrition.

Des études incluant des patients âgés ont montré que la metformine est un médicament efficace et sûr. La metformine peut aider à corriger l'excès pondéral et une dyslipidémie éventuelle. En monothérapie, les accidents hypoglycémiques sont très rares. Dans la majorité des cas toutefois, la metformine n'est pas recommandée chez le patient âgé. Son indication de choix, l'excès pondéral, a souvent disparu. Les contre-indications potentielles (*tableau 4*) sont souvent présentes.

L'utilisation de la metformine chez le patient âgé diabétique impose des précautions : surveillance de plusieurs paramètres (poids, lactacidémie, hématologie, vitamine B12, acide folique,...), des fonctions rénale et hépatique. L'intérêt de maintenir la metformine doit être réévalué régulièrement. Le traitement sera arrêté avant une intervention chirurgicale, avant l'administration de produits de contraste radiologique, en cas d'atteinte hépatique et/ou rénale, d'acido-cétose, d'insuffisance cardiaque ou respiratoire, d'artériopathie périphérique,...

Tableau 4 Principales contre-indications à l'utilisation de la métformine

-	Insuffisance rénale ou risque d'insuffisance rénale (déshydratation, injection de produit de contraste et/ou de médicaments néphrotoxiques,...)
-	Insuffisance hépatique
-	Maladies cardiaques, pulmonaires, vasculaires (artériopathie), risque d'acidose lactique
-	Acidocétose
-	Alcoolisme
-	Maladies aiguës (infections...).
-	Période chirurgicale

Inhibiteurs des alpha-glucosidases

Les inhibiteurs des alpha-glucosidases (acarbose, miglitol, voglibose) agissent dans l'intestin. En inhibant les alpha-glucosidases, ces médicaments retardent le clivage des oligosaccharides en monosaccharides. Il en résulte une réduction de l'hyperglycémie post-prandiale. Cet effet retardateur sur la digestion des glucides entraîne souvent des troubles digestifs (flatulences, diarrhées) qui limitent l'utilisation de cette classe d'antidiabétiques chez les personnes âgées.

Thiazolidinediones

En diminuant la résistance à l'action de l'insuline, les thiazolidinediones favorisent une baisse de la glycémie chez les patients diabétiques de type 2. Le site d'action principal est périphérique : muscles et tissu adipeux. La troglitazone (retirée des marchés en raison de sa toxicité hépatique), la rosiglitazone et la pioglitazone appartiennent à cette classe thérapeutique. En association avec une sulfonylurée ou avec la metformine, l'effet sur la glycémie est synergique.

Actuellement, en Europe, les thiazolidinediones ne sont autorisées que dans le diabète de type 2 et en association avec un autre antidiabétique oral (sulfonylurée ou metformine). Un des objectifs de ce traitement combiné est de retarder le recours à l'insulinothérapie.

Les effets secondaires principaux sont l'anémie, la prise de poids, l'augmentation du LDL-cholestérol, la rétention liquidienne, la décompensation cardiaque et la toxicité hépatique. La polypose colique et/ou la décompensation cardiaque (classes III ou IV de la NYHA) sont des contre-indications. Avec certaines thiazolidinediones, il existe des interactions médicamenteuses potentiellement dangereuses.

Insuline

Lorsqu'il y a indication, le recours à l'insuline ne devrait pas être redouté. Une insulinothérapie bien conduite a des effets globalement positifs sur la qualité de vie des patients âgés diabétiques. Un traitement par insuline est nécessaire dans les situations suivantes :

a)

patient atteint de diabète de type 1 traité depuis plusieurs années par insuline. La caractéristique du diabète de type 1 établi est l'insulino-dépendance totale : en cas d'arrêt de l'insulinothérapie, le patient évolue en peu de temps vers la céto-acidose et le coma.

Le traitement par insuline doit donc être poursuivi chez ces patients. Les risques (liés à l'hypoglycémie) associés à un contrôle métabolique strict augmentent avec l'âge. L'objectif thérapeutique doit donc être redéfini avec le patient. Il est impératif d'éviter les accidents hypoglycémiques dont les conséquences sont redoutables. La sénescence peut conduire à une nette réduction du besoin insulinique dont les facteurs en cause seront, entre autres, la perte de poids et l'augmentation de l'effet de l'insuline (diminution de la clairance et de la métabolisation de l'insuline au niveau des reins).

b)

patient chez lequel un diabète de type 1 vient d'être reconnu. Le patient (ainsi que son entourage) bénéficiera d'un programme d'éducation. L'insulinothérapie sera initiée prudemment (de préférence en milieu hospitalier). Le recours à deux injections d'insuline à durée d'action intermédiaire est souvent utilisé. Comme dans la situation précédente, les objectifs du traitement seront fixés de commun accord avec le patient.

c)

patient atteint de diabète de type 2 très mal contrôlé par le régime et les antidiabétiques oraux. En relation avec la progression du diabète, certains patients atteints de diabète de type 2 échappent à la thérapeutique. Une hyperglycémie marquée peut également intervenir (dépression de l'insulino-sécrétion). Les signes cliniques en sont un amaigrissement, une polyuro-polydipsie et très souvent, une asthénie majeure. En dépit du traitement oral, les glycémies dépassent 250, voire 300 mg/dL. Toutefois, les critères stricts de l'insulino-dépendance ne sont pas atteints : la cétonurie est absente, les dosages d'insuline et de C-peptide indiquent la persistance d'une faible sécrétion insulinique résiduelle. Chez ces patients, l'efficacité de l'insulinothérapie se marque par la régression de l'asthénie, de la polyurie et la correction du déficit pondéral. L'insulinothérapie comporte souvent deux injections d'une insuline à action intermédiaire par période de 24 H. Plus rarement, une injection d'insuline retard (au coucher) est associée à la prise d'un antidiabétique oral avant les repas. La prescription de la dose d'insuline du soir doit tenir compte d'un risque potentiel d'hypoglycémie nocturne. Dans cette situation, l'insulinothérapie n'est pas toujours définitive.

d)

patient atteint d'un diabète de type 2 dont l'équilibre métabolique est altéré (ou menace de s'altérer)

suite à la survenue d'une affection intercurrente (infection, accident vasculaire,...), une thérapeutique (corticothérapie), une intervention chirurgicale , ... Ici, l'insulinothérapie sera ajustée fréquemment en tenant compte des résultats des contrôles et de l'évolution clinique.

Le recours à l'insulinothérapie implique :

- l'adaptation des doses d'insuline (aux glycémies, à l'apport alimentaire, à l'état de santé,...)
- la préparation et l'injection correctes de l'insuline
- la détection précoce, le traitement immédiat et surtout la prévention des hypoglycémies.

La capacité du patient à gérer ces tâches complexes doit être réévaluée régulièrement. Des erreurs lors du prélèvement d'insuline (de l'ordre de 10 à 20 %) ont été observées chez des patients âgés (surtout chez ceux qui présentent des troubles visuels). L'utilisation d'un matériel adapté (insuline pré-mélangée, stylo-injecteur,...) peut aider certains patients. Chez d'autres, les injections seront préparées et réalisées par l'entourage ou par un(e) infirmier(e).

Nécessitant des contacts plus fréquents avec le personnel soignant, l'insulinothérapie crée ou renforce le support social et participe ainsi au maintien du patient à son domicile.

J. Evaluation du contrôle de la glycémie

La détermination de la glucosurie n'est pas recommandée pour évaluer le contrôle de la glycémie, car le seuil rénal de réabsorption du glucose s'élève avec l'âge. Lorsque la glucosurie se positive, la glycémie est souvent fort élevée. Plus intéressant est l'auto-contrôle de la glycémie. Nécessitant l'utilisation correcte d'un appareil de lecture, cette technique permet au patient d'ajuster la thérapeutique (éventuellement après contact avec son médecin). Si l'auto-contrôle ne peut être réalisé, des mesures classiques de glycémie doivent être effectuées régulièrement. L'équilibration du diabète pendant les semaines précédentes s'apprécie par le dosage de l'hémoglobine glycosylée et/ou de la fructosamine.

K. Prévention

La prévention primaire du diabète de type 2 est dirigée vers des personnes à haut risque (antécédents familiaux de diabète, hypertension artérielle, obésité,...) et comprend aussi l'éducation du grand public. Elle est basée sur la diminution de la résistance à l'insuline et le maintien de la fonction des cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas. Parmi les principales mesures proposées, citons la correction de l'obésité, la promotion de l'activité physique, l'adaptation de l'alimentation et la non utilisation de certains médicaments potentiellement diabéto-gènes (corticostéroïdes, bêta-bloquants, ...).

La prévention secondaire du diabète de type 2 se propose d'identifier les personnes diabétiques asymptomatiques et les personnes qui présentent un risque élevé de diabète (antécédents familiaux, obésité, hypertension artérielle, macroangiopathie, hyperlipidémie).

Le dépistage est justifié par la possibilité d'intervention rapide et efficace, permettant de diminuer la probabilité de complications. Actuellement, la mesure de la glycémie à jeun est le meilleur test. Tout test positif doit être suivi de tests de confirmation et d'un suivi approprié.

La prévention tertiaire comprend les mesures qui visent à prévenir ou retarder l'apparition de complications aiguës (hypoglycémies, comas hyperglycémiques, infections, mononeuropathie) ou chroniques (rétinopathie, néphropathie, pied diabétique,...). Les principales stratégies de prévention tertiaire sont reprises dans le tableau 5. La prévention tertiaire est efficace. Elle réduit le risque de complications aiguës potentiellement mortelles (hypoglycémies, comas,...). En évitant des complications graves, comme la cécité et l'amputation, les programmes de prévention permettent de diminuer les souffrances humaines et offrent de bonnes perspectives d'économie au niveau des coûts de soins de santé.

Tableau 5 Stratégie de prévention tertiaire du diabète

Education du patient et de son entourage Formation des soignants Contrôle métabolique adapté Traitement approprié Dépistage des complications à leur début permettant une intervention et un traitement précoces
--

- *La prise en charge du patient diabétique nécessite une équipe pluridisciplinaire*
- *L'éducation du patient (et de son entourage) ainsi que les mesures préventives ont un rôle très important*
- *Il faut dépister et traiter les complications du diabète, ainsi que les facteurs de risque de maladie cardio-vasculaire*
- *Le traitement doit être individualisé, les ajustements thérapeutiques doivent parfois être effectués rapidement*
- *Le risque d'hypoglycémie grave est élevé, le coma hyperglycémique est souvent fatal*

Fonction rénale et troubles ioniques

G. Decaux

A. Introduction

Nous savons que diverses fonctions physiologiques réalisées par les reins régressent avec l'âge (Tableau I). On estime qu'en moyenne à partir de 30 ans on perd 10% de sa filtration glomérulaire tous les 10 ans (ou environ 1 ml/min/an). Il faut noter que certains sujets perdront 2 ml/min/an et d'autres (environ 30%) ne dégraderont pas leur filtration glomérulaire et ce pour des raisons non encore identifiées. La créatinine sérique reste normale en vieillissant et ce, malgré la baisse de la filtration glomérulaire. Ceci résulte de la diminution de production de créatinine suite à la régression des masses musculaires. Une formule fréquemment utilisée pour estimer la filtration glomérulaire en tenant compte de l'âge et du poids est la formule de Cockcroft & Gault :

$$\text{Clairance de créatinine} = \frac{(140 - \text{âge}) \times (\text{poids en kg})}{72 \times \text{créatinine en mg/dl}}$$

Le résultat de cette formule doit être multiplié par 0.85 chez les femmes.

Cette notion est importante dans l'adaptation des doses de médicaments chez les personnes âgées. Par ailleurs, une personne âgée soumise à un régime sans sel mettra 2 à 3 fois plus de temps qu'un sujet jeune pour adapter sa natriurie aux apports. On comprend la plus grande "fragilité" du volume circulant des personnes âgées lors de pertes extrarénale de soluté (gastro-entérite, etc.), le rein aggravant le tableau par sa lenteur à s'adapter. De même, lors d'une charge sodée, le rein excrète plus lentement cette charge avec le risque de surcharge du volume extracellulaire, et donc d'œdème pulmonaire (car la fonction cardiaque régresse également). Le rein perd également de ses capacités à excréter une charge potassique et ce, par divers mécanismes : diminution de la masse de cellules principales du tube distal, résistance tubulaire à l'aldostérone. Toutefois, la plupart des hyperkaliémies sont iatrogènes et liées à la prise de certains médicaments (tableau V). Le sujet âgé présente également une diminution de son pouvoir de concentration des urines, anomalie qui contribue à la nycturie. Cette perte du pouvoir de concentration des urines n'est pas due à un manque d'ADH : en fait pour une osmolalité donnée, les taux d'ADH sont plus élevés chez la personne âgée. A 80 ans, l'osmolalité urinaire maximum est de l'ordre de 400 à 500 mOsm/kg H₂O pour des chiffres de 1100 à 1200 mOsm/kg H₂O chez des individus jeunes. De plus les personnes âgées ont une perturbation du centre de la soif, elles ne se mettent à boire que plus tardivement que les individus jeunes pour une même hypertonicité. Pour diverses raisons, l'hyponatrémie est également très fréquente dans la population gériatrique.

L'ionogramme est un examen simple qui permet la détection de nombreuses maladies. Chez les personnes âgées, sa détermination est particulièrement utile, entre autres parce que celles-ci sont souvent polymédiquées, ce qui peut induire des perturbations iatrogènes de l'ionogramme. Nous ferons un rappel de chaque perturbation ionique en insistant sur les aspects pratiques.

Comme nous le verrons, des anomalies ioniques sont souvent intriquées (une alcalose métabolique est généralement associée à une hypokaliémie, etc.).

Nous détaillerons dans un premier temps les anomalies de la natrémie, du diagnostic différentiel au traitement, les anomalies de la kaliémie et brièvement les anomalies de l'équilibre acide/base.

Les hyponatremies

Les hyponatrémies sont très fréquentes; elles sont retrouvées chez près de 2% des patients hospitalisés de tout âge et chez près de 10% des patients suivis en consultation gériatrique.

Symptômes

Les manifestations cliniques de l'hyponatrémie sont avant tout de nature neurologique. Elles dépendent d'abord de la vitesse avec laquelle l'hyponatrémie s'installe. Une hyponatrémie qui s'installe rapidement ($> 0,5$ mEq/l/h) peut s'accompagner de manifestations neurologiques gravissimes, et ce pour des natrémies parfois peu basses (± 128 mEq/l). La chute de la tonicité sanguine entraîne un appel d' H_2O vers le compartiment intracellulaire. Comme le cerveau est emprisonné dans une boîte osseuse, il apparaîtra rapidement une hypertension intracrânienne. La cellule cérébrale se défend contre cette pénétration d' H_2O intracellulaire en libérant des substances osmotiquement actives. L'ion le plus important en intracellulaire est le potassium. Au niveau du cerveau, on a clairement montré qu'après 2-3 heures d'hyponatrémie, il existe déjà une libération importante de potassium. Les cellules libèrent également des molécules plus complexes appelées osmolytes organiques (créatine, taurine, glutamine, myoinositol, etc.). Après 24 à 48 heures, la cellule cérébrale a retrouvé son volume de départ et il existe un léger œdème cérébral (augmentation de 3 à 6 % de l'eau cérébrale).

On comprend dès lors que si ces mécanismes adaptatifs n'ont pas le temps d'entrer en jeu, le patient peut décéder d'engagement cérébral. La personne âgée est relativement protégée de ces complications en raison de l'atrophie corticale permettant une plus grande expansion du volume cérébral. Cette situation clinique est exceptionnelle en dehors de l'hôpital. Elle est classiquement observée dans le post opératoire (perfusion trop abondante associée à un état d'anti diurèse). La situation est parfois aussi décrite dans la potomanie ou la polydipsie primaire (notamment chez les schizophréniques chroniques). Les manifestations neurologiques sont souvent "explosives"; le patient se plaint de nausées, de céphalées; puis apparaissent brutalement des crises d'épilepsie suivies d'un arrêt respiratoire. Ces situations cliniques, heureusement exceptionnelles, impliquent un traitement agressif si on ne veut pas que le patient reste dans un état végétatif (NaCl hypertonique).

Lorsqu'une hyponatrémie s'installe plus lentement, les manifestations neurologiques sont plus insidieuses : confusion, désorientation, somnolence pouvant aller jusqu'à un coma profond. Cette situation clinique est fréquemment rencontrée aussi bien en milieu hospitalier qu'en dehors de l'hôpital.

Parler de perturbations de la concentration sérique du sodium revient en fait à parler de perturbations du contenu en H_2O de l'organisme.

Le Tableau 2 propose une approche diagnostique d'une hyponatrémie.

Classiquement, on conseille de coupler à la mesure de la natrémie, la mesure de l'osmolalité sérique.

Normalement on estime que l'osmolalité sanguine est =

$$2 \times \text{natrémie (mEq/l)} + \frac{\text{glycémie (mg/dl)}}{18} + \frac{\text{ureum (mg/dl)}}{6}$$

On peut observer une pseudo-hyponatrémie lorsqu'il existe dans le sérum des quantités importantes de protéines ou de lipides (triglycérides). Ces macro-molécules occupent un volume suffisant que pour fausser la concentration du sodium si du moins celle-ci est exprimée pour un volume de la solution. Cette erreur est classique avec les mesures du sodium à la flamme. Dans ce type de "pseudohyponatrémie", la tonicité reste normale. Avec les nouveaux appareils qui mesurent la concentration du sodium dans la phase aqueuse, ce type de problème existe moins.

Une autre cause d'hyponatrémie est observée lorsqu'il existe dans le liquide extra-cellulaire des molécules qui ne pénètrent pas dans les cellules. Ceci est typiquement décrit lors d'une hyperglycémie où on estime que pour chaque 100 mg de sucre dépassant la glycémie normale, la natrémie va baisser de 2 mEq/l.

Dans ce type d'hyponatrémie, il existe habituellement une hypertonie. Elle peut se voir aussi avec d'autres molécules (tableau 2).

L'hyponatrémie la plus fréquente est associée à une hypotonie.

Classiquement, le diagnostic différentiel est à la fois basé sur l'anamnèse, l'appréciation du volume circulant, et

éventuellement on peut s'aider de la natriurie et de l'uricémie. La présence d'une hyponatrémie implique toujours l'existence d'une perturbation de la volémie effective.

a.

Lorsqu'une hyponatrémie est considérée comme de déplétion pure, on observe des signes de déshydratation (signe du mouchoir, jugulaire "platte", langue sèche, hypotension orthostatique, etc.). L'existence de l'hyponatrémie implique que l'organisme a perdu plus de sel que d' H_2O . Souvent, le patient s'est contenté de prendre des liquides pauvres en électrolytes. Le rein retenant l' H_2O , cela conduira à une hyponatrémie. Classiquement dans ce contexte, on observe des natriuries fort basses (< 30 mEq/l). Il faut toutefois insister qu'il n'est pas toujours facile de diagnostiquer une hyponatrémie de déplétion. La plupart du temps, les signes cliniques de déplétion volémique ne sont pas évidents. La cause la plus fréquente est probablement la prise de diurétiques. Si la mesure du sodium urinaire est réalisée pendant la prise du diurétique, on observera généralement des natriuries hautes (> 30 mEq/l). Ces hyponatrémies se développent fréquemment lorsque les apports sodés sont modifiés. Par exemple, le patient continue à prendre son diurétique pour une hypertension, alors qu'il s'est arrêté de s'alimenter (pour une indigestion, un état grippal, etc.). Ce type d'hyponatrémie est généralement associé à des stigmates sanguins d'hypoperfusion rénale (urémie pré rénale et hyperuricémie). Le traitement consiste à arrêter le facteur induisant la perte d'électrolyte, et à augmenter les apports. Si l'hyponatrémie est importante, le traitement se passera généralement en milieu hospitalier sous forme de perfusion de physiologique. L'amélioration du volume circulant et de la perfusion rénale permettra une excrétion d' H_2O libre; en effet, l'expansion volémique va freiner la sécrétion d'ADH qui était stimulée par la contraction du volume circulant.

b.

Une autre cause fréquente d'hyponatrémie est l'hyponatrémie associée à une expansion du volume extracellulaire de telle manière qu'apparaissent des oedèmes. Dans cette hyponatrémie, la rétention d'eau a été plus importante que celle de sel, ce qui a conduit à l'hyponatrémie. Elle est classiquement observée dans l'insuffisance cardiaque et hépatique sévères. Elle est également observée dans le syndrome néphrotique lorsque le volume circulant est fortement compromis. Dans ces situations cliniques, la prise de diurétiques aggrave fréquemment le problème. Si l'hyponatrémie se développe sous thiazidiques, il faut remplacer ceux-ci par des diurétiques de l'anse ascendante. Cette complication est nettement moins fréquente avec ce type de diurétique. L'autre aspect important du traitement est la restriction hydrique. Dans l'insuffisance cardiaque, on a montré que la prescription combinée d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion et de diurétiques de l'anse ascendante permettait de corriger progressivement ces hyponatrémies (en une dizaine de jours généralement).

D'autres aspects thérapeutiques sont possibles mais sortent du cadre de cet exposé.

c.

Le troisième grand groupe d'hyponatrémies sont les hyponatrémies qualifiées d'"euvoémiques". En fait, ces patients ne présentent pas d'oedème et n'ont pas de signe clinique de déplétion volémique. L'exemple type de cette hyponatrémie est celle associée au syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH). Ce type d'hyponatrémie est en fait une des plus fréquemment rencontrées. Elle peut se voir en association avec des cancers (particulièrement le cancer à petites cellules) ; on observe également avec diverses affections neurologiques ou pulmonaires.

Une quatrième cause très fréquente est la prise de certains médicaments (tableau 3).

Dans cette affection il y a une sécrétion primaire d'ADH qui entraîne une rétention de quelques litres d'eau par le rein. Cette rétention d'eau va entraîner une prise de poids de l'ordre de 2 à 4 kg maximum. Le volume artériel « effectif » est légèrement augmenté. Ceci est responsable de la natriurie paradoxale observée dans le syndrome. Malgré la rétention de ces liquides, ces patients ne sont pas hypertendus. Très typiquement, ils présentent des clairances d'urée et surtout d'acide urique augmentées. Ceci fait que cette hyponatrémie est typiquement associée à une urée relativement basse et surtout une hypouricémie (fréquemment inférieure à 4 mg/dl) (tableau 2). Les thiazidiques peuvent parfois induire un tableau ressemblant en tout point à un SIADH.

Le traitement de cette hyponatrémie consiste généralement à essayer de supprimer la cause de l'anti diurèse. Ceci n'est malheureusement pas toujours possible. Dans ce cas, la majorité des patients sont contrôlés par une restriction hydrique. Pour les patients qui ne peuvent être contrôlés par une simple restriction hydrique, diverses modalités thérapeutiques sont possibles (prise d'urée per os, prise de sel combiné à du furosémide, et probablement dans un

avenir proche des anti-V₂ récepteurs résorbés par l'intestin).

Un aspect récent de la littérature médicale concernant le traitement des hyponatrémies est l'observation qu'un traitement trop agressif peut conduire à une complication neurologique gravissime appelée la « myélinolyse centropontine ». Les lésions de démyélinisation peuvent également être extrapontines. Lorsqu'une hyponatrémie chronique est traitée, on conseille actuellement de ne pas dépasser 10 mEq/l/24h surtout lorsque l'hyponatrémie est associée à une hypokaliémie (ce qui est fréquent lors de la prise de diurétique).

Les hypernatrémies

Le diagnostic différentiel des hypernatrémies est habituellement aisé. La perte d'eau a été relativement plus importante que la perte sodée. La plupart des patients (dans un contexte de démence, ou autre) n'ont pas eu accès à la boisson et ont présenté une déperdition insensible importante (fièvre, etc.). Ce type d'hypernatrémie est habituellement associé à des signes de déshydratation francs, à une oligurie et à des signes biologiques d'hypoperfusion rénale (urémie prérénale, hyperuricémie).

Une hypernatrémie peut aussi être la résultante d'une clearance rénale d'eau libre excessive. Soit que l'individu ne secrète plus d'ADH (diabète insipide idiopathique, destruction de l'hypophyse postérieure par une tumeur, etc.), soit que l'ADH n'agit plus sur le tube collecteur conduisant au diabète insipide néphrogénique (p. ex. : le lithium). Une diurèse osmotique (hyperglycémie) peut aussi induire une polyurie résistante à l'ADH.

Les signes cliniques d'une hypernatrémie seront également avant tout de type neurologique (confusion, désorientation, coma). La présence d'une hypernatrémie associée à des signes neurologiques implique habituellement une hospitalisation. La réhydratation devra se faire lentement si l'on veut éviter un oedème cérébral (normalisation en quelques jours).

B. Désordre associé à la perturbation de la kaliémie

Hypokaliémie

On estime généralement qu'une diminution de 1 mEq/l de la kaliémie est associée à un déficit du pool potassique de l'ordre de 350 mEq.

Les manifestations cliniques d'une hypokaliémie sont généralement une faiblesse musculaire, une fatigue, des crampes ; lorsque la déplétion est plus sévère, on note une constipation voire un iléus. On peut observer une paralysie flasque avec hyporéflexie et parfois une rhabdomyolyse lorsque l'hypokaliémie est sévère (inférieure à 2,5 mEq/l). L'électrocardiogramme montre une diminution d'amplitude et un élargissement de l'onde T. Apparaissent également une grande onde U et une dépression du segment ST. Lors de déficits plus sévères, on peut noter un bloc auriculoventriculaire et un arrêt cardiaque peut survenir.

La présence d'une hypokaliémie augmente la toxicité cardiaque des digitaliques. Le tableau IV présente les différentes grandes causes d'hypokaliémie.

La cause la plus fréquente est la prescription de diurétique.

On considère généralement qu'une hypokaliémie est d'origine rénale lorsque la perte urinaire est supérieure à 30 mEq/24 h. Si l'hypokaliémie est associée à une hypertension, on s'orientera vers les hyperminéralocorticismes (tableau 4). Si par contre, la tension est normale, on s'orientera vers les tubulopathies. S'il existe un bicarbonate sanguin bas, on pensera au groupe des acidoses tubulaires ; si, par contre, le bicarbonate est élevé, on s'orientera vers le syndrome de Bartter (et syndromes apparentés).

La recharge en potassium se fera per os lorsque la déplétion n'est pas trop sévère, et en intraveineux si celle-ci est importante. On conseillera des aliments riches en potassium (abricot, banane, orange, épinard, tomate, etc.).

Hyperkaliémie

Une hyperkaliémie élevée interfère avec le fonctionnement normal de la transmission neuromusculaire et produit une faiblesse musculaire, une distension abdominale, et parfois de la diarrhée peut s'observer.

L'électrocardiogramme n'est pas une méthode sensible pour détecter l'hyperkaliémie puisque près de la moitié des patients ayant un potassium sérique au-dessus de

6,5 mEq/l auront un électrocardiogramme normal. On considère qu'une kaliémie au-dessus de 6 mEq/l est une urgence médicale. Les anomalies électrocardiographiques consistent en l'apparition d'une onde T pointue de

grande amplitude, de blocs auriculoventriculaires et d'un élargissement du complexe QRS. Une fibrillation ventriculaire est un phénomène terminal.

Les hyperkaliémies sont souvent factices et résultent d'une erreur de laboratoire par un acheminement trop tardif du tube de prélèvement. Les hémolyses in vitro élèvent la kaliémie (libération du potassium intracellulaire). On peut également observer des hyperkaliémies factices lors de thrombocytoses importantes ou d'hyperleucocytoses majeures.

Le tableau 5 reprend toutes les causes classiques d'hyperkaliémie.

Les acidoses métaboliques sont une cause classique d'hyperkaliémie. La pénétration d'ions H⁺ dans la cellule s'accompagne d'une sortie de potassium. Une autre cause classique est l'existence d'une insuffisance rénale, que celle-ci soit aiguë ou chronique. Il faut toutefois observer que dans l'insuffisance rénale chronique, les hyperkaliémies n'apparaissent qu'à un stade avancé.

Les perturbations de l'axe rénine/aldostérone sont également des causes classiques d'hyperkaliémie. De nombreux médicaments peuvent perturber l'élimination rénale de potassium (anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), inhibiteur de l'enzyme de conversion, triamtérène, spironolactone, amiloride, pentamidine, triméthoprime, etc.). Il faut rappeler que la prescription de triméthoprime à haute dose (20 mg/kg/j) dans le traitement de la pneumopathie à pneumocystis est une cause classique d'hyperkaliémie; le triméthoprime a une structure similaire à celles de l'amiloride ou du triamtérène.

Les diabétiques ont souvent un syndrome d'hyporénine hypoaldostérone latent qui se décompense à l'occasion de la prescription de bêta-bloquant et/ou de la prise d'AINS et/ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion. On considère qu'une kaliémie au-dessus de 6 mEq/l est une urgence vitale, même s'il n'existe pas d'anomalie à l'électrocardiogramme. S'il existe des anomalies de conduction, l'administration intraveineuse de calcium peut agir en quelques minutes et antagoniser cette toxicité cardiaque. L'action ne durera pas plus d'une heure. On peut administrer 1 à 2 ampoules de gluconate de calcium en intraveineux lent (1/4 heure). L'administration de bicarbonate de sodium (44 à 88 mEq) par l'induction d'une alcalose sanguine entraînera une pénétration intracellulaire de potassium. Le début de l'action ne se fera pas avant 15 minutes et ne durera pas plus de 1 ou 2 heures. Cette mesure peut être combinée à une perfusion de glucose et d'insuline (par exemple 25 g de glucose en intraveineux lent couplés à 5 à 10 unités d'insuline rapide) ou l'administration en continu d'une perfusion de glucose 10% avec 10 unités d'insuline à faire passer en quelques heures. La baisse de la kaliémie n'apparaîtra pas avant 15 à 60 minutes. La durée d'action est de l'ordre de 4 à 6 heures. L'insuline stimule la synthèse de glycogène hépatique et entraîne de ce fait un dépôt de potassium au niveau du foie (entre autres parmi les mécanismes). En cas d'insuffisance rénale, on peut également utiliser des β_2 mimétiques (salbutamol en nébulisation). Une autre mesure efficace pour faire chuter la kaliémie est la dialyse.

Dans les mesures agissant plus lentement (quelques heures), on utilise classiquement des polystyrènes sodiques (kayexalate) soit sous forme orale (15 à 30 g en dose répétée quotidienne) ou éventuellement sous forme de lavement en milieu hospitalier (50 g dissout dans une solution de sorbitol à 20 %; plutôt à éviter).

On considère généralement que 1 g de kayexalate fixe 0,5 à 1 mEq de potassium.

C. Perturbation de l'équilibre acide base

La plupart des appareils mesurant actuellement les électrolytes sanguins donnent également une mesure du CO₂ total.

1. CO₂ total bas

Un bicarbonate sérique bas, reflète soit une alcalose respiratoire chronique, soit une acidose métabolique. Seule la gazométrie permet un diagnostic de certitude.

Le trou anionique est défini comme la différence entre les charges positives et les charges négatives. Chaque appareil a ses normes. La somme (sodium + potassium)

– la somme (chlore + bicarbonate), est généralement autour de 16 mEq/l. Avec les nouveaux appareils, il n'est pas rare que cette différence soit de l'ordre de 10 ou 12 mEq/l. Les charges négatives non mesurées sont avant tout représentées par les charges négatives des protéines et par la présence dans le sang d'acide organique non dosé. Dans le sérum normal, on estime que les acides organiques représentent normalement 5 à 6 mEq/l (lactate, pyruvate, citrate, urate, etc.). Si on observe chez un patient un trou augmenté, il faut avant tout penser à une acidocétose diabétique (par accumulations des corps cétoniques).

Le tableau 6 reprend les autres causes d'acidoses métaboliques à trou anionique augmenté. Si par contre le trou anionique est normal, il faut avant tout penser à des pertes digestives de bicarbonate et au chapitre des acidoses tubulaires (différentes formes) (tableau 6).

2. CO₂ total augmenté

Il faut évoquer une rétention de bicarbonate dans le cadre d'une insuffisance respiratoire chronique ou la présence d'une alcalose métabolique. On peut bien sûr observer des perturbations mixtes. Seule la gazométrie permet de faire la part des choses, bien que l'anamnèse et la clinique permettent généralement d'orienter le diagnostic. Classiquement, les alcaloses métaboliques sont soit associées à un volume circulant contracté et lié à une déplétion chlorée d'origine soit extrarénale (vomissement, etc., et dans ce cas on observe une absence de chlore dans les urines), soit rénale (diurétique, Bartter, etc. ... tableau 7).

Si par contre l'alcalose métabolique est associée à une hypertension, on s'orientera vers les hyperminéralocorticismes (présence de chlore dans les urines).

Toutes ces situations sont classiquement associées à une hypokaliémie.

Il faut également rappeler que la prise d'acide glycyrrhizique est une cause d'hypokaliémie (contenu notamment dans les pastis sans alcool, etc. ...).

Il n'entre pas dans ce chapitre de développer les modalités thérapeutiques des acidoses. La découverte de la cause (qu'il s'agisse d'une alcalose ou d'une acidose) permet généralement la correction de l'équilibre acide-base (p.ex. exérèse d'une tumeur surrénalienne dans le cas d'un syndrome de Conn ou la prescription d'un antagoniste de l'aldostérone). Si la cause de l'alcalose métabolique est une perte extrarénale de chlore, celle-ci se corrigera facilement par des perfusions contenant du chlore (ou éventuellement par une recharge orale).

Tableau 1 Modifications des capacités d'homéostasie de l'eau et des électrolytes liées à l'âge

- Diminution de la filtration glomérulaire
- Diminution des fonctions tubulaires
- . Diminution des capacités rénales d'excrétion d'une charge potassique
- . Diminution des capacités rénales de garder le sodium ou d'excréter une charge sodée
- . Diminution des capacités d'excréter une charge acide
- . Diminution du pouvoir de concentration des urines
- Diminution de la perception de la soif
- Diminution de la capacité de stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone

Tableau 2 Approche diagnostique d'une hyponatrémie

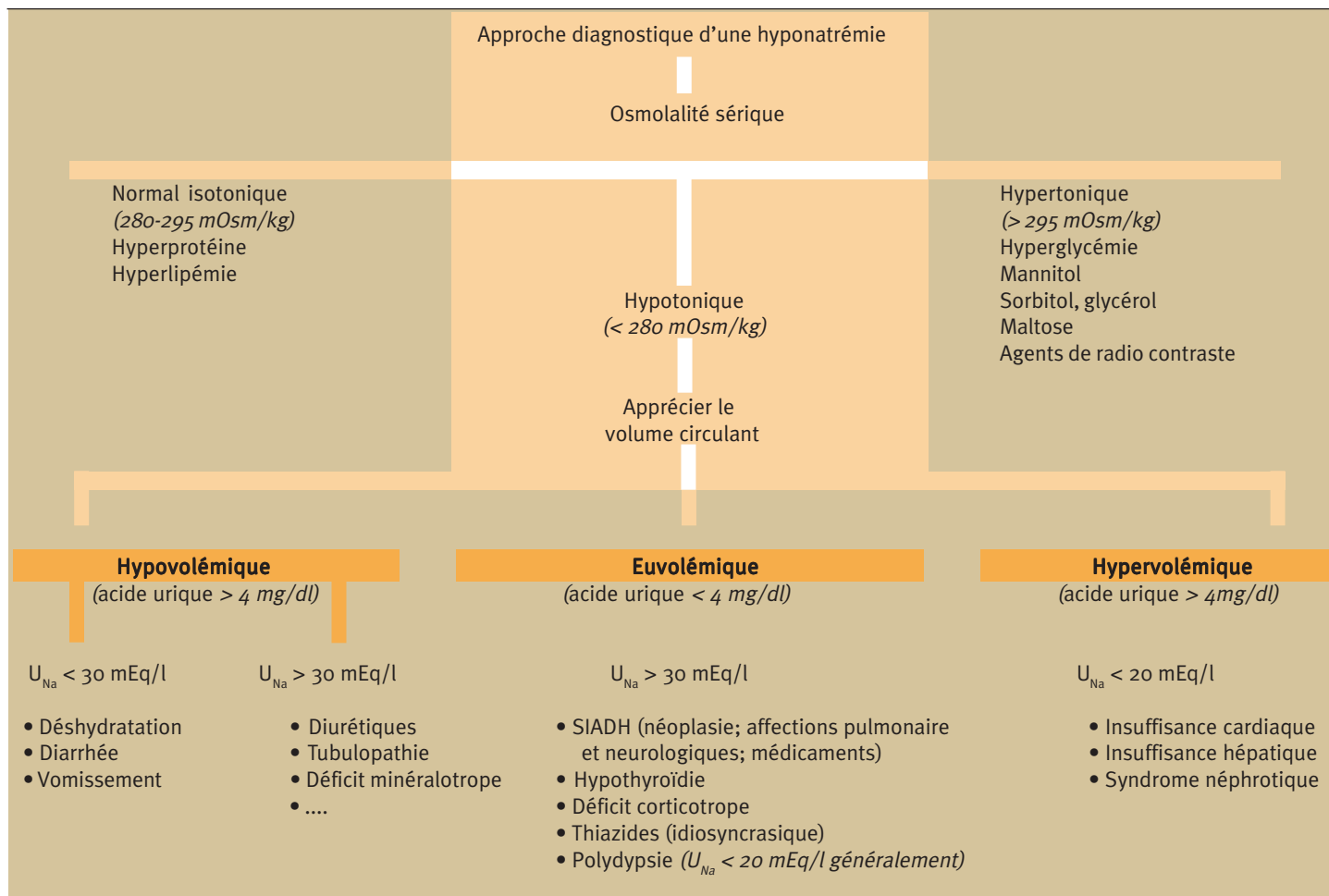


Tableau 3 Médicaments responsables de SIADH

Antidépresseur	. Amitriptyline . Clomipramine . Désipramine . Imipramine . Inhibiteurs de la monoamine oxidase . Nomifensine . Fluoxétine
Antinéoplasique	. Cyclophosphamide . Vincristine . Vinblastine
Carbamazépine	
Acide valproïque	
Clofibrate	
Neuroleptiques	
Chlorpropamide, tolbutamide	
AINS	
Oméprazole	

Tableau 4 Classification des causes d'hypokaliémie

<p>Redistribution transcellulaire</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alcaloses respiratoire ou métabolique - Insuline - Minéralocorticoïde - β_2 mimétique - Paralysie périodique familiale - Prolifération cellulaire (post B12 dans l'anémie pernicieuse)
<p>Pertes rénales excessives</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diurétiques - Antibiotiques (carbénicilline, gentamycine, amphotéricine B, tétracycline périmée, etc.) - Levodopa - Toluène - Lithium - Thallium - Minéralocorticoïdes <ul style="list-style-type: none"> . <i>Hyperaldostéronisme primaire</i> . <i>Syndrome de Cushing</i> . <i>Hypertension rénovasculaire</i> . <i>Tumeurs à rénine</i> . <i>Licorice</i> . <i>Carbénoxolone</i> . <i>9-alpha-fluoroprednisolone (spray nasal)</i> - Maladie rénale intrinsèque <ul style="list-style-type: none"> . <i>Acidoses tubulaires</i> . <i>Syndromes idiopathiques ou familiaux (syndromes de Bartter et de Gittelman)</i> - Hypomagnésémie
<p>Pertes digestives excessives</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vomissements - Diarrhée (tumeurs villeuses, Zollinger-Ellison, cholérapancréatique, laxatifs, etc)

Tableau 5 Classification des causes d'hyperkaliémie

Factices	<ul style="list-style-type: none"> - Erreur de laboratoire - Pseudo- hyperkaliémie (hémolyse in vitro, thrombocytose, leucocytosie, familiale)
Acidose métabolique	
Excès d'apport	<ul style="list-style-type: none"> - Alimentaires - Hémolyses - Crush syndromes - Lyses tumorales
Insuffisance rénale	<ul style="list-style-type: none"> - Aiguë - Chronique (FGR < 15-20 ml/min)
Perturbations de l'axe rénine aldostérone	<ul style="list-style-type: none"> - Addison - Hypoaldostéronisme primaire - Syndrome d'hyporénine hypoaldostérone - Déficit en angiotensin - Médicaments (bêta-bloquant, inhibiteurs des prostaglandines, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, pentamidine, héparine, etc. ...) - ...
Défaut rénal de sécrétion du potassium	<ul style="list-style-type: none"> - Anémie falciforme - Uropathie obstructive - Affections rénales tubulointerstitielles - Acidose tubulaire distale avec hyperkaliémie - Médicaments (spironolactone, triamtérène, amiloride, digitaline, cyclosporine, lithium, triméthoprime, ...) - ...
Anomalie de distribution du potassium (entre les compartiments intra- et extracellulaire)	<ul style="list-style-type: none"> - Acidose métabolique - Déficit en insuline - Déficit en aldostérone - Bêta-bloquant - Hypertonie (mannitol, glucose, etc ...) - Alpha-bloquant - Exercice - Digitaline (gravité de l'intoxication) - Destruction tissulaire - ...

Tableau 6 Trou anionique et acidose

<p>Elévation du trou anionique (acidose normochlorémique)</p> <ul style="list-style-type: none">- Acidose diabétique- Acidose alcoolique- Acidose lactique- Insuffisance rénale sévère (rétention de $\text{SO}_4^{=}$ et PO_4^{\ominus})- Jeûne (par « cétose »)- Intoxication aux salicylés- Intoxication au méthanol (acide formique)- Intoxication à l'éthylène glycol (acide oxalique)- ... <p>Trou anionique normal (acidose hyperchlorémique; perte de HCO_3^-)</p> <ul style="list-style-type: none">- Diarrhée- Perte de liquide pancréatique- Iléostomie- Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (acétazolamide, ...)- Acidose tubulaire- Vessie iléale- ...
--

Tableau 7 Alcaloses métaboliques

<p>Charges exogènes de bicarbonate</p> <ul style="list-style-type: none">- « Milk alkali » syndrome
<p>Contraction du « volume circulant effectif », normotendu, déficit potassique, hyperréninémie et hyperaldostéronisme secondaire</p> <ul style="list-style-type: none">- Pertes digestives de chlore- Origines rénales:<ul style="list-style-type: none">. Diurétiques (thiazides, diurétiques de l'anse ascendante). Récupération d'une acidocétose ou d'une acidose lactique. Déficit en magnésium. Anion non réabsorbable. Déficit potassique. Syndrome de Bartter, de Gittelman,
<p>Expansion du « volume circulant effectif », hypertension, déficit potassique, et hyperminéralocorticisme</p> <ul style="list-style-type: none">- Associée à une rénine haute:<ul style="list-style-type: none">. Sténose rénovasculaire. Hypertension maligne. Tumeur à rénine- Associée à une rénine basse:<ul style="list-style-type: none">. Hyperaldostéronisme primaire. Syndrome de Cushing. Licorice. Carbénoxolone. Spray nasal. ...

Anémie

E. Joosten

A. Introduction et définition

L'anémie se définit comme une diminution du volume total des globules rouges (GR) dans la circulation et constitue une cause importante de morbidité et de mortalité chez les sujets âgés. L'anémie est la conséquence d'une diminution de la production de GR, d'une augmentation de leur destruction ou d'une perte de GR par hémorragie. En pratique, l'anémie est définie par un taux d'hémoglobine inférieur à un certain seuil, mais il n'existe aucune valeur de référence standard. Le taux sanguin d'hémoglobine diminue peu avec l'âge et des critères dépendants de l'âge ne sont pas nécessaires. Les critères de l'OMS, en vertu desquels l'anémie est arbitrairement définie par un taux d'hémoglobine < 130 g/l chez l'homme et < 120 g/l chez la femme, sont les plus utilisés, même pour la population âgée. Un inconvénient important de ces critères est qu'il existe des individus "normaux" présentant des taux d'hémoglobine inférieurs à ces valeurs de référence. La prévalence de l'anémie varie fortement selon les critères diagnostiques utilisés et la population étudiée (sujets habitant chez eux, dans une maison de repos ou à l'hôpital). Dans la plupart des études, la prévalence de l'anémie (critères de l'OMS) chez les sujets âgés de plus de 65 ans est de 5 à 10% pour les personnes vivant chez elles et de 20 à 25% pour les sujets hospitalisés. Par rapport aux non-anémiques, le risque de mortalité est doublé chez les personnes anémiques, du fait de maladies sous-jacentes, principalement les tumeurs et les maladies infectieuses. On ne connaît pas le taux d'hémoglobine sous lequel une investigation diagnostique peut être qualifiée de cliniquement justifiée, mais ce taux est vraisemblablement de 115 g/l. L'ampleur de l'investigation dépendra de la gravité de l'anémie et de l'état du patient.

B. Approche générale du patient anémique

1. Anamnèse et examen clinique

Au début, les symptômes d'une anémie d'installation lente peuvent être absents ou subtils, tels que pâleur et fatigue. En cas d'anémie légère, il y a production accrue de 2,3-diphosphoglycérate dans les GR et de ce fait, la libération d'oxygène dans les tissus augmente pour un même taux d'hémoglobine. La teneur en oxygène du sang veineux diminue, ce qui se traduit par une réserve d'oxygène plus faible lorsque les besoins en oxygène continuent à augmenter, comme en cas d'effort physique. Lorsque l'hémoglobine chute sous 70 à 80 g/l, le débit cardiaque augmente; au repos comme à l'effort, le patient développe tachycardie, fatigue, dyspnée, angor, claudication et, finalement, insuffisance cardiaque avec stase pulmonaire et œdème périphérique. Ces mécanismes compensatoires n'ont pas le temps de se développer en cas d'anémie aiguë, où la tachycardie et l'hypotension orthostatique consécutives à la déplétion volumique sont des symptômes d'alarme qui apparaissent rapidement et peuvent aboutir au choc.

Outre l'évaluation de la sévérité des symptômes liés à l'anémie, il importe de détecter la cause de l'affection. Les données anamnestiques et les observations faites lors de l'examen clinique sont déterminées par la cause sous-jacente de l'anémie. Une évaluation approfondie de l'état cardio-pulmonaire du patient est nécessaire, surtout chez les personnes âgées. Une anémie associée à des signes d'insuffisance cardiaque, d'angine de poitrine, de tachycardie et d'hypotension exige une hospitalisation d'urgence. Un traitement "aveugle" de l'anémie est impensable sans en avoir recherché l'étiologie.

2. Approche diagnostique initiale

Chez un patient âgé présentant un faible taux d'hémoglobine, on commence par un "dépistage" : hémogramme périphérique avec formule et thrombocytes, réticulocytes avec calcul du nombre corrigé de réticulocytes (nombre de réticulocytes du patient x Hct du patient / 45), index érythrocytaire (surtout le VGM et, dans une moindre mesure, le TGMH ou et le CGMH), concentration sérique en ferritine, fer, transferrine avec calcul de l'indice de saturation, vitamine B12, acide folique, haptoglobine, LDH et bilirubine, tests de fonction rénale, concentration érythrocytaire en acide folique. Bien qu'injustement délaissé, un examen morphologique du sang périphérique reste indispensable

pour l'évaluation de l'anémie (fragmentocytes, hypersegmentation...). En fonction des résultats obtenus, on peut demander des tests plus ciblés. Une fois l'anémie diagnostiquée, des investigations complémentaires sont nécessaires pour en établir la cause. Chez les personnes âgées, les causes non hématologiques (inflammation et infection chroniques, tumeurs, lésions gastro-intestinales, insuffisance rénale chronique...) sont plus fréquentes que les maladies hématologiques classiques.

Pour aucun paramètre biochimique, il n'existe de valeurs de référence universellement admises. Les manuels traditionnels classent l'anémie selon des critères morphologiques (par exemple hypochrome-microcytaire, normochrome-normocytaire, normochrome-macrocytaire) et physiopathologiques (réticulocytose absolue). Bien qu'une telle classification soit une sursimplification, elle peut s'avérer utile comme première évaluation en raison de sa simplicité et du fait qu'elle est rapidement disponible. Une augmentation du nombre absolu de réticulocytes témoigne d'une destruction accrue de GR au niveau de la moelle osseuse ou d'une perte de GR, notamment en cas d'hémolyse et de perte sanguine aiguë. Chez la plupart des patients anémiques, on observe une diminution de la production de GR caractérisée par un faible nombre absolu de réticulocytes.

Si, après des examens de laboratoire approfondis, on n'a pu retenir aucune cause manifeste de l'anémie et si l'état général du patient âgé le justifie, une aspiration avec biopsie de la moelle osseuse est nécessaire pour l'examen morphologique avant de pouvoir considérer l'anémie comme étant d'origine "inconnue".

C. Diagnostic des principales causes d'anémie

Tableau 1 : Causes d'anémie (hemoglobine < 115 g/l) chez 178 patients gériatriques hospitalisés

Anémie associée à une maladie chronique	35 %	Associée à un lymphome	5,5 %
Anémie ferriprive	15 %	B12 / acide folique	5,5 %
Hémorragie	7 %	Autres maladies hématologiques	3 %
Affections rénales, hépatiques et endocriniennes	6,5 %	Inconnue	17 %
Myélodysplasie + leucémie aiguë	5,5 %		

1. Anémie inflammatoire chronique ou anémie associée à une maladie chronique (AMC)

Cette anémie hypoproliférative, initialement décrite en 1946 comme "anémie de l'infection" et plus tard comme "anémie des maladies chroniques" est la principale cause d'anémie chez les sujets âgés hospitalisés. Elle se définit comme l'anémie associée à des affections chroniques, telles que les infections, inflammations et tumeurs. Leur caractéristique commune est un faible taux de fer sérique, une faible capacité de fixation du fer, une diminution de l'indice de saturation, une réserve de fer adéquate et un léger raccourcissement de la survie des GR. L'anémie qui se produit en cas d'insuffisance rénale chronique, de maladies hépatiques et endocriniennes n'est généralement pas reprise dans ce cadre. Bien qu'elle soit souvent diagnostiquée, il existe un désaccord concernant la dénomination; le mécanisme pathogénétique n'est pas clair et il n'existe aucun critère diagnostique standard. Le prototype de l'affection associée à cette anémie est la polyarthrite rhumatoïde et, dans ce cas, le mécanisme pathogénétique est homogène. Chez les personnes âgées par contre, l'AMC se produit dans un groupe hétérogène constitué de diverses affections inflammatoires et tumorales présentant chacune un mécanisme pathogénétique spécifique, ce qui complique une comparaison sous-jacente. En cas d'AMC, la prolifération des cellules souches érythroïdes est perturbée par la production accrue des cytokines inflammatoires, de TNF- α et d'interleukine 1, qui inhibent la production d'érythropoïétine. Ces cytokines inflammatoires induisent une hyposidérémie avec perturbation de la libération du fer à partir du système réticulo-endothélial, et elles inhibent simultanément la production d'érythropoïétine et la prolifération des précurseurs érythroïdes en réponse à l'érythropoïétine.

Le diagnostic est posé lorsque le taux de fer sérique est faible, que la réserve en fer est normale à augmentée, et en présence d'une pathologie inflammatoire chronique. Les anomalies biologiques caractéristiques sont un faible taux de fer sérique, une capacité de fixation du fer sérique diminuée, un taux réduit de transferrine sérique, un indice de saturation réduit et une ferritine sérique normale à augmentée. Pour souligner le caractère inflammatoire d'une maladie, on utilise dans quelques études une élévation de la CRP, la sédimentation ou un autre réactif de phase aiguë. Il n'existe de valeurs de référence standard pour aucun paramètre. On retrouve également une AMC des maladies autres que celles mentionnées ci-dessus, notamment les infections aiguës, la décompensation cardiaque,

l'infarctus du myocarde ou la thrombophlébite. Dans l'AMC typique, on retrouve une anémie normocytaire modérée (hémoglobine entre 80 et 100 g/l). L'anémie peut cependant être prononcée (hémoglobine < 80 g/l) et microcytaire (VGM < 80 fl) Le tableau 2 donne la répartition de quelques tests biochimiques selon des valeurs de référence choisies de manière arbitraire chez des patients avec AMC et anémie ferriprive. Cette étude a été réalisée chez 72 patients gériatriques consécutifs soumis à une ponction de moelle osseuse pour évaluer leur statut martial; 34 présentaient une anémie ferriprive (fer absent dans la coloration de la moelle osseuse) et 38 une AMC (fer présent dans la moelle osseuse avec maladie inflammatoire chronique ou infection aiguë et exclusion d'autres causes d'anémie). Un nombre limité d'études prônent l'utilisation de tests supplémentaires tels que la détermination de la protoporphyrine-zinc, mais l'intérêt diagnostique de ces tests n'est pas clair.

Tableau 2 Classification de quelques tests biochimiques en fonction de valeurs de référence sélectionnées de manière arbitraire chez des patients avec AMC et anémie ferriprive

	Anémie ferriprive (n = 34)	AMC (n = 38)
CRP > 5 g/l	79 %	95 %
CRP > 10 g/l	53 %	87 %
Sédimentation > 30 mm/h	65 %	85 %
VGM > 80 fl	74 %	87 %
Hb < 80 g/l	9 %	8 %
Fer sérique < 60 µg/dl	97 %	90 %
Indice de saturation < 25 %	100 %	87 %

Traitement

Le traitement de l'AMC est fondamentalement celui de la maladie sous-jacente. Une thérapie martiale seule n'est pas judicieuse. Si l'anémie donne lieu à des symptômes, on peut envisager une transfusion de sang, mais c'est plutôt rare. Les données concernant le traitement par érythropoïétine humaine recombinante chez des patients âgés avec AMC sont encore trop limitées.

2. Anémie ferriprive

Le fer est indispensable pour le transport de l'oxygène par l'hémoglobine et la myoglobine, pour le métabolisme oxydatif et pour la croissance cellulaire normale. En moyenne, 15 mg de fer sont apportés quotidiennement par l'alimentation, dont 1 à 2 mg sont absorbés au niveau de la partie proximale de l'intestin grêle. Chez l'être humain, 3 protéines sont importantes pour le transport et le stockage :

- 1) la transferrine plasmatique, qui lie deux atomes de fer et transporte le fer; ce fer se lie aux
- 2) récepteurs de la transferrine présents sur les cellules, et le fer est ainsi capté à l'intérieur des cellules;
- 3) la ferritine, qui est la principale protéine de stockage du fer.

La carence en fer se définit comme l'état hématologique caractérisé par une disparition de la réserve de fer, mesurée de manière standard par une coloration du fer sur un aspirat de moelle osseuse.

Bien que l'anémie ferriprive typique soit précédée de plusieurs stades, il en existe deux formes importantes en clinique :

- la déplétion en fer ou érythropoïèse déficiente en fer, où la réserve de fer est épuisée (fer absent sur la moelle osseuse ou ferritine sérique diminuée), mais sans anémie;
- l'anémie ferriprive, où la réserve de fer est épuisée et où la diminution du taux d'hémoglobine mesure la sévérité de la carence martiale.

La prévalence varie en fonction des critères diagnostiques utilisés. Dans une récente étude américaine (NHANES III – 1997), on a démontré chez des sujets de plus de 70 ans que 7% des femmes et 4% des hommes présentaient un déficit en fer (réserve de fer épuisée avec ou sans anémie) et que 2% de ces sujets avaient une anémie ferriprive.

On dispose de plusieurs paramètres biochimiques pour évaluer le statut martial.

Les plus utilisés sont le fer sérique, la transferrine, le VGM, le TGMH, l'indice de saturation calculé et la ferritine

sérique. Le *fer sérique* est bas, comme dans l'AMC, et cela signifie qu'un faible taux de fer sérique n'a aucune signification pour le diagnostic de l'anémie ferriprive ou de l'AMC. Une microcytose (VGM < 80 fl) est une mesure de la sévérité de la carence martiale, mais la plupart des patients carencés en fer ont un VGM normal. Si l'on définit la carence martiale comme une ferritine sérique < 50 µg/l, 6% seulement des patients carencés en fer sans anémie et 52% des patients avec anémie présentent un VGM < 80 fl. Nous avons trouvé dans une autre étude que 26% seulement des patients anémiques sans fer objectivable dans la moelle osseuse avaient un VGM < 80 fl. Un VGM < 80 fl a également été retrouvé chez 15% (et même jusqu'à 50% dans la littérature !) des patients avec AMC (un VGM < 70 fl est vraiment très exceptionnel). D'autres causes moins fréquentes d'anémie microcytaire sont la thyrotoxicose et l'anémie sidéroblastique.

En cas de déficience en fer, la *transferrine sérique* augmente et l'indice de saturation calculé est bas mais ne permet pas une distinction suffisante avec l'AMC.

La *ferritine sérique* est le meilleur paramètre biochimique pour diagnostiquer un épuisement de la réserve de fer. Un taux de ferritine sérique inférieur à la valeur seuil signifie que la réserve de fer est épuisée, mais il n'informe pas sur la sévérité (bilan martial négatif) de la carence en fer. L'inconvénient est que ce test est un réactif de phase aiguë, et son taux augmente par conséquent en cas de processus inflammatoires. En fonction de la population étudiée, on décrit pour la ferritine sérique des valeurs de référence comprises entre 12 et 100 µg/l pour diagnostiquer une carence en fer. Une ferritine sérique de 12 µg/l est historiquement le seuil de référence le plus utilisé, avec une spécificité élevée mais une faible sensibilité. Pour une population âgée, le seuil de référence de 50 µg/l est le meilleur facteur discriminatif pour distinguer une anémie ferriprive d'une anémie non ferriprive. Pour des valeurs de ferritine sérique situées dans la zone grise (20 à 100 µg/l), on peut en cas de doute réaliser une coloration du fer sur un aspirat de moelle osseuse.

Ces dix dernières années, on a introduit le dosage des *récepteurs de la transferrine sérique* (sTfR) comme marqueur d'une carence en fer fonctionnelle. Le récepteur de la transferrine est une glycoprotéine dimérique transmembranaire constituée de deux chaînes polypeptidiques identiques; ce récepteur est présent à la surface des cellules néoformées présentant un important besoin en fer. Contrairement à la ferritine sérique, le sTfR n'est pas un réactif de phase aiguë, mais il est augmenté en cas de besoin cellulaire en fer accru ; ce test devrait par conséquent permettre de distinguer une anémie ferriprive d'une anémie non ferriprive. Le sTfR est également augmenté en cas d'hémolyse et de carence en vitamine B12 ou en acide folique. Bien que quelques études le mentionnent comme le test idéal pour distinguer une anémie ferriprive d'une AMC, ce n'est plus le cas dans la plupart des études récentes. Dans notre propre étude, la précision diagnostique du dosage du sTfR était nettement moins bonne que la détermination de la ferritine sérique pour le diagnostic différentiel entre anémie ferriprive et AMC chez les sujets âgés hospitalisés.

(tableau 3)

Une fois le diagnostic d'anémie ferriprive posé, il est nécessaire de rechercher la cause sous-jacente. Il ne suffit pas d'instaurer uniquement un traitement de l'anémie (voir chapitre saignement gastro-intestinal).

Tableau 3 Diagnostic différentiel entre anémie ferriprive et AMC chez les sujets âgés (les valeurs de références utilisées sont uniquement indicatives)

	Anémie ferriprive	AMC
VGM	< 100 fl	< 100 fl
Ferritine sérique	< 50 µg/l	> 50 µg/l
Fer sérique	< 70 µg/dl	< 70 µg/dl
Indice de saturation	< 25 %	< 25 %
Fer de la moelle osseuse	Absent	Normal à augmenté
Récepteurs de la transferrine sérique	Intérêt diagnostique encore incertain	

Traitement

La préférence va au fer oral. Plusieurs dosages et plusieurs formes pharmacologiques sont disponibles; on peut par exemple administrer une dose initiale de 2 x 100 mg de fer élémentaire par jour pendant 6 semaines, suivie de 100 mg de fer élémentaire par jour jusqu'à obtenir un rétablissement de l'hémoglobine (> 110-120 g/l) et une augmentation de la ferritine jusqu'à ± 100 µg/l (durée totale du traitement : 4 à 6 mois).

En cas d'intolérance, de malabsorption, de mauvaise compliance ou de perte de sang supérieure à la compensation assurée par la prise de fer, on peut envisager une administration parentérale (I.M.) de fer. Ce type d'administration

doit se faire avec toute la prudence nécessaire (administration appelée « technique baïonnette ou technique Z », dose d'essai pour tester la tolérance, pas chez les patients qui reçoivent des anticoagulants). La quantité totale de fer administrée par la voie parentérale peut être calculée comme suit: (hémoglobine_{normale} - hémoglobine_{patient}) en g/dl en kg x 2,2 + 500mg (compléter réserve de fer). La réponse hématologique n'est pas plus rapide qu'avec l'administration orale. Dans de rares cas, on peut envisager une administration intraveineuse, mais celle-ci doit toujours se faire lors d'une hospitalisation.

3. Anémie par carence en vitamine B12 et en acide folique

Une carence en vitamine B12 et en acide folique se caractérise dans sa forme typique (lorsque les réserves tissulaires en vitamines sont épuisées), par un faible taux sérique ou érythrocytaire de vitamine, une anémie macrocytaire avec caractéristiques mégaloblastiques à l'examen du sang périphérique ou de la moelle osseuse, et un tableau clinique neuropsychiatrique variable (tableau 4). Ce tableau aigu, typique de l'anémie pernicieuse (prévalence chez les sujets de plus de 65 ans : 1 sur 100 à 1 sur 1000), est devenu rare dans les pays occidentaux.

Le diagnostic de la carence en vitamine B12 et en acide folique est devenu très complexe ces dix dernières années, avec une gradation en divers paliers selon les anomalies biochimiques et l'épuisement de la réserve vitaminique, le tableau clinique typique constituant le dernier palier. Cette méthode est moins pertinente pour la pratique quotidienne, mais se traduit par le fait que le tableau clinique est pour le moins devenu flou et atypique. Cette évolution est notamment déterminée par l'introduction du dosage de l'acide méthylmalonique (MMA) et de l'homocystéine totale (tHcy) dans le sérum et l'urine. Un MMA augmenté s'observe exclusivement en cas de carence en vitamine B12. La carence en vitamine B12 et la carence en acide folique induisent toutes deux une augmentation de la tHcy sérique parce que les deux vitamines interviennent comme coenzymes dans la transformation de l'homocystéine en méthionine sous l'influence de la méthionine synthase.

Tableau 4 Tests diagnostiques en cas de carence en vitamine B12 et en acide folique

	Carence en vitamine B12	Carence en acide folique	Carence en B12 + acide folique
B12 sérique	Diminuée	Normale à diminuée	Diminuée
Folate sérique	Normal à augmenté	Diminué	Diminué
Folate érythrocytaire	Normal à diminué	Diminué	Diminué
MMA sérique	Augmenté	Normal	Augmenté
tHcy sérique	Augmentée	Augmentée	Augmentée

Le dosage de la vitamine B12 et de l'acide folique dans le sérum ainsi que celui de l'acide folique dans les GR sont les tests les plus disponibles et les plus utilisés pour évaluer le bilan vitaminique. Le dosage du MMA et de la tHcy sériques est plus onéreux et est actuellement disponible de manière trop limitée. Il n'y a pas d'unanimité concernant les valeurs de référence à utiliser, que ce soit pour le dosage des vitamines ou pour celui des métabolites.

Les seuils de référence les plus utilisés pour la concentration en vitamine B12 sont compris entre 170 et 200 ng/l. Les taux sériques de vitamine B12 dépendent directement de la concentration en protéines de liaison. Des taux sériques faussement élevés de vitamine B12 s'observent dans les affections myéloprolifératives, les maladies hépatiques et en cas de surprolifération bactérienne intestinale. Des valeurs faussement basses s'observent en cas de carence en acide folique, de grossesse, de myélome multiple et de carence en transcobalamine. Le seuil de référence le plus utilisé pour le folate sérique est de 3 µg/l. Le folate sérique diminue déjà après quelques jours de restriction alimentaire, alors que la réserve en acide folique reste inchangée. L'acide folique érythrocytaire (seuil de référence le plus utilisé : 180 µg/l) est théoriquement un meilleur test que les valeurs sériques pour mesurer la réserve d'acide folique, parce que l'acide folique érythrocytaire reste constant pendant toute la durée de vie des GR et n'est pas influencé par une prise alimentaire récente et les médicaments. Le folate érythrocytaire est plus influencé que le folate sérique par le taux de vitamine B12, et son dosage est plus imprécis en raison des méthodes d'analyse utilisées. C'est pour ces raisons que, dans la littérature américaine, on utilise presque exclusivement le dosage du folate sérique.

Un autre problème est l'interprétation des taux de vitamines dans les différentes carences vitaminiques. Les patients présentant une carence en vitamine B12 sans carence en acide folique ont un taux sérique réduit de vitamine B12

alors que le folate sérique est normal ou peut même être légèrement augmenté (hypothèse du “*methylfolate trap*”, piégeage du méthyl-tétrahydrofolate), mais le taux de folate érythrocytaire est fréquemment diminué (synthèse déficitaire du polyglutamate d'acide folique). Les patients présentant une carence en acide folique sans carence en vitamine B12 présentent des taux sérique et érythrocytaire de folate réduits, alors que les taux de vitamine B12 peuvent être normaux mais également diminués.

En cas de carence en vitamine B12 cliniquement importante, le taux de MMA est (presque) toujours augmenté (la valeur maximale de référence la plus utilisée est comprise entre 276 et 376 nmol/l), mais ces patients présentent également dans une mesure importante (80-90%) un taux sérique de vitamine B12 diminué. La tHcy est (presque) toujours augmentée (la valeur maximale de référence la plus utilisée est comprise entre 13 et 16 µmol/l), en cas de carence cliniquement importante en vitamine B12 comme en acide folique. Se pose le problème de la signification clinique d'un MMA et/ou d'une tHcy augmentés, par exemple lors d'un examen de dépistage, lorsque les taux vitaminiques sont normaux, et particulièrement en l'absence d'anomalies hématologiques et neuropsychiatriques. Ces résultats ne peuvent être considérés comme faux positifs parce que, chez la plupart de ces patients, le MMA et la tHcy se normalisent après administration de vitamine B12, d'acide folique et de vitamine B6. Certains auteurs appellent cela « carence subclinique en vitamine B12 et en acide folique » et proposent, en phase initiale, d'utiliser des taux sériques de vitamine B12 et d'acide folique avec une valeur de référence plus élevée que celle normalement utilisée (p. ex. 350 ng/l pour la vitamine B12 et 5 µg/l pour le folate sérique) combinés à la concentration en MMA et en tHcy. Une carence en vitamine B12 ou en folate est diagnostiquée lorsque des patients présentant une valeur de référence plus faible pour la vitamine ont également des taux de métabolites augmentés. Tant que la signification de cette carence vitaminique subclinique ne sera pas élucidée (y a-t-il une évolution vers une carence vitaminique cliniquement manifeste, avec anomalies neurologiques et/ou hématologiques, qui répond à une substitution ?), un taux de MMA et/ou de tHcy élevé de manière isolée restera, pour d'autres auteurs, à peine plus qu'une observation aspécifique, sans argument très convaincant pour une carence vitaminique cliniquement significative. Il faut cependant attirer l'attention sur l'importance d'un taux accru de tHcy, quelle qu'en soit la cause, comme facteur de risque d'athérosclérose et de spina bifida chez la femme enceinte, mais cela n'entre pas dans le cadre de cet exposé.

Un VGM légèrement augmenté pris isolément a peu d'intérêt pour le dépistage, mais devient plus intéressant si la valeur du VGM augmente (à partir de 110 fl) ou est associée à d'autres anomalies telles qu'une anémie avec faible nombre de réticulocytes, faible taux sérique de vitamine B12, faible taux sérique d'acide folique et faible taux érythrocytaire d'acide folique, leucopénie et thrombopénie. Lors d'un examen de dépistage, nous avons trouvé un VGM > 100 chez 5% seulement des sujets de plus de 70 ans présentant une carence en vitamine B12 (faible taux sérique de vitamine B12 et taux de MMA augmenté) et aussi chez 5% de ceux présentant une carence en acide folique (MMA normal, acide folique sérique bas et taux de tHcy augmenté) et une anémie. Parmi les 70 sujets âgés consécutifs (80% avec anémie et 20% sans anémie) de plus de 70 ans présentant un VGM > 100 fl, 15% seulement répondaient aux critères d'une hématopoïèse mégaloblastique. Des causes plus importantes de macrocytose sont les médicaments, l'alcool et les affections intrinsèques de la moelle osseuse (myélodysplasie, leucémie et métastase). Chez 10 à 20% des sujets, la cause de la macrocytose reste inconnue, même après examen de la moelle osseuse. Les anomalies que l'on retrouve à l'examen de la moelle osseuse sont variables, allant d'anomalies légères et difficilement identifiables aux anomalies mégaloblastiques typiques. En cas de doute, cet examen est important pour le diagnostic différentiel (par exemple, myélodysplasie). Pour définir la cause de la carence vitaminique, on peut avoir recours en deuxième ligne à un dosage des anticorps anti-facteur intrinsèque (50% de résultats positifs en cas d'anémie pernicieuse), des anticorps anti-cellules pariétales (faible spécificité) et de la gastrine sérique (fortement augmentée en cas de gastrite atrophique et de malabsorption de la vitamine B12 liée aux protéines). Les tests d'absorption (test de Schilling et test d'absorption de la vitamine B12 liée aux protéines) restent très importants pour le diagnostic et le traitement ultérieur (par exemple, traitement substitutif à vie en cas d'anémie pernicieuse, dose de substitution plus faible en cas de malabsorption de la vitamine B12 liée aux protéines), mais ces tests sont peu utilisés en raison de problèmes pratiques (difficultés avec le débit urinaire de 24 heures chez le patient âgé, test d'absorption de la vitamine B12 liée aux protéines non commercialisé). Le test de suppression à la désoxyuridine est utile, mais limité à quelques laboratoires spécialisés.

Traitement

Vitamine B12 :

Schéma parentéral pour l'anémie pernicieuse : vitamine B12 1000 µg IM par jour pendant 5 jours, 1000 µg IM une fois par semaine pendant 4 semaines et dose d'entretien de 1000 µg IM tous les 2 mois.

Schéma oral : 1000 µg/jour en cas d'anémie pernicieuse ou si l'étiologie est inconnue. Une faible dose (par exemple, 5 à 50 µg/jour) en cas de carence nutritionnelle ou de malabsorption de la vitamine B12 liée aux protéines due à une gastrite atrophique.

Acide folique :

Administration orale : 5 mg/jour pendant 2 semaines, puis une dose d'entretien de 1 mg/jour.

4. Syndromes myélodysplasiques

Ces syndromes couvrent un groupe morphologiquement et cliniquement hétérogène d'affections acquises des cellules-souches clonales, qui se développent préférentiellement lorsque l'âge augmente. Le diagnostic est fondamentalement basé sur l'hémogramme et les anomalies caractéristiques des globules rouges, des globules blancs et des mégacaryocytes dans la moelle osseuse. L'exploration d'une hémoglobine diminuée associée à une leucopénie et/ou une thrombopénie chez un sujet âgé peut aboutir au diagnostic de syndrome myélodysplasique. Chez un sujet âgé, un diagnostic d'anémie ne peut jamais être considéré comme inexplicable sans avoir pratiqué un examen de la moelle osseuse avec biopsie osseuse pour exclure un syndrome myélodysplasique, si l'état général du patient le permet. Chez les personnes âgées, le traitement est essentiellement un traitement de soutien. Le diagnostic détaillé et la thérapie appartiennent au domaine de l'hématologie.

5. Autres affections hématologiques et non hématologiques

L'anémie hémolytique, l'anémie aplasique, la paraprotéïnémie et les affections lymphoprolifératives peuvent occasionnellement être responsables d'une anémie chez les sujets âgés. Ces affections nécessitent une approche diagnostique et thérapeutique spécialisée.

De nombreuses affections non hématologiques sont associées à des anomalies hématologiques. Chez les personnes âgées, on peut observer une anémie en cas d'insuffisance rénale chronique et aiguë, d'insuffisance hypophysaire, d'hyper- et d'hypothyroïdie, d'insuffisance surrénalienne et d'hépatopathie (cirrhose, alcoolisme). La pathogenèse est souvent multifactorielle, le diagnostic d'anémie est habituellement posé en présence de la maladie et par exclusion d'autres causes, et le traitement est déterminé par la pathologie organique sous-jacente.