

Dysthyroïdies et diabète et chez les sujets âgés...

Christiane Verny
Unité de gériatrie aiguë
CHU de Bicêtre

Dysthyroïdies chez les sujets âgés

- Pathologies fréquentes :
 - hypoth: 2,2 à 17% des > 65 ans
- Diagnostic relativement facile, mais tenir compte du contexte...
- Diagnostic « rentable » : traitement et surveillance simples...

Effets du vieillissement

- Modifications histologiques :
 - fibrose, infiltrat lymphomonocytaire,
 - tendance à la nodularisation
- > ↓ volume fonctionnel de la glande
--> ↓ captation iode de 30%
--> ↓ synthèse de T4

Effets du vieillissement

	<u>T4(µg/j)</u>	<u>T3 (µg/j)</u>
<u>productθ</u>	80-100	25
<u>Origine</u>	100% thyr	1/3 thyr 2/3 périph
<u>1/2vie</u>	6j	1j

Avec âge : ↓ production de T4 de 20 à 50% après 65 ans
↓ conversion T4 --> T3 (5' désiodase périph)
↑ 1/2 vie de T4 : 6j --> 9j après 80 ans

Effets du vieillissement

- Impacts sur le bilan thyroïdien

	<u>17-65 ans</u>	<u>65-95 ans</u>
<u>FT4</u> (nmol/l)	17,2 (11,6-23)	14,2 (9,1-19,3)
<u>FT3</u> (nmol/l)	5,8 (3-8,6)	4,2 (1,7-6,5)
<u>TSH</u> (μ U/ml)	1,43 \pm 0,41	0,78 \pm 0,37

Impact des médicaments

Wood, NEJM, 1995; 333:1688

- ↓ TSH par dopamine, glucocorticoïdes, bromocriptine, vérapamil, sérotonine
- ↑ TSH par neuroleptiques, spironolactone
- ↓ T4-->T3 :
 - glucocorticoïdes
 - propranolol
 - PTU
 - amiodarone

Impact des pathologies intercurrentes

- Pathologie aiguë : selon gravité:
 - > ↓ T3 libre et totale = Sd de T3 basse
(↓ activité 5' désiodase)
 - > ↓ TSH
 - > ↓ T4 totale (↓ fixation sur TBG et ↓ Σ de TBG) et libre = facteur de mauvais pronostic
- convalescence : ↑ TSH pendant 4-6 semaines j--> 10-15 μU/ml

Quand faut-il prescrire un bilan thyroïdien?

- Symptômes clinico-biologiques de dysthyr
 - hypergly, hypercholestérol, anémie, hypoNa
- De façon systématique??
 - atcd tt I* , maladie auto-immune
 - surv tt par amiodarone, lithium
 - symptômes gériatriques non spécifiques
 - syndrome dépressif, bilan troubles cognitifs
 - femmes âgées (prévalence élevée)

Cooper, NEJM, 2001; 345:260

Cas clinique 1

- Madame R, 85 ans, hospitalisée en SSR pour réadaptation après pneumopathie et décompensation cardiaque. N'est pas sous amiodarone.

Bilan biologique : TSH = 12 ---> CAT?

Cas clinique 1 (suite)

Dosage T4 libre = 15 (normale)

2 hypothèses : soit TSH de « convalescence »

soit hypothyroïdie frustrée

---> refaire TSH dans 4 à 6 semaines

Cas clinique 1 (suite)

- Nouveau dosage : TSH = 5 ?
- Nouveau dosage = 12 μ U/ml
T4 libre à 14...??

Interrogatoire : atcd tt par iode? Palpation

Dosage des AC anti thyroperoxydase et anti thyroglobuline

Effets potentiellement délétères d'une hypothyroïdie infraclinique

(Ouzounian, Médecine clinique, endoc & diabète, 2009)

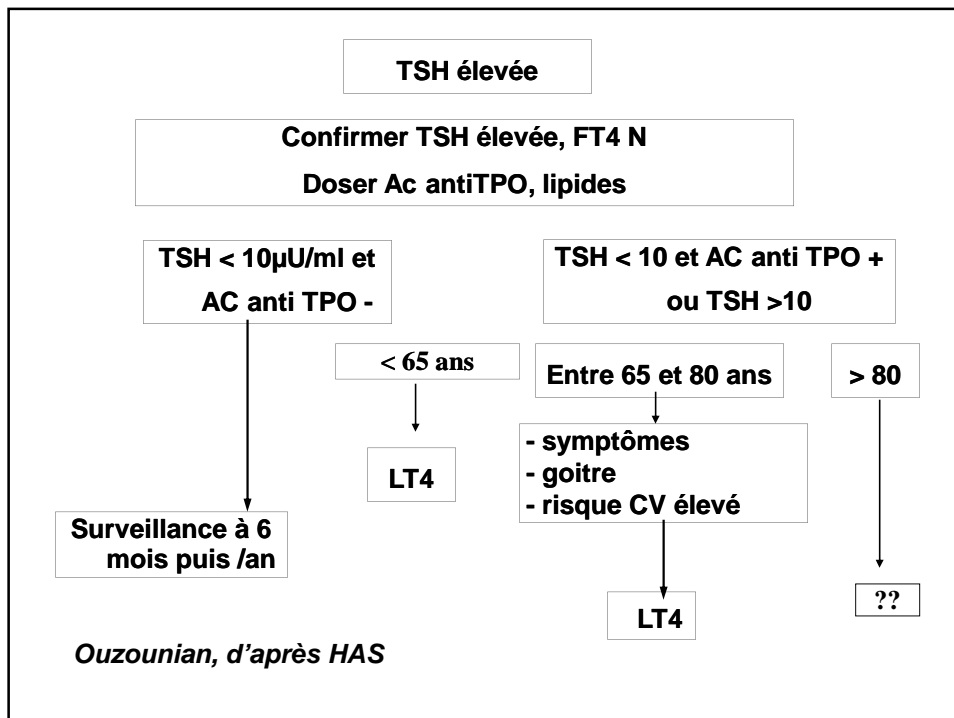
- Très difficiles à démontrer
- Symptômes généraux : aspécifiques (fatigue, constipation etc...Etude Colorado:
 - 16% chez hypothyroïdie patente
 - 13% chez hypothyroïdie infra-clinique
 - 12% chez euthyroïdiens
- Impact sur fonctions cognitives?
- Bilan lipidique: impact sur la cholestérolémie pour TSH > 10 μ U/ml
- Système cardiovasculaire:
 - altération de la fonction diastolique au repos et à l'effort
 - altération du myocarde
 - augmentation de la post-charge
- Hypo infra : FR CV? Probablement chez les moins de 65 ans ??

Faut-il traiter l'hypothyroïdie infraclinique?

(Schlienger, Presse Med 2003; 32: 1760)

- Eviter évolution vers hypothyre patente (5% par an si AC +)
- Amélioration du profil lipidique ?
- Amélioration de la fonction cardiaque ?
- Prévention du risque cardiovasculaire?
- Effets positifs sur les symptômes généraux, sur mémoire et humeur

Burmeister Thyroid, 2001; Rodondi Arch Intern Med 2005
Gharib, JCEM, 2005, 90:581-585; Cooper, NEJM 2001



Cas clinique 1 (suite)

- La décision a été prise de ne pas traiter...
- La patiente revient 2 ans plus tard : il n'y a pas eu de surveillance... Elle est fatiguée... TA = 16/9
--> Bio : Hb = 10,5 g/100ml, VGM = 98, Na = 133...
--> TSH = 25 μ U/ml, T4 = 5... CAT?

Hypothyroïdie et système CV

- hypométabolisme => inotrope -, chronotrope -
- Athérome coronarien
- HTA par augmentation des R périphériques
- Épanchement péricardique
- Diminution du volume d'éjection
- Augmentation du t de relaxation isovolumétrique
- Allongement de QT (hyperexcitabilité ventriculaire et torsades de pointe)

Klein, NEJM, 2001; 344:501

Hypothyroïdie : facteur d'athérome

- Impact sur les paramètres lipidiques

- ↑ du cholestérol total
- ↑ du LDLcholestérol
- ↑ de la Lp(a)
- ↑ de l'oxydation des LDL
- Anomalies du métabolisme des LDL

- Impact sur l'hémostase

hypo modérée : favorise la thrombose

Chadarévian, JCEM, 2001; 86:732

Hypothyroïdie : bilan et traitement

(Roberts, Lancet 2004;363:793)

- **Bilan** : - AC antiTPO +/- AC antiTGB

- (échographie), ECG

- **Traitement**:

- Lthyroxine : dose initiale et palier en fonction de l'état coronarien (12,5 ou 25 µg/j)

- palier de 4 semaines

- objectif : TSH entre 1 et 2 µU/ml

- dosage TSH 4 à 6 semaines après modif poso

Hyperthyroïdie : circonstances du Δ

- Forme typique
- Forme atypique avec AEG, décompensation cardiaque, syndrome confusionnel
- FA souvent révélatrice : 13% en rapport avec une hyperthyroïdie
- Forme infraclinique lors d'un dépistage systématique
- Bilan systématique sous amiodarone

Cas clinique 2

- Monsieur Z , 80 ans, est admis dans un service de médecine interne pour pneumopathie hypoxémiante.

Biologie : TSH = 0,2 μ U/ml CAT?

T4 libre = 15 , T3 libre = 3.... Signification?

Cas clinique 2

Interrogatoire : médicaments, injection PCI

- Soit liée à patho aiguë extrathyroïdienne
 - Soit hyperthyroïdie infraclinique...
- > refaire dosage 4 semaines après...

Diagnostic positif et étiologique

- Dosage TSH en première intention
- Si ↓, dosage T3L, T4L
 - T3l et T4l normales : hyper infraclinique
 - T4l et/ou T3l ↑ : hyperthyroïdie patente
- Anticorps antithyroïdiens, TRAK
- Scintigraphie à l'iode 123 (++)
- Echographie
- Iodurie des 24h...

Hyperthyroïdie « infraclinique »

Complications cardiaques:

- FA x par 3 si TSH < 0,1; x 1,6 si TSH entre 0,1 et 0,4 chez les > 60ans (Sawin, NEJM 1994)
- ↑ de la mortalité globale et CV (Parle, Lancet 2001)
 - RR de décès (toutes causes) : 2,1 et 1,8 à 2 et 5 ans
 - RR de décès (causes CV) : 3,3 à 2,2 à 2 et 5 ans

Complications osseuses:

- Turn over osseux augmenté si TSH basse (Kumeda, JCEM 2000)
- Diminution densité osseuse chez femmes ménopausées (Uzzan JCEM, 1996)
- Risque fracturaire augmenté ?

Hyperthyroïdie infraclinique

- Autres complications :
 - Diminution qualité de vie (Biondi JCEM, 2000)
 - Augmentation risque de démence > 55 ans (Kalmijn Clin Endocrinol 2000)
- CAT? Pas de consensus...(Toft, NEJM 2001, 345:512)
 - TSH freinée isolément, refaire dosages à 2 mois
 - scinti thyroïdienne
 - Chez les sujets âgés : traitement+++I*, NMZ petite dose?

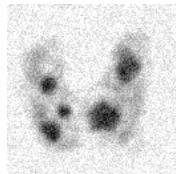
La scintigraphie thyroïdienne

examen clef du diagnostic

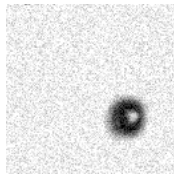
(diapo Laurence Leenhardt)

- ^{123}I plutôt que ^{99}Tc

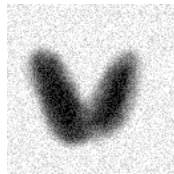
- fixation à 2 heures pour calcul ^{131}I



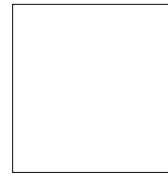
GMNT



Adénome
toxique



Basedow



Surcharge
iodée

Traitement de l'hyperthyroïdie

- Traitement de choix = radio-iode (I*)
- Mais CI = incontinence urinaire, troubles cognitifs
- Règles de radioprotection+++

Pendant 7 jours éviter :

- Femmes enceintes, enfants de moins de 15 ans
- Précautions vis à vis urine, vaisselle, linge
- Dormir seul si possible

- Surveillance à 3 mois : TSH freinée, T3 et T4 nles

À 6 mois : TSH normale. Si non, nouvelle dose

Tous les ans : hypothyroïdie secondaire

Traitement de l'hyperthyroïdie

- Place du traitement médical
 - discuter propranolol si tb du rythme card
 - Si FA, pas de réduction avant tt de l'hyper, + AVK(++).
Attention Digoxine
 - Néomercazole : 20 à 40 mg/j.
 - Surveillance NFS : 2/mois pendant 1 mois puis 1/mois
 - Surveillance efficacité : T4l (ou T3l). TSH peut rester basse plusieurs semaines ou mois (sidération axe)
- Traitement chir : si goître volumineux et compressif

Dysthyroïdies sous amiodarone

Amiodarone et thyroïde

- 2 soucis : apport d 'iode (75 mg) (surch iodée = > 500µg/j) et diminue la désiodination périph de T4 en T3...
- « effet amiodarone » = modif normale du bilan thyroïdien
 - > ↑ T4 totale et libre (30% dans zone hyper)
 - > ↓T3 totale et libre (30% dans zone hypo), ↑rT3
 - > ↑TSH dans les 3 premiers mois...

Hypothyroïdie sous amiodarone

- 1 à 32% des patients sous amiodarone
- 25% des hypothyroïdies chez sujet agé
- corrélée à l 'existence d 'une pathologie sous jacente (femme présentant des Ac + avant traitement RR=13.5)
- méca = pas d 'inhibition du transport iodé ---> accu dans thyrocytes et blocage de la thyroperoxydase et donc de la Σ hormonale...

Hypothyroïdie sous amiodarone

- Confirmer l'hypothyroïdie : TSH élevée, FT4 normale possible
- Il est possible de différencier :
 - L'hypo induite sur corps thyroïde sain
 - L'hypo sur pathologie préexistante

=> Faire une écho et un dosage d'Ac
- Traitement simple : LT4 doses progressives

Hyperthyroïdie sous amiodarone

- 1 à 12% des patients sous amiodarone
- 6% des hyperthyroïdies
- imprévisible
- 1 à plusieurs mois après l'arrêt de l'amiodarone
- Aggravation de l'arythmie, amyotrophie, adynamie
- Glande ferme

Hyperthyroïdie sous amiodarone

- Confirmer l'hyperthyroïdie :
 - TSH basse,
 - T3 libre élevée ou normale
 - Différencier hyperthyroïdie induite
 - sur corps thyroïde sain
 - Sur pathologie préexistante
- ==> Faire une scintigraphie à l'iode 123

Hyperthyroïdie sous amiodarone

- Arrêt amiodarone, et si tb rythme, propanolol
 - Scintigraphie I 123
- > si blanche : type 2 : pas de patho thyr ss jacente
= thyroïdite induite par l'iode (inflammation) :
guérison en 3 à 5 mois.
NMZ : pas efficace. Essai PTU (↓ T4 ---> T3)
Evol T3?
Si PTU inefficace, corticothérapie 0,5 à 1 mg/kg
(3 mois)

Hyperthyroïdie sous amiodarone

---> scintigraphie non blanche : pathologie thyroïdienne sous jacente = type 1

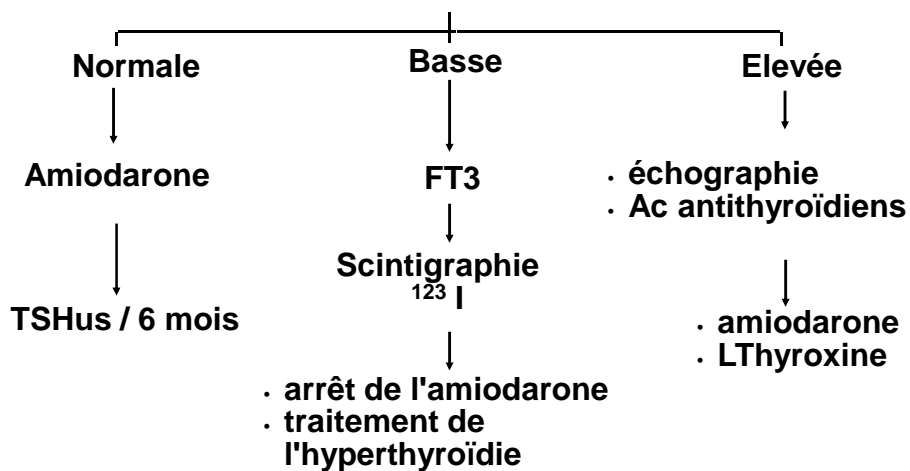
Arrêt amiodarone, discuter le propranolol

Traitement = celui de la pathologie thyroïdienne

Surveillance d'un traitement par amiodarone

TSH systématique avant prescription

Puis TSH / 6 mois



DIABETE DU SUJET AGE

Epidémiologie

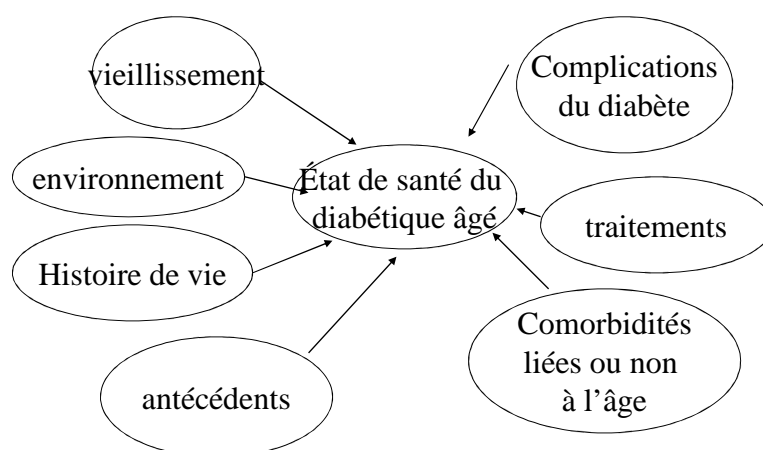
(www.invs.sante.fr)

- Prévalence du diabète en France : 3,95%
- ENTRED 2007 sur 10 000 diabétiques traités:
 - âge moyen : 66 ans
 - **26% ont 75 ans ou plus**
 - pic de prévalence entre 75 et 79 ans
 - **18% des hommes**
 - **13% des femmes**
- 1 diabétique / 5 : non diagnostiqué

Problématiques de la prise en charge

- Problème des recommandations et de grande rareté des études réalisées dans cette population
- Hétérogénéité de la population diabétique âgée
- Quels sont les risques liés au diabète?

Facteurs influençant l'état de santé des diabétiques âgés

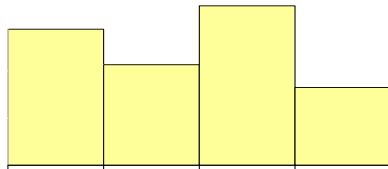


Ancienneté du diabète on

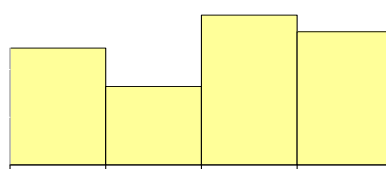
(diapo A. Fagot-Campagna)



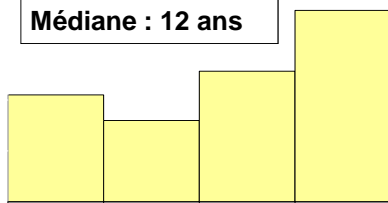
55-64 ans
Médiane : 10 ans



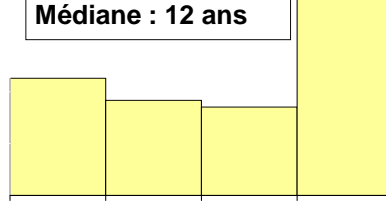
65-74 ans
Médiane : 10 ans



75-84 ans
Médiane : 12 ans



≥ 85 ans
Médiane : 12 ans



Problématique du diabétique qui vieillit

- Evolution de la situation médicale...
- Accumulation des complications du diabète...
- Conséquences de la qualité de l'équilibre antérieur....
- Avec impact sur l'autonomie, sur la qualité de vie, sur l'espérance de vie....

Réévaluation systématique, ou après chaque nouvel épisode aigu

- des objectifs globaux de la prise en charge
- des modalités de traitement et de surveillance

Problématique du sujet âgé qui « devient » diabétique

Diabète ancien méconnu jusque là ?

→ Bilan des complications dès la « découverte »

Ne pas méconnaître le diagnostic :

Une hyperglycémie est toujours pathologique

- hyperglycémie de stress
- diabète de type 2
- diabète secondaire

Importance relative du diabète et des autres maladies???

Le diagnostic de diabète

Circonstances de découverte

- **ENTRED 2007 :**
 - 18% symptômes évocateurs
 - 15% complications
 - 67% bilan systématique
- **Spécificités chez sujets âgés?** (*Meneilly, J of Gerontol 2001*)
 - Perte de poids, désH₂O, incontinence urinaire, asthénie, troubles de l'humeur
 - Découverte fréquente sur complications
 - Coma hyperosmolaire
 - Interprétation d'une hyperglycémie...

Impact du vieillissement sur métabolisme glucidique

- modifications de la composition corporelle
- troubles de l'insulinosécrétion : qualitatifs (pulsatilité) et quantitatifs (phase précoce)
- ↓ de l'insulinosensibilité (↓ GLUT4)
- **MAIS pas de modification significative de la glycémie à l'état de base**
- **--> Hyperglycémie : toujours pathologique!**

Hyperglycémie dans un contexte médical subaigu

« altération de l'état général »...attention :

- cancer du pancréas
- hyperthyroïdie
- pathologie inflammatoire

Hyperglycémie dans un contexte médical aigu

Hyperglycémie de stress : ↑ transitoire de la glycémie pendant une pathologie aiguë. 2 cas:

- diabète (ou hyperglycémie modérée à jeun) non diagnostiqué
- hyperglycémie résulte de la sévérité de la pathologie
 - ↑ production de glucose (↑substrats pour NGG et ↑ hormones de contre-régulation)
 - ↓ sensibilité à l'insuline (cytokines, GLUT4)

Diagnostic différentiel : aide de l'HbA1C++

(Jacqueminet, in Grimaldi 2009)

Effets délétères de l'hyperglycémie?

- Hyperglycémie = marqueur de la gravité de la pathologie aiguë :
 - ↑ catécholamines → ↓ sécrétion et action Insuline
 - ↑ cortisolémie
- Effets délétères propres de l'hyperglycémie:
 - risque hydroélectrolytique
 - risque métabolique : hypercatabolisme protidique et lipidique
 - risque infectieux : altération des fns leucocytaires
 - risque de thrombose : ↑ PAI1, fibrinogène, FW, hyperagreg plaquettaire... (*Bloomgarden, Diabetes Care 2004*)

Objectifs glycémiques et modalités

- **Objectif glycémique pendant phase aiguë:**
- Pas de preuve, pas de consensus..
- Glycémies cap préprandiales entre 1,2 et 1,8 g/l ?
- (< seuil rénal du glucose...). Attention aux hypoglycémies!

- **Modalités thérapeutiques :**
- Insulinothérapie? Bénéfique en soi?? Pas de preuve...
 - NPH matin et soir + IO
 - anticiper la diminution des besoins insuliniques avec évolution favorable

Glycémie à la recherche d'un diabète

- $\text{GAJ} < 1,10 \text{ g/l}$ = **glycémie normale**
- $\text{GAJ} \geq 1,10$ et $< 1,26 \text{ g/l}$ = **hyperglycémie modérée à jeun**
 - évolution vers diabète de type 2
 - ↑risque vasculaire
- $\text{GAJ} \geq 1,26 \text{ g/l}$ (vérifié par un 2ème dosage) ou symptôme + glycémie $\geq 2 \text{ g/l}$, ou gly 2h $\geq 2 \text{ g/l}$
= **diabète**

Impact du diabète sur l'état de santé des patients âgés

USA. 33000 sujets avec
Db récent, 65 à 95ans (75 ans)

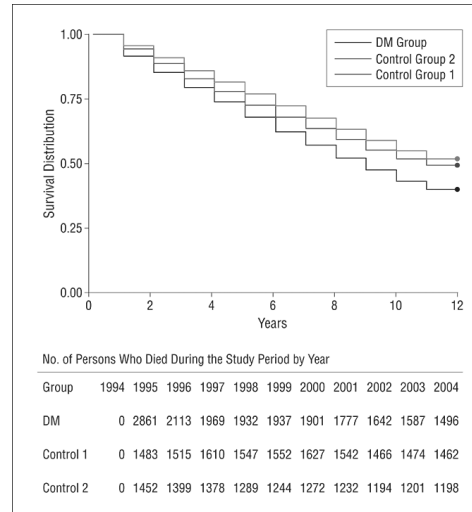
Versus 33000 non db gr1

Incidence diabète sur 10 ans ds
gr1 : 24%

Gr2 = gr1 - les db incidents

Excès de mortalité de 10%
-2 ans d'espérance de vie

Kaplan-Meier survival curves



Bethel, M. A. et al. Arch Intern Med 2007;167:921-927.

Copyright restrictions may apply.

ARCHIVES OF
INTERNAL MEDICINE

Impact du diabète sur la mortalité

- Framingham Heart Study : les plus de 50 ans diabétiques vivent 7 à 8 ans de moins que les non diabétiques

(Franco, Arch Intern Med 2007)

- Impact diminue avec l'âge mais reste significatif, même après 85 ans

(Fagot-Campagna, Diabetes&Metab 2005)

Les complications du diabète

- 33000 sujets de 65 à 95 ans en 1994, avec un diabète diagnostiqué en 1994 / 33000 sujets non diabétiques
- Suivis 10 ans (*Bethel, Arch Intern Med 2007*)

	db	Non db
IDM	26,5%	13,2%
IC	57,6%	34,1%
AVC	31,3%	19,1%
IRnC	21,2%	9%
↓ AV	5,3%	3,7%
Pb podo	72,8%	51,7%

Les complications gériatriques du diabète

(Diabetes&Metabolism 2009;35:168-177)

- **Diabète = facteur de déclin fonctionnel** (lié aux complications mais aussi au diabète lui-même)
→ diabète = FR d'institutionnalisation chez les non déments (*Andel, J Aging Health, 2007*)
- **Diabète = facteur de risque de chutes et de fractures** (hypoTA ortho, ↓ AV, neuropathie périph, déformations pieds, polymédication...) et
facteur de moins bonne récupération fonctionnelle après fracture du col (*Lieberman, Disabil Rehabil 2007*)...

Les complications gériatriques du diabète

(Vischer, *Diabetes&Metabolism* 2009)

- **Diabète associé à une forte prévalence d'incontinence urinaire**, surtout chez la femme (neuropathie, équilibre médiocre du diabète → polyurie...et incontinence?)
- **Diabète = facteur de risque de dépression** et interactions délétères entre les 2...
- **Diabète ...à 50 ans = FR d'altération cognitive et de démence** 30 ans plus tard !
- **Diabète = FR de malnutrition et de sarcopénie**: perte de masse musculaire et de force 1,5 à 2 fois plus rapide chez le diabétique.

Diabète et troubles cognitifs

- Chez les non déments : performances cognitives moins bonnes chez les diabétiques

F. Grdodstein, Diabetes Care, 2001

- Diabète = FR d'atrophie frontale

•

T. Sakurai, J Am Geriatr Soc, 2006

- Diabète = FR de démence (RR =2)

•

Bauduceau, diabetes&metabolism 2005

Diabète et qualité de vie

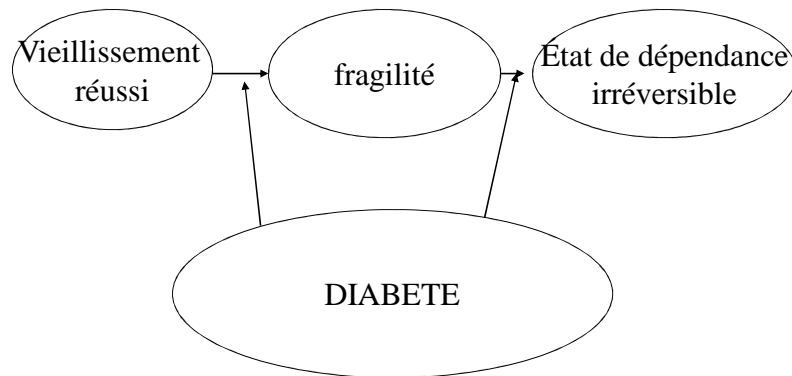
Enquête PAQUID (Bourdel-Marchasson, JAGS 1997)

- 13% des diabétiques ne sont pas satisfaits de leur situation (vs 7,6%)
- 67,8% décrivent leur état de santé comme mauvais (vs 49%)

Objectifs de la prise en charge

Diabète = facteur de risque de « fragilité »

(Bourdel-Marchasson, J of Nutr Health&Aging,2009)



Les grands axes

- Hyperosmolaire
- Prévention cardiovasculaire
- Prévention de la dégradation de la fonction visuelle
- Prévention podologique
- Prévention des complications iatrogènes

Hyperosmolaire

Madame C, 90 ans, vit en maison de retraite, avec besoin d'aide pour toutes les AVQ

ATCD : diabète de type 2, jadis traité par ADO mais sans traitement depuis 2 ans...

HDM : surinfection bronchique depuis 1 semaine.
Amélioration initiale sous antibio mais depuis 24h asthénie --> Urgences

Examen: conscience altérée

Na : 155 gly : 25 mmol/l, urée : 20, créat: 150

Le « coma » hyperosmolaire (*Kitabchi, Diabetes Care, 2006*)

Les critères diagnostiques :

Glycémie > 6 g/l

Osmolarité > 320 mosm/l

pH > 7,3

Bicarb > 15

TA < 12

cétonurie: faible

Attention : le diabète de type 2 peut se décompenser sur un mode acidocétosique...

Le « coma » hyperosmolaire
(*Kitabchi, Diabetes Care, 2006*)

- **2 facteurs principaux :**
 - diabète méconnu ou traitement insuffisant
 - infection
- **physiopathologie :**
 - déshydratation majeure
 - carence relative en insuline
- **complications :** hémodynamiques, rénales, neuro (crise) et TE (hyperviscosité)
- **Pronostic :** défavorable (dépend du terrain)

Le « coma » hyperosmolaire: traitement
(*Kitabchi, Diabetes Care, 2006 ; JCEM 2008*)

- Rééquilibration hydro-électrolytique :
 - eau
 - sodium
 - potassium
- Insulinothérapie intensive
- Prévention complications thromboemboliques
- traitement du facteur déclenchant

Risque vasculaire du diabétique âgé

- **Diabétique âgé = haut risque cardiovasculaire**
- => 20% de risque d'IDM dans les 10 ans
 - => risque d'AVC x 2
 - => risque d'artérite des MI x 10
- 80% sont HTA,
- 50% sont dyslipidémiques
- => Prise en charge de l'ensemble des FR vasculaire

Evaluation du risque vasculaire

• Situations de prévention CV 2aire ou risque équivalent:

- atcd cardiovasc : maladie coronaire avérée, AVC, AMI stade 2 et plus

- Patients sans atcd CV mais :

- atteinte rénale: albuminurie >300mg/24h ou Cockroft < 60 ml/min

- diabète depuis >10 ans et au moins 2 autres FR (âge, µalbu, HTA, tabac, HDL < 0,40)

Diminuer le risque vasculaire

• **Objectif glycémique pour prévention CV après 75 ans?**

Etude UKPDS : analyse observationnelle (Stratton, BMJ 2000)

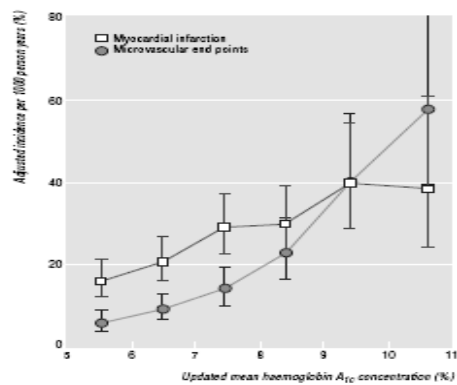
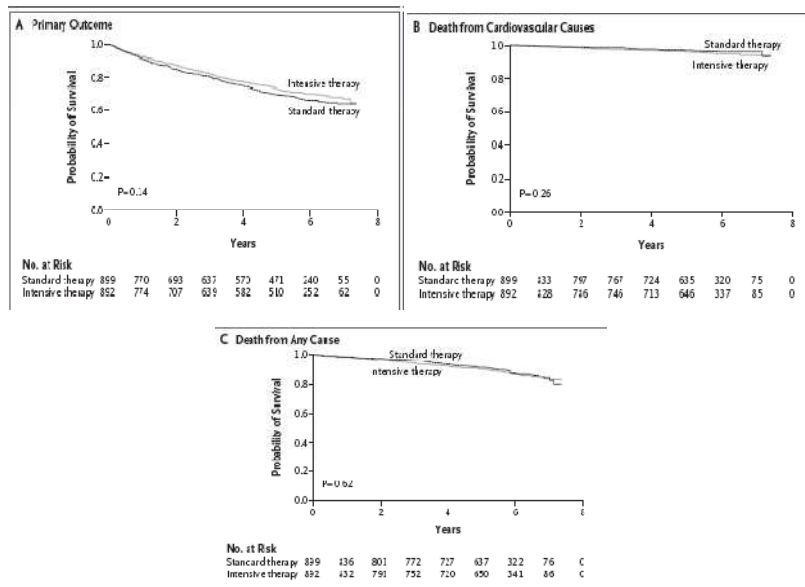
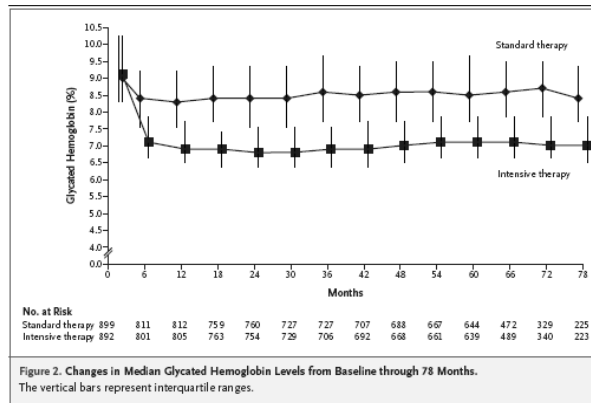


Fig 2 Incidence rates and 95% confidence intervals for myocardial infarction and microvascular complications by category of updated mean haemoglobin A_{1c} concentration, adjusted for age, sex, and ethnic group, expressed for white men aged 50-54 years at diagnosis and with mean duration of diabetes of 10 years

Etude VADT. 1791 hommes (60,4 ans), avec diabète évoluant depuis 11 ans. 40% ont déjà un ATCD CV. Randomisation: 1 groupe traitement intensif, 1 groupe traitement standard
 (Duckworth, N Engl J Med 2009)



Etude VADT: nombre d'hypoglycémies dans chaque bras :

Variable	Standard Therapy (N= 899)	Intensive Therapy (N= 892)
	<i>no./100 patient-yr</i>	
Episodes with impaired consciousness	3	9
Episodes with complete loss of consciousness	1	3
Nocturnal episodes	44	152
Total episodes		
With symptoms	383	1333
Without symptoms	49	233
Relieved by food or sugar intake	421	1516
Measurement of blood glucose during episode	348	1392
With documented blood glucose <50 mg/dl (2.8 mmol/liter)	52	203

* P<0.001 for all differences between the two groups.

HbA1C optimale pour prévention cardiovasculaire?

- L'effet de l'amélioration du contrôle glycémique diminue avec l'ancienneté du diabète
- Effets réduits chez les sujets les plus âgés
- Amélioration du pronostic cardiovasculaire chez les diabétiques âgés : passe par une optimisation du contrôle glycémique....quand ils sont encore jeunes !

Diminuer le risque vasculaire

(Sinclair, Age Ageing 2000)

- Objectif glycémique pour prévention CV après 75 ans?
- **Rechercher la rentabilité :**
 - les antiagrégants plaquettaires
 - l'arrêt du tabac
 - le traitement de l'HTA
 - discuter le traitement hypolipémiant

Traitement hypolipémiant

- Statine +++
- Si prévention 2aire ou haut risque :
LDL < 1g
- Si diabétique âgé, sans autre FR et avec HDL > 0,40 g/l: LDL < 1,6
- Si diabétique âgé avec un FR associé et diabète depuis moins de 10 ans: LDL < 1,3

Prévention microangiopathie rétinienne

- **Prévention primaire**
- - bénéfique contrôle strict de la glycémie : 8 - 10 ans
- qd aucune atteinte : risque de devenir aveugle dans les 10 ans < 5%,
- **Prévention secondaire**
- bénéfique du contrôle gly ... chez < 75 ans : oui... après : probable! + traitement HTA
- **Surveillance ++ par fond d'œil 1 / an**

Mais autres facteurs de handicap visuel chez le diabétique âgé...

- **Cataracte** (40% des diabétiques âgés)
- Risque X 3 entre 50 et 69 ans, X 2 après 70 ans

- **Glaucome** (7% des diabétiques âgés)

- **Dégénérescence maculaire liée à l'âge** (28%)
- → **Examen ophtalmologique complet+++ et traitement des pathologies associées**

Complications podologiques

(Hamalainen, J Intern Med 1999)

- Taterstall : « le SA et son pied sont divorcés: il ne peut le voir, le toucher et il ne le sent pas »
 - Taux d'amputation:
 - < 44 ans : 12 / 100000db
 - > 65 ans : 100 / 100000db
- Age = FR indépendant ++

Prévention du risque podologique

- **Repérer** les patients à risque +++
- **Eduquer** patient / entourage / soignant
- **Déterminer** qui s'occupe des pieds
- **prescrire** des soins de pédicurie+++

Gradation du risque podologique

- grade 0 : pas d'artérite ni de neuropathie
- grade 1 : non perception du monofilament (sous têtes méta + pulpe gros orteil): risque x 5 /an
- grade 2 idem + artérite ou troubles morphostatiques
risque x 10/an (4 séances pédicurie remboursées/an)
- grade 3: atcd d'ulcération chronique > 3 mois:
risque x 25/an (6 séances pédicurie remboursées/an)

Le diabétique âgé est à risque iatrogène+++

- Polymédication+++
 - Altération de la fonction rénale+++
 - Troubles cognitifs passés inaperçus...
→ attention aux hypoglycémies!!
→ Attention à l'hypoTA ortho
- Mais il est aussi à risque de « laxisme thérap »

....

Prévention des hypoglycémies

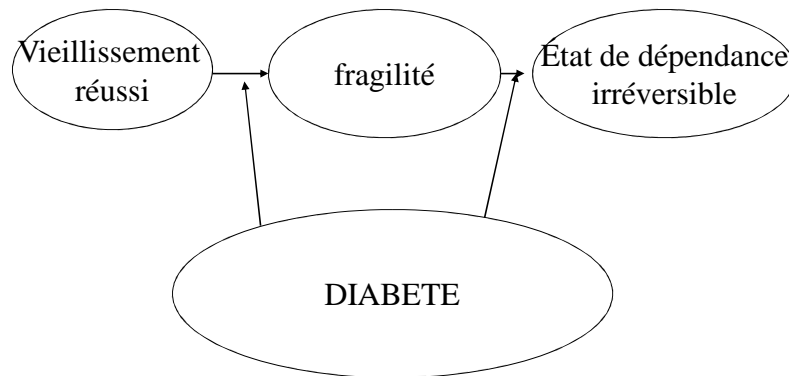
- Evaluation correcte de la fonction rénale
- Respect des contre-indications et des précautions d'emploi
- Vérification systématique du risque d'interactions médicamenteuses
- Education des patients et de leur entourage
- répartition glucides en fonction du schéma

Amélioration de l'état de santé global du patient...

- **Prévention des complications « gériatriques » du diabète...**
 - chutes
 - dénutrition
 - infections
 - dépression

Diabète = facteur de risque de « fragilité »

(Bourdel-Marchasson, J of Nutr Health&Aging,2009)



Prise en charge du diabétique âgé « fragile »

- **Evaluation gériatrique globale** : prévenir la dégradation de l'autonomie et améliorer la qualité de vie :
 - évaluation des comorbidités
 - évaluation de l'autonomie
 - évaluation de l'état nutritionnel
 - évaluation cognitive et psychologique
 - évaluation du risque de chute

Traitement de l'hyperglycémie

Objectif global de la prise en charge

- **Maintien ou amélioration de l'autonomie et de la qualité de vie+++**
 - Prise en charge diabétologique indissociable de la prise en charge gériatrique
 - Traitement de l'hyperglycémie ne peut se concevoir qu'au sein de la prise en charge globale!
 - nécessairement individualisée +++

Importance de l'évaluation gériatrique

- **Evaluation du diabétique âgé:**

- **malgré le diabète, vieillissement réussi?**

Objectifs et prise en charge non différents des plus jeunes

- **patient « fragile »?**

Objectifs = freiner l'évolution vers la dépendance

- **patient « dépendant »?**

Objectifs = éviter les complications métaboliques aiguës et rechercher le confort (sympômes++)

Prise en charge du diabétique âgé « fragile »

- **Traitement de l'hyperglycémie:**

Rapport bénéfice/risque équilibre glycémique strict?

- Prévention cardiovasculaire : ne passe plus par l'équilibre strict!
- Œil / pied : Surveillance avant tout!
- Complications gériatriques : évaluation avant tout!
Pas de preuve du bénéfice d'un équilibre strict!
- **Attention au risque iatrogène +++**
- HbA1C entre 7,5 et 8,5% : bon compromis...

Les objectifs glycémiques

- SA avec espérance de vie > 8-10 ans, sans risque hypoglycémique, non fragile :
HbA1C entre 6,5 et 7,5%
- SA fragile, polyopathologique, à risque hypo, avec esp de vie <8 ans :
HbA1C entre 7,5 et 8,5%

Equivalence HbA1C/gly capillaires

(*Diabetes Care, 2004;27:S91-S93*)

<u>HbA1C</u>	<u>gly préprandiales</u>
6,5 - 7%	1,13 - 1,30 g/l
7 - 7,5%	1,30 - 1,47 g/l
8 - 8,5%	1,66 - 1,82 g/l

Mesures hygiéno-diététiques

- Repérer les erreurs et les corriger
- Repérer le risque de dénutrition
- Evaluation nécessaire :
 - sujet âgé obèse ambulatoire non dénutri:
--->mesures diététiques
 - sujet âgé fragile institutionnalisé
---> régime illusoire, inefficace et dangereux

Physiopath du diabète T2 et possibilités thérapeutiques (1)

- Insulinorésistance
 - hépatique : \uparrow PHG \leftarrow **métformine**
 - musculaire et TA \leftarrow **glitazones**
- Altération insulinosécrétion
 - altération pulsatilité
 - disparition phase précoce
 - \downarrow masse cellules β (apoptose)
 \leftarrow **sulfamides, glinides**

Physiopath du diabète T2 et possibilités thérapeutiques (2)

• Anomalies glucagon :

- ↑ glucagon à jeun
- ↓ inhibition du glucagon après charge en glucose

← **analogue du GLP1** (glucagon like peptide)

← **anti DPP4** (↓ dégradation des incrétines GLP1 et GIP = glucodependent insulinotrop peptide)

Inhibiteurs des α glucosidases intestinales

Etapes thérapeutiques (HAS 2006)

Etape 1 : mesures hygiénodietétiques: ↓ graisses, sucres et OH
activité physique 3h par semaine

Etape 2 : metformine en 1ère intention (seuil prescription 6%)
IAG si met CI ou mal tolérée
Insulinosécréteurs si hypergly + marquée (> 6,5%)

Etape 3 : > 6,5% après 6 mois : Metf + Ins sécrét
ou metf + glitazone si obésité androïde
Ins sécrét + glitazone si metf CI
Metf + IAG
Ins sécrét + IAG (mais moindre efficacité)

Etape 4 : (HbA1C > 7% malgré bithérapie) : trithérapie ou
insuline + metf +/- autre ADO

Etape 5 : (HbA1C > 8% malgré trithérapie : insuline + metf
+/- autres ADO

Metformine

- Pas de risque d'hypo, ni d'interaction médicamenteuse (liaison albumine=0)
- Attention à l'effet anorexigène, aux troubles digestifs (28 % des cas), acidose lactique rare
- Excrétion rénale sous forme intacte
→ CI = clairance de la créatinine < 60....
- Contre indications : I. respiratoire, I hépatique, OH, I. card ou coron aiguë ou instable

Sulfamides hypoglycémiants

- Prévention des hypoglycémies+++
 - choix du sulfamide, dose initiale faible
 - éducation, patient, entourage, soignant
 - vérifier de temps en temps glycémie 17h
 - évaluation correcte et répétée de fn rénale
 - arrêt si clairance < 50-30 ml/min ou si repas irrégulier
 - attention aux interactions mdcteuses

Autres insulinosécréteurs : les glinides

- Absorption : 30 min; 1/2 vie = 1 heure donc à prendre avant chaque repas: faisabilité?
- Sécrétion insulinique glucose dépendante
- Risque hypo moindre
- Elimination biliaire : 92%
- prescription jusqu 'à cl = 25 ml /min
- pas de données après 75 ans...

THIAZOLIDINEDIONES : GLITAZONES

- Rosiglitazone (Avandia® 2-4-8 mg) → Retirée +++
- Pioglitazone (Actos® 15-30 mg)
- Mécanisme d'action : liaison aux récepteurs nucléaires PPAR γ
 - → distribution plus favorable du tissu adipeux
 - → ↓ libération des AG libres
 - → ↓ insulino-résistance musculaire et hépat
 - → ↓ lésions des cellules β

THIAZOLIDINEDIONES : GLITAZONES

•Données pharmacologiques :

- --> absorption rapide
- --> métabolisme hépatique
- --> pas de différence de cinétique chez sujet
- < 60 ans et > 60 ans mais rien chez le très âgé...
- --> Ins Rénale : pas de modification de la cinétique j--> 30 ml/min

THIAZOLIDINEDIONES : GLITAZONES

•Tolérance.

- pas d'hypoglycémie
- Rétention hydrosodée constante : ↑ 2-4 kg
- Risque de décompensation cardiaque: 8 à 11%...risque ↑ chez SA (2 études post-hoc)
- Risque d'anémie par hémodilution
- Risque d'oedème maculaire
- Cancer vessie et colon chez l'animal...

Glitazones et cœur...

- Recommandations ADA:
 - - CI si dysfonction VG connue, \forall stade IC
 - - arrêt définitif si signes évocateurs d'IC
 - (*Nesto, Diabetes Care, 2004*)
- Chez sujet âgé: incidence cumulée de l'IC sur 10 ans : 58%...
- Echocardiogramme, BNP avant la prescription????

THIAZOLIDINEDIONES : GLITAZONES

- Lipscombe, JAMA 2007:
Etude rétrospective sur 159000 dbT2 > 65 ans, sans insuline
Sur 3,8 ans: 8% d'hospitalisation pour ICC
8% d'hospitalisation pour IDM
19% de décès
Comparaison TZD / autres ADO:
 - ↑ RR d'ICC de 1,6 (p<0.001)
 - ↑ RR d'IDM de 1,4 (p=0.02)
 - ↑ RR de mortalité de 1,29 (p=0.03)Surtout avec la rosiglitazone....

THIAZOLIDINEDIONES : GLITAZONES

•Meier, Arch Intern Med 2008:

TZD : effets – sur métabolisme osseux (↓ activité ostéoblaste et accélération de la perte osseuse)

Registre UK : 67000 Db dont 60% > 60 ans

cas = fracture : 1020

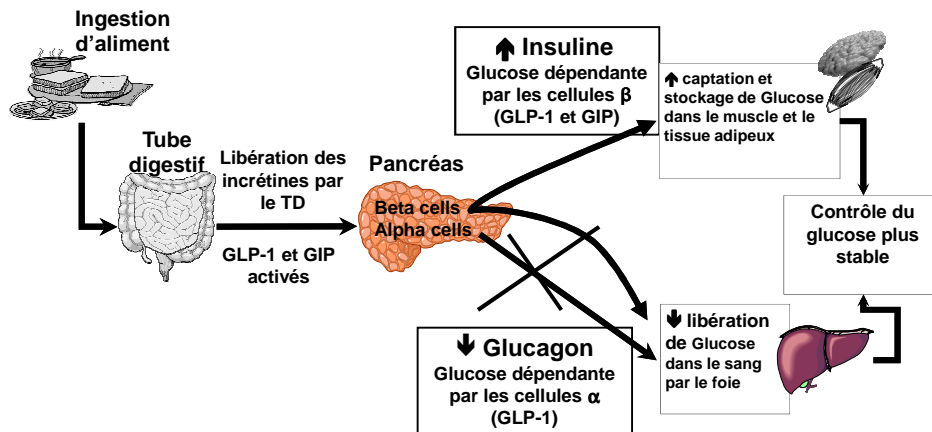
contrôle matchés : 3728

→ Le traitement par TZD est associé à une ↑ du risque (2 à 3) de fracture de hanche et autres non vertébrales, à partir de 12 à 18 mois de traitement, indépendamment du BMI, des comorbidités, des complications et de la durée du diabète

Inhibiteurs des alphaglucosidases

- S'opposent à la dégradation des polysacch en monosach assimilables
- Peu absorbés, pas de risque hypo
- efficacité : - 0,5% d'HbA1C
- Pas d'étude de morbimortalité
- Mauvaise tolérance dig = 30 à 60 % des cas
---> 50% d'arrêt à 1 an, 60% à 3 ans

Régulation du contrôle glycémique par les incrétines (GLP-1 et GIP) Effets sur la fonction des cellules pancréatiques



Brubaker PL, Drucker DJ. *Endocrinology*. 2004;145:2653–2659; Zander M et al. *Lancet*. 2002;359:824–830; Ahrén B. *Curr Diab Rep*. 2003;3:365–372; Holst JJ. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002;18:430–441; Holz GG, Chepumy OG. *Curr Med Chem*. 2003;10:2471–2483; Creutzfeldt WOC et al. *Diabetes Care*. 1996;19:580–586; Drucker DJ. *Diabetes Care*. 2003;26:2929–2940.

Les « pro incrétines »

« incrétines » :

- GLP = Glucagon like peptid type 1
 - ↓ sécrétion de glucagon et ↑ insulinosécrétion
 - retarde la vidange gastrique
 - ↑ sensation de satiété
- GIP = peptide insulinothope glucodépendant
 - ↑ insulinosécrétion

- Ces 2 hormones sont gluco-dépendantes +++
- DPP4 = dipeptidyl peptidase: enzyme qui dégrade et inactive les incrétines
- effet incrétine diminué chez les db T2

Les « pro incrétines »

2 types de médicaments:

→ les inhibiteurs de la DPP4: restaure les taux physiologiques de GLP1 et de GIP

- ↑ GLP1

- ↑ GIP

→ les analogues du GLP1

- ↑ GLP1 (taux pharmacologiques)

Les inhibiteurs de la DPP4

- sitagliptine = Januvia°_100mg/j en une prise
Elimination : 70% sous forme inchangée dans urines
CI dans IR modérée et sévère....
- vildagliptine = Galvus° 50 à 100 mg/j en 2 prises
Rares cas d'hépatite : CI si > 3N avant traitement et surveillance tous les 3 mois la première année
- saxagliptine = Onglyza° 5 mg/j en 1 prise
CYP3A4 → attention aux interactions médicam

Les antiDPP4

- HAS : CI = insuffisance rénale modérée à sévère....
- Indications:
 - monothérapie : Sitagliptine si metformine CI
 - en bithérapie, avec metformine ou glitazone ou sulfamide si metformine CI
 - pas de données sur la trithérapie
- Chez sujet âgé??? Les données arrivent...

Les analogues du GLP1

- _Exenatide: Byetta° 2 injections sous-cutanées /jour
- Liraglutide: Victoza° 1 injection Scut /j
 - ↓ sécrétion de glucagon
 - retarde la vidange gastrique
 - augmente la sensation de satiété..., ↓ poids....
- CI = Irénale « grave »
gastroparésie diabétique
- Indications HAS : bithérapie avec met ou sulf
 - trithérapie avec metformine et sulfamide (Byetta)
 - trithérapie avec met, sulf ou pioglitazone (Victoza)
- Chez le sujet âgé ???

Les indications

- Metformine en 1er lieu quand c'est possible. Si CI ou mal tolérée, insulinosécréteur ou sitagliptine
- puis si HbA1C en dehors des objectifs : bithérapie (metformine + insulinosécréteur, ou metformine + glitazone, ou metformine + antiDPP4)
- puis trithérapie... ou
- bithérapie avec une insuline basale
- puis basale plus (avec une injection de rapide) et metformine +/- insulinosécréteur
- puis basale / bolus avec metformine si pas CI

Les contre indications du traitement non insulinique chez les sujets âgés

- Les contre indications ou les mauvaises indications liées à la pharmacocinétique/dynamie
- Les effets secondaires des ADO
- polypathologie instable
- dénutrition protéinoénergétique
- autogestion du traitement oral impossible

Les analogues rapides

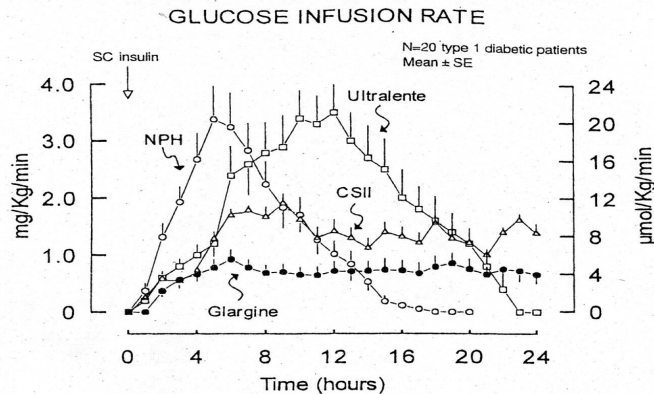
- Bénéfice le plus important = \downarrow fqce des hypo (0,6vs 2,8 hypo sévères/100 pa-année)
- Autre intérêt : peut être fait avant ou après le repas...
- Le repas doit être pris tout de suite après l'injection...
- Idéal pour le schéma basal/bolus...

Les analogues lents

- Glargine = Lantus°
- 1 injection par jour, à la même heure...
- Pas nécessaire de prendre un repas après...
- Liberté pour les autonomes...
- Sécurité pour les non autonomes?
- Détémir = Levemir°
- 1 injection par jour, parfois 2. Moins de variabilité intra individuelle (type 1)...

Insulines Basales : Caractéristiques Pharmacodynamiques

N=20, type 1, cross-over, Insuline : 0.3 U/kg, clamp euglycémique (7,2 mmol/l)



L'insuline Lantus démontre un effet hypoglycémiant stable et prolongé sur 24h, sans pic.

Lepore,Diabetes 2000,49,2142

Et chez le sujet âgé??

•SA fragile, non autonome

→objectif = pas d'hypo, HbA1C < 8-8,5%
(gly préprandiale entre 1,6 et 1,8)

→En théorie : pas de différence entre NPH et analogues lents?

→Intérêt analogues lents : 1 injection /j

→Intérêt NPH : 2 passages IDE/j, dissociation des besoins jour et nuit...

Et chez le sujet âgé??

- **Sujet âgé autonome non fragile**

→ objectif = HbA1C < 7-7,5% (gly préprandiales entre 1,4 et 1,6)

→ Efficacité en théorie :

basal-bolus (4inj/j)

> NPH ou premix x2

> 1 injection d'analogue ...

SURVEILLANCE

Tous les 3-4 mois

- symptômes ?
- observance du traitement ?
- glycémies capillaires ?
- gestion quotidienne ?
- polypathologie et autres traitements
- poids, TA, examen des pieds
- HbA1c, glycémies
- autre biologie en fonction des traitements associés
- effets secondaires des traitements

SURVEILLANCE

Tous les ans

- évaluation du risque podologique
- recherche hypotension orthostatique
- recherche souffles carotidiens
- état stomatologique, examen ophtalmologique
- ECG repos
- bilan lipidique à jeun
- créatininémie (+ Cockcroft)
- bandelette urinaire et microalbuminurie si négative
- évaluation gérontologique