

ANTIDIABETIQUES ORAUX ET SUJET AGE

BOUSSEMA F, CHERIF O, BEN AMOR G, ROKBANI L.
Service de Médecine Interne-Hôpital Charles Nicolle

INTRODUCTION :

L'explosion démographique des personnes âgées n'est pas limitée au monde occidental, elle concerne l'ensemble de la planète, y compris les pays en développement.

Les sujets âgés de plus de 65 ans en Tunisie représentaient 3,5% de la population générale en 1966, 4,3% en 1984, 5,4 % en 1994, 5,6% en 2000 et les projections démographiques situent cette population au dessus de 10% en 2005.

Comme l'incidence et la prévalence du diabète de type 2 augmentent fortement avec l'âge, particulièrement après la cinquantaine, on conçoit l'importance mondiale de cette maladie en terme de santé publique dès maintenant, et encore plus dans l'avenir.

Le diabète du sujet âgé est un ensemble hétérogène représenté essentiellement par le diabète de type II ou non insulino-dépendant . Il pose un problème de tout premier plan ,en termes de santé publique, en raison du vieillissement de la population(en 2020 , 20% de la population aura plus de 65 ans en France) et de l'augmentation de prévalence du diabète qui caractérise la population âgée. On estime aux USA que 10% de la population au delà de 60 ans a un diabète.

RAPPELS :

Hyperglycémie du sujet âgé : vieillissement physiologique ou diabète vrai.

La glycémie à jeun ne s'élève que d'environ 0,01 g/l par décennie au-delà de 30 ans. La glycémie une à 3 heures après une charge orale de 100g de glucose est moyenne de 0,13 g/l plus élevée chez le sujet âgé que chez le sujet jeune. De ces valeurs, il faut donc souligner que le seul vieillissement n'a qu'un effet très modeste sur le niveau glycémique du sujet sain. En sachant que la définition du diabète reste la même chez le sujet âgé.

Il n'en est pas moins vrai que la prévalence de la maladie «Diabète » s'élève avec l'âge.

Cependant, si le diabète se définit par une hyperglycémie toute hyperglycémie ne mérite pas de s'appeler diabète.

L'hyperglycémie du sujet âgé est la résultante biologique unique de multiples facteurs. Distinguer les parts respectives du vieillissement physiologique et de la pathologie devrait nous permettre de mieux assurer nos choix thérapeutiques chez des malades âgés où la iatrogénie est toujours menaçante.

La diminution de la tolérance au glucose avec le vieillissement relève surtout :

d'une insulino résistance musculaire ou d'un défaut de sécrétion d'insuline

En revanche, une modeste élévation de la glycémie chez un sujet âgé ne doit pas faire poser le diagnostic de diabète – maladie chronique et à fortiori ne justifie pas un traitement hypoglycémiant. Une hyperglycémie pathologique peut traduire un authentique DNID mais peut aussi être la conséquence d'une situation d'agression transitoire où le traitement hypoglycémiant doit être tout aussi transitoire

La nature et l'étiopathogénie du diabète du sujet âgé ne sont pas fondamentalement différentes de celle du sujet jeune ou d'âge mûr.

2) Epidémiologie:

A la cohorte des diabétiques anciens révélés avant 65 ans et qui constituent des formes 'vieillies' s'ajoute la somme des diabétiques, au moins aussi nombreux, de révélation tardive. Un recensement réalisé en France en 1985, les sujets $>$ ou $=$ 65 ans représentent 7 millions et 10 au 3^e millénaire et une prévalence du diabète d'environ 10% au-delà de cette tranche d'âge. $\frac{3}{4}$ des diabétiques français sont âgés de $+$ de 65 ans et 15% de la population diabétique dépassera 85ans.

Le diabète est considéré comme un facteur de vieillissement

3) Le diabète du sujet âgé se singularise par de nombreuses particularités qualitatives :

- La prévalence de l'athérosclérose et des complications cliniques qui en découlent augmente avec l'âge.

- Sur ce terrain supportant le poids des ans et du diabète une attention doit être apportée à la prévention et aux effets des infections.

- Les comas hyperosmolaires : complication relativement fréquente de même les hypoglycémies iatrogènes peuvent revêtir une gravité particulière.

- La rétinopathie s'effectue plus volontiers sous forme de maculopathie œdémateuse sans atteinte proliférative. La cataracte est 3 fois plus fréquente ainsi que le glaucome, les anomalies de la vision des couleurs.

- La neuropathie du diabétique âgé peut revêtir un masque particulièrement douloureux et sévère.

- Sur le plan rénal, le diabétique âgé présente un risque accru de complication moins lié à la glomérulopathie diabétique qu'à l'existence d'une diminution progressive de la clairance de la créatinine en fonction de l'âge ,d'une nephroangiosclérose sous jacente, d'une HTA, infections urinaires ...

Le danger de survenue d'une acidose lactique croit avec le vieillissement.

Tous ces aspects particuliers au diabète du sujet âgé vont évidemment retentir sur sa prise en charge thérapeutique.

Les facteurs de risque d'apparition d'un diabète chez le sujet âgé :

Antécédents familiaux

La claudication intermittente

HTA surtout l'hypertension systolique

Index de masse corporelle $>$ 30 kg/m²

Rapport taille / hanches $>$ 1

Intolérance au glucose

L'insulinémie 2H $<$ 621 pmol/l

HDL cholestérol $<$ 10mmol/l

Triglycérides $>$ 2,5 mmol/l

Certains comportements alimentaires : $+\uparrow$ d'hydrates de carbone avec consommation plus augmentée de pâtisseries et plus faible en légumes.

En conclusion, l'incidence et la prévalence du diabète augmentent fortement avec l'âge à partir de la 50aine . Il est vraisemblable que cette évolution ne se poursuit pas au même rythme pour les âges extrêmes ($>$ 80 – 85 ans) mais les données épidémiologiques sont très incomplètes pour cette population. Les causes sont probablement multifactorielles, comme en témoigne la mise en évidence d'assez nombreux facteurs de risque dont certains sont probablement accessibles à une action de prévention.

TRAITEMENT :

La prise en charge et le traitement du diabète du sujet âgé revêtent des difficultés particulières en rapport avec des habitudes d'alimentation et de vie bien établies et avec des données physiologiques spécifiques au sujet âgé, des pathologies parfois multiples et des difficultés économiques et sociales.

Les principes du traitement du diabète chez les patients âgés ne sont pas différents de ceux des jeunes quoique l'approche traitement doit être modifiée pour l'accommodation aux conditions psychosociales associées à l'âge.

Les facteurs médicaux et non médicaux qui peuvent affecter la capacité du sujet âgé à atteindre le contrôle glycémique doivent être considérés de même qu'il faut tenir compte des ressources du patient.

1) Objectifs thérapeutiques:

Le but essentiel du traitement sera avant tout d'assurer une certaine qualité de vie sans rechercher l'obtention d'un équilibre trop strict. Le problème de la prévention des complications ne se posant plus dans les mêmes termes que pour le sujet jeune ou l'adulte.

Le traitement du diabète du sujet âgé a ainsi un objectif double:

A court terme, il vise à réduire le risque de complications métaboliques aiguës

(hyperglycémie préoccupante et hyperosmolarité notamment) et à diminuer les symptômes gênants: asthénie, prurit, amaigrissement, infections récidivantes cutanées ou muqueuses surtout.

A plus long terme, il a pour objectif de réduire la fréquence et la gravité des complications microvasculaires(rétinienne, rénale), nerveuses et macrovasculaires.

Ces objectifs doivent être nuancés selon des considérations propres au sujet âgé, le traitement ne devant pas faire courir de risque supérieur à celui du diabète et de l'hyperglycémie eux-mêmes. Nous citerons parmi les principaux risques à éviter l'acidose lactique, l'hypoglycémie, les troubles digestifs et la dénutrition.

Les objectifs thérapeutiques seront modulés selon l'âge physiologique du patient.

On distinguera ainsi schématiquement d'une part le patient atteint de handicaps majeurs, sensoriels, cérébraux, locomoteurs avec une autonomie faible ou nulle, où l'objectif est dans ce cas la survie et le court terme et d'autre part, le patient très autonome, actif, dépourvu de handicaps, dont l'espérance de vie est longue où l'objectif est alors le bon contrôle glycémique le long terme et la prévention des complications.

La difficulté est de pouvoir se situer entre ces 2 extrêmes et d'adapter en outre les moyens thérapeutiques, le type de prise en charge et la surveillance à l'environnement, selon que le patient vit seul, isolé, au sein d'une famille ou en institution.

2) Exercice physique, diététique, alimentation:

La place de l'alimentation dans la vie du sujet âgé est importante, ne serait-ce que par le temps que celui-ci peut y consacrer. Il convient d'adapter les apports caloriques aux besoins et à l'activité physique. Les besoins diminuent physiologiquement de 30 % au delà de 70 ans. Le goût se modifie également, avec une désaffection pour la viande et les protides et un intérêt croissant pour les mets à saveur sucrée.

Le régime diététique chez le sujet âgé doit tenir compte de la possibilité de diminution de la vision et de l'odorat de même qu'une altération de la perception et de la référence des aliments. L'alimentation peut être altérée par les difficultés d'avaler, une mauvaise dentition source d'inconfort à l'alimentation. Les modifications de la fonction gastro-intestinale peuvent provoquer une constipation, un gonflement, une flatulence et une malabsorption.

Avec l'âge, la consommation et la sélection des aliments sont altérées par la méconnaissance de l'environnement de soif et d'avoir faim, par les incapacités physiques, par des désordres affectifs ou cognitifs. De ce fait, la balance diététique n'est pas bien équilibrée.

Il convient de ne pas réduire les apports de glucides (sauf s'ils sont manifestement excessifs ou pris seuls), de garder les glucides simples au cours ou en fin de repas et de conseiller la prise de glucides complexes. L'alimentation doit être équilibrée avec des rapports entre les différents nutriments proches de ceux des non diabétiques (50 à 55% de glucides, 10 à 20% de protéines et 30% de lipides).

Un régime modérément hypocalorique a un rôle important en cas d'hyperglycémie modérée, surtout s'il existe un excès pondéral manifeste. La perte de quelques kilogrammes a souvent un effet spectaculaire sur la glycémie. En revanche, il faut savoir éviter un suivi obsessionnel du régime.

Chez les patients traités par insuline ou par sulfamides, l'éducation diététique doit porter sur la nécessité impérieuse d'une prise alimentaire régulière, sans qu'aucun repas ne soit omis car il faut craindre alors le risque d'hypoglycémie lié au retard ou à la non prise d'un repas. Il faut "enseigner" au patient et à son entourage les équivalents glucidiques à prendre en cas d'anorexie ainsi que la nécessité d'un apport en glucides par voie parentérale en cas d'intolérance alimentaire absolue.

L'apport en eau doit être supérieur ou égal à 1.5l/j; penser à boire même sans sensation de soif.

La pratique régulière d'un exercice physique est bénéfique au sujet âgé diabétique ou non à la condition que cet exercice soit adapté aux possibilités physiques (HTA, insuffisance coronaire...) et au goût du patient et qu'il soit progressivement introduit !

Il convient de privilégier l'exercice physique "domestique" et en particulier la marche, les tâches ménagères, le jardinage et en toute occasion "préférer ses jambes à l'automobile et les escaliers à l'ascenseur."

La neuropathie diabétique avec la perte de sensation de pression et de douleur peut provoquer des lésions des pieds. L'hypoglycémie induite par l'exercice est un autre facteur de risque surtout chez les sujets recevant des ADO ou l'insuline. De plus une hyperglycémie peut se voir chez les patients ayant un mauvais contrôle glycémique.

En général, un programme de rééducation est bénéfique et efficace s'il est soigneusement fait et supervisé tenant compte des capacités psychologiques et physiques du patient.

3/ L'intervention pharmacologique :

Malheureusement, les mesures diététiques et l'activité physique ne permettent pas toujours d'atteindre un contrôle glycémique chez la plupart des diabétiques de type 2 âgés et la nécessité d'un antidiabétique oral s'impose (biguanides, thiazolidinediones, les inhibiteurs de l' α glucosidase, les analogues de la meglitinide, les sulfamides) ou l'insuline comme monothérapie ou en combinaison. Ces agents ont différents sites d'action

Les sulfamides :

Ils stimulent la sécrétion endogène d'insuline, utilisés au long cours, ils améliorent le contrôle glycémique, réduisent la glucotoxicité, réduisent la production hépatique de glucose et améliorent la sensibilité à l'insuline au niveau des tissus périphériques. Chez la personne âgée, l'approche usuelle est de commencer les sulfamides à faible dose et d'augmenter graduellement les doses sur des jours voire des semaines jusqu'à obtenir une glycémie < 140 mg/dl (7,8 mmol/l) et une hémoglobine glyquée (Hb A1c) < 7 ou 8%.

Les sulfamides de 2^e génération sont meilleurs car ils sont plus puissants et de ce fait, utilisés à des doses + faibles; de plus ils ont une plus grande durée d'action et seront utilisés en prise unique voire 2 prises par jour.

Les sulfamides de 2^e génération ont un métabolisme hépatique essentiel avec transformation en métabolites inactifs ou très peu actifs ainsi ils peuvent être administrés aux sujets ayant une altération modérée de la fonction rénale mais seront à proscrire si la créatinémie sérique est entre 1,8 à 2 mg/dl (créatinémie qui dépend de la masse musculaire chez le sujet âgé).

Il y a une grande différence entre les différents sulfamides dont il faudra tenir compte quand on traite le sujet âgé ayant un diabète de type 2.

Le risque d'hypoglycémie avec les sulfamides concerne tous les patients surtout la tranche d'âge extrême : en effet dans une étude concernant 20.000 patients âgés de plus de 65ans mis sous sulfamides ou insuline, on a trouvé un risque d'hypoglycémie sévère chez 1,23% personnes et par an avec sulfamides (Shorr RI et Al Arch Inter Med 1997 ; 157 : 1681 – 6)

Les sujets âgés fragiles qui sont polymédiqués et ceux qui sont fréquemment hospitalisés ont un plus grand risque de faire des hypoglycémies iatrogènes. Plusieurs précautions doivent être prises pour prévenir l'hypoglycémie chez les patients traités par des sulfamides.

Parmi les sulfamides de 2^e génération, l'hypoglycémie sévère est surtout associée avec le glibenclamide +++ (glybinide) et le glipizide ++. De plus la plupart des épisodes d'hypoglycémie sévère et prolongée se produisent chez les patients âgés de plus de 70ans. Ces données ont été confirmées par l'étude UKPDS où la proportion de patients traités par glibenclamide qui ont rapporté un ou plus épisodes hypoglycémiques (5,8%) sont significativement plus nombreux que ceux traités par le chlorpropamide (2,8%) avec $P < 0,0001$ (UKPDS 28 : Diabetes Care 1998 ; 21 : 87 – 92)

Un sulfamide récent, le glimepiride a les mêmes effets pharmacodynamiques que les autres drogues de la même famille mais avec une sécrétion moindre d'insuline. Dans une étude dose réponse, on a montré que les doses 1mg, 4 et 8 mg de glimepiride donnent toutes une amélioration clinique significative de la glycémie à jeun par rapport au placebo et que les doses 4 et 8mg donnaient une baisse plus importante de la glycémie à jeun, de l'Hb A 1c et de la glycémie post prandiale (2H après) ($p < 0,05$) : (Ross Kamp R et al. Diabetes Ris Clin Prat 1996 ; 31 suppl S 33 – 42)

Ce produit est efficace dans la réduction de la glycémie à jeun, l'HbA1c et la glycémie post prandiale quand il est administré une seule fois ou en 2 prises, avec une incidence de l'hypoglycémie moindre qu'avec le glibenclamide (1) Dills DG et al : Horm Metale Ris 1996 ; 28 : 426 – 9 – 2) Holstein A et al : Diabetologia 2000 ; 43 suppl, 1 : A 40) : 0,43/1000 patients versus 5,8/1000 patients et par an.

Parmi les sulfamides, le glimepiride est à prescrire de préférence chez la personne âgée vu son efficacité à des doses faibles (1 à 2mg), sa facilité de prise (1 fois/j) et son faible risque d'hypoglycémie.

Les sulfamides restent les drogues les plus efficaces en monothérapie. Ils ont en général peu d'effets indésirables en dehors de l'hypoglycémie à savoir une toxidermie ou une augmentation modérée des enzymes hépatiques. Ils sont à proscrire en cas d'altération significative de la fonction hépatique ou rénale.

les biguanides :

Les mécanismes d'action de la metformine ne sont pas complètement élucidés. Elle supprime la sécrétion basale hépatique de glucose et supprime la sensibilité au glucose des tissus périphériques. Elle induit une perte de poids par rapport aux sulfamides et à l'insuline. En cas de diabète de type 2, la metformine est efficace en monothérapie mais est aussi efficace si combinée aux sulfamides.

Chez les patients où la monothérapie par les sulfamides s'avère insuffisante, la metformine, en plus du régime, améliore le contrôle glycémique. De plus, l'association metformine – sulfamides peut améliorer les niveaux de cholestérol et la perte de poids chez les obèses.

Les effets secondaires de la metformine sont surtout de type digestif (nausées, douleurs abdominales, diarrhée, anorexie, goût métallique) pouvant se voir chez 20 à 22% des patients.

L'incidence de l'hypoglycémie avec la metformine seule est très faible voire nulle. Elle est contre indiquée chez les patients ayant une fonction rénale altérée (créatinine sérique supérieure ou égale à 1,4mg/dl chez la femme et supérieure ou égale à 1,5 mg /dl chez l'homme).

De plus, du fait que la clearance rénale de la metformine est réduite chez le sujet âgé, certains patients ayant des taux sériques de créatinine normaux et une masse musculaire basse, doivent éviter la metformine ; celle ci est aussi contre indiquée chez les patients ayant une insuffisance cardiaque congestive.

L'acidose lactique est très rare avec la metformine (3 pour 100.000 patients traités et par an). Quand l'acidose lactique se produit chez des patients traités par metformine, elle est précipitée par certaines conditions : un choc septique, une hypotension et une atteinte hépatique sévère. Elle a été rapportée chez les sujets ayant une insuffisance rénale traités de façon inappropriée par la metformine.

La metformine peut aussi réduire les taux de vitamine B12 ainsi elle sera utilisée avec précaution chez les patients ayant un déficit en vitamine B12 non traités.

les thiazolidinediones :

Il s'agit d'une classe d'ADO agonistes aux récepteurs gamma prolifératifs et activateurs de la péroxysome du muscle (PPAR- γ), des cellules hépatiques et du tissu adipeux. Ils améliorent l'action de l'insuline en améliorant la sensibilité de la prise de glucose périphérique et la réduction possible de la production hépatique de glucose. Les PPAR- γ activés , modulent la transcription des gènes de réponse à l'insuline dans le contrôle des transporteurs de glucose, la production et l'utilisation de glucose et le métabolisme des acides gras.

Le 1^{er} thiazolidinedione mis sur le marché est le troglitazone vite retiré aux USA en Mars 2000 du fait de sa toxicité hépatique et du risque de décès.

Deux autres molécules ont été mises sur le marché : rosiglitazone et pioglitazone avec surveillance hépatique 2 fois/mois. Ces molécules sont à éviter en cas d'élévation enzymatique hépatique initiale.

Ils peuvent diminuer l'Hb A 1c de 0,6 à 1,8% selon les populations.

Le pioglitazone a l'avantage de la prise unique par rapport au rosiglitazone (2 fois/j) avec un effet obtenu au bout de 12 à 16 semaines de traitement

Si la monothérapie est insuffisante pour obtenir un contrôle glycémique, on peut associer un autre traitement : 15 ou 30 mg/j de pioglitazone à un sulfamide de longue durée d'action. L'association réduit la résistance à l'insuline et augmente la fonction des cellules β après 16 semaines. Cette association améliore aussi le profil lipidique surtout chez des personnes âgées.

Le rosiglitazone a les mêmes effets chez les patients de 65ans et plus ayant un diabète de type 2 avec une réduction de la glycémie à jeun à 80mg/dl et une augmentation de 1,6% de l'Hb A 1c avec une dose de 8mg/j au delà de 26 semaines (Breebek et al : diabetes 1999 ; 42 suppl 1 : A 111)

Les effets secondaires les plus importants sont l'œdème, la prise de poids et l'anémie.

La rétention d'eau avec une détérioration d'une IC congestive antérieure compensée ou méconnue est l'effet indésirable majeur qui limite son utilisation chez la personne âgée ayant une coronaropathie.

les analogues à la meglitinide :

La répaglinide est un nouvel agent insulino sécréteur peut être utilisé en monothérapie mais aussi en association avec la metformine dans le traitement du diabète de type II.

Comme les sulfamides, le répaglinide stimule la libération d'insuline par la régulation des canaux K⁺-ATP à la surface des β . Il a une absorption rapide: le pic de concentration sérique est obtenu en 1 heure et une $\frac{1}{2}$ vie courte de 60 mn. Du fait de ses propriétés

pharmacologiques, il doit être prescrit avant les repas pour la stimulation de la sécrétion d'insuline et la réduction de l'hyperglycémie post prandiale.

La nécessité de prises multiples par jour diminue la compliance vis à vis de ce traitement surtout chez les sujets âgés.

Les différentes études cliniques ont montré que les effets métaboliques de la répaglinide sont similaires à ceux des autres ADO avec une réduction de l'HbA1c de 1 à 2%.

L'hypoglycémie est l'effet indésirable majeur de ce traitement ; comme ce dernier est métabolisé au niveau du foie et excrété par la bile, uniquement 6% sont excrétés par le rein et donc pourra être une option chez le patient présentant une altération modérée de sa fonction rénale mais est contre indiqué en cas d'atteinte hépatique.

Les inhibiteurs de l' α glucosidase :

Acarbose, miglitol, émiglitate ou voglibose.

Ces inhibiteurs permettent d'obtenir un meilleur contrôle de l'hyperglycémie post prandiale tout en réduisant la réponse insulinaire au repas. Ils sont en revanche peu efficaces sur la glycémie à jeun et la glycémie moyenne.

En monothérapie, l'administration d'acarbose induit généralement une diminution moindre de l'Hb A 1c de 0,5 à 1%, que sous sulfamides ou biguanides (1 à 2%)

On peut les utiliser seuls ou en association avec les sulfamides ou l'insuline.

L'importance des troubles digestifs avec ces médicaments (2/3 des patients) est à l'origine d'une diminution de la compliance surtout chez le sujet âgé déjà prédisposé aux troubles digestifs.

Le risque d'hypoglycémie existe uniquement en cas d'association avec les sulfamides ou l'insuline et nécessite alors un resucrage à l'aide de monosaccharides.

Les inhibiteurs des α glucosidases ne semblent pas créer d'interférences médicamenteuses et peuvent être utilisés chez les patients âgés, insuffisants rénaux modérés ou cirrhotiques.

L'insuline :

Si une association d'ADO ne permet pas de contrôler la glycémie, on peut être amené à utiliser l'insuline.

L'âge avancé ne contre indique pas l'utilisation de l'insuline mais son utilisation chez la personne âgée nécessite des considérations spéciales. Elle n'est pas à utiliser en dernier recours chez la personne âgée mais elle devient nécessaire s'il y a une progression du diabète de type II avec des hyperglycémies significatives persistantes (Hb A 1c > 8%).

CONCLUSION :

Ainsi, les considérations propres aux patients âgés atteints d'un diabète de type II conduisent à l'ajustement des objectifs thérapeutiques et des moyens et à une surveillance adaptée à chacun. Cette prise en charge suppose une connaissance approfondie de la pharmacocinétique des médicaments et de la physiologie propre au vieillissement et une éducation spécifique des patients et de leur entourage.

Recommandations pour le traitement médicamenteux du diabète de type 2

Figure 1. Diabète de type 2 : stratégie thérapeutique initiale

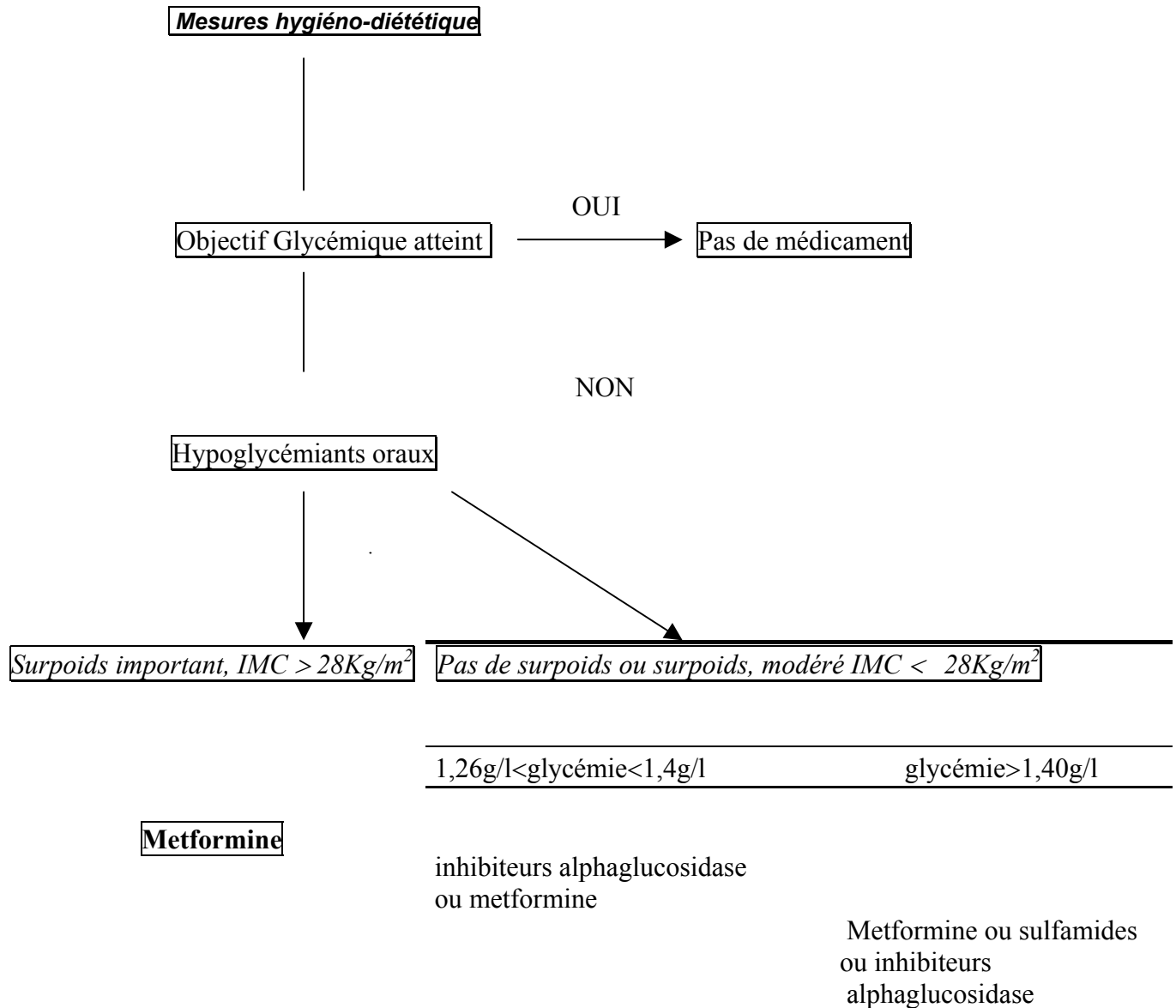


Figure 2. Diabète de type 2 : stratégie en cas d'échec du traitement en monothérapie.

