



**HAL**  
open science

# Place du pharmacien dans la prise en charge du diabète du sujet de plus de 75 ans via une analyse de 100 ordonnances

Charles Pierre

## ► To cite this version:

Charles Pierre. Place du pharmacien dans la prise en charge du diabète du sujet de plus de 75 ans via une analyse de 100 ordonnances. Sciences pharmaceutiques. 2018. hal-03297594

**HAL Id: hal-03297594**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297594>**

Submitted on 22 Feb 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

# UNIVERSITE DE LORRAINE

## 2018

---

## FACULTE DE PHARMACIE

# THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 09 Octobre 2018

### **PLACE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DU DIABETE DU SUJET DE PLUS DE 75 ANS VIA UNE ANALYSE DE 100 ORDONNANCES**

pour obtenir

### **le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par **PIERRE Charles**

né le 08 février 1992 à Briey (54)

### **Membres du Jury**

Président : M. Brigitte LEININGER-MULLER      Professeur à la Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges : M. Teresa CREA,      Docteur en médecine, CHR Metz-Thionville  
M. Christophe GOETZ,      Docteur en médecine, CHR Metz-Thionville  
M. David RINALDI,      Docteur en Pharmacie  
titulaire de la Pharmacie Rinaldi à Thionville  
M. Arnaud HOUBIN,      Docteur en Pharmacie,  
titulaire de la Pharmacie Houbin à Thionville

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
FACULTÉ DE PHARMACIE  
Année universitaire 2018-2019**

**DOYEN**

Raphaël DUVAL

**Vice-Doyen**

Julien PERRIN

**Directrice des études**

Marie SOCHA

**Conseil de la Pédagogie**

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

**Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier**

Présidente, Béatrice DEMORE

**Commission Prospective Facultaire**

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

**Commission de la Recherche**

Présidente, Caroline GAUCHER

**Chargés de Mission**

**Communication**

Marie-Paule SAUDER

**Innovation pédagogique**

Alexandrine LAMBERT

**Référente ADE**

Virginie PICHON

**Référent dotation sur projet (DSP)**

Dominique DECOLIN

**Responsabilités**

**Filière Officine**

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

**Filière Industrie**

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Filière Hôpital**

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

**Pharma Plus ENSIC**

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Pharma Plus ENSAIA**

Xavier BELLANGER

**Pharma Plus ENSGSI**

Igor CLAROT

**Cellule de Formation Continue et Individuelle**

Béatrice FAIVRE

**Commission d'agrément des maîtres de stage**

François DUPUIS

**ERASMUS**

Mihayl VARBANOV

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Alain NICOLAS

Janine SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

François BONNEAUX

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Louis SCHWARTZBROD

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
Annie PAVIS

Marie-Hélène LIVERTOUX  
Bernard MIGNOT  
Blandine MOREAU  
Dominique NOTTER  
Francine PAULUS  
Christine PERDICAKIS  
Marie-France POCHON  
Anne ROVEL  
Gabriel TROCKLE  
Maria WELLMAN-ROUSSEAU  
Colette ZINUTTI

**ENSEIGNANTS**

Section  
CNU\*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPPÉL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Joël COULON	87	Biochimie

Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

**ENSEIGNANTS (suite)**

Section  
CNU\*

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie

**PROFESSEUR AGREGÉ**

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

**\*Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

# SERMENT DES APOTHICAIRES



**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

**D'** honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**D'**exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Que** les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

**Que** je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

# REMERCIEMENTS

**A mon directeur de thèse, Docteur Teresa Crea, médecin endocrinologue au CHR Metz-Thionville,**

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger ce sujet, pour vos précieux conseils, et votre grande disponibilité tout au long de ce travail,  
Pour le partage de votre expérience professionnelle qui a permis d'enrichir cette thèse,  
Pour votre soutien et vos encouragements, et surtout votre extrême gentillesse.  
Merci pour tout ce que vous m'avez appris et apporté.  
Veuillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect et de ma plus vive reconnaissance.*

**A mon co-directeur de thèse et président du jury, Mme Brigitte Leininger-Muller, professeur en biochimie à la faculté de pharmacie de Nancy,**

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de co-diriger cette thèse, de présider ce jury et votre confiance quant à ce travail,  
Pour vos conseils avisés, votre sympathie et votre disponibilité,  
Pour votre sourire et votre bonne humeur communicative,  
Pour vos enseignements pratiques durant ces six années universitaires,  
Veuillez croire en l'expression de ma sincère reconnaissance et de ma profonde estime.*

**A M David Rinaldi, docteur en pharmacie, titulaire de la pharmacie Rinaldi à Thionville**

*Pour m'avoir fait l'honneur de participer à mon jury de thèse, accepte l'expression de ma sincère gratitude  
Pour ta gentillesse, tes conseils avisés, ta bonne humeur  
Pour ton amitié, tout simplement*

**A M Arnaud Houbin, docteur en pharmacie, titulaire de la pharmacie Houbin à Thionville et maître de stage,**

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail,  
Pour m'avoir transmis votre savoir durant tous les stages réalisés dans votre pharmacie ainsi que les six mois de stage officinal,  
Pour vos conseils éclairés,  
Pour votre sympathie, votre patience et votre disponibilité,  
Veuillez trouver ici l'expression de ma plus grande reconnaissance et de mon estime.*

**A M Christophe Goetz, docteur en médecine, praticien hospitalier au département d'information médicale et de statistiques,**

*Pour m'avoir fait l'honneur de participer à mon jury de thèse et d'accepter de juger ce travail  
Pour m'avoir aidé à réaliser mon étude,  
Pour vos conseils éclairés,*

**A mes parents,**

*Pour m'avoir soutenu et accompagné durant toute ma vie,  
Pour avoir été toujours à mes côtés et avoir répondu toujours à mes besoins,  
Pour toute l'affection et le bonheur que vous m'apportez chaque jour,  
Et surtout pour la patience que vous avez eu durant ces longues années d'études,  
Avec tout mon amour.*

**A toute ma famille,**

*Tout particulièrement à Isabelle ma soeur,  
Stéphane et Marie-Carole, mon oncle et ma tante,  
Jeanine et Jacqueline mes grand-mères,  
Matthieu, mon cousin  
Et à tout le reste de ma famille,  
Ainsi qu'en mémoire et en l'honneur de mon grand-père Alphonse Linster, qui  
me manque énormément,  
Pour leur soutien, leur gentillesse et leur amour,  
Avec toute mon affection.*

**A mes amis,**

*Alexandre, Antoine, Benoît, Chloé, Daniel, David, Elisa, Guillaume, Ingrid,  
Jérôme, Julie, Lucie, Mickael, Nicolas et Stéphane*

**A toute l'équipe de la pharmacie Houbin à Thionville,**

*Pour m'avoir transmis tous vos savoirs,  
Pour votre bonne humeur et votre gentillesse.*

# **TABLE DES MATIERES :**

I.	Le sujet âgé .....	18
1.	Définition.....	18
2.	Fragilité du sujet âgé .....	19
a.	Définitions .....	19
b.	Pourquoi identifier la fragilité ? .....	21
c.	Que faire une fois la fragilité repérée ? .....	21
d.	Critères de fragilité .....	22
e.	Repérer le niveau de fragilité : la grille SEGA .....	27
3.	Le vieillissement physiologique.....	29
a.	Effet du vieillissement sur la composition corporelle .....	29
b.	Besoins nutritionnels des personnes âgées.....	30
II.	Le diabète du sujet âgé .....	34
1.	Epidémiologie .....	34
2.	Singularités du diabète du sujet âgé .....	34
3.	Quel type de diabète chez le sujet âgé .....	35
4.	Complications propres au sujet âgé.....	36
a.	Complications aiguës.....	36
b.	Complications chroniques .....	39
5.	Risque de chute.....	49
6.	Objectifs thérapeutiques chez la personne âgée .....	50
7.	Règles hygiéno-diététiques et activité physique.....	51
8.	Stratégie thérapeutique.....	53
9.	Aspects gérontologiques .....	56
10.	Thérapeutiques antidiabétiques .....	58
a.	Les traitements non insuliniques.....	58
b.	Les traitements insuliniques .....	72
11.	La surveillance du diabétique âgé : .....	79
III.	Etude rétrospective à propos de 100 ordonnances de sortie d'hospitalisation au service d'endocrinologie au CHR Bel Air de Thionville.....	80
1.	Intérêt de l'étude.....	80
a.	Problématique .....	80
b.	Les objectifs de l'étude : .....	80
2.	Matériel et méthodes : .....	81
a.	Population étudiée .....	81
b.	Recueil de données : .....	81
c.	Analyse statistique.....	83

3.	Résultats de l'étude .....	84
a.	Description de la population étudiée.....	84
b.	Evaluation de la fragilité de la population étudiée .....	102
c.	Comparaison des patients avec ou sans Metformine .....	109
d.	Comparaison des patients avec ou sans sulfamides hypoglycémiantes .....	111
e.	Comorbidités.....	113
f.	Interactions .....	113
4.	Discussion .....	123
a.	Biais de l'étude.....	123
b.	Comparaison des résultats de notre étude avec les études GERODIAB et ENTRED.....	124
IV.	Rôle du pharmacien .....	131
1.	Sur l'observance thérapeutique via des entretiens individuels.....	131
2.	Sur l'encadrement des patients âgés fragiles.....	134
3.	Dans la coordination des soins (expérimentation ESPREC) .....	136
4.	Rappels pharmacologiques.....	137
a.	Liaison des médicaments aux protéines plasmatiques.....	137
b.	Rappels sur le cytochrome P450 .....	138
c.	Les inducteurs enzymatiques.....	139
d.	Inhibiteurs de la glycoprotéine P .....	140
5.	Principales interactions médicamenteuses.....	140
a.	Avec la metformine .....	140
b.	Avec l'insuline .....	141
c.	Avec les sulfamides hypoglycémiantes .....	141
d.	Avec les inhibiteurs des $\alpha$ -glucosidases.....	143
e.	Avec les analogues du glucagon-like-peptide-1 .....	144
f.	Avec le répaglinide.....	145
g.	Avec les inhibiteurs de la dipeptidyl dipeptidase 4 .....	145
6.	Substances causant des hypoglycémies.....	146
a.	Mesures à prendre .....	146
b.	Aspirine .....	147
c.	Alcool.....	147
d.	Antiarythmiques .....	147
e.	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et IMAO non sélectifs.	147
f.	Dextropropoxyphène et tramadol.....	148
g.	Fibrates .....	148
h.	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion .....	148
i.	Sulfamides antibactériens .....	148

j.	Quinine .....	148
k.	Testostérone et autres stéroïdes anabolisants .....	149
7.	Substances causant des hyperglycémies.....	149
a.	Corticoïdes.....	149
b.	Neuroleptiques .....	149
c.	Acide nicotinique .....	150
d.	Bêta-2 stimulants .....	150
e.	Lévothyroxine .....	150
f.	Diurétiques .....	150
g.	Statines.....	150
h.	Tabac, nicotine .....	151
8.	Médicaments causant des hypoglycémies ou des hyperglycémies .....	151
a.	Lanréotide et octréotide.....	152
b.	Pentamidine .....	152
c.	Fluoroquinolones .....	152
9.	Médicaments pouvant aggraver les conséquences d'une hypoglycémie .....	152
a.	Bêta-bloquants .....	152
b.	Clonidine .....	152
10.	Conseils sur la diététique du diabétique de type 2.....	153
a.	Les lipides.....	154
b.	Glucides .....	155
c.	Boissons .....	155
d.	Produits allégés ou édulcorés .....	155
V.	Conclusion .....	157
VI.	Bibliographie.....	160

# **TABLE DES ILLUSTRATIONS**

Tableau I: Mini-GDS à 4 items [33] .....	26
Tableau II: Exemples d'ADL et d'IADL .....	27
Tableau III: Volet A de la grille SEGA [39] .....	28
Tableau IV: nature des symptômes d'une hypoglycémie .....	37
Tableau V: Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique [65]	40
Tableau VI: Table des différentes équations du CKD-EPI en fonction de l'ethnie, du sexe et de la créatinémie .....	42
Tableau VII: Objectifs thérapeutiques recommandés par le groupe de travail SFD/SFGG (2008) et HAS (2013) .....	51
Tableau VIII : Les biguanides disponibles en France en 2017 (d'après Vidal®) .....	60
Tableau IX : Adaptation de la posologie des différents sels de metformine en fonction du DFG selon Vidal® et le résumé des caractéristiques du produit .....	64
Tableau X: Caractéristiques des insulino-sécrétagogues disponibles en France en 2014 .....	66
Tableau XI: Les différentes insulines disponibles en France en 2017 .....	74
Tableau XII : Mortalité à 1 an et pourcentage de décès liés aux comorbidités en fonction du score de Charlson [136] .....	83
Tableau XIII : Pondération du score de Charlson en fonction de l'âge [136] .....	83
Tableau XIV : Description des patients avec hypoglycémie, selon la présence de sulfamides dans leur traitement à l'entrée.....	102
Tableau XV : Fragilité et autonomie de la population étudiée .....	103
Tableau XVI : Comparaison des patients avec ou sans Metformine .....	110
Tableau XVII : Comparaison des patients avec ou sans Metformine en fonction de la présence ou non de diurétique de l'anse .....	111
Tableau XVIII : Comparaison des patients avec ou sans sulfamides.....	112
Tableau XIX : Comparaison des patients avec ou sans sulfamides en fonction de la présence ou non d'IEC.....	112
Tableau XX: Les étapes du "Pharmaceutical Care" .....	133
Figure 1: Pyramide des âges en 2016 et Estimation de la pyramide des âges en 2060 d'après les estimations de l'INSEE.....	19
Figure 2: Causes, syndromes et conséquences de la fragilité .....	22
Figure 3: Test de la station unipodale et test "get up and go" [28] .....	24
Figure 4 : Arbre décisionnel thérapeutique d'après les recommandations de la HAS (2013) chez le diabétique de type 2 : partie 1 .....	54
Figure 5 : Arbre décisionnel thérapeutique d'après les recommandations de la HAS (2013) chez le diabétique de type 2 : partie 2 .....	55
Figure 6 : Répartition Homme/Femme dans la population de notre étude.....	84
Figure 7 : Comparaison des indices de masse corporelle chez les hommes et les femmes .....	85
Figure 8 : Mode de vie des patients de l'étude .....	86
Figure 9 : Degré d'autonomie des patients de l'étude .....	86
Figure 10 : Répartition des différents types de diabète .....	87
Figure 11 : Schéma récapitulatif des motifs d'hospitalisation .....	88
Figure 12 : Répartition des traitements médicaux à l'entrée et à la sortie.....	91
Figure 13 : Stratégies thérapeutiques du contrôle glycémique (hors insulines) .....	92

Figure 14 : Répartition des schémas insuliniques à l'entrée et à la sortie .....	93
Figure 15 : Médicaments causant des hyperglycémies .....	95
Figure 16 : Répartition des médicaments non-antidiabétiques .....	96
Figure 17 : Récapitulatif des complications du diabète dans la population étudiée ....	98
Figure 18 : Graphique récapitulatif de la répartition de nos patients en fonction de leur fragilité.....	104
Figure 19 : Récapitulatif des hémoglobines glyquées moyennes d'admission des patients de l'étude en fonction de leur évaluation gériatrique .....	108
Figure 20 : Récapitulatif des interactions entre la metformine et la fonction rénale à l'entrée et à la sortie .....	114
Figure 21 : Récapitulatif des interactions entre les sulfamides et la fonction rénale à l'entrée et à la sortie .....	115
Figure 22 : Récapitulatif des interactions entre les glinides et la fonction rénale à l'entrée et à la sortie .....	116
Figure 23 : Récapitulatif des interactions entre les gliptines et la fonction rénale à l'entrée et à la sortie .....	117
Figure 24 : Récapitulatif des interactions entre les analogues du GLP-1 et la fonction rénale à l'entrée et à la sortie .....	118
Figure 25 : Récapitulatif des interactions médicamenteuses avec la metformine à l'entrée et à la sortie .....	119
Figure 26 : Récapitulatif des interactions médicamenteuses avec les sulfamides à l'entrée et à la sortie .....	120
Figure 27 : Récapitulatif des interactions médicamenteuses avec les glinides à l'entrée et à la sortie.....	121
Figure 28 : Récapitulatif des interactions médicamenteuses avec les gliptines à l'entrée et à la sortie .....	122
Figure 29 : Récapitulatif des interactions médicamenteuses avec les analogues du GLP-1 à l'entrée et à la sortie .....	122
Figure 30: Exemple de ration d'une journée à 1800 Kcal.....	153

# **ABREVIATIONS**

AGGIR : Autonomie Gérontologie Groupe Iso-Ressources  
ADA: American Diabete Association  
ADL: Activity of Daily Living  
ADO : Antidiabétique Oral  
AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien  
ANAES : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé  
ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail  
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé  
AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs  
APA : Allocation Personnalisée d'Autonomie  
ARA-II : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II  
AVC : Accident Vasculaire Cérébral  
BREF : Batterie Rapide d'Effcience Frontale  
CHR : Centre Hospitalier Régional  
CI : Contre-indication  
CKD-EPI: Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration  
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire  
DID : Diabète insulino-dépendant  
DMLA : Dégénérescence maculaire liée à l'âge  
DNID : Diabète non insulino-dépendant  
DT2 : Diabète de type 2  
ECG : Electrocardiogramme  
EGS : Evaluation gérontologique standardisée  
EHPAD : Etablissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes  
ENTRED : Echantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques  
ESPREC : Equipe de soins de premier recours en suivi de cas complexe  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HbA1c : Hémoglobine glyquée  
HTA: Hypertension artérielle  
IADL: Instrumental Activities of Daily Living  
IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion  
IG : Index glycémique  
IMC : Indice de masse corporelle  
INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques  
IPS : Index de pression systolique  
IRA : Insuffisance rénale aigüe  
IRC : Insuffisance rénale chronique  
MRC : Maladie Rénale Chronique  
Mini-GDS : Mini Geriatric Depression Scale  
MDRD: Modification of diet in renal disease  
MeSH: Medical Subject Headings  
MMSE: Mini Mental State Examination  
MNA : Mini nutritional assessment  
NPH : Neutre Protamine Hagedorn  
OMS : Organisation mondiale de la santé  
PA : Pression Artérielle

PE : Précaution d'emploi  
RR : Rapport de risque  
SEGA: Short Emergency Geriatric Assessment  
SGLT 2: Sodium-glucose co-transporteur 2  
SH : Sulfamides hypoglycémiants  
SRA : Système Rénine-Angiotensine

# INTRODUCTION

Le vieillissement démographique, l'augmentation régulière de l'espérance de vie et la progression de l'obésité font exploser le nombre de diabétiques âgés. Le diabète des séniors devient dès lors un sujet de première importance et un défi en terme de santé publique puisqu'une prise en charge non optimale peut causer de sévères complications et créer des handicaps.

L'augmentation du taux de prévalence du diabète sucré dans les pays développés peut s'expliquer en partie par le vieillissement de la population, par un mode de vie sédentaire et par un mode d'alimentation, avec des apports anarchiques de produits industriels trop gras, trop riches en glucides.

Les chiffres disponibles témoignent que le diabète est visiblement aujourd'hui une véritable pandémie en forte expansion dans tous les pays développés : 285 millions de personnes atteintes dans le monde en 2010, soit 6.6% de la population adulte mondiale d'après la Fédération Internationale du diabète. Actuellement 1 personne meurt du diabète toutes les 8 secondes dans le monde.

Pour la France, les chiffres à retenir sont les suivants :

- Près de 3,5 millions de personnes souffrent de la maladie en 2013 pour un coût évalué à 14 milliards d'euros. (8 diabétiques sur 10 sont pris en charge à 100% au titre d'une affection longue durée)
- 300 000 à 500 000 diabétiques qui s'ignorent.
- 400 nouveaux cas de diabétiques sont diagnostiqués chaque jour
- Entre 2000 et 2009, le taux de prévalence du diabète est passé de 2.6% à 4.4%

Concernant les sujets âgés en France, dans un bulletin épidémiologique hebdomadaire de 2009, le diabète affectait 19.7% des hommes et 14.2% des femmes dans la tranche d'âge 75-79 ans. La moitié des diabétiques de notre pays est âgée de plus de 65 ans et le quart a plus de 75 ans. En institution, on estime que 20% des 700 000 pensionnaires sont diabétiques.

En 2011 la prévalence du diabète traité par médicament a été estimée à 4.7% des bénéficiaires du régime général de l'Assurance maladie et après 65 ans cette prévalence passe à 16% [1].

Cependant, on a très peu de données épidémiologiques françaises chez le sujet âgé en dehors de celles de l'étude ENTRED et de façon plus récente de la cohorte GERODIAB.

L'objectif du traitement du patient atteint d'un diabète de type 2 est de réduire la morbi-mortalité, par l'intermédiaire notamment d'un contrôle glycémique correct.

Le diabète peut engendrer chez certaines personnes âgées un état de fragilité et de dépendance, que nous allons détailler dans ce travail. Une prise en charge optimale des diabétiques âgés paraît primordiale.

Si chez les sujets jeunes, les objectifs glycémiques et d'hémoglobine glyquée sont explicites, ils le sont beaucoup moins chez les plus âgés, puisque ceux-ci diffèrent selon l'état général du patient et ses comorbidités.

Il est nécessaire de procéder à l'évaluation gériatrique du patient (état général, mode de vie, présence de comorbidités), et après évaluation, les objectifs thérapeutiques, ainsi que la prise en charge, seront fixés en fonction de la qualité du vieillissement du sujet diabétique.

Concernant la prise en charge de ces patients, il paraît indispensable de travailler en équipe, car la littérature aussi bien que les retours d'expérience nous enseignent qu'il s'agit là de la meilleure façon d'améliorer le contrôle de la glycémie et des facteurs de risque cardiovasculaire associés. Ce travail en équipe de santé primaire, réunissant médecin généraliste, infirmière et pharmacien, est la base du programme ESPREC approuvé par la HAS en 2012.

Car bien souvent, du fait de la présence de comorbidités, ces patients diabétiques âgés sont polymédiqués et donc il y a des risques de rencontrer des interactions médicamenteuses, voire des contre-indications, pouvant avoir des conséquences néfastes. Comme spécialiste du médicament, le pharmacien a en conséquence toute sa place dans la chaîne de soin de la prise en charge du sujet âgé diabétique. En partant du postulat que la solidité de toute chaîne de soin équivaut à celle du maillon le plus faible, il ne faut donc négliger aucun acteur de santé.

Ce travail a pour objectif de mettre en lumière les traitements les plus utilisés chez le sujet âgé diabétique, de faire le point sur l'utilisation de la Metformine dans cette population, de nous interroger sur le respect des contre-indications, d'analyser les interactions médicamenteuses, de discuter sur la réalité de la prise en charge du diabétique âgé.

On discutera également du rôle du pharmacien sur l'observance thérapeutique, sur l'encadrement des patients et dans la coordination des soins.

# I. Le sujet âgé

## 1. Définition

Avant même d'aborder le thème du diabète dans cette thèse, il convient en premier lieu de définir le concept de sujet âgé.

« Ancien », « Personne âgé », « Personne du 3<sup>ème</sup> âge » ou encore le très subtil « Vieux », la langue française est particulièrement pourvue de qualificatifs pour nommer l'état ou le processus de vieillissement. Définir l'âge à partir duquel une personne devient âgée est par contre un exercice plus délicat, tant la notion est relative.

Effectivement, cette définition est à même de changer selon les besoins et dépend du contexte. Le vieillissement, c'est quelque chose de progressif, par exemple on ne devient pas âgé du jour au lendemain.

Ainsi, d'après la définition du MeSH (Medical Subject Headings), qui est aussi celle de l'OMS, une personne appartiendrait au « 3<sup>ème</sup> âge », dès lors que son âge civil dépasserait 65 ans [2].

Mais si on raisonne en termes d'économie sociale, alors l'âge de la retraite (60-65 ans) suffirait à qualifier une personne d'âgée par la société. Pour les EHPAD, un sujet est âgé s'il a plus de 75 ans et l'âge moyen en gériatrie est d'environ 85 ans [3].

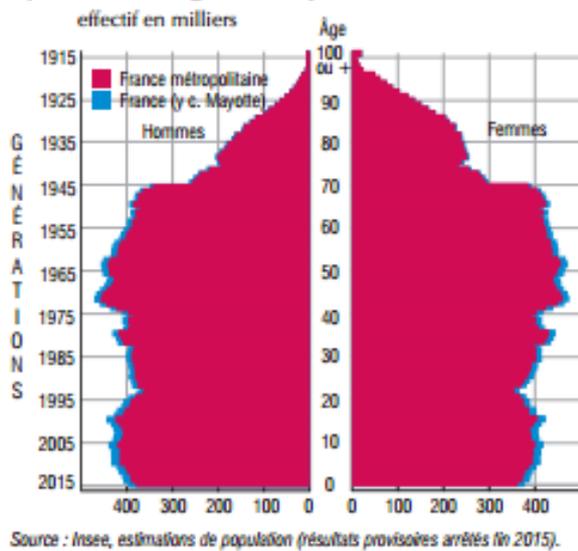
En gériatrie, une personne âgée sera une personne essentiellement de plus de 75 ans, car en général entre 60 et 75 ans, on « vieillit bien » et on n'est pas trop confrontés à des problèmes de santé, pouvant entraîner une perte d'autonomie et une certaine fragilité, que nous aborderons plus tard.

On constate que l'âge pour définir une personne d'âgée est assez imprécis, mais nous pouvons en déduire que ce n'est pas l'âge qui permet de caractériser une personne d'âgée, mais plutôt des facteurs médico-sociaux. Voyons à présent, quelle sera la probable évolution, dans le futur, de cette part de la population française.

D'après l'INSEE, au 1<sup>er</sup> janvier 2016 (voir figure 1), la population française métropolitaine compte 66,62 millions d'habitants. Les personnes de 65 ans ou plus représentent 18.8 % de la population (contre 16.0 % en 2002), dont plus de la moitié est âgée de plus de 75 ans [4].

Selon les hypothèses de projection démographiques, au 1<sup>er</sup> janvier 2060 (voir figure 1), la France métropolitaine comptera environ 74 millions d'habitants dont 23,6 millions pour les 60 ans ou plus, 12 millions pour les 75 ans ou plus et 5 millions pour les 85 ans ou plus. [4] C'est dire la forte augmentation de ces tranches d'âge en une cinquantaine d'années !

Pyramide des âges au 1<sup>er</sup> janvier 2016



Pyramide des âges en 2060

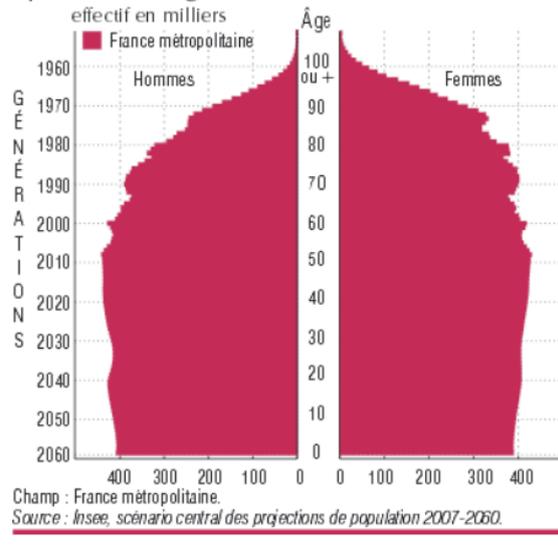


Figure 1: Pyramide des âges en 2016 et Estimation de la pyramide des âges en 2060 d'après les estimations de l'INSEE

Le principal défi pour ces futures personnes âgées sera alors de bien vieillir.

## 2. Fragilité du sujet âgé

### a. Définitions

Avec l'augmentation de l'espérance de vie et l'accroissement du nombre de personnes âgées, il devient nécessaire de savoir et pouvoir dépister les sujets âgés nécessitant une prise en charge spécialisée. Le vieillissement de chaque personne est différent, particulier, et dépend du vécu, de l'état de santé actuel et de l'entourage. On peut ainsi constituer trois groupes aux besoins différents : [5]

**Les sujets âgés robustes au vieillissement dit « réussi » :** il s'agit de personnes âgées vigoureuses avec des besoins médicaux similaires à ceux d'une population adulte non âgée.

**Le sujet âgé dépendant ou malade :** certaines personnes âgées, notamment celles âgées de plus de 75 ans, vieillissent mal et sont sujettes à un isolement social et à des problèmes de santé, notamment à des comorbidités pouvant fréquemment s'accompagner d'un handicap. En opposition au « vieillissement réussi », le vieillissement pathologique correspond principalement à une dépendance physique caractérisée par une impossibilité de manière constante pour la personne de pouvoir s'habiller, se déplacer, se laver et s'alimenter [6]. Ces individus polypathologiques sont d'importants consommateurs de soins.

On admet actuellement que la majorité des personnes âgées vieillissent en bon état de santé, cependant il est estimé que 5 à 10% des sujets âgés sont polypathologiques et dépendants [7].

**Le sujet âgé fragile :** il s'agit de personnes âgées à l'espérance de vie limitée. La fragilité peut être considérée comme un état de prédépendance, tout en restant une notion différente de la dépendance.

Un concept très proche de celui de la fragilité serait celui de la vulnérabilité.

## **On pourrait se demander alors quelle définition peut-on donner à la fragilité ?**

Si on ouvre un dictionnaire de langue française, on peut lire que la fragilité caractérise quelque chose qui se brise facilement ou quelqu'un de constitution fragile avec un caractère précaire, vulnérable, faible et instable.

La notion de fragilité gériatrique est apparue dans les années 1980 en Amérique du Nord [8].

En 2011, la Société française de gériatrie et gérontologie clinique a défini le concept de fragilité comme « une diminution des capacités physiologiques de réserve qui altère les mécanismes d'adaptation au stress. Son expression clinique est modulée par les comorbidités et des facteurs psychologiques, sociaux, économiques et comportementaux. L'âge est un déterminant majeur de fragilité mais n'explique pas à lui seul ce syndrome » [9].

La fragilité se définit donc comme étant un syndrome résultant d'une réduction multi-systémique et d'une diminution des réserves fonctionnelles physiologiques, limitant les capacités de l'organisme à répondre à un stress, même mineur. [10]

La fragilité apparaît donc comme un état instable mais réversible, avec risque de perte d'une fonction. On pourrait percevoir la fragilité comme étant un état d'équilibre précaire entre des facteurs médicaux et des facteurs sociaux. L'adaptation de la personne aux différents événements stressants de la vie est donc plus difficile, augmentant ainsi le risque de perte d'autonomie et l'isolement de la personne.

La définition de la fragilité diffère aussi selon le personnel ; appartenant au corps médical ou non.

Pour le patient, la fragilité est source d'angoisse puisque témoignant d'une qualité de vie qui se dégrade, d'une perte d'autonomie et donc d'un amenuisement de ses chances de rester en vie le plus longtemps possible. Pour le personnel médical, la fragilité suppose en revanche la mise en place de mesures de prévention pour empêcher la survenue de maladies, pour tenter d'éviter que le patient ne bascule de manière irréversible dans un état de totale dépendance. Et pour les proches, la fragilité fait penser souvent à un état de grande dépendance pour les actes de la vie courante, à l'institutionnalisation en EHPAD, à un coût supplémentaire à la prise en charge pour la société [11].

En 2001 [12], Fried caractérise la fragilité par une association de ces 4 critères cliniques:

- Perte de poids récente et involontaire supérieure à 4.5 kilos
- Sensation de fatigue, vitesse de marche ralentie
- Faiblesse musculaire mesurée par la force de préhension
- Faible niveau d'activité physique

Si les critères de Fried sont certainement utiles pour la recherche, ils sont néanmoins peu pratiques à appliquer en pratique clinique quotidienne. C'est une des raisons pour laquelle d'autres outils de repérage et de mesure de la fragilité ont été proposés ces dernières années.

Selon les résultats de l'étude européenne SHARE (*Survey of Health, Aging and Retirement in Europe*), la prévalence de la fragilité chez les plus de 65 ans est de 17% (variant selon les pays de 5.8 à 27.3%), celle de la pré-fragilité de 42.3% (selon les pays de 34.6 à 50.9%) avec une nette tendance croissante du nord au sud.

### **Alors comment fait-on pour reconnaître une personne âgée fragile ? Est-ce qu'une personne institutionnalisée est forcément un sujet fragile ?**

Ce qui est certain, c'est que les critères de définition de la fragilité ont évolué au fil des auteurs et du temps. Comme nous venons de le dire, la fragilité est un état avec atteinte multi systémique avec des aspects médicaux, physiologiques, physiques, intellectuels et sociaux ; alors nous ne pouvons pas utiliser qu'un seul critère ou une seule échelle pour définir la fragilité.

La préconisation d'une évaluation globale tenant compte de l'état nutritionnel, de l'autonomie dans la vie quotidienne, des fonctions cognitives, des déficits neurosensoriels et des capacités physiques, apparaît donc comme un meilleur moyen d'identification des sujets âgés fragiles.

#### **b. Pourquoi identifier la fragilité ?**

Ce diagnostic identifie un patient en état d'instabilité qui accroît significativement son risque de déclin fonctionnel ou de décès. On estime en effet que le risque de dépendance ou d'aggravation d'une dépendance est, tout autre facteur confondu, environ 2 à 3 fois plus élevé chez les personnes fragiles par rapport aux sujets non fragiles avec une majoration des chutes, des hospitalisations surtout à répétition, des entrées en institutions et des décès [9]. Le 2<sup>ème</sup> intérêt d'un tel diagnostic est qu'il désigne un état réversible et donc rend nécessaire l'évaluation gériatrique standardisée (EGS).

#### **c. Que faire une fois la fragilité repérée ?**

Cette EGS est une démarche multiprofessionnelle et multidimensionnelle, qui recherche les causes de la fragilité en vue d'établir un plan d'intervention individualisé. Son but est de proposer un projet de soins et de suivi à longue durée, en tenant compte des besoins inhérents à chaque patient. Parmi les différents travaux publiés, l'activité physique, la correction nutritionnelle et plus globalement les interventions sur les habitudes de vie apparaissent comme les principaux axes pour améliorer la fragilité.

Mais son origine est souvent multifactorielle (voir figure 2). On peut aisément imaginer le cercle vicieux qui s'installe, évoluant peu à peu vers un état de dépendance.

Prenons l'exemple d'un trouble visuel passé inaperçu à l'origine d'une chute, qui à son tour entraîne un syndrome post-chute puis une baisse de l'activité physique avec diminution de la masse et de la force musculaire et un repli social se répercutant sur l'humeur.

Pour préserver au mieux les capacités fonctionnelles restantes, ce qui est crucial chez le sujet âgé, l'évaluation gériatrique doit donc être globale et prendre en compte aussi

bien les aspects cliniques (sensoriels, cognitifs, nutritionnels, comorbidités...) que fonctionnels et sociaux pour une intervention multimodale ou multidomaine.

#### d. Critères de fragilité

Tout comme les définitions de la fragilité, les critères de fragilité sont tout aussi nombreux et différent selon les différentes approches de la notion de fragilité décrites dans la littérature.

<b>Altérations sous-jacentes</b>	<b>Syndrome clinique de fragilité</b>	<b>Conséquences</b>
	Faiblesse	
Maladies	Fatigue	Chutes
	Troubles de l'humeur	Hospitalisations
Déclin des réserves physiologiques	Anorexie	Incapacités
	Perte de poids	Dépendances
	Baisse de la masse musculaire	Institutionnalisations
	Troubles de l'équilibre	Décès

Figure 2: Causes, syndromes et conséquences de la fragilité

L'évaluation gériatrique standardisée est cruciale. Elle sert à :

- Dépister des pathologies traitables passées inaperçues,
- Réduire de 35% la survenue d'effets iatrogènes sévères,
- Abaisser le taux d'hospitalisation et le recours à l'institutionnalisation,
- Diminuer le déclin fonctionnel [13] [14].

Selon Rockwood [15], chez les personnes les plus fragiles, le risque de décès à 5 ans est multiplié par 3 et celui de l'entrée en EHPAD par 9 en comparaison aux sujets plus autonomes.

Les principaux critères de fragilité identifiés via la littérature grâce à l'étude PAQUID [16] sont les suivants :

#### i. Facteurs médicaux

##### 1. Polymédication

Chez la personne fragile, il y a une existence fréquente de pathologies multiples pouvant être source de polymédications provenant de prescripteurs multiples. Le patient âgé est un sujet très sensible au risque d'effets indésirables des médicaments aussi appelé iatrogénie médicamenteuse. En effet, ces personnes ont souvent une

prise de quatre médicaments ou plus par jour et cette polymédication est responsable d'une augmentation des interactions médicamenteuses et de la fréquence des effets indésirables. A partir de 3 médicaments ou plus [17] [18], les risques de surdosage et de mauvaise compliance augmentent de manière exponentielle.

La iatrogénie médicamenteuse se retrouve chez 10% des patients de plus de 65 ans et 20 % des patients de plus de 80 ans [19]. Passé 65 ans, ces effets indésirables médicamenteux sont 2 fois plus fréquents en moyenne et conduisent à une hospitalisation dans 10 à 20% des cas. 30 à 60% des effets indésirables médicamenteux sont prévisibles et évitables [19].

La polymédication est un reflet indirect de la gravité de l'état médical, puisqu'elle permet de traiter une polypathologie.

## 2. Le très grand âge

Plusieurs enquêtes ont montré qu'un âge très élevé (plus de 85 ans) est indicateur de fragilité en termes de mortalité, et constitue un argument en faveur d'une institutionnalisation chez les personnes admises aux urgences ou en service hospitalier de court séjour. Le très grand âge est souvent synonyme d'une altération de la fonction rénale. Le dosage de la créatinémie est un mauvais témoin de la fonction rénale chez le sujet âgé. Il semble préférable de se référer à la formule du MDRD plutôt qu'à celle de Cockcroft et Gault bien que cette première ne soit pas validée au-delà de l'âge de 70 ans. D'autres auteurs envisagent le recours au dosage de la cystatine-C comme marqueur de la fonction rénale, ce que nous verrons plus tard dans ce travail.

## 3. Dénutrition

La dénutrition protéino-énergétique est un facteur de mauvais pronostic lors et après une hospitalisation. La durée d'hospitalisation est même très fortement allongée en cas de dénutrition [20]. Effectivement, la malnutrition, fréquente dans cette population peut être à l'origine d'une morbidité importante : infections, carences, troubles du comportement...

Une perte de poids rapide ou récente, un IMC inférieur à 21 chez les plus de 70 ans [21], une albuminémie inférieure à 35 g/L sont des critères de diagnostic de la dénutrition chez le sujet âgé, mais aussi des facteurs de risque de mortalité à court terme. Cependant l'IMC ne constitue pas un marqueur fiable de la dénutrition et on lui préférera l'albuminémie. En effet certains patients ayant un IMC supérieur à 25, avaient une albuminémie inférieure à 35 g/L et donc étaient cliniquement dénutris.

Le MNA (mini nutritional assessment) [22], outil simple et validé, est l'outil de référence en gériatrie pour dépister la dénutrition [23] [24].

## 4. Troubles de la marche et de l'équilibre

La cause des chutes est très souvent multifactorielle. D'après les données de l'OMS et de la littérature [25], les sujets de 65 ans et plus présenteraient un risque accru de chute. On évalue à 30%, le nombre de personnes de plus de 65 ans chutant chaque année dont 50% d'entre eux chutant à répétition et 20% de ces 30% nécessiteront une prise en charge médicale dans les suites immédiates. La sédentarité et la

réduction de l'activité musculaire entraînent une faiblesse musculaire, qui elle-même accroît le risque de chute et de fracture. L'altération de la force musculaire est donc un marqueur de fragilité.

Des études ont aussi montré que l'instabilité posturale en station debout et/ou à la marche augmentait le risque de chute chez le sujet âgé. Cette instabilité est associée à la peur de chuter et à l'incapacité à répondre de manière adaptée au déséquilibre et à plus long terme, elle s'accompagne d'une réduction d'activité et de mobilité [26].

Le test de la « station unipodale » et le test « Get up and go » [27] sont souvent utilisés pour évaluer les troubles de la marche et de l'équilibre (voir figure 3).

Test	Risque de chute augmenté si :
<p><b>« Get up and go »</b>            Le sujet est assis sur un fauteuil à accoudoirs situé à 3 mètres du mur.            On lui demande de :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Se lever du fauteuil</li> <li>2. Se diriger vers le mur</li> <li>3. Faire un demi-tour sans toucher le mur</li> <li>4. Revenir au fauteuil</li> </ol>	<p>Se lève après plus d'un essai            Ou utilise les mains pour se lever            Ou a besoin de plus de 12 secondes pour parcourir 3 mètres            Ou effectue le demi-tour à petits pas et touche le mur</p>
<p><b>Station unipodale</b>            Le sujet doit se tenir sur un pied pendant une durée supérieure ou égale à 5 secondes</p>	<p>Le patient tient moins de 5 secondes sur chaque jambe</p>

Figure 3: Test de la station unipodale et test "get up and go" [28]

## 5. Trouble de la continence

Il existe deux types d'incontinence : urinaire et anale.

L'incontinence urinaire se définit, d'après l'International Continence Society, comme : « toute perte involontaire d'urine dont se plaint le patient ».

L'incontinence anale, quant à elle, se définit par l'exonération involontaire de matières fécales sous forme solide, liquide ou de gaz.

La prévalence de l'incontinence urinaire permanente chez les plus de 65 ans est difficile à évaluer mais est élevée. Cette prévalence augmente avec l'âge, elle atteint environ 10% des sujets âgés de 70 à 75 ans et 25% des sujets de plus de 85 ans. [29]

La prévalence de l'incontinence fécale chez les plus de 65 ans est estimée chez les hommes à 1.1% et à 1.3% chez les femmes, et atteint 30% à 50% dans les unités de long séjour et dans celles de psychogériatrie. [29]

L'incontinence constitue un problème grave et fréquent pour toutes les personnes âgées et vieillissantes. Malheureusement, cette pathologie, souvent perçue par le patient comme une régression, est cachée et peut conduire à un isolement et à une restriction des activités sociales.

## 6. Troubles sensoriels

L'hypoacousie et la malvoyance sont les 2 principaux troubles sensoriels qu'il faut rechercher comme critères de fragilité. Effectivement, ces 2 troubles sont à l'origine de nombreuses chutes ou encore d'isolement social majeur chez les plus de 65 ans.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), le glaucome, la rétinopathie notamment diabétique et la cataracte sont les causes de baisse d'acuité visuelle les plus fréquentes à rechercher.

L'hypoacousie, quant à elle, est souvent cause de dépression et d'isolement social.

### ii. Facteurs cognitifs

L'altération des fonctions cognitives contribue fortement à la fragilité du sujet âgé. Des études ont montré que la démence est un facteur de surmortalité et de perte d'autonomie sévère. 10% des personnes de plus de 65 ans et environ 25% chez les sujets âgés de plus de 90 ans présentent des troubles cognitifs [30]. Les troubles cognitifs nécessitent d'être reconnus, car ils conditionnent la prise en charge du diabétique: il faut déterminer si le patient est capable de gérer seul son traitement, d'effectuer un autocontrôle glycémique, si besoin de préparer et d'effectuer des injections d'insuline en adaptant les doses.

L'évaluation des fonctions intellectuelles ne porte pas que sur la mémoire, mais aussi sur d'autres fonctions cognitives comme les gnosies, le langage, les praxies, qui peuvent tout comme la mémoire être en déclin chez le sujet âgé et très âgé. Ces syndromes démentiels sont mis en lumière par différents types d'épreuves (MMSE, test des 5 mots, test de l'horloge, BREF).

Le MMSE ou mini-mental test de Folstein [31] est fiable, validé et de réalisation facile. Il explore la mémoire, l'apprentissage, le calcul mental, les praxies et les gnosies. Un score inférieur à 24/30 doit faire suspecter une confusion ou une démence et conduire à une évaluation plus précise. Par contre, le test de Folstein ne constitue pas un test de dépistage précoce.

L'enquête française PAQUID [16] a montré l'intérêt d'utiliser les IADL (Instrumental Activities of Daily Living), que nous allons décrire juste après comme outil de dépistage de la démence.

Un patient étant incapable de réaliser un ou plusieurs IADL, démontre l'incapacité du sujet à réaliser des tâches complexes et s'associe statistiquement au diagnostic de démence.

### iii. Facteurs psychologiques

La dépression est le principal facteur psychologique de fragilité objectivé par plusieurs études. Ces états dépressifs sont fréquents et de diagnostic difficile car les reconnaître cliniquement n'est pas simple du fait que tristesse et ralentissement psychomoteur sont trop souvent compris comme simple conséquence de l'avancée en âge. La dépression du sujet âgé peut être une situation médicale grave qui engage le pronostic vital du sujet, puisque pouvant être à l'origine, outre d'une souffrance excessive, d'un handicap important dans le fonctionnement quotidien du sujet. Selon le DSM-IV (Manuel Diagnostique des troubles mentaux), le taux de prévalence en population générale pour un épisode dépressif majeur est estimé entre 2 et 3% chez

les plus de 65 ans. [32] Sur des études réalisées en médecine générale, on note qu'environ 15 à 30% des personnes âgées qui consultent, présentent des symptômes dépressifs significatifs. Chez les sujets institutionnalisés, ce taux de prévalence peut atteindre 40% selon les auteurs, et 10% de ces personnes souffrent de dépression sévère et chronique [32]. En général, les symptômes dépressifs sont plus fréquents chez la femme, cependant la fréquence de suicide est plus grande chez l'homme. La prévalence du suicide dans le cas d'une dépression est estimée 4 fois plus élevée chez le sujet âgé par rapport au jeune.

La Mini Geriatric Depression Scale (mini-GDS) permet le dépistage de la dépression du sujet âgé grâce à 4 items (voir Tableau I). Si le score à la mini-GDS est supérieur ou égal à 1, la probabilité de dépression est forte et on a alors recours à la GDS à 15 items.

Tableau I: Mini-GDS à 4 items [33]

<b>Êtes-vous heureux (se) la plupart du temps ?</b>	Oui/non
<b>Avez-vous le sentiment que votre vie est vide ?</b>	Oui/non
<b>Vous sentez-vous souvent découragé et triste ?</b>	Oui/non
<b>Avez-vous l'impression que votre situation est désespérée ?</b>	Oui/non

#### iv. Facteurs sociaux

Un support social inadéquat (solitude, veuvage, pauvreté) fait partie des principaux composants de la fragilité du sujet âgé. La pauvreté de ce support, par le biais de l'absence de visites des enfants ou de la dispersion parentale, peut entraîner la survenue d'une incapacité, d'une dépression, comme vu auparavant.

La perte de ce support et la pauvreté des activités sociales sont un facteur de risque d'une évolution défavorable sur le plan fonctionnel.

#### v. Facteurs d'autonomie

L'autonomie correspond à ce que la personne peut effectivement accomplir dans son environnement. La plupart des facteurs vus précédemment peuvent jouer sur l'autonomie du patient et agir de façon négative sur cette dernière. Les troubles de la marche, les troubles sensoriels, l'instabilité posturale limitent le périmètre de marche du patient et donc une partie de son autonomie. Les troubles cognitifs et démences peuvent altérer les schémas de raisonnement de l'individu. La dépression, quant à elle, inhibe le patient, lui fait perdre « le goût de la vie » et limite les activités et interactions sociales qui peuvent déjà être fragilisées par la perte du support social du patient, par l'isolement qu'il a créé. Il faudra évaluer l'environnement du patient pour décider si le maintien à domicile en toute sécurité de la personne est possible, s'il est nécessaire d'avoir recours à des infirmières à domicile, à des auxiliaires de vie ou bien s'il faut institutionnaliser la personne.

Des déficits dans les activités de la vie quotidienne sont corrélés à une augmentation du risque de dépression, d'hospitalisation, de chute et d'institutionnalisation [34].

Pour évaluer la perte d'autonomie, il existe deux échelles validées, de réalisation facile :

- L'échelle ADL (*Activity of Daily Living*) (voir Tableau II) [35] [36] qui explore les activités de base de la vie quotidienne comme par exemple; les soins corporels, la continence, l'habillement, la toilette, le transfert, l'alimentation. La perte de l'autonomie pour un des items cités précédemment est un facteur prédictif de mortalité.
- L'échelle IADL (*Instrumental Activity of Daily Living*) (voir Tableau II), qui explore les activités plus complexes de personnes vivant à domicile, peut elle aussi être utilisée comme marqueur de la perte d'autonomie, lorsqu'il y a une altération d'au moins une activité instrumentale de la vie quotidienne, comme par exemple, gérer les médicaments, faire les courses, utiliser des moyens de transport, le téléphone, gérer ses affaires.

Tableau II: Exemples d'ADL et d'IADL

ADL	IADL
- Manger	- Utiliser le téléphone
- Se laver	- Faire les courses
- S'habiller	- Préparer les repas
- Se coiffer/raser	- Entretenir la maison
- Utilisation des W.C.	- Faire la lessive
- Continence	- Tenir son budget
- Marcher	- Prendre ses médicaments
- Transferts	- Utiliser les moyens de transports

On peut apprécier le degré d'autonomie du patient par le test psychométrique des quatre IADL, qui mesure la capacité du patient à gérer son budget, utiliser les transports en commun, utiliser un téléphone et à prendre ses médicaments.

Sur le plan social, la grille nationale AGGIR (Autonomie Gérontologie Groupe Iso-Ressources) permet aussi d'évaluer l'autonomie du patient [37]. On l'utilise en France afin de déterminer d'une part l'éligibilité à l'attribution de l'Allocation Personnalisée d'Autonomie (APA) et d'autre part le niveau d'aide dont il a besoin.

#### e. Repérer le niveau de fragilité : la grille SEGA

En l'absence d'outils d'évaluation de la dépendance, des personnes à risque âgées de plus de 70 ans, sont parfois renvoyées à domicile à tort et rapidement réadmisées. La grille Short Emergency Geriatric Assessment (SEGA) a été élaborée par une équipe belge en 2003 (voir Tableau III) [38]. Le score obtenu à partir du volet A de cette grille classe les patients en trois groupes (personne peu fragile, personne fragile et personne très fragile) permettant d'adapter les conditions de sortie.

D'utilisation facile, cet outil contribue à améliorer la prise en charge des personnes âgées fragiles.

La grille se compose de 13 items cotés 0,1 ou 2 et le score total est compris entre 0 et 26.

Tableau III: Volet A de la grille SEGA [39]

	0	1	2	Score :
<b>Age</b>	74 ou moins	Entre 75 et 84 ans	85 ans ou plus	
<b>Provenance</b>	Domicile	Domicile avec aide prof.	FL ou EHPAD	
<b>Médicaments</b>	3 médicaments ou moins	4 à 5 médicaments	6 médicaments ou moins	
<b>Humeur</b>	Normale	Parfois anxieux ou triste	Déprimé	
<b>Perception de sa santé par rapport aux personnes de même âge</b>	Meilleure santé	Santé équivalente	Moins bonne santé	
<b>Chute dans les 6 derniers mois</b>	Aucune chute	Une chute sans gravité	Chute(s) multiples ou compliquée(s)	
<b>Nutrition</b>	Poids stable, apparence normale	Perte d'appétit nette depuis 15 jours ou perte de poids (3 kg en 3 mois)	Dénutrition franche	
<b>Maladies associées</b>	Absence de maladie connue ou traitée	De 1 à 3 maladies	Plus de 3 maladies	
<b>IADL (confection des repas, téléphone, prise de médicaments, transports)</b>	Indépendance	Aide partielle	Incapacité	
<b>Mobilité (se lever, marcher)</b>	Indépendance	Soutien	Incapacité	
<b>Continence (urinaire et / ou fécale)</b>	Continence	Incontinence occasionnelle	Incontinence permanente	
<b>Prise des repas</b>	Indépendance	Aide ponctuelle	Assistance complète	
<b>Fonctions cognitives (mémoire, orientation)</b>	Normales	Peu altérées	Très altérées (confusion aigüe, démence)	
<b>Total</b>				<b>.../26</b>
<b>Interprétation</b>				
<b>Score ≤ 8</b> Personne peu fragile		<b>8 &lt; Score ≤ 11</b> Personne fragile		<b>Score &gt; 11</b> Personne très fragile

### 3. Le vieillissement physiologique

Le vieillissement est un processus normal, biologique, lent, progressif et ubiquitaire touchant toutes les cellules, tous les tissus de l'organisme et en modifie donc ses fonctions. On distingue le vieillissement physiologique ou sénescence en opposition au vieillissement pathologique ou sénilité. Le vieillissement d'un organisme apparaît après la phase de maturité et progresse de façon irréversible jusqu'à la mort.

Le vieillissement est la résultante d'effets dus aux facteurs génétiques et d'effets dus aux facteurs environnementaux auxquels est soumis l'organisme tout au long de sa vie.

L'état de santé du sujet âgé résulte à la fois des effets du vieillissement et des antécédents médicaux. Certains êtres vivants vieillissent très vite, d'autres plus lentement.

#### a. Effet du vieillissement sur la composition corporelle

##### i. Généralités

Le corps humain est constitué de nombreux éléments de densités différentes : eau, os, graisse, protéines, maintenus dans certaines proportions. Les éléments de densités voisines sont regroupés sous le terme de « masses » ou de « compartiments ». Grâce à la taille de ces compartiments, on distingue les individus normaux et les sujets dénutris, obèses ou œdémateux.

On distingue deux compartiments : **la masse grasse et la masse maigre**

La masse grasse correspond au tissu adipeux et représente chez les adultes jeunes, 15 % du poids du corps chez l'homme et 23 % chez la femme. La répartition de cette masse grasse diffère quelque peu selon le sexe. Chez l'homme, on aura une répartition abdominale de la graisse (profil androïde) et chez la femme, la répartition se fera au niveau des hanches et des fesses (profil gynoïde).

La masse maigre, quant à lui, représente le poids total du corps moins la masse grasse et contient des éléments vitaux correspondant à l'eau, aux protéines et à la masse osseuse du corps.

Le lien entre ces compartiments et le vieillissement est que la composition corporelle est sûrement un paramètre important de la qualité du vieillissement, vu que certaines modifications de cette composition sont à l'origine de pathologies cardiovasculaires, de l'ostéoporose.

##### ii. Modifications de la composition corporelle

Tout d'abord, il convient de rappeler que le poids est la somme de la masse grasse et de la masse maigre. Ce même poids est fortement relié à la mesure de la masse grasse, que ce soit chez l'adulte jeune ou âgé. Chez l'homme, le poids atteint son maximum entre 40 et 50 ans et entre 50 et 60 ans chez la femme. Puis après s'être stabilisé, ce même poids décroît progressivement d'environ 1 kg tous les 10 ans chez un sujet en bonne santé. Une perte de poids anormale pourra être un marqueur de fragilité. Ces modifications quantitatives et qualitatives surviennent d'après certains travaux aux alentours de 70 ans.

## 1. Augmentation de la masse grasse

Ainsi chez un homme de plus de 75 ans, la masse grasse correspond entre 18 et 36% du poids corporel, chez une femme du même âge, cette même masse atteint 33 à 45% du poids corporel. On note aussi une modification de la distribution du tissu adipeux, ainsi le rapport tissu adipeux profond sur tissu adipeux sous-cutané augmente avec l'âge. Cela se traduit principalement par une accumulation de graisse au niveau du tronc et de l'abdomen, qui au niveau de cette dernière est augmentée de plus de 60% chez les sujets de plus de 60 ans des deux sexes, par rapport, à des sujets jeunes de 20 à 30 ans.

## 2. Diminution de la masse maigre

Parallèlement à cette augmentation de la masse grasse, la masse maigre, quant à elle, diminue de 20 à 40% entre 20 et 80 ans.

Et parmi, les muscles, les viscères, l'eau et les os, ce sont les muscles qui sont le plus affecté par cette diminution. On parle de fonte musculaire ou sarcopénie. Les muscles squelettiques perdent la moitié de leur poids entre 20 et 80 ans. [40] Cette sarcopénie s'accompagne d'une dégradation des capacités physiologiques, des performances physiques et d'une augmentation du risque de mortalité. Plusieurs facteurs contribuent à la fonte musculaire, on note comme principaux responsables, la sédentarité, une mauvaise alimentation, la diminution du taux des hormones anaboliques, l'âge et le sexe.

On note aussi une diminution de l'eau corporelle totale, passant ainsi de 60% du poids corporel chez l'adulte jeune à 50% du poids corporel chez le sujet de 70 ans.

Pour terminer, la masse osseuse diminue progressivement elle aussi et ce dès l'âge de 30 à 35 ans. La perte minérale osseuse se verra accentuée par une éventuelle baisse des apports en vitamine D et en calcium.

### iii. Modifications des métabolismes

Le métabolisme glucidique est modifié avec l'âge, la tolérance à une charge en glucose est réduite chez le sujet âgé non diabétique et/ou non obèse, démontrant un certain degré de résistance à l'insuline. En général, on note une réduction physiologique de la capacité de l'organisme à s'adapter aux situations de stress.

### b. Besoins nutritionnels des personnes âgées

On a vu que les réserves nutritionnelles des personnes âgées sont amoindries par la sarcopénie, ce qui fait que les personnes âgées ont des besoins nutritionnels particuliers, qui doivent être optimisés pour lutter contre la sarcopénie. Ceci n'est pas arrangé par le fait que les personnes âgées ont souvent une alimentation restreinte. Effectivement, on remarque une réduction des apports alimentaires chez une trop grande partie des personnes âgées. Les conditions de vie (isolement social, précarité, placement en institution, hospitalisation, dépression), une possible autonomie limitée (handicap), la polymédication (diminution de l'appétit, troubles du transit, agueusie, mycoses buccales, hyposialorrhée) sont autant de causes possibles, pouvant réduire les apports alimentaires chez le sujet âgé.

Les apports recommandés pour la population française correspondent à ceux pour des sujets âgés en bonne santé et ne reflètent pas les besoins nutritionnels spécifiques du sujet âgé ou du sujet très âgé hospitalisé ou vivant en EHPAD.

#### i. Besoins protidiques

Les besoins en protéines représentent environ 20% de la ration énergétique chez la personne âgée comme chez l'adulte [40]. En revanche, si les apports énergétiques diminuent, ce qui est fréquent chez les sujets âgés, alors la proportion de protéines contenue dans l'alimentation devrait augmenter. Chez le sujet âgé, il apparaît essentiel d'optimiser l'apport en protéines pour lutter contre la sarcopénie. Ainsi la consommation de protéines de bonne qualité au cours des 3 repas associée à une activité physique régulière, pourrait permettre de retarder la perte musculaire, ralentir sa progression et réduire ses conséquences.

A l'heure actuelle, on recommande 1 gramme de protéines par kilogramme de poids corporel et par jour chez l'adulte. Chez le sujet âgé en bonne santé et vivant de manière autonome, on recommande 1.1 à 1.2 g/kg/j répartis sur les 3 repas de la journée. Et lors d'épisodes de stress, d'épisodes hypercataboliques, on recommandera 1.5 à 1.8 g/kg/j [41]. Contrairement aux glucides et aux lipides, il n'y a pas de réserves de protéines dans l'organisme d'où l'importance de l'apport alimentaire. On doit privilégier les protéines animales par rapport aux protéines végétales, qui ne contiennent pas tous les acides aminés essentiels (comme par exemple le tryptophane, la lysine ou la méthionine). Les protéines animales devraient représenter au moins 60 % de l'apport protéique total.

Chez le sujet âgé, l'inappétence pour la viande est fréquente et il faudra proposer d'autres sources [41].

Ainsi 18 à 20 grammes de protéines correspondent à :

- 100 grammes de viande, volaille ou poisson
- 4 yaourts
- 2 œufs
- 90 grammes de camembert
- 70 grammes d'emmental
- 180 grammes de fromage blanc

#### ii. Besoins glucidiques

Les besoins en glucides représentent 50% de l'apport énergétique (80 à 85% de glucides complexes et 15 à 20% de simples) [42]. Le vieillissement est accompagné d'une diminution et d'un retard de sécrétion d'insuline, ainsi que d'une insulino-résistance musculaire au glucose favorisant ainsi le diabète. On privilégiera donc chez le sujet âgé une augmentation des apports en sucres complexes et une limitation des apports en sucres simples.

### iii. Besoins en vitamines

Que ce soit pour l'adulte jeune ou l'adulte âgé, les apports nutritionnels préconisés en vitamines sont les mêmes à l'exception de la vitamine D (10-15 µg/jour), de la vitamine B9 (330-440 µg/jour) et de la vitamine B12 (3 µg/jour).

Les carences les plus fréquentes sont les carences en vitamine D, A, E, B1, B6, B9, B12 et C. Il convient donc de privilégier une alimentation variée pour éviter toute carence et d'insister le fait de respecter les règles de cuisson (vitamines thermosensibles) et de conservation.

Les déficits vitaminiques sont moindres chez les sujets âgés vivant à domicile et bien socialisés car ces derniers ont pour la majorité une alimentation variée et suffisante.

Des suppléments en vitamine D sont recommandés, car cette dernière est assez rare dans l'alimentation habituelle, d'autant plus que pour la rendre active, cela implique une exposition au soleil, chose que les sujets âgés vivant confinés en institution ou à domicile font rarement.

Et concernant la vitamine C, un déficit d'apport est probable si le patient mange moins de 2 fruits par jour et peu d'agrumes et de kiwis. La vitamine C est importante puisqu'en absence de celle-ci la formation du collagène est entravée, il en résulte que les plaies ne cicatrisent pas lorsqu'on est carencé en vitamine C.

Il faut donc penser à ces carences en vitamine C chez les séniors devant une plaie chronique (ulcère de jambe ou pied diabétique).

### iv. Besoins lipidiques

Les besoins en lipides correspondent à 30% de la ration énergétique totale journalière [42].

Les acides gras à longue chaîne (acide arachidonique et acide éicosapentaénoïque) sont considérés essentiels chez le sujet âgé, du fait de la diminution de l'activité des désaturases, transformant l'acide linoléique et l'acide linoléique en ces premiers.

L'acide éicosapentaénoïque participe au bon maintien de l'activité anti-agrégante plaquettaire. Les besoins en acides gras essentiels restent de 9 à 10 grammes par jour chez la personne âgée, ce qui représente environ 1 cuillère à soupe d'huile végétale chaque jour.

### v. Besoins en Eau

Comme vu précédemment, chez le sujet âgé on constate une diminution de la masse maigre et donc une diminution de l'eau corporelle totale, passant à 50% du poids corporel chez le sujet de 70 ans.

De plus la perception de la soif diminue avec l'âge, probablement par perte de la sensibilité des osmorécepteurs et/ou des barorécepteurs [43].

Il faut donc bien insister auprès de personnes âgées pour qu'ils respectent un apport hydrique quotidien compris entre 1 et 1.5 L/jour.

Il faudra néanmoins augmenter ces besoins en eau lors d'épisodes de fièvre, de canicule, de diarrhée et de vomissements.

Une diminution de ces apports hydriques ont plusieurs conséquences chez le sujet âgé qui se résument par une augmentation du risque d'infection urinaire et du risque d'escarres ainsi que par l'apparition de constipation.

#### vi. Besoins en minéraux

Les besoins en minéraux correspondent à peu près à ceux des adultes mais avec une tolérance moindre aux variations d'apports.

Les apports sodiques ne doivent pas être inférieurs à 2 g/jour après 75 ans et idéalement doivent correspondre à 4g/jour.

Lors d'épisodes caniculaires, il faut maintenir les apports sodés et inciter la personne à manger sans se contenter de boire de l'eau.

Pour les apports calciques, on recommande chez les séniors un apport journalier de 1.2 g/jour. Chez le sujet âgé, on observe une absorption intestinale paracellulaire maintenue mais une diminution de l'absorption transcellulaire vitamine D dépendante.

L'absorption est donc dépendante du taux de Ca intestinal, donc de l'apport alimentaire et doit s'accompagner d'une couverture suffisante en vitamine D d'origine alimentaire et cutanée (exposition solaire).

Le magnésium est présent dans de nombreux aliments, la supplémentation systématique est donc inutile.

Chez le sujet âgé, le capital en magnésium est plus faible en partie à cause de la perte osseuse, il convient dans ce cas d'augmenter la consommation d'aliments riches en magnésium (eaux minérales magnésiennes, chocolat noir, légumes secs, fruits oléagineux).

Concernant le phosphore, il est présent en quantité très supérieure aux apports nutritionnels conseillés dans l'alimentation courante. Il faut juste faire attention aux traitements par anti-acides qui peuvent diminuer l'absorption du phosphore.

Les besoins en fer sont généralement couverts par l'alimentation sauf s'il y a un apport insuffisant en viande, œufs, poisson.

Pour les apports en potassium, on recommande chez le sujet âgé 4 g/jour ainsi qu'une surveillance de la kaliémie chez les sujets traités par IEC, bêta-bloquants, diurétiques thiazidiques, cardiotoniques digitaliques).

#### vii. Besoins en fibres alimentaires

Les fibres alimentaires sont des glucides complexes résistant à l'hydrolyse dans l'intestin. Ce sont des nutriments non indispensables à la constitution de l'organisme mais on les recommande chez le sujet âgé à hauteur de 25 à 30 g/jour afin de combattre la constipation due au péristaltisme intestinal ralenti et à la diminution des apports hydriques.

## II. Le diabète du sujet âgé

Comme dit précédemment, le diabète du sujet âgé est en nette expansion du fait de l'allongement de l'espérance de vie et du fait que le diabète est aussi une maladie du vieillissement.

L'augmentation de l'incidence du diabète de type 2 avec l'âge apparaît pour l'essentiel liée à une insulino-résistance en relation avec la diminution de la masse musculaire et l'augmentation de l'adiposité. La production hépatique de glucose apparaît en revanche peu affectée par l'âge. Parallèlement à cette insulino-résistance musculaire, l'îlot de Langerhans subit également des altérations au cours du vieillissement, se traduisant par des anomalies de la pulsativité de l'insulinosécrétion, une diminution de la sensibilité de la cellule  $\beta$  de Langerhans aux stimuli non-glucosés en particuliers aux hormones incrétines [44].

Il en résulte que le nombre de diabétiques âgés ne cesse de progresser. La prise en charge du diabète sera d'autant plus compliquée en raison des contre-indications croissantes aux antidiabétiques oraux chez le sujet âgé fragile.

### 1. Epidémiologie

En France, en 2001, 54% des diabétiques ont plus de 65 ans. On a même constaté une augmentation de la prévalence du diabète chez les 70-79 ans, 17.7% des hommes et 11.5% des femmes en 2005, contre respectivement 13.8% et 9.8% en 2000 [45]. En 2009, chez les 75-79 ans, on relève un diabète chez 19.7% des hommes et chez 14.2 % des femmes [46]. Cette évolution est également observée au niveau mondial avec un nombre de diabétiques de plus de 65 ans qui atteindrait les 110 millions en 2025 contre 50 millions actuellement [47]. Dans le registre des décès français, on rapporte le diabète comme cause favorisante du décès dans 4.4% des cas dans la tranche d'âge 65-74 ans et 3.9% après 75 ans [48]. Il est estimé à 3-6 ans la réduction de l'espérance de vie attribuée au diabète.

### 2. Singularités du diabète du sujet âgé

Tout d'abord, il apparaît important de rappeler que les critères diagnostiques du diabète sont les mêmes chez le sujet âgé que chez l'adulte plus jeune.

D'après les critères diagnostiques proposés par l'ADA en 1997 et l'OMS en 1999 le diabète de type 2 se définit par:

- une glycémie supérieure à 1,26g/l (=7,0 mmol/l) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à 2 reprises
- ou la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie (sur plasma veineux) supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l)
- ou une glycémie (sur plasma veineux) supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose.

On ne doit donc pas considérer comme normale une glycémie à jeun légèrement supérieure à 1.26 g/L à un âge avancé car la glycémie à jeun n'augmente que de 0.01 g/L par décennie.

Chez le sujet âgé, l'apparition du diabète est favorisée par des modifications du métabolisme glucidique dues au vieillissement physiologique.

On note des modifications au niveau des systèmes régulant l'hyperglycémie :

- Une moins bonne réponse des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans face à l'augmentation de la glycémie, qui se traduit par une diminution de l'insulino-sécrétion
- Une diminution de la sensibilité pancréatique au GLP-1
- Une diminution de la sensibilité à l'insuline, s'expliquant en partie par des modifications de la composition corporelle avec diminution de la masse maigre et augmentation de la masse grasse

Et aussi au niveau des systèmes régulant l'hypoglycémie :

- Diminution de la sécrétion physiologique du glucagon
- Diminution des signes neuro-végétatifs (palpitations, fringale, sueurs...) liés à l'hypoglycémie (fait du vieillissement mais aussi de certains médicaments comme les bêta-bloquants)
- Diminution de la capacité à se resucrer (perte d'autonomie, ralentissement moteur accentués par la neuroglucopénie)

Si la glycémie à jeun n'augmente que peu au cours du vieillissement normal (environ 0.01 g/L/décennie), en revanche la glycémie postprandiale est beaucoup plus fortement affectée par l'altération des systèmes régulant l'hyper et l'hypoglycémie [48].

### 3. Quel type de diabète chez le sujet âgé

Les auteurs s'accordent à dire que tous les types de diabète peuvent exister chez le sujet âgé, mais pour la clarté de cet exposé, la grande majorité est représentée par :

- Le diabète de type 2 est le diabète le plus courant chez le sujet âgé. On retrouve souvent des antécédents familiaux même s'ils restent difficiles à estimer. Ces patients sont en règle générale en surcharge pondérale ou l'ont été. Ce diabète de type 2 peut être soit récent ou « ancien mais de découverte récente ». Dans ce cas cependant, c'est plus souvent la découverte de complications comme la présence d'une rétinopathie diabétique ou la survenue d'un accident vasculaire cérébral qui pousse à rechercher un diabète de type 2 [49].
- Le diabète de type 1 est beaucoup plus rare chez le sujet âgé, néanmoins il n'est pas inenvisageable d'en faire le diagnostic. Cependant, la valeur prédictive de la positivité des anticorps anti-GAD et anti-îlots demeure imprécise chez les plus âgés [50].
- Pour finir, face au caractère poly-pathologique du sujet âgé, il faut garder en tête la possible existence d'un diabète secondaire. Devant une nette altération

de l'état général, la découverte d'un diabète doit faire suspecter une atteinte pancréatique, néoplasique. Un dosage de la TSH doit être effectué également de manière systématique ; des hyperglycémies secondaires à une hyperthyroïdie sont parfois retrouvées

#### 4. Complications propres au sujet âgé

##### a. Complications aiguës

##### i. Les hypoglycémies

Reconnaître les signes cliniques des hypoglycémies est indispensable pour les professionnels de santé, notamment le pharmacien qui se trouve en première ligne. Ce qui fait la force du pharmacien dans la reconnaissance d'une hypoglycémie, c'est avant tout sa connaissance du patient et celle de son historique médicamenteux. Les manifestations cliniques de l'hypoglycémie sont variées et nombreuses et n'ont aucun caractère spécifique.

Pour affirmer qu'il s'agit d'une hypoglycémie, il faut appliquer une démarche en deux temps : évoquer l'hypoglycémie devant le ou les symptômes observés et confirmer celle-ci par le seul caractère commun à toutes les étiologies : la baisse du taux sanguin de glucose. On définit l'hypoglycémie comme toute glycémie inférieure à 0,60 g/l.

Les tableaux observés varient selon l'individu, cependant chez un même malade l'installation d'une hypoglycémie présentera souvent les mêmes signes et l'intensité des symptômes sera modulée par la profondeur et la durée de l'hypoglycémie [51].

Le tissu nerveux ne possède qu'une très petite réserve en glycogène (2 g en moyenne), il apparaît donc que le métabolisme normal ne peut se faire que grâce à un approvisionnement permanent en glucose par le sang circulant. Cela explique que toute hypoglycémie de survenue rapide aura pour conséquences successives une réaction d'alarme, des signes de souffrance neuronale puis la mort cellulaire [52].

Les manifestations neurovégétatives sont les suivantes (voir Tableau IV) : sueurs froides profuses, pâleur, palpitations, poussée tensionnelle, céphalées, nausées etc... La mise en jeu du parasympathique (noyau bulbaire du X) est responsable des signes digestifs : faim, fringale, douleurs abdominales.

Cependant ces phénomènes peuvent être absents chez le diabétique atteint de neuropathie autonome ou soumis à un traitement par bêta-bloquant. Effectivement, le diabète étant fréquemment associé à une HTA, un éventuel traitement bêta-bloquant peut venir masquer les signes prémonitoires de l'hypoglycémie et empêche sa correction volontaire. Dès que l'hypoglycémie est corrigée, généralement on constate une réversion rapide de tous ces signes. Néanmoins en l'absence de correction survient la souffrance neuronale [53].

Cette souffrance neuronale se traduit par des troubles neuropsychiques (voir Tableau IV) :

- Confusion ou stupeur ou, inversement, agitation psychomotrice, colère subites

- Troubles moteurs souvent localisés, accès convulsifs, tremblement choréo-athétosique, parésies oculomotrices
- Troubles sensitifs : paresthésies péribuccales, lourdeur des extrémités précédée ou non des manifestations précédentes, le coma hypoglycémique représente l'accident aigu majeur, pouvant survenir brutalement, parfois au cours du sommeil [51].

Tableau IV: nature des symptômes d'une hypoglycémie

Signes sympathiques	Signes de neurogluopénie
Palpitations	Céphalées
Transpiration	Fatigues brutales
Angoisse	Troubles du comportement
Faim brutale	Troubles confusionnels
Tremblements	Troubles de la mémoire
	Convulsions
	Pertes de connaissance

La contre-régulation glycémique est moins fonctionnelle chez les patients âgés [49] et est moins sensible, c'est-à-dire qu'elle débute pour des seuils glycémiques plus bas [54]. En 1999, l'étude de Blickle et coll. met en évidence que le risque de faire une hypoglycémie augmente avec l'âge [48].

L'insulinothérapie est la cause la plus fréquente d'hypoglycémies médicamenteuses. L'insuline cause des hypoglycémies, quand elle est injectée en doses excessives, que ce soit chez le diabétique ou chez le non-diabétique. Cependant dans le premier cas, les hypoglycémies apparaissent dans un contexte métabolique particulier qui les rend graves. La personne diabétique présente une certaine « résistance » ou « déficience » en glucagon, la production hépatique de glucose est donc déficiente et sa réponse spontanée à l'hypoglycémie est peu courante. Et pour finir, les diabétiques traités par pompe à insuline en ambulatoire sont sujet à un risque particulier d'hypoglycémies prolongées : en cas de perte de conscience, la perfusion d'insuline n'est pas interrompue, ce qui peut entraîner une hypoglycémie profonde et très prolongée donc grave.

Les SH (glibenclamide, gliclazide, glimépiride, glipizide, etc...) sont utilisés dans le traitement du diabète en raison de leur action insulinosécrétrice et même à dose réduite, ils sont souvent à l'origine des accidents les plus graves.

Tout surdosage, qu'il soit absolu (erreur de posologie, tentative d'autolyse) ou relatif (omission d'un ou plusieurs repas, effort physique inhabituel), est responsable d'hypoglycémies plus ou moins graves, l'insulinosécrétion provoquée étant supérieure aux possibilités de régulation du système hyperglycémiant. Les SH ont pour la plupart une élimination rénale (sauf le glibenclamide, éliminé par les selles), ce qui conduit à accentuer le risque d'hypoglycémie en cas d'insuffisance rénale : ils sont alors contre-indiqués [55].

Plusieurs facteurs peuvent expliquer la fréquence de ces hypoglycémies médicamenteuses :

Tout d'abord, le caractère polypathologique fréquent du patient âgé, et donc la polymédication qui en découle, concourent automatiquement à des interactions médicamenteuses plus nombreuses, pouvant potentialiser l'effet des sulfamides hypoglycémifiants [56].

Des médicaments peuvent ainsi être responsables d'hypoglycémies :

- Soit en potentialisant les SH (Miconazole, aspirine, phénylbutazone)
- Soit en intervenant directement dans le métabolisme de l'insuline : certains stimulent l'insulino-sécrétion (les inhibiteurs de la mono-amine oxydase par exemple), d'autres accroissent la sensibilité périphérique à l'insuline (réserpine par exemple).

L'alcool est responsable, lui aussi, d'hypoglycémies fonctionnelles puisque la prise d'alcool même en quantité modérée augmente de manière significative la réponse insulino-induite chez l'homme par ingestion de sucres insulinosécréteurs tel le saccharose, mais non le fructose. Alors que l'alcool seul reste sans effet, l'association « alcool + sucres insulinosécréteurs » peut rendre compte d'une hypoglycémie fonctionnelle sévère avec symptôme clinique de neuroglucopénie survenant trois à quatre heures après l'ingestion de la boisson incriminée à jeun [57].

Pour finir, l'état nutritionnel peut contribuer aussi au risque d'hypoglycémie, ainsi, une hypoalbuminémie est associée à une augmentation de la fraction libre des sulfamides hypoglycémifiants. La baisse des apports alimentaires s'y surajoute et favorise également les hypoglycémies [56].

Les conséquences d'une hypoglycémie chez le patient âgé peuvent être sérieuses : accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, convulsions, chute, fracture, majoration du déclin cognitif... [58].

Devant des signes évocateurs d'hypoglycémie aiguë (signes sympathiques), le pharmacien devra rechercher avec précision l'heure des symptômes et des circonstances déclenchantes ou de résolution :

- Le rapport avec le repas : signes survenant à jeun ou au contraire quelques heures après les repas
- La relation avec les efforts
- La disparition par la prise d'aliments riches en sucres d'absorption rapide
- La notion d'une pathologie ou de « thérapeutiques » prédisposant à l'hypoglycémie (diabète, gastrectomie, éthylisme)
- Un changement récent dans la thérapeutique médicamenteuse contre le diabète
- La prise d'un nouveau médicament sans rapport avec le diabète

Dans tous les cas, l'hypoglycémie devra être confirmée, comme indiqué auparavant, par la mesure du taux de glucose plasmatique, qui représente l'information primordiale de ce diagnostic. Cette mesure est très simple et très rapide à effectuer, elle peut être faite au comptoir, au lit du malade ou bien de manière plus précise en laboratoire, en prenant soin de confronter le chiffre obtenu avec les normes de la technique utilisée.

## ii. Le coma hyperosmolaire

Le coma hyperosmolaire représente le mode de décompensation aiguë le plus souvent observé chez le diabétique âgé. Il a été défini en 1957 [59] et correspond à la combinaison d'une forte déshydratation, d'une hypernatrémie et d'une hyperglycémie sans cétose accompagnées de troubles de la conscience. Le coma hyperosmolaire non cétonique, c'est l'association d'une hyperglycémie supérieure ou égale à 6 g/L (ou 33 mmol/L) et d'une osmolarité supérieure à 320 mOsm/kg en l'absence d'acidose et de cétonémie [49]. Dans un tiers des cas, il est retrouvé en l'absence de diabète antérieurement connu et survient dans la plupart des cas, chez le diabétique de type 2 âgé. Il est estimé qu'environ 50% des personnes touchées par un coma hyperosmolaire ont plus de 70 ans.

L'hyperosmolarité se déclenche principalement soit par toute cause de déshydratation (diarrhées, vomissements, infections...), soit par tout facteur d'hyperglycémie (nutrition entérale, iatrogène sur prescription de corticoïdes...) [49] [60].

Les circonstances déclenchantes doivent être expliquées au patient et à son entourage, ainsi que la nécessité d'assurer une hydratation correcte dans toute situation à risque.

Son pronostic est très péjoratif.

## iii. Les infections :

Du fait du vieillissement du système immunitaire, de l'altération des fonctions leucocytaires due à l'hyperglycémie, de facteurs favorisant comme la dénutrition et la grabatisation, les infections sont plus courantes chez le sujet âgé. Il faut redouter davantage les plaies et escarres.

## iv. L'acido-cétose

Comme dit précédemment, la grande majorité des patients diabétiques âgés a un diabète de type 2, ce qui fait que l'acido-cétose est une complication assez rare puisque l'acido-cétose correspond à l'accumulation de corps cétoniques liée à une carence en insuline [61] [62].

## b. Complications chroniques

### i. L'atteinte rénale

#### 1. Généralités

Chez le diabétique âgé, l'atteinte rénale est plus souvent liée à d'autres causes (néphroangiosclérose, néphropathie interstitielle, uropathie obstructive, etc...) qu'à la glomérulopathie diabétique [63].

La dégradation de la fonction rénale chez le sujet âgé est d'autant plus forte étant donné l'accumulation des effets du vieillissement anatomique et fonctionnel du rein. [64] [49]. On retient une réduction du débit de filtration glomérulaire (DFG), à partir de l'âge de 40 ans, en moyenne de 8 à 10 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> par décennie, c'est-à-dire d'environ 1% par an.

Le déclin annuel du DFG est calculé de cette manière :  $\text{DFG}_{\text{année}_n} - \text{DFG}_{\text{année}_{n+1}}$  et évalué en utilisant les repères suivants [65] :

- Déclin annuel **physiologique** observé après 40 ans :  $< 2 \text{ mL/min/1.73 m}^2/\text{an}$
- Déclin annuel **modéré** :  $\geq 2$  et  $< 5 \text{ mL/min/1.73 m}^2/\text{an}$
- Déclin annuel **rapide** :  $\geq 5 \text{ mL/min/1.73 m}^2/\text{an}$

A cause de la polymédication, les risques iatrogéniques chez le patient âgé obligent à un contrôle fréquent de la fonction rénale. En effet, c'est la filtration glomérulaire qui est le mécanisme principal d'élimination de nombreux médicaments.

Pour mesurer l'atteinte rénale et ainsi éviter un surdosage, il est donc nécessaire, avant la prescription de ces médicaments, de pouvoir estimer la fonction rénale, c'est-à-dire le débit de filtration glomérulaire.

La maladie rénale chronique (MRC) est définie par la persistance au-delà de 3 mois de marqueurs d'atteinte rénale (protéinurie, microalbuminurie, hématurie, leucocyturie) ou d'une baisse du DFG estimé au-dessous de  $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ . Le stade 3 d'insuffisance rénale modérée intègre deux niveaux de sévérité (stade 3A et 3B) (voir Tableau V) [65].

A partir d'un DFG inférieur à  $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ , c'est-à-dire aux stades 3 à 5, les adaptations posologiques deviennent nécessaires.

Tableau V: Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique [65]

Stade	DFG (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Définition
1	$\geq 90$	Maladie rénale chronique avec DFG normal ou augmenté
2	Entre 60 et 89	Maladie rénale chronique avec DFG légèrement diminué
3	Stade 3A : entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
	Stade 3B : entre 30 et 44	
4	Entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	$< 15$	Insuffisance rénale chronique terminale

## 2. Formules d'estimation du DFG

Les formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire les plus courantes sont :

1. La formule de Cockcroft et Gault, qui tient compte du poids, de l'âge et de la créatininémie, permet chez l'adulte d'estimer la clairance de la créatinine lorsqu'on ne peut pas disposer des urines des 24 heures, puisqu'elle revient à remplacer la mesure de l'élimination urinaire de la créatinine par une estimation de sa production, identique chez les sujets en équilibre (créatininémie stable dans le temps) [66].

Selon le sexe du patient, il existe 2 formules :

$$Cl(H) = 1,23 \times P \times \frac{140 - \text{Age}}{\text{Créatm}}$$

$$Cl(F) = 1,04 \times P \times \frac{140 - \text{Age}}{\text{Créatm}}$$

Avec Age en années, P en Kg, Créatm en  $\mu\text{mol/L}$  et le résultat en ml/min

La formule de Cockroft et Gault a été la méthode recommandée par l'agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) pour l'estimation du DFG en pratique médicale courante.

Cependant, la formule de Cockroft et Gault présente certaines limites, cette formule n'est pas applicable chez les patients suivants :

- Enfant
- Age supérieur à 65 ans
- Patient obèse (IMC > 30)
- Femme enceinte
- Cirrhotique avec ascite
- Dénutrition sévère
- Amyotrophie importante
- Insuffisance rénale aiguë
- Naninisme

2. La formule MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) tient compte de l'âge, du sexe et de la créatininémie (et d'un coefficient ethnique pour les afro-américains) mais ne requiert pas le poids et rend un DFG normalisé sur la surface corporelle en mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Problème : La valeur prédictive du MDRD varie en fonction du DFG. En effet, le MDRD prédit en général mieux les DFG < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> que les DFG > 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, ces derniers étant sous-estimés [67]. L'équation MDRD est aussi peu fiable sur des âges extrêmes, elle ne peut pas être utilisée pour les patients de moins de 18 ans et n'est pas validée pour les patients de plus de 70 ans. Elle ne correspond pas non plus pour les individus présentant une taille corporelle ou une masse musculaire extrême.

Pour l'adaptation posologique, le MDRD ne présente pas d'avantage sur le Cockroft-Gault : le DFG estimé par MDRD est normalisé pour 1.73 m<sup>2</sup> et doit donc être réajusté à la surface corporelle du patient par le calcul des doses de médicament.

Formule MDRD [68]:

$$186.3 \times \left( \frac{\text{créatininémie}}{88.4} \right)^{-1.154} \times \text{âge}^{-0.203} (\times 0.742 \text{ si sexe féminin, } \times 1.212 \text{ si peau noire})$$

Avec âge en année, et créatininémie en  $\mu\text{mol/L}$

3. La formule CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration*) présentée en 2009 [69] et recommandée en France par la HAS en 2011 [70]. Cette équation plus précise que celle du MDRD, devrait la remplacer en usage clinique de routine. Elle est plus correcte pour les valeurs de clairance de

créatinine dépassant les 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Cette équation dépend de l'âge, du sexe, de la créatininémie et d'un coefficient ethnique (voir Tableau VI). Le résultat, étant déjà indexé à la surface corporelle, ne doit pas être réadapté à la surface corporelle du patient.

Tableau VI: Table des différentes équations du CKD-EPI en fonction de l'ethnie, du sexe et de la créatininémie

Créatininémie		
Africains	µmol/L	
Femmes	≤62	DFG = 166 x (créat/0,7) <sup>-0,329</sup> x (0,993) <sup>âge</sup>
	>62	DFG = 166 x (créat/0,7) <sup>-1,209</sup> x (0,993) <sup>âge</sup>
Hommes	≤80	DFG = 163 x (créat/0,9) <sup>-0,411</sup> x (0,993) <sup>âge</sup>
	>80	DFG = 163 x (créat/0,9) <sup>-1,209</sup> x (0,993) <sup>âge</sup>
Autres		
Femmes	≤62	DFG = 144 x (créat/0,7) <sup>-0,329</sup> x (0,993) <sup>âge</sup>
	>62	DFG = 144 x (créat/0,7) <sup>-1,209</sup> x (0,993) <sup>âge</sup>
Hommes	≤80	DFG = 141 x (créat/0,9) <sup>-0,411</sup> x (0,993) <sup>âge</sup>
	>80	DFG = 141 x (créat/0,9) <sup>-1,209</sup> x (0,993) <sup>âge</sup>

Cependant l'équation CKD-EPI n'est pas encore complètement validée dans certaines populations de patients :

- Patients de type non caucasien (le facteur de correction ethnique fourni pour l'équation n'est validé que pour la population afro-américaine)
- Patients âgés de plus de 75 ans
- Patients de poids extrême ou dont la masse musculaire est élevée ou faible
- Patients dénutris ou ayant une alimentation pauvre en protéines animales

Il faut savoir qu'aucune formule de la fonction rénale n'est vraiment exacte donc valide.

Hormis après un effort intense, la créatinine est de manière générale produite par le corps à un taux constant. Ce taux est fonction de la masse musculaire pour un individu donné. Ce qui peut poser certaines limites au calcul du débit de filtration glomérulaire par le dosage de la créatinine.

Par exemple, les sujets très âgés, qui présentent une perte de masse musculaire, souffrent de dénutrition et donc de fait possèdent une créatinine plasmatique plutôt basse et ceci malgré une fonction rénale normale. Cela constitue une première limite à cette méthode.

Pour la deuxième limite, il faut savoir que la créatinine est éliminée en quasi-totalité par le rein et n'est ni réabsorbée par ce dernier et même si la créatinine est donc en large majorité diffusée et excrétée dans l'urine, elle est cependant sécrétée par le rein en toute petite quantité.

Le fait que la créatinine soit sécrétée en très petite quantité par le rein procure une limite à cette méthode. La sécrétion tubulaire de la créatinine, bien que mineure, entraîne une légère surestimation de la clairance de la créatinine et donc de la fonction rénale. Cette surestimation, infinitésimale quand la fonction rénale est normale, rend la clairance de la créatinine inutilisable pour évaluer une fonction rénale très basse.

L'atteinte rénale est cause d'augmentation de la morbidité cardiovasculaire et d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale. La filtration glomérulaire, mieux estimée chez le sujet âgé par la formule du MDRD que par celle de Cockcroft et Gault car le dosage de la créatinine est peu spécifique de la fonction rénale à cet âge [71], doit être régulièrement évaluée, car elle peut nécessiter des adaptations thérapeutiques et rendre particulièrement attentif au risque de néphrotoxicité médicamenteuse.

La formule de Cockcroft et Gault sous-estime la fonction rénale chez le patient âgé.

### 3. Intérêt de la cystatine C

Comme vu précédemment, la créatinine plasmatique ainsi que la clairance mesurée et calculée sont simples à réaliser mais manquent de sensibilité chez le sujet obèse, dénutri ou âgé. Il apparaît donc intéressant de trouver une alternative à la créatinine comme marqueur du débit de filtration glomérulaire.

Le marqueur idéal serait une substance endogène, librement filtrée, avec une concentration plasmatique non modifiée par des facteurs endogènes ou exogènes et une variabilité inter- et intra-individuelle moindre.

La cystatine C est une molécule synthétisée et sécrétée de façon constante par toutes les cellules nucléées du corps, librement filtrée au niveau de la membrane glomérulaire puis entièrement catabolisée au niveau du tube proximal sans sécrétion ni réabsorption de la forme intacte. La production de la cystatine C est peu influencée par le sexe, la masse musculaire, l'âge ou le régime alimentaire.

Comme le dosage de la créatinine sérique surestime le DFG en raison d'une sécrétion de la créatinine par les cellules tubulaires, la créatinine plasmatique n'est pas suffisamment sensible pour détecter les IRC débutantes de diverses origines (hypertension, diabète, etc.), contrairement à la cystatine C. En effet, le taux de cystatine C commence à s'élever pour un débit de filtration glomérulaire inférieur à 88 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tandis que le taux de créatinine ne devient pathologique que lorsque le DFG chute en dessous de 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [72].

Et en cas d'insuffisance rénale aiguë (IRA), l'utilité de la cystatine C est également indéniable. Le dosage de la cystatine C permet de diagnostiquer une IRA 48 heures avant la créatinine plasmatique [73].

Les équations de Larsson et de Hoek basées sur la cystatine C semblent être une alternative intéressante puisqu'elles suggèrent une amélioration significative de l'estimation du débit de filtration glomérulaire [74].

### 4. Prise en charge de l'insuffisant rénal âgé

La prise en charge de l'insuffisance rénale à ses différents stades n'a pas de spécificités particulières chez le sujet âgé. La néphropathie diabétique se manifeste chez 20 à 40 % des patients diabétiques de type 1 et chez 10 à 30 % des patients diabétiques de type 2 [49]. Elle progresse par étapes en allant de la microalbuminurie à l'insuffisance rénale terminale. Quinze ans après avoir été diagnostiqué d'un diabète de type 1, 20 à 30 % des patients présentent une microalbuminurie et l'insuffisance

rénale terminale survient chez 4 à 17 % des diabétiques de type 1 après 20 ans d'évolution de la maladie [75] [76].

Il apparaît donc nécessaire de procéder à un dosage de la microalbuminurie chez tout patient diabétique, même âgé.

Selon De Préneuf [77], quatre critères suffisent pour diagnostiquer une néphropathie diabétique :

- Une hypertension artérielle
- Une microalbuminurie supérieure à 30mg/24h
- Une diminution du débit de filtration glomérulaire
- L'absence d'anomalie du sédiment urinaire

Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine (SRA) ont un effet bénéfique sur l'évolution des néphropathies diabétiques :

- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ont démontré un rôle protecteur sur la micro-albuminurie et l'insuffisance rénale par rapport à un autre traitement chez le diabétique de type 1 [78].
- Tandis que le traitement par les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II) a montré un effet néphroprotecteur dans les néphropathies diabétiques de type 2 avec diminution du DFG [78] [79].

On retient donc qu'il faut avant tout rechercher une microalbuminurie chez un patient diabétique afin de dépister une éventuelle néphropathie et que le traitement repose essentiellement sur l'équilibre de la glycémie, de l'hypertension artérielle et sur la prévention de l'aggravation de l'insuffisance rénale avec utilisation des IEC et des ARA-II tout en observant les contre-indications de ces médicaments.

## ii. La neuropathie diabétique

Les complications neurologiques du diabète contribuent fortement à la diminution de l'autonomie du sujet âgé diabétique et à une perte de qualité de vie.

La neuropathie correspond à l'atteinte du système nerveux somatique (responsable de la réception des informations sensibles et du contrôle volontaire des mouvements du corps) et du système nerveux autonome (nerfs des organes comme le cœur, l'estomac...).

Trois symptômes principaux sont retrouvés :

- Une amyotrophie est souvent présente chez le sujet âgé atteint de neuropathie diabétique. Cette amyotrophie peut agir de manière négative sur la marche et être à l'origine de chutes mécaniques plus ou moins nombreuses.
- Des douleurs neuropathiques, parfois difficiles à décrire par les personnes âgées
- Un déficit sensitif et des troubles de la sensibilité pouvant être à l'origine de complications podologiques comme par exemple les plaies du pied diabétique.

### iii. La rétinopathie diabétique

Le diabète fait partie des principaux facteurs de risque de baisse de l'acuité visuelle chez le sujet âgé [80] et arrive au 4<sup>ème</sup> rang des causes de cécité chez cette même population [81]. On compte en France environ 2 % de diabétiques devenus aveugles et 10 % devenus malvoyants des suites des complications de leur diabète [82].

Les troubles visuels impactent fortement la qualité de vie, la capacité physique de la personne à accomplir les activités de la vie quotidienne et la capacité de la personne à gérer son traitement donc ces troubles peuvent fortement nuire à l'autonomie du patient âgé et constituent ainsi un facteur de fragilité avec augmentation du risque de chutes et des plaies des pieds. La prévalence de la rétinopathie diabétique croît avec l'âge. Ainsi cette prévalence est de 9% des diabétiques avant 65 ans contre 78 % après 75 ans, cela s'explique en partie par la durée d'évolution du diabète et donc par la durée d'exposition au risque [83] [84].

La rétinopathie diabétique est bien souvent compliquée par d'autres pathologies ophtalmiques chez le sujet âgé comme la cataracte, le glaucome ou encore la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Ainsi d'après une étude, 40% des personnes âgées de 75 à 85 ans sont touchées par la cataracte, qui est deux fois plus courante dans cette population que chez le non-diabétique [49].

Les signes cliniques de la rétinopathie diabétique sont assez pauvres. Au stade initial, la rétinopathie est même asymptomatique. Ce qui peut expliquer qu'environ 20% des patients présentent déjà une rétinopathie diabétique lors de la découverte du diabète, ce qui démontre l'important retard diagnostique de cette maladie [85]. Il apparaît donc primordial de dépister la rétinopathie en réalisant des fonds d'œil et que tout patient diabétique jeune comme âgé, fasse l'objet d'un suivi ophtalmologique rigoureux, complet au moment de la découverte du diabète et ce au moins une fois par an [86].

En 1994 [87], une étude menée auprès de 114 diabétiques de type 2 de plus de 60 ans a montré que le seul facteur corrélé au développement de la rétinopathie sur 5 ans est l'HbA1c. Ainsi pour un taux d'HbA1c inférieur à 7%, 2% des rétinopathies s'aggravent contre 61% pour un taux d'HbA1c supérieur à 9%.

Il apparaît donc clair que même chez le sujet âgé, il est nécessaire d'obtenir un équilibre optimal du diabète afin de prévenir d'éventuelles complications ophtalmiques.

### iv. Complications vasculaires

Le diabète augmente le risque de complications cardiovasculaires. L'étude ENTRED a mis en évidence qu'un quart des patients diabétiques âgés de 65 ans ou plus ont présenté au moins une complication cardiaque (angor, infarctus du myocarde) et que 10 % avaient une atteinte des membres inférieurs [88]. Par comparaison à des sujets non diabétiques, ces patients ont une espérance de vie réduite en moyenne de 7,5 ans pour les hommes et de 8,2 ans pour les femmes [89], les maladies cardiovasculaires étant responsables de 60% de cette surmortalité [90].

Plusieurs paramètres influent sur le risque cardiovasculaire notamment d'athérosclérose du sujet âgé diabétique. Certains sont non modifiables (âge, antécédents familiaux d'accident vasculaire précoce) et d'autres sont modifiables :

hypertension artérielle, dyslipidémie, tabagisme, atteinte rénale (microalbuminurie ou insuffisance rénale) [83] [91]. Dans l'étude ENTRED, 68% des 3 324 patients ayant répondu au questionnaire recevaient un traitement hypertenseur et 42% un traitement hypolipémiant [92].

Et comme à 75 ans, près de 65% des diabétiques sont hypertendus [93], on peut donc observer que le sujet âgé diabétique cumule les risques de complications vasculaires. D'autant qu'en plus du risque d'athérosclérose, s'ajoute chez le sujet âgé l'artériosclérose, qui correspond au vieillissement physiologique des artères, vieillissement lui-même accéléré par le diabète et pouvant être responsable d'un défaut de compliance artérielle.

L'hyperglycémie chronique fait elle aussi partie des facteurs de risque cardiovasculaire du diabète de type 2. Des études ont prouvé que l'hyperglycémie chronique augmentait ce risque de manière indépendante et que l'augmentation de 1 % en valeur absolue de l'HbA1c correspondait à une augmentation du risque relatif de la mortalité cardiovasculaire de 10 % sur dix ans [94] [95], et à une majoration de 14 % du risque de survenue d'un infarctus du myocarde [96].

Les complications vasculaires sont la cause de décès d'un patient diabétique sur deux et l'athérosclérose est la principale cause de décès chez le diabétique se retrouvant de manière plus fréquente, plus précoce et plus grave dans cette population.

Vingt pour cent des diabétiques âgés de 65 à 74 ans sont touchés de coronaropathie contre 28 % chez ceux âgés de plus de 85 ans [63]. Chez le sujet âgé, souvent, il est impossible de dépister une coronaropathie par l'épreuve d'effort, d'où la nécessité d'utiliser d'autres moyens diagnostiques. Chez le sujet âgé diabétique, du fait de la neuropathie végétative, la douleur qui est signe d'alerte de la souffrance du myocarde est absente, ce qui a pour conséquences que l'insuffisance coronaire se révèle malheureusement souvent par une complication (infarctus du myocarde, apparition d'une onde Q sur l'ECG, insuffisance cardiaque et mort subite).

Au niveau cardiaque, on se méfiera aussi de l'insuffisance cardiaque, qui est une complication fréquente, source de ré-hospitalisations et cause de décès à cet âge. Tout comme la coronaropathie, l'incidence de l'insuffisance cardiaque augmente avec l'âge [63]. Chez les diabétiques, l'incidence de l'insuffisance cardiaque est doublée à cause de la fréquence de l'HTA et des cardiopathies ischémiques et aussi en raison d'une atteinte du myocarde en relation avec l'hyperglycémie.

Cette insuffisance cardiaque est la conséquence d'une cardiomyopathie ischémique et hypertensive due à une dysfonction diastolique du ventricule gauche attribuable à une macro-angiopathie myocardique diabétique. Le pharmacien pourra conseiller à son patient d'adhérer au programme « PRADO-Insuffisance cardiaque » de l'Assurance Maladie dont le but essentiel est d'éviter les ré-hospitalisations, en accompagnant le retour à domicile des patients hospitalisés après une décompensation cardiaque grâce aux interventions personnalisées d'une infirmière diplômée d'état, à un suivi du médecin généraliste et d'un cardiologue [97].

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) représentent quant à eux une cause majeure de décès et de handicap grave chez le sujet âgé et font partie des complications vasculaires du diabète [98]. L'athérosclérose et l'hypertension artérielle favorisent la survenue d'accidents vasculaires cérébraux. L'hyperglycémie, ainsi que l'hypoglycémie, semblent être associées à un pronostic péjoratif. La mortalité des AVC

chez le diabétique est augmentée d'un facteur 1.8 à 3 [63]. La prévention primaire et secondaire des AVC repose sur les mêmes principes que chez le sujet non diabétique

Du fait de la neuropathie et de la minoration de la douleur, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) évolue à bas bruit jusqu'à l'ischémie permanente. Elle est souvent diagnostiquée de manière tardive chez le sujet âgé diabétique et fragile, et constitue une cause majeure de troubles trophiques conduisant à l'amputation chez le diabétique âgé [99]. Chez le sujet diabétique, l'AOMI est plus fréquente (incidence 3.5 fois plus élevée chez l'homme et 6.5 fois chez la femme) et plus précoce de 10 ans en moyenne que chez le non-diabétique. Le diagnostic est fait par la mesure de l'index de pression systolique (IPS), rapport de pression cheville/bras. L'IPS est considéré normal entre 1 et 1.30, un IPS inférieur à 0.90 sert de critère diagnostique d'AOMI, à l'inverse un IPS supérieur à 1.30 est en faveur d'une incompressibilité des artères. Son traitement médical n'a pas de spécificités liées à l'âge [100].

En conclusion, la meilleure thérapeutique correspond au traitement de la maladie athéromateuse et aux mesures de prévention notamment par l'éradication des facteurs de risque cardiovasculaires. Le traitement de l'HTA demeure une nécessité chez le sujet âgé, cependant les effets secondaires sont plus marqués que chez le sujet jeune et demanderont à être recherchés systématiquement : hypotension orthostatique pour les hypotenseurs centraux et  $\alpha$ -bloquants, bradycardie et hypoglycémie pour les bêta-bloquants, œdèmes pour les inhibiteurs calciques, hyperkaliémie pour les IEC et sartans... On adaptera les objectifs tensionnels à l'état du malade.

Pour finir, les traitements préventifs de facteurs de risque comme le LDL-cholestérol semblent nécessaires si l'on suit les recommandations classiques, sauf pour le sujet très âgé (> 80 ans) où l'on pourra se priver de ce genre de traitement. On fera particulièrement attention au risque de rhabdomyolyse chez le patient insuffisant rénal ou hypothyroïdien. Les antiagrégants seront utilisés en prévention secondaire.

#### v. Complications podologiques

Le diabète est certainement la maladie la plus fréquente fragilisant le pied.

Un groupe international de travail sur le pied diabétique [101] définit que le pied diabétique est caractérisé par une infection, ulcération ou destruction des tissus profonds du pied en association avec une neuropathie et/ou une artériopathie périphériques des membres inférieurs.

Tous les ans, plus d'1,3 millions de personnes diabétiques perdent une jambe à cause des complications de leur maladie. Cela signifie que toutes les 20 secondes, un membre inférieur est amputé à cause du diabète quelque part dans le monde [101].

Bien souvent la plupart de ces amputations est précédée d'une ulcération du pied et dans le développement de ces ulcères, la neuropathie, les déformations du pied, les traumatismes minimes du pied, l'infection et l'artériopathie périphérique jouent un rôle prépondérant.

En France, le pied diabétique représente 10 à 20% des motifs d'hospitalisation avec un séjour de 14 à 45 jours [102]. Les ulcérations du pied ont une incidence entre 1 et 10% et une prévalence de 15 %. On dénombre 50 000 à 60 000 plaies chroniques par

an et 15 à 20% de ces plaies entraîneront une amputation [102]. Et l'âge moyen de la 1<sup>ère</sup> amputation serait 45-65 ans et dans un délai de 5 ans, près de 50 % des diabétiques subiront une amputation controlatérale. Et pour finir dans les 5 ans qui suivent l'amputation, on dénombre près de 70% de mortalité [102].

Il faut cependant distinguer d'une part ; les plaies neurologiques pures (dont le mal perforant plantaire) essentiellement dues à la neuropathie ; les plaies ischémiques pures dues à la macroangiopathie et les plaies neuro-ischémiques dues à ces deux mécanismes.

La microangiopathie conduit à une artérite oblitérante responsable d'une nécrose ischémique distale avec douleur des orteils dont la gangrène représente le risque majeur. On assiste ainsi à un véritable frein circulatoire, qui est un facteur de non cicatrisation des plaies. En diminuant les capacités de cicatrisation et le développement d'une circulation collatérale, la microangiopathie favorise les troubles trophiques. Et donc chez les sujets atteints de diabète, l'athérosclérose et la rigidité de la paroi artérielle se compliquent plus rapidement d'ulcérations [103].

Le mal perforant plantaire consiste en une ulcération indolore au pourtour hyperkératosique, qui est secondaire à un point d'appui (les points d'hyperpression de la voûte plantaire) ou de friction trop intense. La neuropathie diabétique est le principal facteur favorisant la survenue d'un mal perforant, puisque l'indolence et les paresthésies mal localisées à la zone ulcérée retardent la découverte et la consultation médicale. Une infection et une extension à l'os sous-jacent peuvent provoquer une ostéite.

Mis à part, la neuropathie et parfois l'angiopathie, d'autres facteurs augmentent le risque de survenue d'un mal perforant [102], il s'agit de :

- Age de plus de 60 ans
- Diabète de plus de 10 ans
- Sexe masculin
- Mauvais contrôle de la glycémie
- Tabagisme
- Obésité
- Dialyse rénale
- Amputation
- Manque d'hygiène, absence d'auto-surveillance, mauvaise compréhension de la maladie et des soins

Dès la découverte de la plaie sur pied diabétique, il apparaît primordial que la prise en charge soit pluridisciplinaire. Une consultation dans les 48 heures dans un centre de référence est préconisée par la Haute Autorité de la Santé en cas de plaie à risque [104].

Tout diabétique doit bénéficier d'un examen annuel des pieds permettant d'une part d'évaluer les risques et d'autre part d'éduquer le patient afin de diminuer la survenue des plaies (auto-inspection des pieds, recourir à un podologue-pédicure, éviter de marcher pieds nus, éviter l'hyperkératose...).

Environ 8 % des diabétiques présentent une neuropathie à risque [102], et pour garder ses pieds intacts toute la vie, il faut les entretenir, les surveiller, les protéger et les soigner.

Le but de ces mesures, outre d'empêcher l'apparition d'une plaie sur le pied, est d'éviter l'hospitalisation et toutes les complications qui en découlent comme la grabatisation voire même le décès. Il apparaît donc indispensable d'éduquer de manière adaptée le sujet âgé.

## 5. Risque de chute

Les causes potentielles de chute sont assez nombreuses chez la personne âgée et parmi celles-ci, il ne faudrait pas oublier le diabète qui peut intervenir de diverses manières.

Indépendamment des complications chroniques qui n'épargnent ni le système nerveux central (ou périphérique), encore moins le système cardiovasculaire, le traitement médicamenteux (insulinothérapie et hypoglycémifiants oraux) peut être responsable de chutes chez la personne âgée. Le contrôle glycémique intensif trop strict peut effectivement être une cause d'hypoglycémie et de malaise. Néanmoins malgré ces notions, on constate que les études menées chez le diabétique ont abouti à des résultats plutôt discordants, pour ce qui est du risque de chute.

Une revue systématique des données de la littérature internationale a conduit à une méta-analyse [105]. La consultation des bases de données Pubmed et Embase jusqu'en novembre 2015 a permis de sélectionner six études de cohorte prospectives dans lesquelles avaient été inclus 14 685 participants âgés d'au moins 65 ans, diabétiques ou non. Dans tous les cas, il était possible, à partir des informations disponibles, de calculer le rapport de risque (RR) de chute lié au diabète, en comparant diabétiques et non diabétiques. Le diagnostic de la maladie a reposé sur les critères suivants isolés ou combinés : antécédents médicaux, dosages biologiques ou encore recours aux médicaments antidiabétiques.

La fréquence des chutes a été estimée à 25 % chez les diabétiques, versus 18.2 % chez les non diabétiques. De fait, le diabète a été associé à une augmentation significative du risque de chute, le RR correspondant était en effet de 1.64 (intervalle de confiance à 95 %, IC, 1.27-2.11), ceci dans un modèle à effets aléatoires. Les analyses par sous-groupes ont révélé que ce risque semblait plus prononcé dans les deux sexes confondus, avec un RR de 1.81 (IC, 1.19-2.76), versus 1.52 (IC, 1.04-2.21) pour les femmes. Les modalités du traitement influent nettement sur les résultats, puisque le RR s'avère au plus haut, soit 1.94 (IC, 1.42-2.63) en cas d'insulinothérapie, versus 1.27 (IC, 1.06-1.52) en cas d'utilisation des hypoglycémifiants oraux.

Cette méta-analyse suggère que le risque de chute est accru chez le diabétique âgé, probablement sous l'effet du traitement, même si d'autres facteurs peuvent être mis en cause. En effet, l'association qui semble indépendante du sexe est nettement plus prononcée en cas d'insulinothérapie.

## 6. Objectifs thérapeutiques chez la personne âgée

La première étape du traitement sera de fixer un objectif glycémique personnalisé et ces objectifs glycémiques seront modulés en fonction de l'état du patient et de son âge physiologique. 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 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) et à diminuer les symptômes gênants : asthénie, prurit, amaigrissement, infections récidivantes cutanées.

A plus long terme, il a pour objectif de réduire la fréquence et la gravité des complications micro-angiopathiques (rétiniennes, rénales), nerveuses et macro-angiopathiques.

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 ces principaux risques à éviter ; l'acidose lactique, l'hypoglycémie, les troubles digestifs et la dénutrition. Le risque hypoglycémique pouvant lui-même être majoré par des troubles cognitifs, par une mauvaise alimentation ou par une clairance pharmacologique diminuée.

Une personne âgée dont le pronostic ne dépend plus de l'évolution du diabète aura une cible d'HbA1C moins ambitieuse, que celle d'un patient dont l'espérance de vie est importante et qui aura encore le temps de développer des complications notamment micro-angiopathiques en cas d'équilibre glycémique insuffisant. 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 sur le long terme et la prévention des complications.

Toute la difficulté est de pouvoir se situer entre ces 2 extrêmes et d'adapter 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. Afin d'adapter les objectifs glycémiques selon l'autonomie du patient et son état général, il apparaît nécessaire de procéder à une évaluation gériatrique.

Selon les recommandations de la HAS et de l'ANSM parues en janvier 2013 (voir Tableau VII) [106], on peut dire que l'objectif glycémique du diabétique de type 2 de 75 ans et plus, dont l'espérance de vie est jugée suffisante, ne diffère pas globalement de celui de sujets plus jeunes ( $HbA1c \leq 7\%$ ). Par contre la cible d'HbA1c sera plus élevée pour les sujets âgés fragiles ( $HbA1c \leq 8\%$ ) et d'autant plus importante pour les sujets âgés dépendants dits « malades » souffrant de polyopathologies avec perte d'autonomie ou vivant en EHPAD. Chez ces personnes âgées dépendantes, la priorité sera d'éviter les complications aiguës dues au diabète et les hypoglycémies, des glycémies capillaires préprandiales comprises entre 1 et 2 g/l et/ou un taux d'HbA1c inférieur à 9 % seront recommandés [47]. L'EGS doit permettre d'identifier ces 3 catégories de sujets âgés (vigoureux, fragile et malade dépendant) définies par l'HAS.

Ainsi les objectifs du tableau ci-dessous sont donnés à titre indicatif, et pourront être adaptés en fonction de l'état du malade et en fonction de la situation clinique (ancienneté du diabète, comorbidités, complications, facilité de l'obtention de l'équilibre glycémique et tensionnel), de l'état cognitif et du degré d'autonomie du patient et de la qualité de l'environnement du patient.

Tableau VII: Objectifs thérapeutiques recommandés par le groupe de travail SFD/SFGG (2008) et HAS (2013)

	Patient âgé diabétique en « bonne santé apparente »	Patient âgé diabétique « fragile »
<b>Objectifs glycémiques</b>	Glycémies à jeun : 0,90-1,26 g/L HbA1c : inférieure à 7 %	Glycémies à jeun : 1,26 g/L-1,60 g/L HbA1c : inférieure à 8 %, voire 9 %
<b>Objectifs tensionnels</b>	< 140/80 mmHg (voire $\leq$ 130/80 mmHg)	< 150/90 mmHg
<b>Objectifs cholestérol-LDL</b>	Si à risque : < 1,00 g/L avant 80 ans	Si à risque : discuter en fonction du contexte

Concernant les patients ayant une insuffisance rénale chronique, selon les mêmes recommandations émises en 2013 par la HAS [106], les objectifs glycémiques doivent être modulés : HbA1c  $\leq$  7% en cas d'IRC modérée (stade 3A et stade 3B) et HbA1c  $\leq$  8% en cas d'IRC sévère (stade 4) ou terminale (stade 5).

Malheureusement, ces normes recommandées par l'HAS ne comportent pas de limites inférieures, ce qui peut conduire à des situations avec une HbA1c trop basse responsable d'hypoglycémies méconnues susceptibles d'entraîner des complications graves sur le plan cardiovasculaire ou neurologique, comme cela a déjà été observé dans certaines études menées notamment en EHPAD [47]. Des diabétiques âgés ont ainsi été traités de manière excessive.

Ce point est capital, puisqu'une HbA1c trop basse implique des hypoglycémies souvent mal ressenties, alors que leur gravité est attestée sur le plan cardiovasculaire et neurologique.

En conclusion, nous pouvons constater qu'il ne faut pas d'une part traiter excessivement un patient dont le pronostic ne dépend plus de l'évolution du diabète, mais il ne faut pas non plus insuffisamment équilibrer les glycémies d'un sujet dont l'espérance de vie est encore importante et qui risque de développer des complications notamment micro-angiopathiques.

## 7. Règles hygiéno-diététiques et activité physique

Le premier traitement de l'hyperglycémie du diabète comprend un volet diététique (arrêt du grignotage, suppression des sucres rapides, diminution des graisses dans l'alimentation) et une augmentation de l'activité physique en privilégiant les activités

de fond. Si l'HbA1c est très élevée, ces deux mesures peuvent permettre sa diminution de 1 à 2% [107].

Néanmoins, chez le sujet âgé, ces mesures non médicamenteuses doivent être adaptées et prendre en compte les capacités globales du patient, son état cognitif, son autonomie [49].

Ces règles hygiéno-diététiques ont pour but d'assurer un état nutritionnel convenable, de maintenir une bonne hydratation et à favoriser la pratique et la poursuite d'une activité physique régulière chaque fois que cela est possible.

Contrairement aux idées reçues, il faut refuser sur le plan diététique toute prescription d'un régime trop restrictif comme moins manger le soir, moins manger de protéines et de lipides et interdire tout aliment sucré. D'après les enquêtes de l'ANSES, les régimes restrictifs seraient contre-productifs et néfastes pour la santé [108]. Chez les diabétiques âgés, le régime alimentaire ne doit plus rechercher un amaigrissement strict, le risque de sarcopénie étant majeur et des restrictions alimentaires trop importantes risqueraient d'aggraver la dénutrition protéique qui est très fréquente à cet âge. Il apparaît donc primordial de convaincre les patients de ne pas diminuer leur alimentation sous prétexte qu'ils deviennent âgés. Il faut aussi intégrer la notion d'un état bucco-dentaire altéré, qui peut rendre la prise alimentaire difficile. Les enquêtes alimentaires mettent souvent en lumière, chez le sujet âgé, des rations caloriques basses, insuffisantes en glucides, avec un risque de carence en oligoéléments et vitamines [109]. Il semble donc évident de ne pas limiter de façon majeure la ration calorique d'un diabétique âgé, et ce d'autant plus chez un sujet fragile à l'espérance de vie limitée [49].

Chez le sujet âgé, il est préconisé comme apport journalier ; 30 kcal/kg de poids corporel/j, 1 g de protéines/kg/j et 1,2 grammes de calcium par jour, répartis en trois repas.

Les glucides simples (saccharose, lactose et fructose) sont autorisés mais inclus dans la ration quotidienne. On maintiendra les lipides afin de conserver une certaine attraction gustative des aliments et un certain plaisir alimentaire. Il est important de maintenir une bonne qualité des repas avec des aliments goûteux et si possible en présence de tiers afin d'éviter que le patient ne diminue son alimentation.

Il faudra aussi que le patient s'efforce de consommer 1,5 L de boisson par jour (plus en cas de fièvre ou en cas de fortes chaleurs). Concernant l'alcool, un verre de vin par repas est autorisé.

En ce qui concerne l'activité physique, le maintien d'exercices quotidiens est recommandé car permet de conserver le capital musculaire et prévient la perte d'autonomie. Bien entendu, l'activité physique doit être adaptée en fonction des capacités physiques et de l'autonomie de chacun. Il pourra s'agir de séances de gainage destinées à favoriser un renforcement musculaire, d'une activité d'endurance à vélo, marche ou tapis roulant. On conseillera une séance de ce genre, une fois tous les 2-3 jours. L'auto surveillance glycémique devra être systématique afin de prévenir d'éventuelles hypoglycémies pendant et après l'activité.

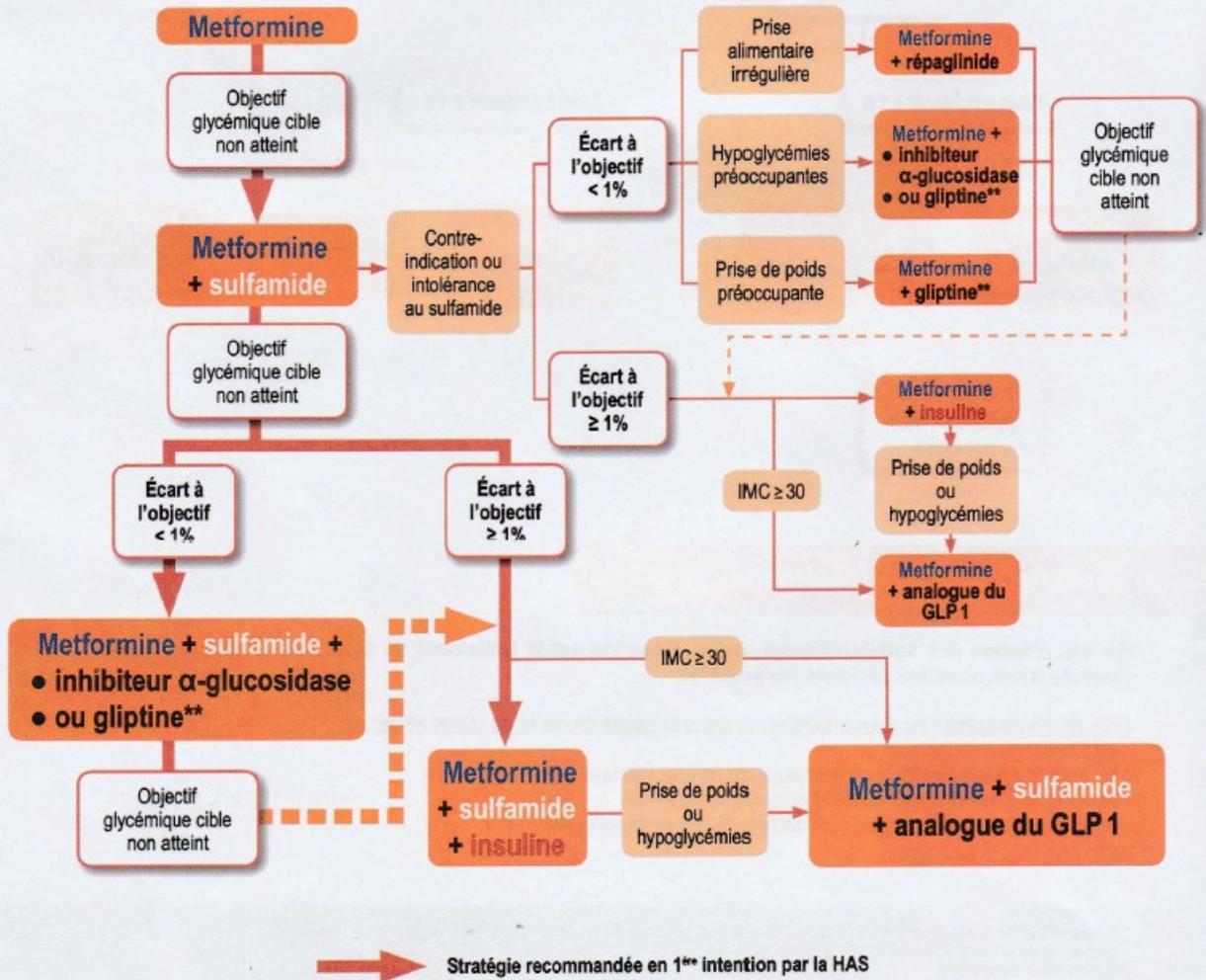
## 8. Stratégie thérapeutique

Les schémas thérapeutiques selon le type de diabète restent en général semblables entre le patient âgé et jeune. Il faut néanmoins prendre en compte les paramètres biologiques différents chez le sujet âgé dus au vieillissement physiologique et/ou pathologique, ainsi que pour chaque classe thérapeutique les risques potentiels ou le manque d'études ciblées sur cet âge.

La stratégie de traitement de l'hyperglycémie définie par la recommandation de la HAS 2013 chez le diabétique de type 2 est la suivante (figure 4) (figure 5) [110] :

- Monothérapie : le traitement de première ligne est la metformine, car elle a montré une réduction de la morbi-mortalité. Il faut commencer par des doses réduites (500 mg/j pour améliorer la tolérance digestive), augmenter régulièrement jusqu'à 2,5 g/j, dose à partir de laquelle l'impact supplémentaire sur l'HbA1c sera limité et les effets indésirables plus importants. En cas d'insuffisance rénale modérée (DFG entre 30 et 60 mL/min), la posologie de metformine devra être limitée à 1 500 mg/j. En cas de contre-indication ou d'intolérance, un sulfamide hypoglycémiant sera prescrit en privilégiant les molécules de demi-vies les plus courtes (figure 5). En troisième ligne, ce sera le répaglinide ou les inhibiteurs des  $\alpha$ -glucosidases si la tolérance digestive le permet (figure 5).
- Bithérapie : la bithérapie de première intention est l'association metformine-sulfamides hypoglycémiants (figure 4). En cas d'intolérance aux sulfamides hypoglycémiants ou si le patient ne peut courir le risque d'hypoglycémies en raison de son âge par exemple, on peut prescrire du répaglinide, un inhibiteur des  $\alpha$ -glucosidase ou un inhibiteur du DPP-4. Si l'écart à l'objectif d'HbA1c est supérieur à 1%, on peut choisir de prescrire une bithérapie associant metformine et insuline ou metformine et analogue du GLP-1. Ce dernier choix concerne surtout les patients dont l'IMC est supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>.

## 1- Traitement de première intention



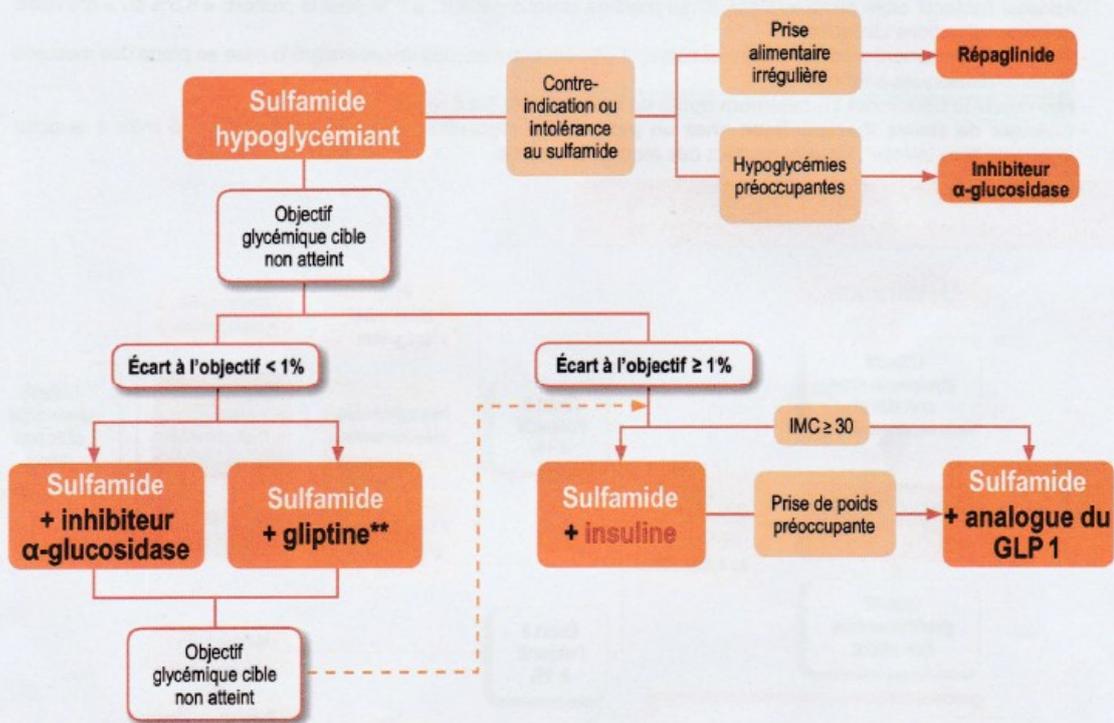
\* Patient n'atteignant pas, sous réserve d'une bonne observance, l'objectif cible ou n'ayant pas au moins obtenu une diminution de 0,5 point du taux d'HbA1C.  
 \*\* ou « inhibiteur de la DPP-4 »

Figure 4 : Arbre décisionnel thérapeutique d'après les recommandations de la HAS (2013) chez le diabétique de type 2 : partie 1

## 2- Prescription en cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine



Les gliptines et les analogues du GLP 1 ne sont pas remboursables en monothérapie\*. Les analogues du GLP 1 sont hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en monothérapie.



\* À l'exception de la sitagliptine à faible dose (50 mg) chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine  $\geq 30$  ml/min et  $< 50$  ml/min)  
 \*\* ou inhibiteur de la DPP4

Figure 5 : Arbre décisionnel thérapeutique d'après les recommandations de la HAS (2013) chez le diabétique de type 2 : partie 2

- Insulinothérapie : la mise en place d'une insulinothérapie se fera en première intention grâce à une insuline NPH qui doit être injectée au coucher ou à un analogue lent (glargine ou détémir) qui peut être injecté à n'importe quelle heure. L'augmentation des doses est guidée sur la glycémie à jeun. En deuxième intention, l'intensification se fera par la mise en place d'une insulinothérapie par insuline lente associée à une injection d'insuline rapide avant le repas suivie de l'hyperglycémie la plus importante, avec possibilité d'évolution progressive vers le basal/bolus ou bien vers un traitement biphasique comportant 2 ou 3 injections d'une insuline mixte rapide/semi-lente.

En cas d'échec des antidiabétiques oraux, l'insuline est le traitement de choix, les analogues du GLP-1 étant réservés à des situations cliniques particulières.

Lors de l'instauration de l'insulinothérapie dans le cadre d'une bi ou d'une trithérapie :

- Poursuivre la metformine
- Arrêter les gliptines et les inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase
- Adapter la posologie du sulfamide ou du répaglinide
- Avis spécialisé pour l'association insuline + analogue du GLP-1

La metformine, souvent abandonnée par les prescripteurs chez le sujet âgé par le passé, est actuellement prescrite et adaptée à la fonction rénale. Cependant, il existe

de très rares cas où la metformine peut entraîner des anorexies marquées chez le sujet âgé nécessitant son arrêt.

Les inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase peuvent présenter un intérêt s'ils sont bien tolérés sur le plan digestif.

Pour les sulfamides hypoglycémiantes, on se méfiera surtout des molécules puissantes, ou à durée de vie longue, ou utilisées à trop forte dose. Les hypoglycémies des sulfamides sont assez importantes, prolongées et récidivantes après resucrage.

Les gliptines présentent deux avantages car ils sont utilisables chez l'insuffisant rénal et ils n'induisent pas d'hypoglycémies.

Les analogues du GLP-1 doivent être utilisés avec réserve puisque leur effet anorexigène peut provoquer une malnutrition à cet âge.

L'insulinothérapie est souvent préférée chez le diabétique âgé pour plusieurs raisons. Tout d'abord, les adaptations du schéma posologique au jour le jour sont possibles, les hypoglycémies sont en général de courte durée. De plus, l'insuffisance rénale n'est pas une contre-indication et les interférences médicamenteuses sont plus rares qu'avec les autres hypoglycémiantes. L'utilisation des analogues de l'insuline permet de réduire encore ce risque d'hypoglycémies. L'effet anabolisant de l'insuline est intéressant chez le sujet âgé afin de prévenir la dénutrition. Enfin l'injection ou les injections assurées par une infirmière à domicile chez la personne âgée fragile et/ou vivant seule permet une bonne observance et surveillance et outre l'aspect sécuritaire, permet au sujet de conserver un lien social.

Retarder le passage à l'insulinothérapie peut s'avérer dangereux quand il paraît nécessaire, surtout à cet âge.

Et pour finir, dans certaines situations, on pourra avoir recours à une insulinothérapie transitoire : infection, forte fièvre, infiltrations, traitement corticoïde systémique, troubles digestifs graves, accident cardiovasculaire...

## 9. Aspects gériatriques

Sans équivoque le patient qui cumule diabète et âge est en situation de fragilité. Son état est intermédiaire entre le « vieillissement réussi » et le « vieillissement pathologique ». On a vu auparavant les différents critères sociaux, nutritionnels et cliniques permettant de qualifier la fragilité. Il semble nécessaire d'impliquer l'entourage dans la réalisation des soins. Ainsi, l'éducation thérapeutique est dispensée au malade mais aussi à ses proches ou accompagnants. Dans le cas, où la famille n'est pas disponible, éloignée, ou inexistante, il devient primordial d'avoir recours à des tiers (infirmière à domicile, kinésithérapeute...), qui faciliteront et sécuriseront l'administration des traitements et la surveillance ou l'alimentation (aide-ménagère, service de repas livrés au domicile). Le kinésithérapeute peut aider au maintien des aptitudes physiques du patient. L'assistante sociale peut aider à améliorer l'environnement du patient en facilitant l'accès à l'obtention d'aide financière publique ou privée : aide sociale, allocation personnalisée d'autonomie, caisse de retraite, mutuelles ou assurances privées.

Dans les EHPAD, le patient âgé diabétique peut bénéficier de la prise en charge par une équipe pluridisciplinaire coordonnée et composée d'aides-soignants, de kinésithérapeutes, d'infirmiers, de podologues, de diététiciens, de psychologues et de médecins de différentes spécialités.

Le groupe de travail SFD/SFGG a émis plusieurs recommandations en 2008 :

Mesure des glycémies :

- Avant chaque injection d'insuline
- 1 à 2 fois par semaine en cas de traitement oral
- Recherche d'acétonurie ou évaluation de la cétonémie en cas d'hyperglycémie supérieure à 2,5 g/L
- En cas de perte d'autonomie, la surveillance est réalisée par une tierce personne

*N.B* : l'autosurveillance glycémique doit être renforcée lors de tout événement intercurrent ou lors de l'institution d'un traitement (médicamenteux ou non) pouvant retentir sur l'équilibre glycémique.

Bilan trimestriel

- Contrôler l'observance thérapeutique
- Examen clinique ciblant principalement l'action thérapeutique et la tolérance des médicaments, la pression artérielle couchée et debout, le poids, l'état nutritionnel et l'hydratation.
- Dosage de l'HbA1c

Bilan annuel

- Etat bucco-dentaire
- Examen clinique cardiovasculaire
- Examen des pieds : sur les plans neurologique et vasculaire, avec recherche de déformations et/ou de points de pression anormaux.
- Evaluation gériatrique
- Bandelette urinaire complète (avec examen cytobactériologique des urines en cas de doute sur une infection urinaire).
- Ionogramme et créatinine plasmatiques
- Dosage des lipides plasmatiques (en prévention secondaire ou lors de la surveillance en prévention primaire).
- ECG
- Examen ophtalmologique (en présence d'un aidant si le malade n'est pas autonome).
- Micro-albuminurie ou protéinurie (sur échantillon matinal si réalisable).

Autres mesures

- Echo-Doppler carotidien, tous les 3 ans en l'absence de signes d'appel.
- Recherche d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs par écho-Doppler avec index de pression systolique cheville-bras tous les 5 ans ou si les pouls périphériques sont abolis.
- Echographie cardiaque selon besoin.

## 10. Thérapeutiques antidiabétiques

### a. Les traitements non insuliniques

Bien que les connaissances sur la physiopathologie du diabète de type 2 aient nettement progressé, un traitement simple et efficace de cette maladie n'existe toujours pas. Auparavant, on accusait les patients d'être responsables de l'escalade thérapeutique (nécessité d'accumuler les molécules hypoglycémiantes) en les accusant de « ne pas suivre le régime ».

Les patients ont souvent le sentiment de « faire des efforts diététiques », alors que les médecins, devant une HbA1c qui n'est pas idéale, sont persuadés du contraire. Mais les patients ont raison. On a la certitude depuis l'étude ADOPT publiée en 2006, qui a comparé trois monothérapies du diabète de type 2 pendant 5 ans, que la glycémie échappe au contrôle de tous les traitements non insuliniques, même si les patients parviennent à garder un poids stable. La seule solution finalement pour éviter ou ralentir l'escalade thérapeutique est d'arriver à perdre du poids et de bouger. Pourquoi cette maladie est-elle si difficile à maîtriser ?

En fait, lorsque le diagnostic de diabète est posé devant une montée de la glycémie, la maladie métabolique évolue à bas bruit (avec une glycémie normale) depuis des années. Les cellules à insuline hyperfonctionnent pendant tout ce temps pour lutter contre la résistance musculaire et hépatique. Mais un jour, pour une raison encore inconnue, elles perdent la bataille, et la glycémie amorçe sa montée. Le traitement idéal du diabète de type 2 serait donc celui qui maintiendrait définitivement une bonne capacité insulino-sécrétoire de ces cellules. Mais ce traitement n'existe toujours pas.

On est donc contraint pour le moment, si l'on veut protéger les patients des complications de la macroangiopathie au début de la maladie, et surtout de la microangiopathie ensuite, d'accumuler avec le temps des molécules s'attaquant à l'hyperglycémie par différents moyens, tous indirects : freiner la production de glucose avec la metformine, forcer l'insulino-sécrétion avec les sulfamides ou les inhibiteurs de la DPP-4 (dipeptidyl-peptidase 4), couper l'appétit avec les analogues de GLP-1 (glucagon-like peptide 1), ralentir l'absorption des hydrates de carbone avec les inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase... L'ordonnance s'allonge donc progressivement, sauf si le patient arrive à se mobiliser en pratiquant une activité physique.

#### i. La metformine

##### 1. Introduction

Sur le marché depuis plus de 60 ans, la metformine est le médicament de première intention dans le traitement du diabète de type 2, dès que les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent plus. Il constitue la base du traitement pharmacologique du patient atteint de diabète de type 2 en surpoids ou obèse.

C'est d'ailleurs le seul médicament insulinosensibilisateur depuis le retrait des glitazones en 2011 du marché français. Ce médicament, également seul représentant disponible de la famille des biguanides, a encore un mécanisme d'action

incomplètement connu en 2017. Son efficacité pour diminuer l'hémoglobine glyquée en fait une des molécules les plus puissantes sur le marché.

La prise en charge du diabète de type 2 passe par le traitement de l'insulino-résistance et la classe de référence pour cette prise en charge, c'est la classe des biguanides.

## 2. Mécanisme d'action

Malgré son ancienneté, le mécanisme d'action de la metformine n'est devenu compréhensible que très récemment. Tout d'abord, la metformine n'a aucune action hypoglycémiante en l'absence d'insuline endogène ou exogène.

La metformine agit sur l'insulino-résistance en améliorant la sensibilité à l'insuline. Le principal site d'activité est le foie, car son action est plus marquée sur les hépatocytes que sur les cellules périphériques.

Quelques études suggèrent un effet essentiellement membranaire. La liaison de la metformine à la membrane modifie sa fluidité membranaire et la conformation de certaines protéines. Sont ainsi concernés les transporteurs de glucose (GLUT-1 et GLUT-4). Cette liaison protéique entraîne une augmentation de la translocation des transporteurs du glucose, ainsi qu'une majoration de l'activité tyrosine kinase du récepteur de l'insuline [111].

D'autres études suggèrent que la metformine va inhiber la production hépatique de glucose en agissant sur la chaîne respiratoire mitochondriale [112]. La baisse de l'énergie disponible pour la cellule active l'AMP-kinase, qui intervient dans la néoglucogénèse. En stimulant cette enzyme, cela va aussi favoriser la captation du glucose par le muscle. La metformine agit davantage pour freiner la production hépatique du glucose que pour stimuler l'utilisation du glucose au niveau des tissus périphériques.

La metformine comporte un effet antidiabétique net, conduisant à une baisse moyenne de l'HbA1c d'environ 1.5%.

Autre avantage, la metformine peut fonctionner en synergie avec tous les autres médicaments hypoglycémiants.

## 3. Effet normoglycémiant

L'effet normoglycémiant de la metformine provient essentiellement d'une diminution de la production hépatique de glucose par une inhibition de la néoglucogénèse et par une action sur la glucose-6-phosphatase. Cette action hépatique de la metformine s'exprime principalement par une diminution de la glycémie à jeun.

Parallèlement à cette action hépatique, la metformine potentialise aussi l'effet de l'insuline sur la captation musculaire du glucose. Le glucose est ainsi stocké de manière plus importante sous forme de glycogène et ce sans affecter son métabolisme oxydatif.

D'autres auteurs imputent cet effet périphérique davantage à une réduction de la glucotoxicité qu'à un effet sur la sensibilité à l'insuline ou l'insulino-sécrétion.

Et pour finir, une partie de l'action de la metformine sur la glycémie pourrait être liée à une diminution de l'absorption intestinale du glucose.

La metformine est donc essentiellement normoglycémiante. Elle est théoriquement sans effet si la glycémie n'est pas élevée.

#### 4. Effet sur le poids

L'utilisation prolongée de metformine ne s'accompagne pas de prise de poids à l'inverse de la plupart des classes d'antidiabétiques oraux. Quelques auteurs rapportent même une perte pondérale [113].

#### 5. Suivi de la molécule

La metformine est une vieille molécule (1957), ce qui explique son coût faible et qu'elle soit génériquable. Le principal risque et complication de cette molécule est l'acidose lactique, qu'elle peut provoquer et dont on va reparler plus bas dans ce travail. Cependant le recul de pharmacovigilance a permis de relativiser ce risque qui lui était associé. L'UK Prospective Diabetes Study (UKPS) suggère que l'acidose lactique n'est pas significativement plus fréquente chez les patients recevant de la metformine que chez ceux utilisant d'autres agents hypoglycémiants. En conséquence, les restrictions d'usage basées sur l'altération de la fonction rénale ou le grand âge ont été assouplies.

Au niveau de la tolérance de la molécule, il existe certains problèmes digestifs avec risque de nausées, flatulences et diarrhée. La littérature a même décrit des cas de grave anorexie. On peut limiter ces problèmes de tolérance en augmentant de manière progressive la posologie efficace, en privilégiant une prise pendant le repas ou en jouant sur le type de sel de metformine (l'embonate serait mieux supporté que le chlorhydrate). Les études bibliographiques rapportent aussi une malabsorption de la vitamine B12.

Tableau VIII : Les biguanides disponibles en France en 2017 (d'après Vidal®)

Nom commercial	Glucophage®	Stagid®
DCI	Chlorhydrate de metformine	Embonate de metformine
Dosage (en mg)	500-850-1000	700
Posologie maximale en mg/jour	2000-3000	2000-3000
Demi-vie (en heure)	6.5	3
Pic d'action (en heure)	2.5	2
Elimination	Rénale	Rénale
Métabolisme	Non	Non
Liaisons aux protéines (en %)	Négligeable	Négligeable
Biodisponibilité	50-60%	50%
Mode d'administration	Pendant ou à la fin des repas	Pendant ou à la fin des repas

#### 6. Posologie et mode d'administration

Comme dit précédemment, il existe deux sels différents de metformine (voir Tableau VIII) : le chlorhydrate (Glucophage® 500, 850 et 1000 mg) et l'embonate (Stagid® 700 mg). Que ce soit un sel ou l'autre, la quantité maximale quotidienne est de 3000 mg. On a parlé tout à l'heure des problèmes de tolérance, on pourra donc commencer

avec de faibles doses (500 mg/jour) et prendre le comprimé en mangeant. Cela pourra limiter au maximum la survenue d'effets indésirables chez le sujet âgé fragile, car si la metformine a en général un effet plutôt neutre sur le poids, elle peut faire maigrir à cause des troubles digestifs qu'elle peut provoquer, ce qui est à éviter chez une personne âgée dénutrie.

Comme la metformine peut être associée à tous les médicaments hypoglycémifiants avec lesquels elle a une action synergique, certains comprimés associent la metformine avec un inhibiteur des DDP-4.

## 7. Effets indésirables de la metformine

Le profil d'effets indésirables de la metformine est principalement constitué de :

### 1) Troubles digestifs :

Très fréquents, surtout en début de traitement et dose dépendants : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, agueusie, dysgueusie, pertes de poids ; diarrhées décrites comme explosives avec incontinence fécale apparaissant parfois à distance de la mise en route du traitement. On évalue à 5% la proportion de patients présentant une intolérance à la metformine conduisant à son arrêt [114].

### 2) Acidoses lactiques :

Exceptionnelles (0.03 cas pour 1000 années-patients), mais souvent mortelles (mortalité proche de 50%), favorisées par l'accumulation de la metformine. Les facteurs de risque de l'acidose lactique sont une déshydratation, une insuffisance rénale ou une affection aiguë intercurrente susceptible d'altérer la fonction rénale, une insuffisance cardiaque ou respiratoire, un infarctus du myocarde récent, une insuffisance hépatique, une alcoolisation intense aiguë, une intervention chirurgicale.

Les signes prémonitoires de l'acidose lactique sont l'apparition de nausées, de vomissements, de crampes musculaires, de douleurs abdominales et/ou thoraciques, de parésie musculaire et d'asthénie.

L'acidose lactique se caractérise par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales, et une hypothermie suivie d'un coma. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin, une lactacidémie supérieure à 5 mmol/l et sur une augmentation du trou anionique et du rapport lactates/pyruvates

### 3) Diminutions de l'absorption de la vitamine B12 d'où risques d'anémie macrocytaire, voire de neuropathie, de troubles cognitifs, etc...

## 8. Contre-indications de la metformine

La contre-indication absolue d'après le Vidal® c'est l'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire inférieur à 30 mL/min), puisque cette dernière peut provoquer une accumulation de metformine et augmenter le risque de survenue de l'acidose lactique, qui est une complication métabolique rare mais grave.

Il conviendra donc d'arrêter la metformine et d'hospitaliser le patient d'urgence devant toute suspicion d'acidose lactique.

Ensuite on retrouve comme différentes contre-indication :

- L'acidocétose diabétique
- Toute pathologie aiguë susceptible d'entraîner une hypoxie tissulaire sévère (insuffisance cardiaque, respiratoire ou hépatique, infarctus myocardique récent, syndrome de menace, déshydratation, fièvre, maladie infectieuse évolutive)
- Intoxication alcoolique aiguë
- Administration intravasculaire de produits de contraste iodés.
- Grossesse et allaitement

#### 9. Vers la levée de certaines contre-indications de la metformine chez le sujet âgé

Autrefois on admettait que l'utilisation de la metformine n'était pas justifiée chez les personnes âgées car dangereuse. L'âge avancé était à l'époque une contre-indication traditionnelle. Mais au vu des effets bénéfiques constatés pour ce traitement, la contre-indication a été reconsidérée.

En 1998, l'étude rétrospective de l'UKPDS a comparé les effets à long terme de la metformine et de plusieurs sulfamides hypoglycémiants chez des sujets obèses diabétiques de type 2. La moyenne d'âge des participants était de 64 ans [115].

Pour rappel, l'OMS définit une personne âgée comme une personne de plus de 65 ans. La moyenne d'âge de cette étude se rapproche donc de cette définition. Les sulfamides utilisés dans cette étude (acétohexamide, chlorpropamide, glyburide, tolazamide et tolbuamide) ne sont plus commercialisés et n'appartiennent plus à la Pharmacopée française. Les auteurs observent une meilleure survie chez les patients sous metformine que ceux sous sulfamides isolés ou en association.

La metformine est de plus en plus utilisée par les prescripteurs comme traitement de première intention chez le sujet âgé.

Le principal inconvénient de la metformine reste le risque d'acidose lactique, risque majoré chez le sujet âgé à cause de la dégradation physiologique de la fonction rénale.

En 2011, Van Berlo décrit dans une étude des cas d'acidose lactique chez des patients diabétiques de type 2 [116]. On retrouve dans cette étude, des patients dont le taux sanguin de metformine est trop élevé et présentant des facteurs de risque tels que :

- L'insuffisance cardiaque
- L'insuffisance respiratoire
- L'insuffisance rénale
- L'alcoolisme

Ces 3 premiers facteurs de risque se retrouvent souvent chez la personne âgée. Dans cette étude, on note que la mortalité est de 31 %, cependant il n'y a pas de corrélation entre la concentration plasmatique de lactates et de metformine.

L'âge moyen des victimes est de 77 ans et le facteur de risque le plus important identifié par les auteurs de l'étude est l'insuffisance rénale. Effectivement, les sujets décédés avaient pour la plupart une insuffisance rénale chronique de grade 2, c'est-à-

dire une clairance de la créatinine (calculée selon la formule du MDRD) comprise entre 40 et 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

On note aussi que les posologies de metformine utilisées chez ces patients décédés sont très variables d'un patient à l'autre. Ainsi des posologies faibles de metformine de l'ordre de 750 mg/j ont pu être létales. L'étude rapporte aussi le cas d'une patiente dont la double défaillance (insuffisance rénale modérée et insuffisance cardiaque) a été la cause d'une acidose lactique.

Le principal problème est de tenter de déterminer l'éventuelle toxicité de la metformine chez le sujet âgé. Un des effets indésirables est la diminution de l'appétit sous metformine avec diminution des ingestats. La conséquence est une perte de poids.

Cet effet anorexigène fait l'objet de nombreuses discussions et publications et serait d'après certains auteurs dose-dépendant, et il en serait de même pour les troubles digestifs. Le mécanisme invoqué serait une diminution du taux sérique de ghréline (hormone orexigène) en postprandial.

Cependant, nous avons vu précédemment que les patients âgés sont rarement en surpoids, voire plutôt dénutris, donc la perte de poids n'est pas un effet recherché.

Vu qu'il semblerait que cet effet soit dose-dépendant, on préconisera donc l'utilisation des doses les plus faibles efficaces. Outre ces problèmes de tolérance avec la metformine chez le sujet âgé, l'utilisation de ce biguanide présente tout de même de nombreux avantages chez eux.

Premièrement, cette molécule est connue et reconnue pour être l'antidiabétique oral le plus efficace sur le marché depuis près de 60 ans.

Effectivement que ce soit en monothérapie ou en association avec d'autres thérapeutiques antidiabétiques, la metformine diminue de 1 à 2% le taux d'hémoglobine glyquée chez des adultes obèses ou non ayant une moyenne d'âge de 55 ans.

En 1996, l'équipe du docteur Gregorio a mené une étude démontrant la diminution du taux d'hémoglobine glyquée chez des sujets âgés entre 70 et 80 ans. Ce travail regroupe 77 patients insuffisamment contrôlés sous sulfamides. Les auteurs choisissent d'utiliser une posologie de 1,5 g par jour de metformine. [117] Une amélioration significative du taux d'hémoglobine glyquée, ainsi qu'une perte de poids des patients obèses sont observées et ce sans augmentation de la concentration en acide lactique et lactate.

Mais il est important de préciser que tous les patients de cette étude ne présentent aucune des contre-indications à la metformine et qu'aucune personne de plus de 80 ans ne fait partie du groupe.

Autre avantage de la metformine, c'est qu'en monothérapie, elle ne provoque pas d'hypoglycémies. Cela a pour effet d'améliorer grandement la qualité de vie des patients en diminuant le risque de chute et toutes les conséquences associées. En outre, chez les patients déments, les hypoglycémies peuvent provoquer des fluctuations de la compétence cognitive.

Les études spécifiques chez des sujets insuffisants cardiaques ont aussi démontré la réduction de mortalité sous metformine, néanmoins ceci n'est pas significatif chez les plus âgés.

En 2007, l'étude ENTRED montre que 45 % des patients de plus de 45 ans et ayant une clairance de la créatinine inférieure à 60 mL/min sont sous metformine. Cette même constatation est faite pour les sulfamides. Et 33% des patients recevant de la metformine ont une clairance inférieure à 30 ml/min. D'après ce rapport, les patients âgés recevaient le même traitement que les plus jeunes [118]

## 10. Metformine et insuffisance rénale

L'élimination de la metformine étant urinaire, avant toute initiation de traitement par metformine, le DFG devra être donc évalué.

Jusqu'à 2013, la metformine était encore officiellement contre-indiquée en France chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 60 mL/min à cause du risque d'accumulation pouvant causer une acidose lactique.

Depuis les recommandations de la HAS [106] statuent que la metformine peut être utilisée sans restriction aucune tant que le DFG est supérieur à 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> tandis que pour un DFG compris entre 30 et 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, il faudra adapter la dose journalière totale maximale (voir Tableau IX).

Lorsque la metformine est prescrite chez les patients en IRC modérée (stade 3A et 3B), il faudra contrôler la fonction rénale tous les 3 mois mais aussi en cas d'événements susceptibles de l'altérer, notamment chez les sujets âgés (fièvre, déshydratation, vomissements, diarrhées, prescription d'un diurétique, IEC, ARA 2, AINS).

L'arrêt temporaire reste recommandé dans les situations à risque d'insuffisance rénale aiguë, notamment iatrogène (produit de contraste iodé). Toujours d'après l'HAS, la metformine doit être définitivement arrêtée si le DFG est inférieur à 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

*Tableau IX : Adaptation de la posologie des différents sels de metformine en fonction du DFG selon Vidal® et le résumé des caractéristiques du produit*

<b>DFG mL/min/1.73 m<sup>2</sup></b>	<b>Dose journalière totale maximale de metformine (chlorhydrate) (à répartir en 2 à 3 prises quotidiennes)</b>	<b>Dose journalière totale maximale de Stagid® (à répartir en 2 à 3 prises quotidiennes)</b>	<b>Autres éléments à prendre en compte</b>
<b>60-89</b>	3000 mg	8 comprimés	Une diminution de la dose peut être envisagée selon la détérioration de la fonction rénale
<b>45-59</b>	2000 mg	5 comprimés	Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'une acidose lactique doivent être passés en revue avant d'envisager l'instauration de la metformine. La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.
<b>30-44</b>	1000 mg	2 comprimés	
<b>&lt; 30</b>	-	-	La metformine est contre-indiquée

Pour la metformine chlorhydrate, la dose maximale recommandée est de 3000 mg par jour en 3 prises distinctes, ce qui correspond à 8 comprimés de Stagid® (embonate de metformine) par jour.

## 11. Conclusion

Le gros avantage des biguanides est que l'effet normoglycémiant est obtenu sans hyperinsulinisme, c'est-à-dire que l'on va éliminer les 2 principaux effets indésirables de l'insuline ; les hypoglycémies et la prise de poids.

**La metformine reste donc le traitement de première intention chez le sujet âgé s'il ne présente aucune contre-indication.**

### ii. Les sulfamides hypoglycémiants et les glinides

#### 1. Introduction

Utilisés depuis les années 1950, les sulfamides ou sulfonylurées sont bon marché et depuis plusieurs années tous génériqués. Les glinides, eux, sont plus récents, possèdent le même mécanisme d'action que les sulfonylurées malgré une structure chimique différente et présentent quelques particularités, notamment par leur action post-prandiale.

Les sulfamides et les glinides sont des médicaments insulino-sécrétagogues, qui vont agir directement sur la cellule  $\beta$  pancréatique et stimuler donc la sécrétion d'insuline. Néanmoins ces 2 classes thérapeutiques sont responsables d'effets secondaires et le principal d'entre eux est le risque d'hypoglycémies. Leur prescription nécessite donc prudence en particulier chez le sujet âgé.

#### 2. Mécanisme d'action

Les glinides et les sulfamides se fixent sur un récepteur membranaire spécifique SUR-1 (*sulfonylurea receptor*) qui est la sous-unité régulatrice d'un canal potassique ATP-dépendant présent dans les cellules  $\beta$ , provoquant ainsi une dépolarisation. Ce récepteur est impliqué dans la relation fonctionnelle entre le taux de glucose, qui constitue un message, et la sécrétion d'insuline. En temps normal, les canaux sont fermés lorsque la concentration intracellulaire en glucose, et donc en ATP, augmente. Les glinides se fixent sur SUR-1 avec une affinité plus faible que les sulfamides. L'affinité de la molécule pour ce récepteur SUR-1 conditionne la durée de l'effet et l'activité (voir Tableau X). De ce fait les glinides ont une efficacité plus courte.

Ces médicaments en se fixant sur ce récepteur miment l'effet de l'ATP, produit par l'oxydation cellulaire du glucose, sur le canal potassique. La fermeture de ce canal entraîne une dépolarisation de la membrane plasmique, l'activation secondaire d'un canal calcique voltage-dépendant, l'irruption d'ions calcium dans le cytoplasme et le relargage des granules d'insuline.

Tableau X: Caractéristiques des insulino-sécrétagogues disponibles en France en 2014

	<b>Molécules</b>	<b>Dosages (en mg)</b>	<b>Nombre de prises</b>	<b>Dose maximale</b>	<b>Affinité pour SUR-1</b>	<b>Spécialités</b>
<b>Sulfamides</b>	Glimépiride	1-2-3-4	Unique	6 mg/j	Moyenne	Amarel®
	Glibenclamide	5-2,5	Multiple	15 mg/j	Forte	Daonil® Hémi-Daonil®
	Gliclazide	60	Unique	120 mg/j	Moyenne	Diamicron LM®
	Glipizide	5	Unique ou multiple	20 mg/j	Moyenne	Glibénèse® Minidiab®
	Glipizide LP	5-10	Unique	20 mg/j	Moyenne	Ozidia®
<b>Glinide</b>	Répaglinide	0,5-1-2	Multiple	6 mg/j	Faible	Novonorm®
	<b>Molécules</b>	<b>Durée d'action</b>	<b>Mode d'administration</b>	<b>Pic d'action</b>	<b>Demi-vie</b>	<b>Spécialités</b>
<b>Sulfamides</b>	Glimépiride	12-24h	Avant ou pendant le petit-déjeuner	2h30	5-8h	Amarel®
	Glibenclamide	12-24h	Avant les principaux repas	2-6h	4-11h	Daonil® Hémi-Daonil®
	Gliclazide	24h	Au petit-déjeuner	6-12h	12-20h	Diamicron LM®
	Glipizide	16h	Avant le début des repas	1-3h	2-4h	Glibénèse® Minidiab®
	Glipizide LP	≈ 24h		6-12h	2-4h	Ozidia®
<b>Glinide</b>	Répaglinide	<4h	Avant le début des repas	1h	1h	Novonorm®

### 3. Les hypoglycémies liées à la prise de sulfamides hypoglycémiants

Le principal risque d'un traitement par sulfamide est la survenue d'une hypoglycémie. Les hypoglycémies sulfamidées sont observées avec tous les sulfamides et sont en général moins fréquentes que les hypoglycémies insuliniques, néanmoins en raison de la longue durée d'action de certaines molécules, elles sont plus graves car prolongées et récidivantes. L'incidence annuelle est de 2 cas pour 10000 patients traités. Elles surviennent dans 75% des cas chez les patients de plus de 65 ans

L'étude UKPDS [119] a montré que le risque d'hypoglycémie induit par les sulfamides était moins important si les molécules utilisées étaient à demi-vie courte. La durée d'action du sulfamide étant prolongée chez le sujet âgé, surtout en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, il faudrait donc privilégier une molécule à demi-vie courte, d'une durée d'action inférieure à 24 heures, lorsque l'on prescrit un sulfamide chez un diabétique âgé. Les hypoglycémies sulfamidées nécessitent une thérapeutique, qui ne peut être réalisée qu'en milieu hospitalier.

Les sulfamides hypoglycémiants sont métabolisés par voie hépatique, puis sont éliminés en grande partie par voie urinaire. Cela a pour conséquences de nombreuses interactions d'ordre pharmacocinétique.

L'accumulation de sulfamides hypoglycémiants expose à des hypoglycémies. D'après Morgan et coll, la mortalité toutes causes confondues des diabétiques de type 2 traités en première intention par un sulfamide hypoglycémiant serait 1,5 fois plus forte que celle des diabétiques traités par la metformine [120].

Le risque hypoglycémique est d'autant plus grand chez le sujet âgé car il présente souvent une polymédication, une dénutrition et une insuffisance rénale. Dans son mécanisme d'action, le sulfamide se lie à l'albumine, ce qui a pour conséquence des interactions médicamenteuses avec d'autres molécules se liant également à l'albumine. Il en résulte une augmentation de la fraction libre des sulfamides et donc des hypoglycémies médicamenteuses.

Les principales classes de médicaments à risque d'interaction avec un sulfamide sont les anti-inflammatoires non stéroïdien, les anti-vitamines K, les sulfamides antibactériens (Bactrim®).

Les médicaments induisant une insuffisance rénale exposent également à un surdosage en sulfamides hypoglycémiants et à un risque d'hypoglycémie. D'autres médicaments perturbent le métabolisme des sulfamides hypoglycémiants, et augmentent leur biodisponibilité tels que : les antifongiques azolés (miconazole), à l'origine d'hypoglycémies particulièrement graves ; le bortézomib, la phénylbutazone. La ciprofloxacine, elle, augmente les effets du glibenclamide [121].

Ce que l'on note aussi, c'est que les accidents hypoglycémiques provoqués par les sulfamides hypoglycémiants ont presque toujours pour origine les mêmes causes.

- *Le non-respect de données pharmacologiques concernant le métabolisme des SH.* Les sulfamides hypoglycémiants sont rapidement absorbés par la muqueuse digestive. La concentration plasmatique maximale est généralement atteinte entre 30 minutes et 4 heures, selon le sulfamide hypoglycémiant. Dans le sang, les sulfamides sont liés dans une proportion variant de 75 à 98% aux protéines plasmatiques. Seule la forme libre est active. Les deux formes, liée et libre, s'équilibrent en permanence, les variations étant fonction de la quantité du produit dans le sang et de la valeur de la protidémie. Ils sont distribués dans tout le secteur extra-placentaire. Ils franchissent la barrière fœto-placentaire, c'est la raison pour laquelle ils sont contre-indiqués chez la femme enceinte [122].

L'élimination des sulfamides se fait majoritairement à 60-95% par le rein hormis pour le glibenclamide ; cette élimination est longue et dure plusieurs jours. Le métabolisme, variable d'une molécule à l'autre, explique que la demi-vie biologique soit très différente (voir Tableau X) : soit courte, inférieure à 12 heures, avec le glibenclamide (Daonil<sup>®</sup>), le gliclazide (Diamicron<sup>®</sup>), le glipizide (Minidiab<sup>®</sup>) ; soit prolongée, supérieure à 20 heures, avec le carbutamide (Glucidoral<sup>®</sup>), qui n'est plus commercialisé en France. Les sulfamides hypoglycémiants sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale ou hépatique majeure. En cas d'insuffisance rénale, même débutante, il est judicieux d'utiliser de petites doses d'un médicament comme le glibenclamide métabolisé par le foie et éliminé par les selles. En cas d'insuffisance hépatique, il faut utiliser de façon préférentielle, un médicament métabolisé et éliminé de façon presque exclusive par le rein.

On en vient à la conclusion que ces médicaments ne devraient pas être prescrits chez le sujet de plus de 70 ans, qui souffre bien souvent d'insuffisance rénale fonctionnelle même modérée.

Chez tous ces patients, il serait raisonnable, si l'on souhaite réduire le risque d'hypoglycémie prolongée, de prescrire un sulfamide hypoglycémiant dont la demi-vie est courte : glipizide, gliclazide ; cependant le problème est que le fractionnement obligatoire des prises nuit à la qualité de l'observance thérapeutique [123].

- *La polymédication*, chez le patient diabétique âgé, peut éventuellement modifier les propriétés pharmacologiques de tous les sulfamides hypoglycémiants. Certains médicaments, sans action propre sur la glycémie, modifient ainsi la pharmacocinétique et donc modulent l'intensité de l'effet hypoglycémiant du sulfamide hypoglycémiant.

Quand on co-administre plusieurs médicaments se fixant aux protéines plasmatiques, c'est celui qui a la liaison la plus stable, qui est fixé en premier, entraînant une augmentation du taux des médicaments circulant sous forme libre, donc plus active. C'est de cette manière que les salicylés, la phénylbutazone, les sulfamides antibactériens, les anticoagulants coumariniques potentialisent l'action des sulfamides hypoglycémiants, surtout en cas d'hyperprotidémie. D'autres médicaments eux potentialisent l'action des sulfamides hypoglycémiants par compétition vis-à-vis d'un même système enzymatique d'inactivation hépatique.

Pour terminer, il faudra également faire attention concernant les médicaments ayant une action propre sur la glycorégulation et qui peuvent ajouter leurs effets à ceux des sulfamides hypoglycémiant.

Rappelons que les biguanides seuls n'entraînent pas d'hypoglycémie mais qu'en bithérapie ou trithérapie avec l'insuline et/ou les sulfamides hypoglycémiant, ils potentialisent l'effet hypoglycémiant.

Les hypoglycémies liées à la prise de sulfamides hypoglycémiant ont une traduction clinique extrêmement variée. De très nombreux tableaux ont été décrits, des troubles du comportement au coma profond. Il s'agit plus souvent de malades ayant dépassé 65 ans. [122]

Les principaux facteurs de risques pour la survenue d'une hypoglycémie sous traitement de sulfonylurées sont :

- Age > 65 ans
- Traitement simultané par insuline
- Insuffisance rénale ( $Cl_{\text{créat}} < 40\text{ml/min}$ ) et/ou hépatique
- Dénutrition
- Insuffisance d'apport en hydrate de carbone
- Exercice physique
- Intoxication éthylique
- Molécules à longue demi-vie (par exemple : glibenclamide)
- Molécules produisant des métabolites actifs (par exemple : glibenclamide, glimépiride)
- Polymédication avec interactions médicamenteuses (par exemple : miconazole, imidazole, IEC, fibrates, cotrimoxazole)
- Phase initiale du traitement par sulfonylurée [124]

#### 4. Les hypoglycémies liées à la prise de glinides

Le répaglinide stimule la sécrétion d'insuline par le pancréas. Il expose à des hypoglycémies de la même manière que les sulfamides hypoglycémiant.

Toutefois le risque d'hypoglycémie avec le répaglinide est moins marqué qu'avec les sulfamides hypoglycémiant du fait de la demi-vie courte (inférieure à 4 heures) du répaglinide.

Plusieurs isoenzymes du cytochrome P450 (le CYP2C8 et le CYP3A4) métabolisent le répaglinide au niveau hépatique, cela a pour conséquences un risque significatif d'interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique. Son accumulation expose à des hypoglycémies. [121]

Par exemple le gemfibrozil et le triméthoprime inhibent l'iso enzyme CYP2C8 du cytochrome P450, perturbant ainsi le métabolisme du répaglinide et augmentant ainsi sa biodisponibilité pouvant provoquer de graves hypoglycémies.

D'autres inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 sont susceptibles d'augmenter l'effet hypoglycémiant du répaglinide avec survenue d'hypoglycémies, tels que la clarithromycine ; le kétoconazole, l'itraconazole.

### iii. Les inhibiteurs des $\alpha$ -glucosidases

On retrouve l'acarbose (Glucor<sup>®</sup>) et le miglitol (Diastabol<sup>®</sup>). Les glucides absorbés sont dégradés par l'amylase salivaire et pancréatique en disaccharides (saccharose, lactose, maltose) puis par les  $\alpha$ -glucosidases (maltase, lactase, saccharase ou invertase) en monosaccharides. En effet, seuls les mono-saccharides peuvent franchir la barrière intestinale. Les inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase inhibent le dernier stade de la digestion des sucres. Ceux-ci ne pouvant être absorbés, continuent leur périple dans l'intestin et subissent la fermentation colique bactérienne en acides gras volatiles ou sont éliminés dans les selles. [125] L'augmentation de la fermentation des sucres par les bactéries intestinales peut provoquer des ballonnements et des diarrhées.

Ce type de produit a donc pour objectif de décapiter les hyperglycémies post-prandiales. C'est pourquoi ils doivent être pris avec la première bouchée du repas. L'acarbose est métabolisé dans la lumière intestinale. Le miglitol est presque totalement absorbé après prise orale, et éliminé par voie urinaire sous forme inchangée. Ils exposent à peu de risques d'hypoglycémies. Peu d'interactions médicamenteuses ayant des conséquences cliniques ont été rapportées avec l'acarbose et le miglitol. [121]

Ces molécules seraient intéressantes chez le patient âgé puisqu'il n'y a pas de risque hypoglycémique. Néanmoins la tolérance digestive est mauvaise (entre 30 et 60 % des cas). [126] Ils permettent de diminuer la glycémie post prandiale et l'HBA1c. [48] Dans l'étude GERODIAB [127], 7% des patients de l'étude recevaient un traitement par inhibiteur de l' $\alpha$  glucosidase.

### iv. Les inhibiteurs des dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) et les analogues du glucagon-like peptide-1 (GLP1)

L'action de cette classe de médicaments repose sur l'effet incrétine décrit par Nauck *et al* [128]. La dipeptidyl peptidase-4 est une enzyme, qui inactive les incrétines : glucagon-like peptide-1. L'inhibition de la DPP-IV entraîne une augmentation importante de la concentration de GLP-1 qui provoque une augmentation de la sécrétion d'insuline et une diminution de la sécrétion de glucagon.

L'exénatide, le liraglutide, le dulaglutide et le lixisénatide sont des incrétinomimétiques. Ce sont des agonistes des récepteurs du GPL-1, une hormone de la famille des incrétines. Ils s'injectent par voie sous-cutanée.

Très peu d'études existent concernant l'utilisation de ces molécules chez la personne âgée. Un des avantages résiderait dans le faible risque d'hypoglycémie associée [48].

Dans l'étude GERODIAB [127], 14.1% des patients de l'étude recevaient un traitement par inhibiteur de la DPP-IV et 5.4% par GLP-1.

## v. Inhibiteurs du SGLT2

Nouvelle classe d'antidiabétique oraux, non commercialisée en France à l'heure actuelle mais en Europe et aux Etats-Unis, ils augmentent l'excrétion urinaire du glucose.

Trois sont actuellement commercialisés en Belgique en 2018 et indiqués en monothérapie ou en association aux autres traitements, en une prise orale par jour :

- La dapagliflozine (Forxiga®)
- La canagliflozine (Invokana®)
- L'empagliflozine (Jardiance®)

Les reins filtrent en moyenne 180 litres de sang par jour et si la glycémie est de 1 g/L alors environ 180 g de glucose sont réabsorbés, et la glycémie est nulle. Physiologiquement, lorsque l'hyperglycémie dépasse le seuil de réabsorption tubulaire (2 g/L), l'excrétion urinaire est augmentée, facteur d'homéostasie glucidique.

Cette réabsorption est permise principalement grâce à un transporteur nommé SGLT2. Les inhibiteurs du SGLT2 augmentent l'excrétion urinaire du glucose et diminuent la glycémie indépendamment de l'insuline.

Une méta-analyse de 58 essais retrouve une diminution moyenne de l'HbA1c de 0.7% versus placebo [129], effet constaté en monothérapie ou en association. La baisse est d'autant plus marquée que le taux est initialement plus élevé.

L'efficacité à 24 semaines est bien étudiée, cependant l'effet hypoglycémiant semble se maintenir plus longtemps : 48 à 102 semaines. Les inhibiteurs du SGLT2 ne sont pas supérieurs aux autres ADO, la réduction d'HbA1c étant similaire [129].

Ces inhibiteurs présentent d'autres bénéfices potentiels, comme par exemple une baisse moyenne du poids pouvant se maintenir (persistant à 102 semaines pour la dapagliflozine [130]), une baisse de la pression artérielle systolique [129] (effet probablement favorisé par la déplétion volémique), et un risque hypoglycémique très faible étant donné que ni la sécrétion d'insuline, ni les réponses de contre-régulation ne sont modifiées. En monothérapie : pas plus d'hypoglycémies que sous placebo. Elles surviennent en association avec les sulfamides ou l'insuline.

Néanmoins les inhibiteurs du SGLT2 comportent certains effets délétères, essentiellement liés à la glycosurie et à la diurèse osmotique associée. On compte plus d'infections urinaires et surtout plus de mycoses du tractus génital.

Et sous inhibiteurs du SGLT2, 300 à 400 mL d'urines supplémentaires sont produites par jour.

Il existe aussi un faible risque d'hypotension orthostatique en particulier chez le sujet âgé sous diurétiques de l'anse.

En conclusion, les points forts de cette classe d'ADO sont :

- Efficacité quel que soit le stade du diabète et les traitements associés
- Monoprise, bonne tolérance, pas d'hypoglycémie
- Profils favorables sur le poids, la PA

Et les points faibles :

- Risque d'infections urinaires et génitales, d'hypotension orthostatique

## b. Les traitements insuliniques

### i. Généralités

C'est en 1921 que Frederick Banting et Charles Best découvrent l'existence d'un « principe actif antidiabétique » dans le pancréas de chien, et quelques mois plus tard en 1922 après avoir purifié cet extrait, on obtient le premier succès thérapeutique par injection sous-cutanée chez un jeune homme diabétique de 14 ans. Cela a révolutionné depuis la prise en charge des patients diabétiques insulinopéniques [131].

Concernant les indications à l'introduction d'un traitement par insulinothérapie, certaines sont indiscutables. Comme par exemple, le diabète de type I, qui est la première cause de recours à une insulinothérapie.

L'insuline peut également être prescrite de façon temporaire lors d'un épisode aigu intercurrent. Par exemple, certaines situations nécessitent un contrôle strict de la glycémie. Ce peut être lors d'une hospitalisation pour une infection grave, un infarctus du myocarde, une intervention chirurgicale, etc...

Certains traitements médicamenteux peuvent faire augmenter fortement la glycémie : c'est le cas de la cortisone. Lors de traitements sous corticoïdes à long court chez des personnes diabétiques ou à risque, on pourra être amené à donner de l'insuline le temps du traitement. On pourra l'arrêter par la suite.

Pour finir, l'insuline se prescrit également en cas d'échec d'équilibre glycémique sous traitement non insulinique chez le diabétique de type II insulinopénique.

L'insulinothérapie apparaît souvent comme la meilleure approche thérapeutique chez le patient polymédiqué ayant un diabète d'évolution ancienne, ou tout simplement chez le patient chez qui, il existe des contre-indications aux antidiabétiques oraux.

Si on devait synthétiser les 2 principaux objectifs d'un traitement insulinique, ça serait :

- Reproduire au maximum l'insulinosécrétion physiologique
- Eviter les hypoglycémies

### ii. Différents types d'insuline

Les différentes insulines existantes se distinguent principalement compte tenu de leur pharmacocinétique et de leur durée d'action (voir Tableau XI) :

- **Les insulines rapides humaines**, les insulines rapides ont un début d'action à 35-60 minutes, un pic à 2-4 heures et une durée d'action de 5-8 heures. Elles se présentent sous forme de flacons, de cartouches pour stylos et de stylos préremplis jetables. Leur concentration est de 100 UI/ml.
- **Les analogues rapides de l'insuline** ont un début d'action à 15-35 minutes, un pic de 1-3 heures et une durée d'action de 3-5 heures. Ils se présentent sous forme de flacons, de cartouches pour stylos, de stylos préremplis jetables et de cartouches pour pompe. Leur concentration est de 100 UI/ml ou de 200 UI/ml.
- **Les insulines de durée d'action intermédiaire**, appelées aussi insulines isophanes ou encore appelées NPH (Neutre Protamine Hagedorn), ont un début

d'action à 2-4 heures, un pic à 4-12 heures et une durée d'action de 12-24 heures. Leur concentration est de 100 UI/ml.

- **Les analogues lents de l'insuline**, sont destinés à couvrir les besoins basaux en insuline et doivent obligatoirement être associés à une injection préprandiale d'insuline rapide ou d'analogue rapide pour couvrir les besoins prandiaux en insuline. L'insuline glargine avec un début d'action à 2-4 heures et une durée d'action de 24 heures nécessite 1 administration par jour. L'insuline détémir dispose d'une durée d'action qui varie selon la dose administrée et couvre de 12 à 24 heures, avec une administration en 1 ou 2 fois par jour. Ces insulines ne sont pas bioéquivalentes. Elles ne sont donc pas directement interchangeables. Les analogues lents (insuline détémir et glargine) entraînent un contrôle glycémique comparable à celui de l'insuline NPH et ne réduisent pas les hypoglycémies sévères par rapport à l'insuline NPH. Par ailleurs, les experts ne leur reconnaissent pas un avantage dans leur pratique versus un autre analogue lent de l'insuline [132] [133] [134].
- **Les insulines prémélangées**, résultent d'un mélange en proportions variées d'insuline rapide (ou d'analogue rapide) et d'insuline isophane : 10-90, 15-85, 20-80, 25-75, 30-70, 40-60 et 50-50. Ces insulines prémélangées ne sont généralement pas proposées en 1<sup>ère</sup> intention chez l'enfant ou l'adolescent diabétiques, car elles ne permettent pas de faire varier l'insuline rapide et l'insuline NPH de façon séparée. Néanmoins, elles peuvent être utilisées quand le rapport insuline rapide/insuline NPH est défini et stable, ou quand il existe des difficultés psychosociales ne permettant pas une adaptation fine des doses.

Tableau XI: Les différentes insulines disponibles en France en 2017

Type d'insuline	Spécialités	Durée d'action		
		Délai d'action	Pic d'action	Durée d'action
<b>LES INSULINES RAPIDES</b>				
<b>Insuline lispro</b>	Humalog® 100 U/ml (flacon, cartouche)	15 min	30 à 70 min	2 à 5 h
	HumalogKwikPen® 100 U/ml et 200 U/ml (stylo)			
<b>Insuline asparte</b>	Novorapid® 100 U/ml (flacon) NovorapidFlexpen® 100 U/ml (stylo) NovorapidPenfill® 100 U/ml (cartouche)	10 à 20 min	1 à 3 h	3 à 5 h
	Fiasp® 100 U/ml (flacon, cartouche, stylo)			
<b>Insuline glulisine</b>	Apidra® 100 U/ml (flacon, cartouche) Apidra stylo Solostar® 100 U/ml	10 à 20 min	30 à 70 min	2 à 5 h
	Umuline rapide® (cartouche, flacon)			
<b>Insuline biogénétique humaine</b>	Insuman Infusat® 100 U/ml	-	-	-
	Actrapid® 100 U/ml (flacon) ActrapidPenfill® 100 U/ml (cartouche)	30 min	1 à 3 h	8 h
	<b>LES INSULINES INTERMEDIAIRES</b>			
<b>Insuline humaine biogénétique isophane</b>	Umuline NPH® 100 U/ml (cartouche, flacon) Umuline NPH KwikPen® (stylo)	1 h	2 à 8 h	18 à 20 h
	Insulatard® 100 U/ml (flacon) InsulatardPenfill® 100 U/ml (cartouche) InsulatardFlexpen® 100 U/ml et InnoLet® (stylos)	1h30	4 à 12 h	24 h

<b>LES INSULINES LENTES</b>				
<b>Insuline glargine</b>	Lantus® 100 U/ml (flacon, cartouche) LantusSolostar® 100 U/ml (stylo)	1h30	-	24 h
	Abasaglar® 100 U/ml (stylo, cartouche)	1 à 2 h	-	24 h
	Toujeo® 300 U/ml	1 à 2 h	-	24-30 h
<b>Insuline détémir</b>	LevemirPenfill® 100 U/ml (cartouche) LevemirFlexPen® 100 U/ml ou InoLet® (stylo)	15 min	2 h	24 h
	Tresiba® 100 U/ml (cartouche) et 200 U/ml (stylo)	-	-	>42 h
<b>LES MELANGES D'INSULINE</b>				
<b>Insuline humaine biogénétique isophane biphasique</b>	Umline Profil 30® 100 U/ml (cartouche, flacon)	30 min	1 à 8 h	18 à 20 h
	Mixtard 30® 100 U/ml	30 min	2 à 8 h	15 à 24 h
<b>Insuline asparte biphasique</b>	Novomix 30 FlexPen® 100 U/ml (stylo)	15 min	1 à 4 h	24 h pour Novomix 30® jusqu'à 10 à 12 h pour les autres
	Novomix 30 PenFill® 100 U/ml (cartouche)			
	Novomix 50 FlexPen® 100 U/ml (stylo)			
	Novomix 70 FlexPen® 100 U/ml (stylo)			
<b>Insuline humaine biogénétique isophane biphasique</b>	Humalog Mix 25® 100 U/ml (cartouche)	15 min	30 à 70 min	15 h
	Humalog Mix 25 KwikPen® 100 U/ml (stylo)			
	Humalog Mix 50® 100 U/ml (cartouche)			
	Humalog Mix 50 KwikPen® 100 U/ml (stylo)			

### iii. Principaux schémas insuliniques

Le schéma thérapeutique mis en place par le médecin est propre à chaque patient et dépend principalement de l'évolution du diabète, de l'âge et du mode de vie. Bien sûr le schéma idéal est celui qui mime le mieux le fonctionnement naturel du pancréas et en théorie on s'en approche au plus près avec le schéma associant 2 insulines lentes à 3 insulines rapides.

1) Schéma à une injection par jour :

Il existe plusieurs possibilités, soit :

- Une injection le matin avant le petit déjeuner d'insuline intermédiaire ou lente, mais il est difficile d'obtenir une glycémie normalisée pendant 24 heures, après les repas et surtout en fin de nuit. Ce schéma peut être utilisé chez le sujet âgé car il est simple et les valeurs glycémiques à maintenir sont plus hautes.
- Chez les sujets diabétiques de type 2 dont l'équilibre glycémique s'avère insuffisant sous traitement oral maximal on peut proposer la réalisation d'une injection d'insuline d'action prolongée (NPH ou analogue lent de l'insuline) au coucher tout en poursuivant le traitement antidiabétique oral (la metformine par son action hépatique et musculaire permet de réduire les besoins en insuline et de limiter la prise de poids ; les sulfamides , en stimulant la sécrétion endogène contribuent à contrôler l'hyperglycémie post-prandiale). L'insuline d'action retard qui peut être utilisée est la NPH, dont l'action peut être un peu trop forte en milieu de nuit et exposer au risque hypoglycémique ou bien les analogues lents de l'insuline (détémir ou glargine). L'avantage de ce schéma en une injection d'insuline au coucher (dit « bed-time ») couplée au maintien des antidiabétiques-oraux est sa facilité d'emploi permettant un passage au traitement insulinaire en ambulatoire.

2) Schéma à deux injections par jour :

Une injection d'insuline intermédiaire ou lente le matin à 7h pour maintenir la glycémie de 7h à 19h. Une dose d'insuline intermédiaire ou lente le soir avant le repas pour maintenir la glycémie de 19h à 7h.

3) Schéma à trois injections par jour :

Il existe plusieurs possibilités, soit :

- On injecte une insuline rapide avant les repas du matin et du midi couplée à une insuline intermédiaire ou lente le soir au dîner.
- On injecte 3 insulines mix avant chaque repas. Ce schéma a le mérite d'être très simple et peut convenir à certains patients. Cependant ce schéma n'est pas logique puisque les insulines lentes se chevauchent et on ne tient compte que des insulines lentes pour le piloter.
- On injecte une insuline mixte aux repas du matin et du soir et une insuline rapide avant le repas du midi.
- 

4) Schéma à quatre injections par jour :

On injecte une insuline rapide à chaque repas et une insuline intermédiaire ou lente au coucher. Ces schémas à injections multiples préviennent les complications tardives de l'hyperglycémie mais sont réservés à des patients effectuant régulièrement leurs glycémies capillaires car il existe un risque accru d'hypoglycémie.

5) Schéma à cinq injections par jour (2 lentes et 3 rapides) :

Pour imiter au mieux le pancréas, le schéma idéal consiste à administrer une insulinothérapie lente basale qui couvre les 24 heures et des insulines rapides au moment des repas. L'insuline lente sert à maintenir des glycémies normales en dehors des repas, tandis que les insulines rapides servent à empêcher la glycémie de monter après les repas.

En pratique courante, l'insuline lente peut se délivrer en deux injections quotidiennes d'insuline analogue lente ou NPH et l'insuline rapide, injectée avant chaque repas et adaptée à la quantité de glucides du repas, peut être choisie parmi les insulines rapides ou plutôt les analogues rapides.

#### iv. Insulinothérapie après 85 ans

Chez le sujet âgé, la place de l'insulinothérapie est de plus en plus importante, puisque d'une part les contre-indications aux ADO sont plus fréquentes et parce que la maladie est plus souvent insulino-pénique et moins insulino-résistante. L'association ADO + insuline est déconseillée (surtout avec les sulfamides, à cause du risque d'hypoglycémies).

L'insulinothérapie doit être adaptée en fonction du type de diabète, de l'âge du patient, si le patient est fragile ou non, afin de minimiser le risque d'hypoglycémies pouvant avoir des effets néfastes chez des sujets présentant des atteintes vasculaires diffuses. Lorsque tout ceci sera pris en considération, on pourra fixer des objectifs thérapeutiques, qu'il faudra respecter.

Chez le sujet âgé, toute la difficulté consiste dans la capacité ou non à rendre le patient autonome à la réalisation des injections. Si le patient n'est pas capable à cause de ses capacités physiques ou cognitives de réaliser les injections ou d'effectuer les surveillances de glycémie capillaire en vue d'une probable adaptation du traitement, alors une prescription d'infirmière à domicile doit être envisagée à chaque consultation ou sortie d'hospitalisation. De plus, cela offre l'opportunité d'une surveillance de l'alimentation, de l'hygiène corporelle et permet aux patients isolés d'avoir un contact avec l'extérieur. Il faudra noter sur un carnet les contrôles glycémiques, les doses injectées, le type d'insuline utilisée, le poids, et l'HbA1c (trimestrielle).

Lors d'une insulinothérapie chez le sujet âgé, les objectifs glycémiques en l'absence d'autres pathologies graves sont une HbA1c entre 6.5 et 7.5 % et une glycémie à jeun entre 0.90 et 1.26 g/L tandis que chez les patients polyopathologiques, fragiles ou souffrant d'une dépendance fonctionnelle sévère l'objectif d'HbA1c sera entre 7.5 et 8.5 % et la glycémie à jeun entre 1.26 et 1.60 g/L.

Il faut débiter l'insulinothérapie à moins de 0.4 unité/kg/j (besoins moyens en insuline : 0.45 unité/kg/j)

En début de maladie, si aucun traitement oral ne peut être administré, la dose d'insuline peut être plus faible (0.2 unité/kg/j) et le diabète contrôlé par une injection par jour d'insuline glargine ou détémir ou une NPH.

En cas d'échec (irrégularités glycémiques avec accidents hypoglycémiques ou élévation de l'HbA1c) : éviter l'escalade des doses et préférer un schéma plus complexe.

Selon le type d'insuline prescrit, plusieurs schémas d'administration sont possibles. Chaque schéma aura un nombre différent d'injections journalières et donc un risque d'hypoglycémie différent, d'où l'importance de la surveillance de la glycémie.

En règle générale, quand le patient âgé est autonome, on peut proposer tous les schémas thérapeutiques utilisés chez le sujet jeune.

Chez le sujet âgé fragile ou dépendant, dans la pratique, on préférera des schémas simples du type deux injections quotidiennes d'une insuline NPH ou Premix.

Ces schémas à 2 injections avec des mélanges à 25 ou 30% d'insuline ordinaire contrôlent la plupart des malades et permettent de couvrir même de manière imparfaite le repas de midi. Généralement, deux tiers de la dose sont injectées le matin et un tiers le soir, mais parfois des réajustements individuels nécessaires.

Un autre schéma à 2 injections est celui d'injecter à 2 reprises un mélange contenant une insuline protamine (semi-lente) et un analogue rapide. Et si besoin, pour couvrir le repas de midi, on pourra associer la metformine ou ajouter un analogue rapide.

Et en cas d'hyperglycémies post-prandiales, il conviendra d'utiliser des mélanges où la proportion d'insuline rapide est plus importante.

## 11. La surveillance du diabétique âgé :

Comme chez tout diabétique, elle comportera :

- Un suivi biologique avec contrôle de l'équilibre glycémique par le dosage de l'HbA1c tous les 3 mois et une surveillance annuelle de la fonction rénale avec dosage de la créatininémie et évaluation fiable de la fonction rénale (formule MDRD), bilan lipidique et microalbuminurie.
- Un suivi de l'état nutritionnel : mesure de l'IMC tous les 3 mois
- Un suivi de l'équilibre tensionnel
- Un examen des pieds à la recherche d'une neuropathie tous les ans
- Un fond d'œil à la recherche d'une rétinopathie tous les ans
- Un ECG annuel à la recherche d'une ischémie coronarienne silencieuse ou d'une insuffisance cardiaque.
- Une évaluation gériatrique annuelle: recherche d'un déficit cognitif, d'un état dépressif, de chutes, évaluation du degré d'autonomie.
- Un doppler des troncs supra aortiques et des axes des membres inférieurs tous les 3 ans

Parmi les multiples professionnels de santé intervenant dans le suivi du diabétique âgé, le pharmacien, qui voit régulièrement le patient, apporte sa compétence dans les conseils dispensés lors de la délivrance des traitements, les rappels concernant l'importance de l'observance. Il peut aussi participer à l'éducation thérapeutique mais son rôle essentiel sera d'attirer l'attention du patient et celle des médecins sur les risques d'effets indésirables des médicaments en cas de prescriptions multiples et surtout en cas de prescripteurs multiples.

Pour optimiser le parcours de soins des patients diabétiques, il est souhaitable d'évoluer vers un modèle d'organisation des soins qui permette aux pharmaciens d'avoir connaissance des fragilités des patients pour pouvoir pleinement jouer leur rôle. Ainsi en cas d'insuffisance rénale par exemple, ils pourront vérifier l'absence de médicament néphrotoxique aussi bien sur les ordonnances qu'en automédication.

### III. Etude rétrospective à propos de 100 ordonnances de sortie d'hospitalisation au service d'endocrinologie au CHR Bel Air de Thionville

#### 1. Intérêt de l'étude

##### a. Problématique

Le vieillissement de la population, l'augmentation du surpoids et de l'obésité, facteurs de risque indiscutables du diabète de type 2, contribuent à la progression constante de la prévalence du diabète dans la population.

En novembre 2010, l'institut national de veille sanitaire présentait la tranche d'âge des 75-79 ans comme le pic de prévalence des diabétiques traités pharmacologiquement, suivi par la tranche des 80-84 ans [135].

L'HAS mentionne que l'objectif du taux d'HbA1c est fixé selon la fragilité du patient. Les patients âgés présentent un risque important de faire une hypoglycémie [48] avec de graves conséquences : chute, AVC, dégradation des fonctions cognitives.

Ces hypoglycémies peuvent survenir à cause d'interactions médicamenteuses, de mésusages, de problèmes d'observance, de stratégies thérapeutiques inadaptées. Il semble dès lors indispensable d'adapter, au cas par cas, de manière individuelle les thérapeutiques antidiabétiques ainsi que les conseils hygiéno-diététiques associés

L'intérêt de cette étude est de voir comment est pris en charge le diabétique de plus de 75 ans, d'analyser si les objectifs glycémiques sont respectés en fonction de l'évaluation gériatrique et d'observer au bon respect des contre-indications.

##### b. Les objectifs de l'étude :

- Décrire la prise en charge thérapeutique à l'admission au service d'endocrinologie du CHR de Thionville
- Evaluer le taux d'HbA1C à l'entrée et le comparer aux objectifs cibles tenant compte de la fragilité du patient selon les recommandations de la HAS
- Décrire la population rencontrée (données anthropométriques, mode de vie des patients)
- Décrire le type de diabète principalement rencontré
- Analyser les principaux motifs d'hospitalisation
- Décrire la fréquence des hypoglycémies chez ces patients
- Décrire les complications retrouvées, notamment l'insuffisance rénale, les complications vasculaires, les troubles cognitifs et le pied diabétique ainsi que leur fréquence
- Evaluer la répartition des différentes thérapeutiques antidiabétiques à l'entrée et sortie

- Evaluer le nombre de patients ayant bénéficié d'un changement de leur traitement antidiabétique ou d'une adaptation posologique
- Evaluer les interactions médicamenteuses ainsi que leur résolution
- Evaluer l'utilisation de la metformine chez le sujet âgé diabétique
- Evaluer l'utilisation des sulfamides hypoglycémifiants dans cette population
- Evaluer l'utilisation de l'insuline dans cette population
- Evaluer le rôle du pharmacien, la compétence qu'il peut apporter en respectant celle des autres professionnels de santé pour éviter les complications aiguës liées à des interactions médicamenteuses et des ré-hospitalisations inutiles, coûteuses pour la société et pouvant contribuer à la désorientation des patients fragiles.

## 2. Matériel et méthodes :

### a. Population étudiée

Cette étude a inclus des sujets diabétiques âgés de 75 ans ou plus et hospitalisés entre le 02/01/2017 et le 30/10/2017 dans le service d'endocrinologie-diabétologie de l'hôpital Bel Air du CHR de Metz-Thionville.

Les patients ont été incorporés dans cette étude en utilisant le cahier des entrées en hospitalisation dans le service de diabétologie, puis en consultant le dossier médical et le compte-rendu d'hospitalisation correspondants.

Ont ainsi été inclus dans ce travail, 125 patients.

### b. Recueil de données :

On a compilé les données dans un tableau Excel à partir du dossier médical, du compte rendu d'hospitalisation et des lettres de sortie dont nous disposons pour chaque patient.

Données personnelles du patient à l'entrée : sexe, âge, IMC, motif d'hospitalisation

Données à propos du diabète :

- Type de diabète ainsi que sa durée.
- Présence d'antécédents familiaux.
- Traitement antidiabétique au moment de son admission et à la sortie d'hospitalisation.
- Modification du traitement antidiabétique au cours de l'hospitalisation.
- Survenue d'hypoglycémies.
- Valeur de l'HbA1c à l'admission.
- Objectif cible d'HbA1c et atteint de cet objectif.
- Présence de complications à l'entrée en lien avec son diabète : rétinopathie diabétique, neuropathie diabétique, coma hyperosmolaire, complications podologiques, complications vasculaires, acido-cétose, infections, néphropathie diabétique, évaluation de la clairance de la créatinine selon la formule du MDRD et classification du stade IRC correspondant.

- Présence de lipodystrophie aux sites d'injection de l'insuline.
- Présence d'interactions médicamenteuses avec le traitement antidiabétique et résolution ou non de ces interactions médicamenteuses.
- Prescription de médicaments autres qu'antidiabétiques, pouvant influencer sur la glycémie (IEC, Corticoïdes, Bêta-mimétiques), masquer des signes d'hypoglycémie (Bêta-bloquants) ou agir sur la fonction rénale (Diurétiques de l'anse).
- Interaction possible entre fonction rénale et thérapeutique antidiabétique et résolution ou non de ces interactions.

#### Données concernant les critères de fragilité et la catégorie de vieillissement :

Les 125 patients ont été classés en trois groupes évaluant leur fragilité (vigoureux, fragile, malade dépendant).

Pour la classification, nous avons retenu l'évaluation selon le volet A de la grille SEGA qui comporte 13 items cotés 0,1 ou 2. Chaque patient comporte dans son dossier médical de toutes les informations nécessaires afin d'évaluer son niveau de dépendance et sa perte d'autonomie d'après cette grille.

Pour chaque patient, nous avons ainsi calculé le score total correspondant compris entre 0 et 26.

Pour chaque patient, il a été évalué l'autonomie dans la vie quotidienne (autonome, autonome partiellement et non-autonome), ainsi que la présence d'auxiliaire de soins et le passage d'infirmières.

#### D'autres données ont aussi été utilisées :

Ont également été extrait des dossiers médicaux, le nombre de médicaments (n'entrant pas dans les thérapeutiques antidiabétiques) pris par chaque patient avant et après admission, cela permettant d'apprécier le degré de polymédication de cette population.

La mesure de l'albuminémie reflète l'état nutritionnel, une albuminémie inférieure à 35 g/L montre une dénutrition. Les patients sont classés selon 2 catégories : dénutri ou non dénutri.

Le mode de vie du patient et son degré d'isolement social sont classifiés de cette manière :

- Vit seul à domicile
- Vit en EHPAD
- Vit chez un membre de sa famille
- Vit à domicile avec son conjoint

Nous avons aussi compté pour chaque patient le nombre de comorbidités associées au diabète, puis calculé l'index de Comorbidité de Charlson qui en découle. L'index de comorbidité de Charlson est classiquement utilisé pour catégoriser les comorbidités de patients [136].

L'index de Charlson somme les comorbidités et leur poids et donne ainsi un score de comorbidité prédictif de survie (voir Tableau XII). Il existe une pondération de cet index en fonction de l'âge (voir Tableau XIII).

Tableau XII : Mortalité à 1 an et pourcentage de décès liés aux comorbidités en fonction du score de Charlson [136]

	Mortalité à 1 an	Pourcentage de décès liés aux comorbidités
Score«0 »	12 %	8 %
Score« 1-2 »	26 %	25 %
Score« 3-4 »	52 %	48 %
Score« ≥5 »	85 %	59 %

Tableau XIII : Pondération du score de Charlson en fonction de l'âge [136]

Catégorie d'âge	Pondération
50-59	1
60-69	2
70-79	3
80-89	4
90-99	5

L'existence d'une hypertension artérielle est évaluée à partir des antécédents médicaux du patient et/ou à partir de l'existence d'un traitement antihypertenseur.

L'existence d'un syndrome dépressif est appréciée à partir de l'existence d'un traitement antidépresseur. L'existence d'une démence est connue dans les antécédents du patient.

Les renseignements manquants car non indiqués dans le dossier du patient ont été notés par les initiales NR (non renseigné).

### c. Analyse statistique

L'analyse statistique a été remise à Monsieur le Docteur Christophe GOETZ exerçant au Département d'Information Médical (DIM) du CHR de Metz-Thionville.

Dans le but de respecter le secret médical, les tableaux EXCEL ont été envoyés anonymisés de toute donnée personnelle.

L'analyse statistique a été élaborée de la manière suivante :

- Une analyse descriptive décrivant les caractéristiques anthropométriques, le degré de fragilité de chaque patient, la prise en charge thérapeutique ainsi que les complications macro-angiopathiques et micro-angiopathiques présentées par les personnes âgées diabétiques au moment de leur admission au CHR de Metz-Thionville.

Les données numériques ont été présentées en moyenne  $\pm$  écart type.

- Les variables quantitatives ont été comparées grâce au test t de Student, ou bien par les tests de l'analyse de la variance (ANOVA) lorsque le comportement

d'une variable quantitative est à expliquer en fonction de plusieurs variables nominales catégorielles.

- Les variables qualitatives ont quant à elles été comparées à l'aide des tests exacts de Fischer.

### 3. Résultats de l'étude

#### a. Description de la population étudiée

##### i. Données anthropométriques :

Parmi ces 125 patients, 65 d'entre eux étaient des femmes soit 52% de l'échantillon et 60 des hommes soit 48%, soit un sexe ratio de 0.92 (voir figure 6).

L'âge moyen des patients, tout sexe confondu est de  $80 \pm 4$  ans dans notre étude.

L'inclusion ayant démarré à partir de 75 ans, l'âge du patient le plus jeune est de 75 ans et le plus âgé de notre étude a 97 ans.

L'âge moyen des femmes est de  $81 \pm 5$  ans, celui des hommes de  $79 \pm 3$  ans.

L'âge du patient masculin le plus jeune est de 75 ans, celui du plus vieux est de 86 ans avec une médiane à 79 ans.

L'âge du patient féminin le plus jeune est de 75 ans, celui du plus vieux est de 97 ans avec une médiane à 80 ans.

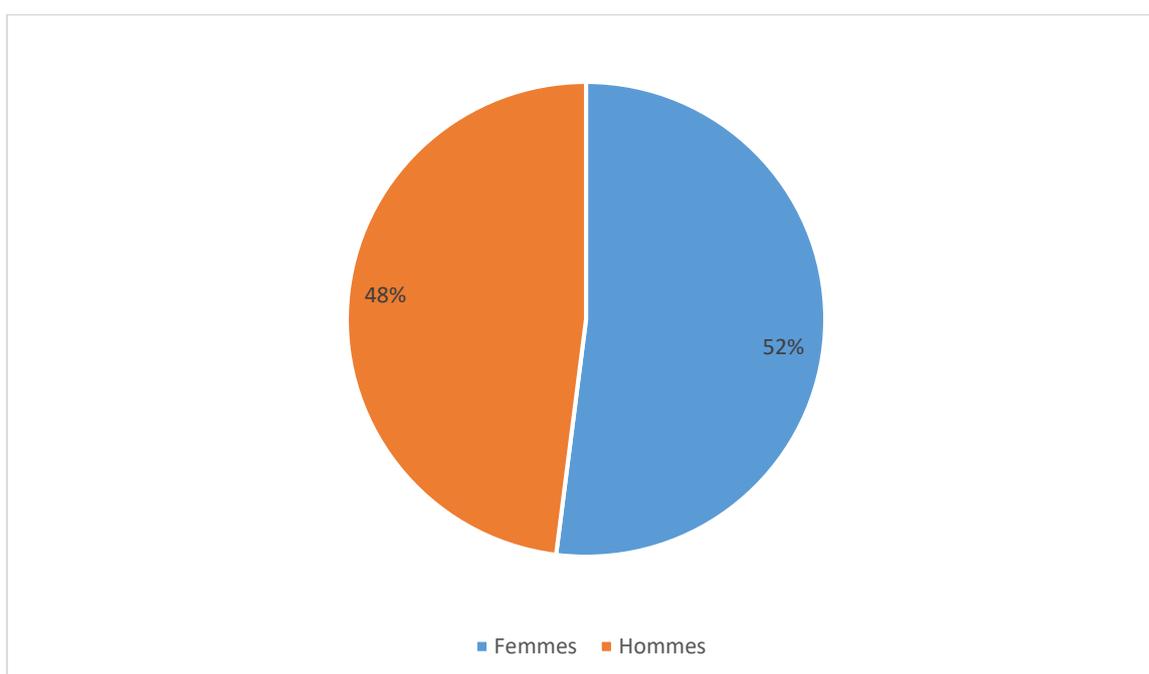


Figure 6 : Répartition Homme/Femme dans la population de notre étude

#### Indice de masse corporelle :

L'IMC moyen dans la population étudiée est de  $30 \pm 6$  kg/m<sup>2</sup>.

La moyenne de l'IMC des hommes est de  $29 \pm 5$  kg/m<sup>2</sup>, celle des femmes de  $30 \pm 6$  kg/m<sup>2</sup> (voir figure 7).

L'IMC le plus bas chez les hommes est de 21 kg/m<sup>2</sup>, le plus élevé est de 41 kg/m<sup>2</sup> et la médiane est de 28 kg/m<sup>2</sup>.

L'IMC le plus bas chez les femmes est de 22 kg/m<sup>2</sup>, le plus élevé est de 55 kg/m<sup>2</sup> et la médiane est de 28 kg/m<sup>2</sup>.

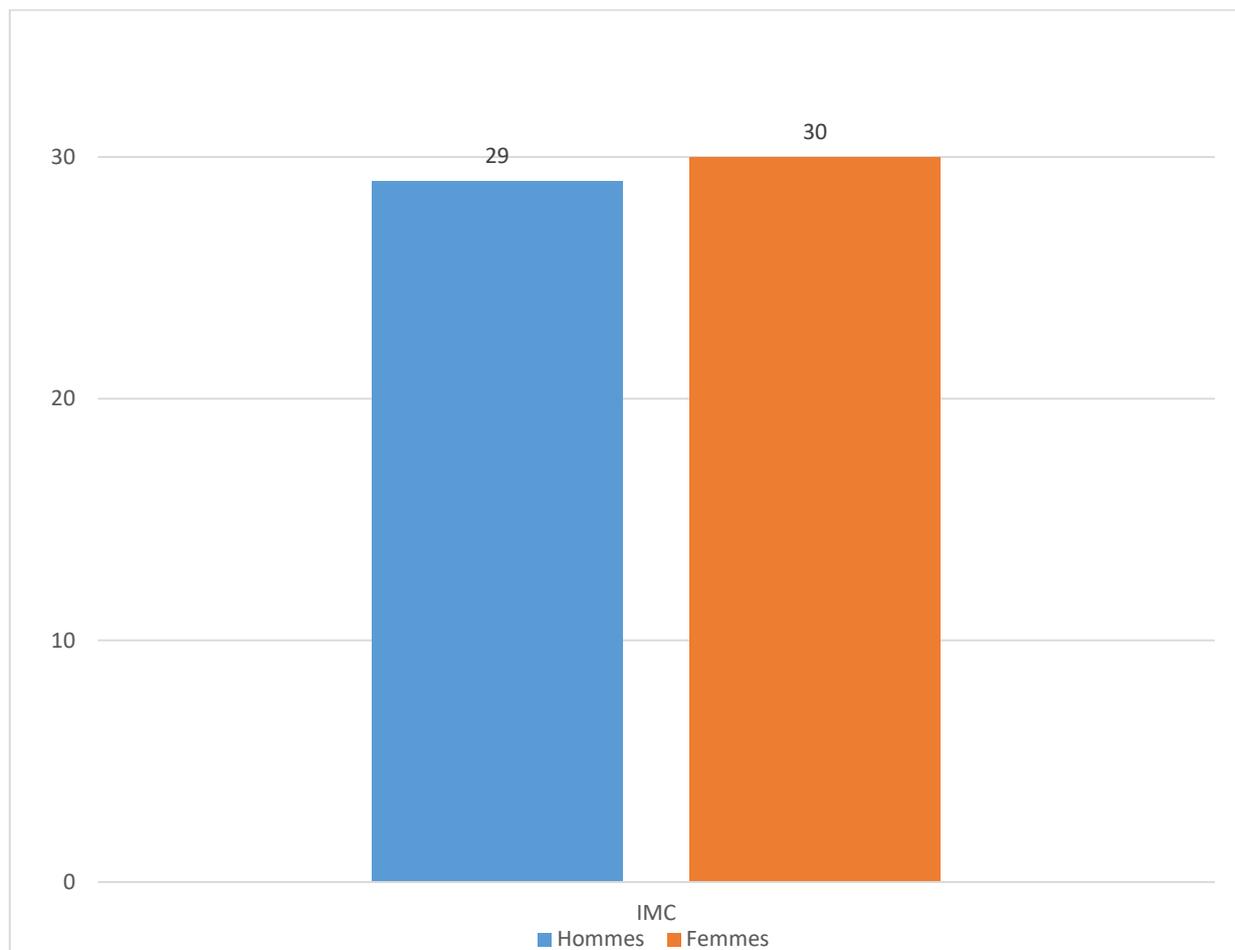


Figure 7 : Comparaison des indices de masse corporelle chez les hommes et les femmes

L'IMC moyen reflète que la population de l'étude est en surpoids et qu'il n'y a pas de différence significative entre l'IMC moyen des hommes et des femmes.

## ii. Facteurs sociaux

Concernant le mode de vie, 46% des patients vivent à domicile avec leur conjoint, 18% vivent seuls à domicile, 8% vivent chez un membre de la famille, 9% vivent en établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) et pour 18 % des patients, le mode de vie n'est pas renseigné. On en déduit que 63% des patients ne sont pas isolés socialement (voir figure 8).

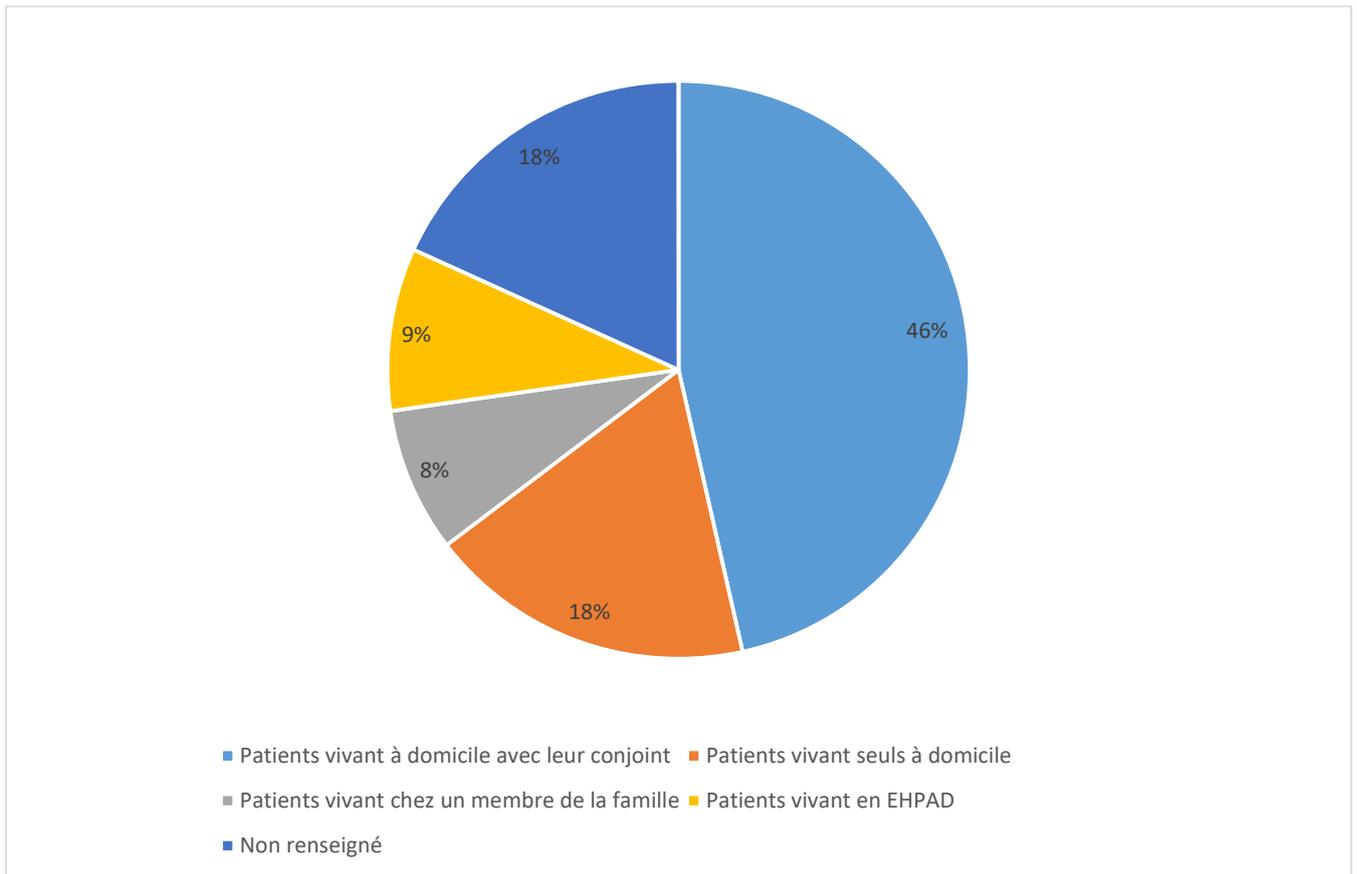


Figure 8 : Mode de vie des patients de l'étude

Pour ce qui est de l'autonomie, 51% des patients sont déclarés autonomes dans la vie quotidienne, 18% des patients sont autonomes partiellement, 10% des patients ne sont pas déclarés autonomes et pour 22% des patients le degré d'autonomie n'est pas renseigné (voir figure 9).

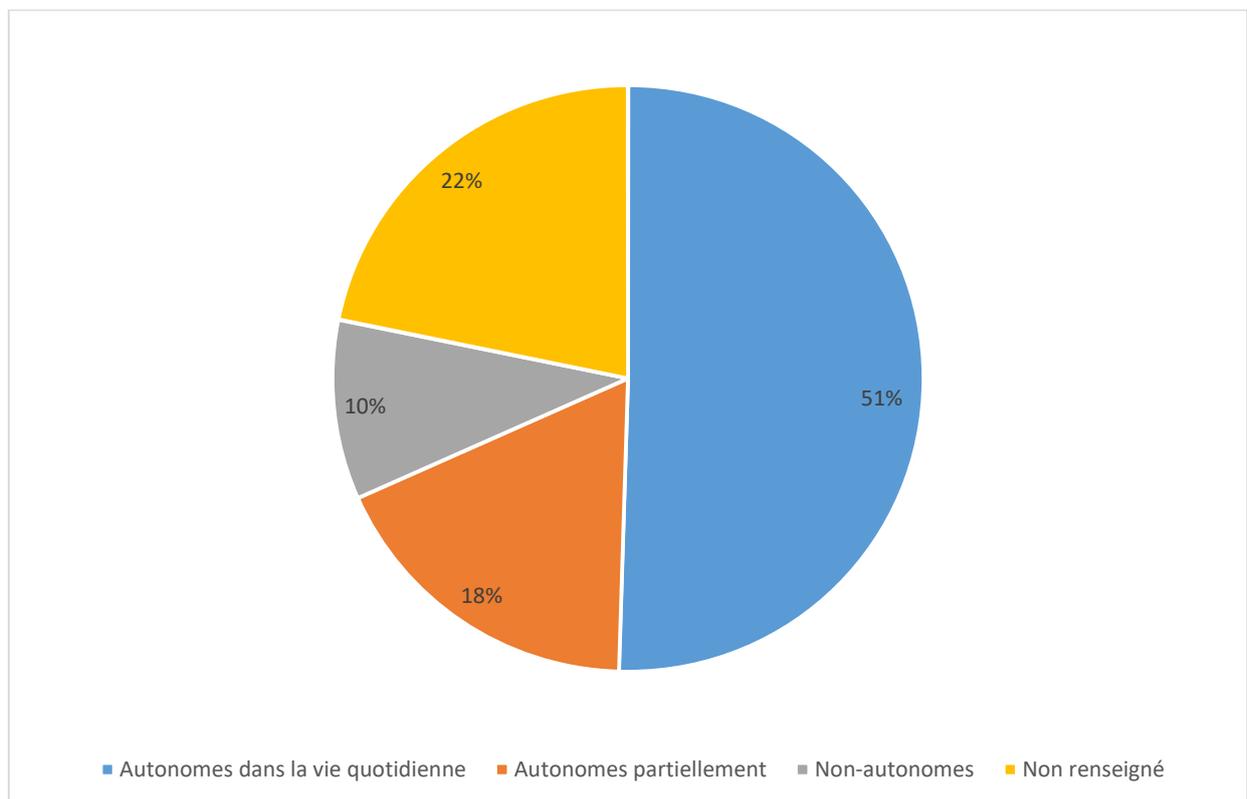


Figure 9 : Degré d'autonomie des patients de l'étude

22% des patients bénéficient d'une aide à domicile (auxiliaire de vie, aide-soignante), 56% des patients ne bénéficient pas d'une telle aide, tandis que pour 22% des patients ce critère n'est pas renseigné.

Concernant le passage d'une infirmière à domicile, ils sont 54% des patients à en bénéficier contre 28%. Chez les 18% restants, le passage d'un infirmier au domicile n'est pas renseigné.

On en conclut qu'environ la moitié des patients de notre étude vit à domicile avec leur conjoint ou un proche, qu'environ la moitié des patients est autonome dans la vie quotidienne, qu'environ la moitié des patients ne bénéficie pas d'une aide à domicile et qu'environ la moitié des patients de l'étude a recours au passage d'une infirmière à domicile (soins plaie plantaire, administration et adaptation des doses d'insuline...).

Le passage d'une infirmière à domicile semble être indispensable dans notre population âgée et prouve que nos sujets âgés sont difficilement éduquables (par exemple pour l'administration de l'insuline, l'adaptation des doses d'insuline et la tenue du carnet de glycémie) même pour ceux qui sont autonomes dans les activités de la vie quotidienne et qui ne sont pas isolés socialement.

### iii. Type de diabète

- 94% (117) des 125 patients inclus dans notre étude présentent un diabète de type 2
- 4 % (5) des patients inclus ont un diabète de type 1
- 1 % (1) des patients ont un diabète secondaire à une autre pathologie
- Chez 2% (2) des patients, le type de diabète n'est pas renseigné

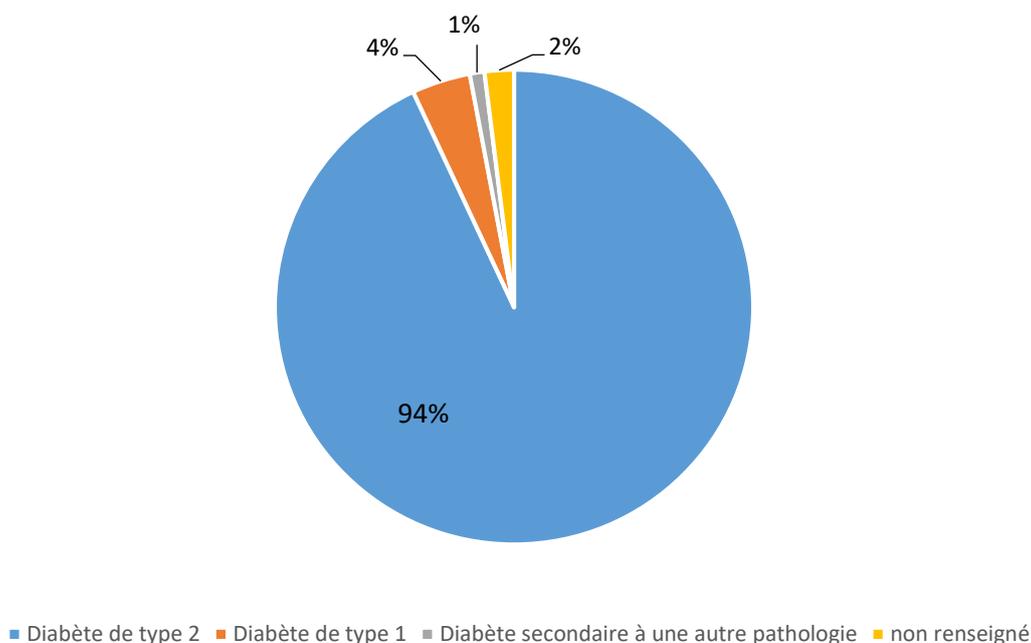


Figure 10 : Répartition des différents types de diabète

La très grande majorité des patients de l'étude sont donc des diabétiques de type 2 (voir figure 10).

#### iv. Durée d'évolution du diabète

Sur les 125 patients de notre étude, la date de découverte du diabète n'était pas renseignée pour 26 d'entre eux.

- La durée moyenne d'évolution du diabète est de  $19 \pm 11$  ans.
- La durée minimale d'évolution est de 1 an.
- La durée maximale d'évolution est de 51 ans.
- Il y a eu 3 découvertes de diabète chez les patients inclus.

#### v. Motif d'hospitalisation des patients

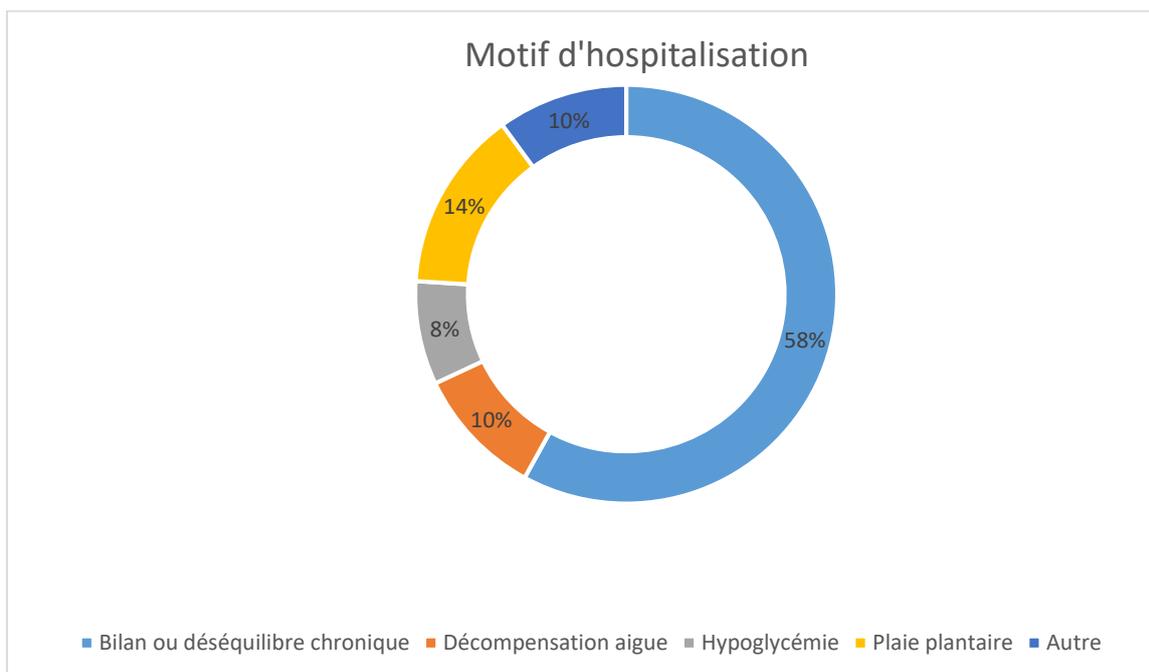


Figure 11 : Schéma récapitulatif des motifs d'hospitalisation

90% des patients de l'étude ont été admis pour un motif concernant leur pathologie diabétique (voir figure 11).

Parmi ces 90%, 8% avaient comme motif d'admission une hypoglycémie, 58% étaient admis pour un bilan ou pour un déséquilibre chronique de leur diabète avec nécessité de réadaptation thérapeutique, 10% une décompensation hyperglycémique aiguë et enfin 14% sont entrés pour prise en charge d'une plaie sur pied diabétique ou complications de la plaie (érysipèle, ostéite sous-jacente...).

Les 10% restants de l'étude ont été admis pour des motifs autres sans rapport direct avec leur pathologie diabétique. Pour ces 10%, on a relevé comme motif d'hospitalisation : malaise, maladie des embolies de cholestérol, altération de l'état général, chutes, douleurs lombaires, œdèmes généralisés, escarres, mélanodermie.

De ce fait, la quasi-totalité des patients de l'étude a été admise avec un motif initial en rapport avec leur pathologie diabétique. Pour les 10% restants, l'hospitalisation justifiée par un autre motif a permis de refaire le point sur la prise en charge de leur diabète.

## vi. Traitement du diabète

Dans notre étude, au moment de leur admission dans le service (voir figure 12):

68 patients (54%) reçoivent un traitement par antidiabétique oral (ADO) et pour 29 d'entre eux par ADO avec association à une insulinothérapie (23% des 125 patients). 39 patients sont sous ADO seul soit 31% des patients.

Parmi les 68 patients sous ADO (dont plusieurs d'entre eux bénéficient d'une ou plusieurs associations d'ADO et même pour certains d'une association à une insulinothérapie) :

- 44 d'entre eux reçoivent un biguanide en association soit 35% de la population totale étudiée
- 4 d'entre eux reçoivent uniquement un biguanide soit 3%
- 19 d'entre eux reçoivent un glinide en association soit 15%
- 2 d'entre eux reçoivent uniquement un glinide soit 2%
- 6 d'entre eux reçoivent un analogue du GLP-1 en association soit 5%
- Aucun d'entre eux ne reçoit uniquement qu'un analogue du GLP-1
- 17 d'entre eux reçoivent une gliptine (inhibiteur de l'enzyme DPP-4) en association soit 14%
- 2 d'entre eux reçoivent uniquement une gliptine soit 2%
- 1 seul d'entre eux reçoit un inhibiteur de l' $\alpha$ -glucosidase en association soit 1%
- Aucun d'entre eux ne reçoit uniquement un inhibiteur de l' $\alpha$ -glucosidase
- 25 d'entre eux reçoivent un sulfamide hypoglycémiant en association soit 20%
- 3 d'entre eux reçoivent uniquement un sulfamide hypoglycémiant soit 2%

Concernant les stratégies médicamenteuses du contrôle glycémique du diabète (voir figure 13):

- 11 patients reçoivent un ADO en monothérapie (sans insuline) soit 9% de la population totale étudiée
- 16 d'entre eux reçoivent des ADO en bithérapie (sans insuline) soit 13%
- 12 d'entre eux reçoivent des ADO en trithérapie (sans insuline) soit 10%

80 patients sur les 125 de notre étude ont reçu un traitement par insuline soit 64% des patients de l'étude.

29 patients ont reçu un traitement mixte incluant un ou plusieurs ADO ainsi qu'une insulinothérapie soit 23% des patients de l'étude.

51 ont un traitement incluant uniquement un schéma insulinique sans ADO associé (41%) (voir figure 14):

- 8 d'entre eux ont un schéma à 1 seule injection (6%)
- 21 d'entre eux ont à un schéma à 2 injections (17%)
- 13 d'entre eux ont un schéma à 3 injections (10%)
- 7 d'entre eux ont un schéma à 4 injections (6%)
- 1 seul d'entre eux a un schéma à 5 injections (1%)
- 1 seul d'entre eux est sous insuline en intraveineuse à la seringue électrique.

6 patients de l'étude bénéficient d'une prise en charge par mesures hygiéno-diététiques seules (5%).

Dans notre étude, au moment de leur sortie du service (voir figure 12):

41 patients (33%) reçoivent un traitement par antidiabétique oral (ADO) et pour 28 d'entre eux par ADO avec association à une insulinothérapie (22% des 125 patients). 13 patients sont sous ADO seul soit 10% des patients.

Parmi les 41 patients sous ADO (dont plusieurs d'entre eux bénéficient d'une ou plusieurs associations d'ADO et même pour certains d'une association à une insulinothérapie) :

- 15 d'entre eux reçoivent un biguanide en association soit 12% de la population totale étudiée
- 18 d'entre eux reçoivent uniquement un biguanide soit 14%
- 8 d'entre eux reçoivent un glinide en association soit 6%
- 5 d'entre eux reçoivent uniquement un glinide soit 4%
- 4 d'entre eux reçoivent un analogue du GLP-1 en association soit 3%
- Aucun d'entre eux ne reçoit uniquement qu'un analogue du GLP-1
- 6 d'entre eux reçoivent une gliptine (inhibiteur de l'enzyme DPP-4) en association soit 5%
- 2 d'entre eux reçoivent uniquement une gliptine soit 2%
- Aucun d'entre eux ne reçoit d'inhibiteur de l' $\alpha$ -glucosidase
- 3 d'entre eux reçoivent un sulfamide hypoglycémiant en association soit 2%
- 1 seul d'entre eux reçoit uniquement un sulfamide hypoglycémiant soit 1%

Concernant les stratégies médicamenteuses du contrôle glycémique du diabète (voir figure 13):

- 6 patients reçoivent un ADO en monothérapie (sans insuline) soit 5% de la population totale étudiée
- 3 d'entre eux reçoivent des ADO en bithérapie (sans insuline) soit 2%
- 4 d'entre eux reçoivent des ADO en trithérapie (sans insuline) soit 3%

108 patients sur les 125 de notre étude ont reçu un traitement par insuline soit 86% des patients de l'étude.

28 patients ont reçu un traitement mixte incluant un ou plusieurs ADO ainsi qu'une insulinothérapie soit 22% des patients de l'étude.

80 ont un traitement incluant uniquement un schéma insulinique sans ADO associé (64%) (voir figure 14):

- 9 d'entre eux ont un schéma à 1 seule injection (7%)
- 33 d'entre eux ont à un schéma à 2 injections (26%)
- 31 d'entre eux ont un schéma à 3 injections (25%)
- 4 d'entre eux ont un schéma à 4 injections (3%)
- Aucun d'entre eux n'a de schéma à 5 injections

- 1 seul d'entre eux est sous insuline en intraveineuse à la seringue électrique.

4 patients de l'étude bénéficient d'une prise en charge par mesures hygiéno-diététiques seules (3%).

Comparaison des types de traitement à l'entrée et à la sortie :

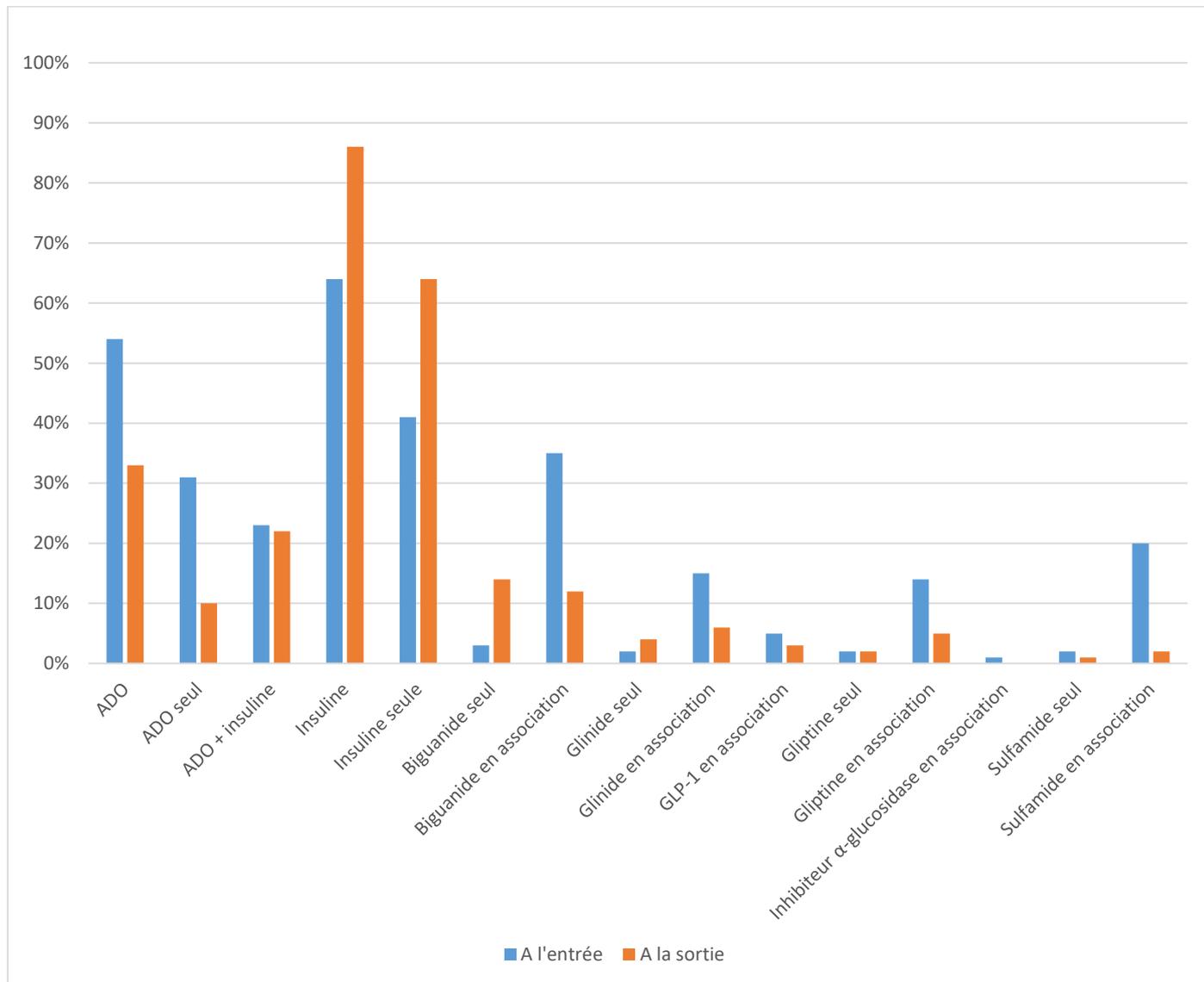


Figure 12 : Répartition des traitements médicaux à l'entrée et à la sortie

Tout d'abord, il ressort à l'entrée comme à la sortie que la grande majorité des patients sont sous insulinothérapie, ce qui peut sembler logique au regard du grand âge de la population étudiée et d'un supposé grand nombre de diabètes d'évolution ancienne et donc de diabètes insulino-dépendants (voir figure 12).

Entre l'entrée d'hospitalisation et la sortie, on constate une forte baisse des traitements par ADO, par ADO seul, par biguanide en association, par glinides en association, par gliptines en association et par sulfamides en association (voir figure 12). On note au contraire une augmentation en sortie des traitements par insuline, par insuline seule, par biguanide seul et par glinides seul. Par contre, concernant les traitements mixtes associant ADO et insuline, le nombre de patients traités ne change pas de manière significative entre l'entrée et la sortie (voir figure 12).

Entre l'entrée et la sortie, il apparaît dans la population étudiée que lors de l'hospitalisation les ADO sont en règle générale arrêtés et remplacés par une insulinothérapie.

Ceci est encore plus flagrant en comparant à l'entrée et à la sortie, les patients sous ADO seul et les patients sous Insuline seule, on note ainsi une forte baisse des prescriptions d'ADO seul à la sortie contre une forte hausse de prescription des insulines seules à la sortie.

On remarque aussi qu'en général à la sortie, dans les groupes « biguanide en association », « gliptines en association », « glinides en association » et « sulfamide en association », il y a beaucoup moins de patients traités avec ces associations (qui correspondent à des associations de plusieurs ADO entre eux mais aussi à des associations d'ADO + insuline) par rapport au traitement d'entrée, et ce surtout dans la catégorie des patients traités par sulfamides en association (voir figure 12). Ceci peut s'expliquer par le fait que ces associations favorisent le risque d'hypoglycémie médicamenteuse chez le sujet âgé.

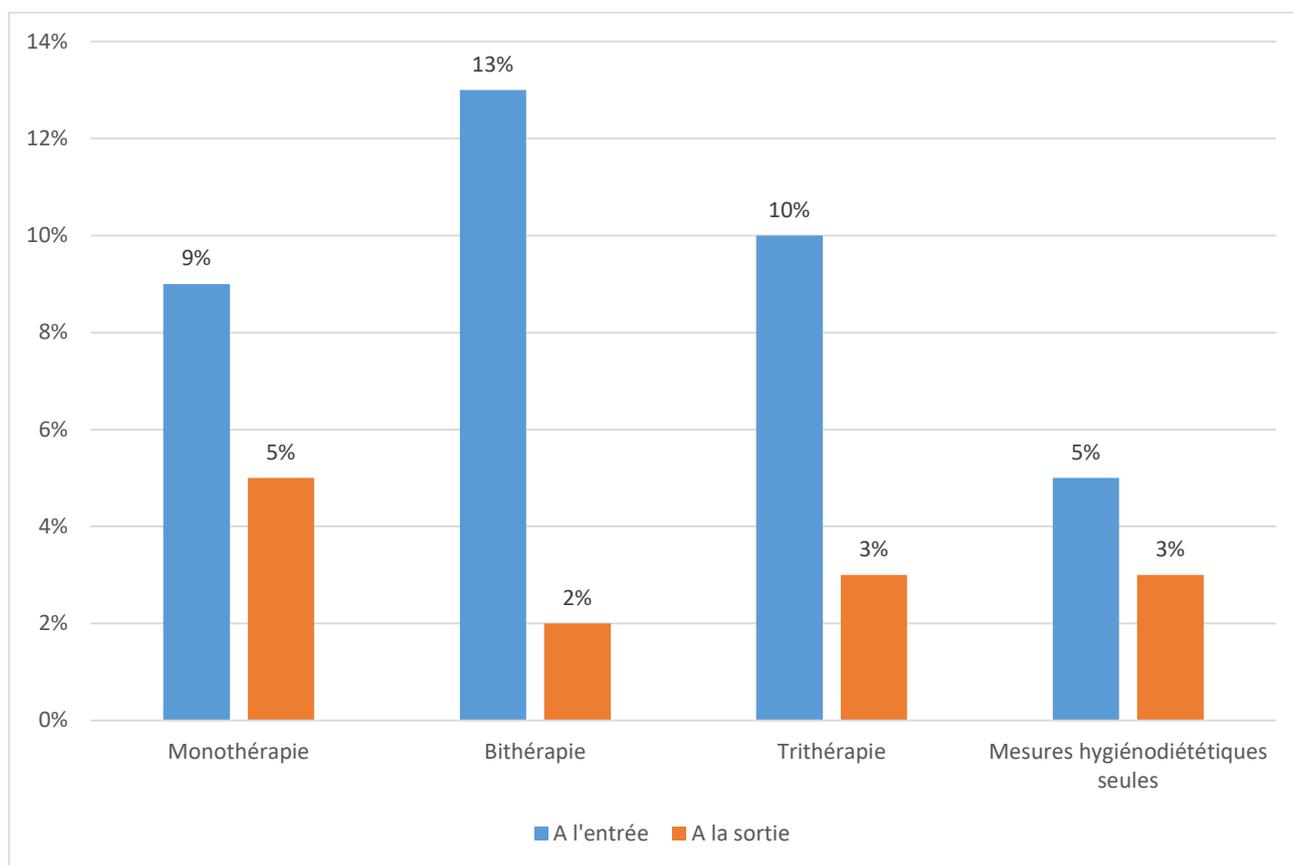


Figure 13 : Stratégies thérapeutiques du contrôle glycémique (hors insulines)

Concernant les associations d'ADO (mais hors insuline cette fois), on remarque une forte baisse des bithérapies et des trithérapies entre l'entrée et la sortie et une baisse moins marquée des monothérapies (voir figure 13). En conclusion, on observe que les ADO sont moins prescrits en sortie, qu'on associe moins les ADO entre eux.

On note que quand les ADO sont maintenus en sortie d'hospitalisation, ils sont le plus souvent en monothérapie et que dans ces ADO maintenus seuls et en monothérapie, il s'agit le plus souvent des biguanides, suivi des glinides (voir figure 12) (voir figure 13).

On conclut donc que généralement lors de l'hospitalisation afin de diminuer le risque d'hypoglycémie :

- Dans la majorité des cas, on arrête les sulfamides souvent responsables d'hypoglycémie notamment quand le patient est insuffisant rénal.
- On passe les patients sous insulinothérapie afin de mieux contrôler la glycémie et afin de prévenir les hypoglycémies, mais on passe aussi certains patients sous insuline car certains sont devenus insulino-péniques et les ADO ne suffisent plus.
- On favorise la metformine en monothérapie et à posologie adaptée à la fonction rénale, puisqu'elle est incapable de provoquer des hypoglycémies lorsqu'elle est prescrite seule
- On prescrit avec prudence les glinides puisque même s'ils ne sont pas métabolisés par voie rénale, ils ne sont pas dénués de risques d'hypoglycémie.
- Et lors des associations entre ADO et insuline, l'ADO souvent prescrit sera la Metformine.

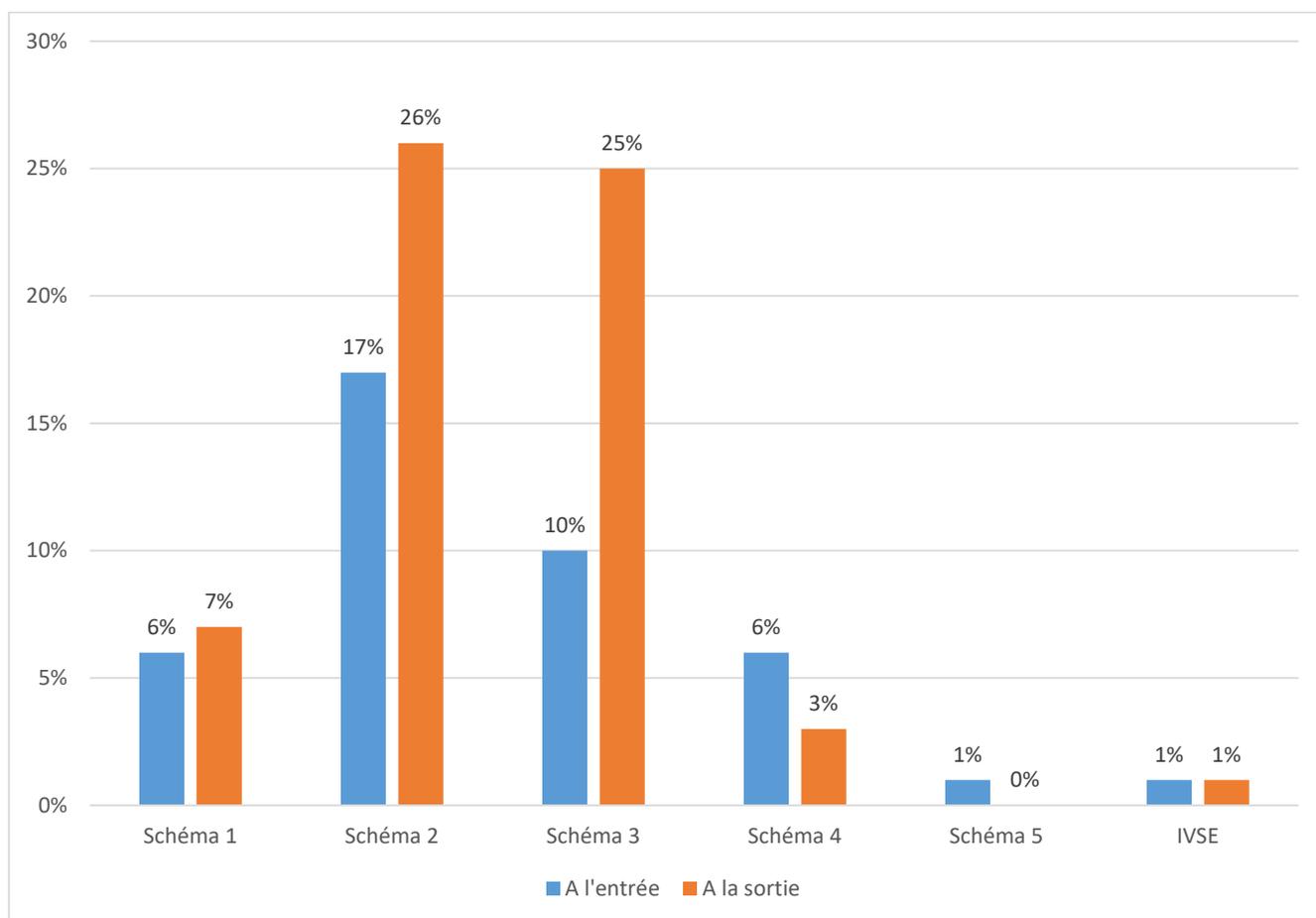


Figure 14 : Répartition des schémas insuliniques à l'entrée et à la sortie

On remarque une forte augmentation des schémas insuliniques à 2 et à 3 injections entre l'entrée et la sortie d'hospitalisation (voir figure 14). On observe que le schéma à 2 injections est celui le plus prescrit à l'entrée et à la sortie d'hospitalisation, suivi de près par le schéma à 3 injections (voir figure 14). Cela s'explique par le fait que ces schémas sont faciles à mettre en place, permettent un contrôle glycémique correct chez des personnes âgées dont les objectifs glycémiques sont souvent larges

et n'exposent pas trop au risque de complications aiguës notamment d'hypoglycémies.

## vii. Médicaments causant des hyperglycémies

### 1. A l'entrée

Sur les 125 patients (voir figure 15) :

11 patients soit 9% bénéficiaient d'un traitement par corticoïdes.

114 patients soit 89% ne bénéficiaient pas d'un traitement par corticoïdes.

8 patients soit 6% bénéficiaient d'un traitement par bêta 2 mimétiques.

114 patients soit 91% ne bénéficiaient pas d'un traitement par bêta 2 mimétiques.

44 patients soit 35% bénéficiaient d'un traitement par diurétiques de l'anse.

78 patients soit 62% ne bénéficiaient pas d'un traitement par diurétiques de l'anse.

83 patients soit 66% bénéficiaient un traitement par statines.

41 patients soit 33% ne bénéficiaient pas d'un traitement par statines.

### 2. A la sortie

Sur les 125 patients (voir figure 15) :

11 patients soit 9% bénéficiaient d'un traitement par corticoïdes.

114 patients soit 91% ne bénéficiaient pas d'un traitement par corticoïdes.

14 patients soit 11% bénéficiaient d'un traitement par bêta 2 mimétiques.

111 patients soit 89% ne bénéficiaient pas d'un traitement par bêta 2 mimétiques.

49 patients soit 39% bénéficiaient d'un traitement par diurétiques de l'anse.

76 patients soit 61% ne bénéficiaient pas d'un traitement par diurétiques de l'anse.

75 patients soit 60% bénéficiaient un traitement par statines.

50 patients soit 40% ne bénéficiaient pas d'un traitement par statines.

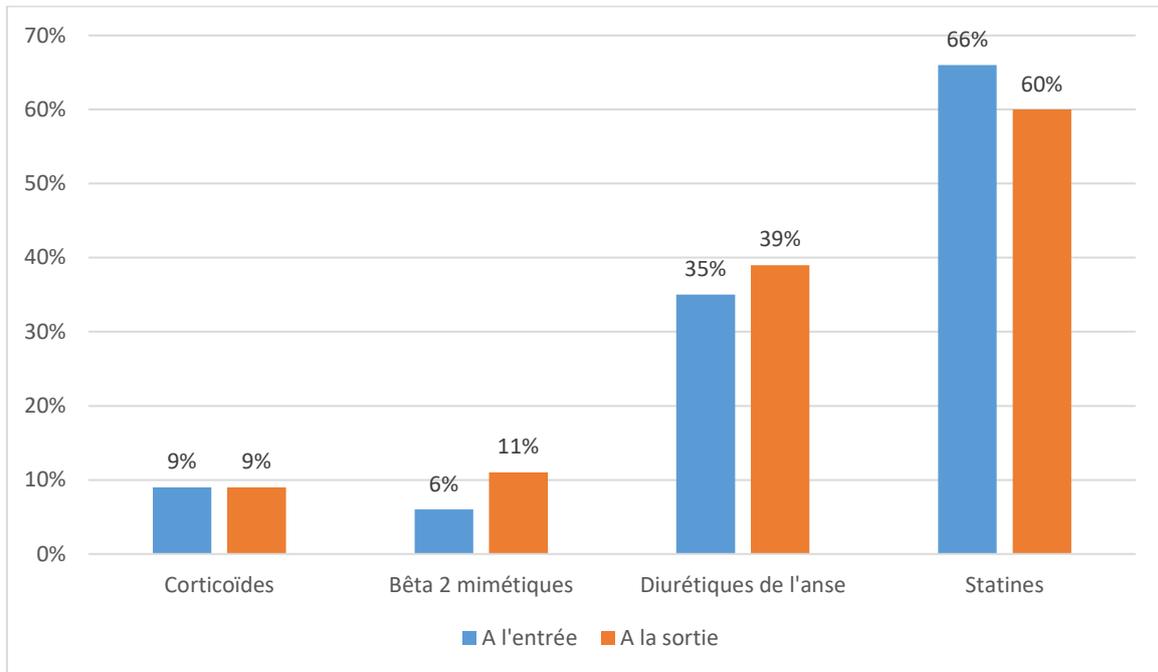


Figure 15 : Médicaments causant des hyperglycémies

#### viii. Médicaments causant des hypoglycémies

##### 1. A l'entrée

Sur les 125 patients :

41 patients soit 33% bénéficiaient d'un traitement par IEC.

80 patients soit 64% ne bénéficiaient pas d'un traitement par IEC.

##### 2. A la sortie

38 patients soit 30% bénéficiaient d'un traitement par IEC.

87 patients soit 70% ne bénéficiaient pas d'un traitement par IEC.

#### ix. Autres médicaments

##### A l'entrée :

Le nombre moyen de médicaments non anti-diabétiques est de  $7 \pm 3$ .

Le nombre minimum de ces médicaments est de 0, la médiane est de 7 et le nombre maximum est de 17.

##### A la sortie :

Le nombre moyen de médicaments non anti-diabétiques est de  $8 \pm 3$ .

Le nombre minimum de ces médicaments est de 0, la médiane est de 8 et le nombre maximum est de 17.

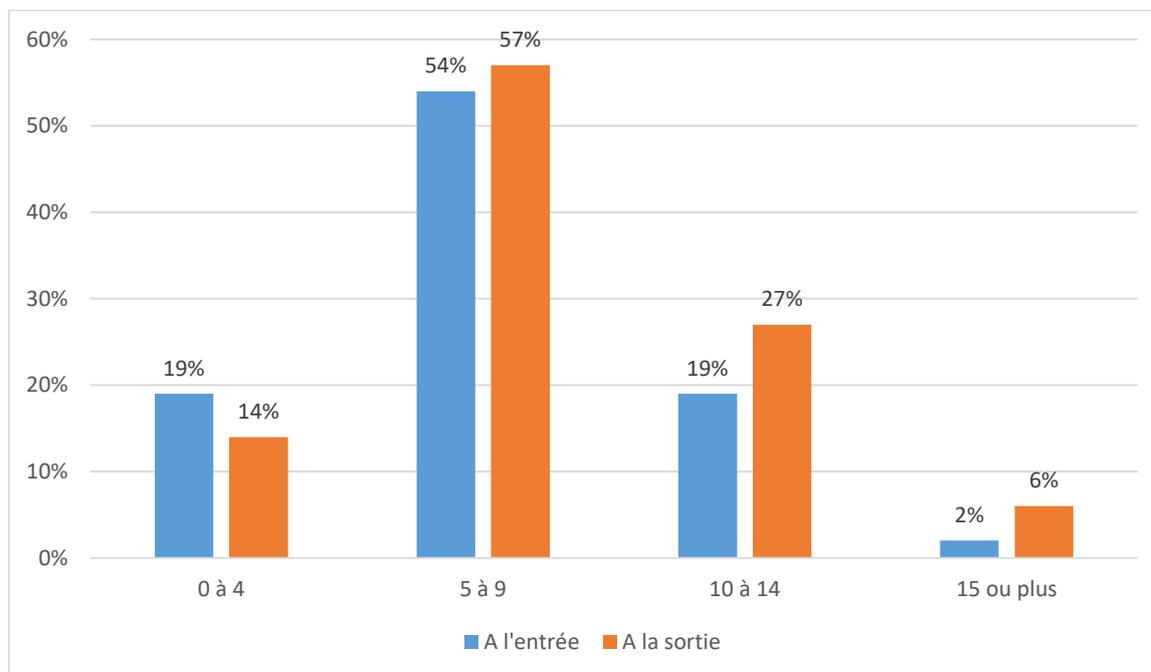


Figure 16 : Répartition des médicaments non-antidiabétiques

Que ce soit à l'entrée ou à la sortie d'hospitalisation, on constate que la majorité de la population étudiée est polymédiquée puisque plus de la moitié des patients a entre 5 et 9 médicaments (voir figure 16), que la moyenne de médicaments est de 7-8 et que la médiane est de 7-8 aussi. Et il ne s'agit que des médicaments n'ayant pas de rapport avec la pathologie diabétique. Il faut donc y ajouter les médicaments pour le traitement du diabète.

On constate même que le nombre de patients ayant 5 à 9 médicaments et 10 à 14 médicaments a augmenté lors de la sortie d'hospitalisation tandis que le nombre de patients ayant 0 à 4 médicaments lui a diminué (voir figure 16).

On en conclut que cette population souffre en général de plusieurs pathologies et que du fait du grand nombre de médicaments prescrits, le risque d'interactions médicamenteuses entre ces médicaments et le traitement antidiabétique n'est pas négligeable.

#### x. Modifications du traitement

Pendant leur séjour à l'hôpital, 110 patients sur les 125 inclus ont bénéficié d'une modification de leur traitement anti-diabétique (changement de médicaments et/ou de posologie) soit 88%.

Pour 47 patients soit 38%, il y a eu comme unique modification, un changement de posologie du traitement anti-diabétique.

Et 66% des patients ont bénéficié d'un changement du traitement non anti-diabétique.

Pour la grande majorité des patients, il y a donc eu modification du traitement anti-diabétique lors de l'hospitalisation et ce en changeant plus souvent les classes médicamenteuses qu'en n'adaptant la posologie du traitement déjà existant.

## xi. Complications du diabète

- Concernant la rétinopathie diabétique, 28 patients soit 22% étaient porteurs d'une rétinopathie diabétique quel que soit le stade.
- L'existence d'une neuropathie diabétique est connue pour 68 des 125 patients soit 54%.
- Concernant les complications podologiques, 30 patients soit 24% étaient porteurs d'une complication au pied (plaie plantaire, ulcération du pied, déformation du pied, ostéite du pied, antécédents d'amputation).
- 58 patients soit 46% présentaient des complications vasculaires (angor, infarctus du myocarde, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, insuffisance cardiaque, coronaropathie, AVC).
- L'existence d'une complication infectieuse (infection urinaire, infection cutanée, infection pulmonaire) est connue pour 31 des 125 patients soit 25%.
- 2 patients soit 2% ont présenté une acido-cétose
- 7 patients soit 6% ont présenté un coma hyperosmolaire
- Et sur les 80 patients traités par insuline à l'entrée, 9 d'entre eux soit 11% ont présenté une lipodystrophie au niveau des sites d'injection.
- 40 des 125 patients soit 32% sont porteurs d'une néphropathie diabétique.
  - Parmi ces 40 patients :

<b>Clairance de la créatinine (MDRD)</b>	
• Moyenne	49 mL/min/1.73m <sup>2</sup>
• Ecart type	28 mL/min/1.73m <sup>2</sup>
• Médiane	45 mL/min/1.73m <sup>2</sup>
• Minimum	8 mL/min/1.73m <sup>2</sup>
• Maximum	131 mL/min/1.73m <sup>2</sup>
• >60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	10 patients soit 25%
<b>Stade insuffisance rénale</b>	
○ 1	5 patients soit 13%
○ 2	6 patients soit 15%
○ 3A	8 patients soit 20%
○ 3B	14 patients soit 35%
○ 4	3 patients soit 8%
○ 5	4 patients soit 10%

- La survenue d'hypoglycémies a été retrouvée chez 36 des 125 patients soit 29%.

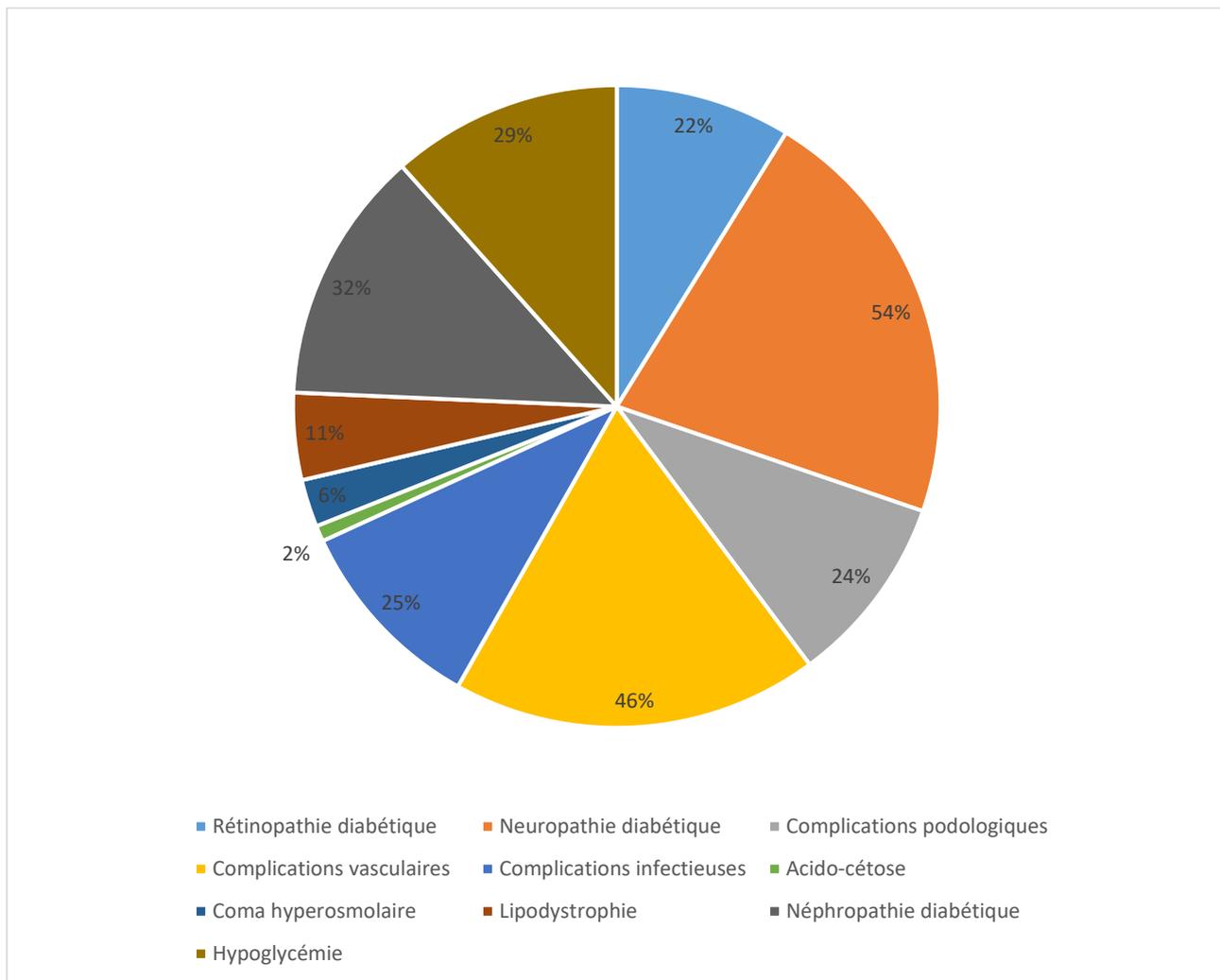


Figure 17 : Récapitulatif des complications du diabète dans la population étudiée

On observe, dans notre population (voir figure 17) donc que les complications chroniques qui prédominent, sont la neuropathie diabétique (54%), suivi des complications vasculaires (46%), puis la néphropathie diabétique (32%), les complications podologiques (24%) et pour finir la rétinopathie diabétique (22%).

Concernant les complications aiguës du diabète, l'hypoglycémie sort en tête avec 29% des patients, suivi de peu par les complications infectieuses (25%) puis par le coma hyperosmolaire (6%).

## xii. Dépression

16 patients de l'étude, soit 13% présentent une dépression associée à leur pathologie diabétique. L'évaluation de la composante dépressive a été définie par l'existence d'un traitement antidépresseur ou bien par la présence dans le courrier de la réalisation d'une consultation auprès d'un psychiatre concluant à ce diagnostic.

108 patients soit 86% ne présentent pas de dépression associée à leur pathologie diabétique et l'existence d'une dépression n'est pas connue pour 1 patient.

Sous ces conditions, on peut donc estimer que la grande majorité des patients de la population incluse ne présente pas des affects dépressifs.

### xiii. Démence

15 patients de l'étude, soit 12% présentent une démence associée à leur diabète. L'existence d'une démence n'est pas connue pour 1 patient et 109 patients soit 87% ne présentent pas de démence. Une démence qu'elle soit minime ou sévère est donc rapportée chez environ 1 sur 10 patients diabétiques de plus de 75 ans de notre étude.

### xiv. Hypertension artérielle

102 patients soit 82% présentent une HTA, 22 patients soit 18% ne présentent pas d'HTA et pour 1 patient la présence d'une HTA n'est pas connue.

La grande majorité des patients de notre étude est hypertendue. L'hypertension artérielle est une maladie fréquemment associée au diabète. Même si l'ensemble exact de ces facteurs faisant le lien entre l'HTA et le diabète n'est pas clairement établi, on sait que l'importance de l'hypertension dépend du stade de l'obésité et de l'âge du patient. Par ailleurs, il existe également une prédisposition génétique qui fait que les personnes diabétiques présentent de plus grands risques que d'autres de développer une HTA, ainsi que ses complications.

La physiopathologie diffère selon le type de diabète 1 ou 2. Dans le diabète de type 1, l'HTA est souvent la conséquence d'une néphropathie sous-jacente, dans le diabète de type 2, elle est plus souvent essentielle et s'inscrit dans un contexte plurimétabolique et d'insulinorésistance. Dans tous les cas, l'hypertension aggrave le pronostic du malade diabétique en augmentant le risque cardiovasculaire et accélérant la survenue des complications dégénératives.

Chez le diabétique de type 1, les IEC restent le traitement préconisé en 1<sup>ère</sup> intention, du fait de leurs propriétés néphroprotectrices et chez les diabétiques de type 2, outre les IEC, les médicaments de 1<sup>ère</sup> intention sont les diurétiques et les bêta-bloquants. Afin d'obtenir un contrôle tensionnel satisfaisant, des associations thérapeutiques sont souvent nécessaires.

A l'admission, parmi les patients hypertendus, 36 soit 35% étaient traités par IEC, 39 soit 38% étaient traités par diurétiques de l'anse, 41 soit 40% étaient traités par bêta-bloquants.

Concernant les associations d'antihypertenseurs, 14 soit 14% présentaient une association d'IEC et de diurétiques de l'anse, 17 soit 17% sont traités par IEC et bêta-bloquants, 19 soit 19% sont traités par bêta-bloquants et par diurétiques de l'anse 8 soit 8% sont traités par IEC, bêta-bloquants et diurétiques de l'anse.

La tension artérielle élevée est un facteur de risque important de mortalité et d'incapacité chez les personnes atteintes de diabète. La plupart (60 à 80%) des personnes atteintes de diabète de type 2 meurent de complications cardiovasculaires et jusqu'à 75% des complications cardiovasculaires spécifiques ont été attribuées à une tension artérielle élevée [137] [138]. L'HTA est aussi un principal facteur

contributif de l'insuffisance rénale et des maladies oculaires chez les diabétiques [139] [140].

Dans la population des hypertendus diabétiques de notre étude, concernant les complications on retrouvait cette répartition :

- 37 soit 36% présentaient une néphropathie diabétique
- 63 soit 62% présentaient une neuropathie diabétique
- 25 soit 25% présentaient une rétinopathie diabétique
- 52 soit 51% présentaient des complications vasculaires

#### xv. Dénutrition

La dénutrition a été évaluée à partir de la mesure de l'albuminémie. Une valeur inférieure à 35 g/l a été retenue pour statuer sur l'existence d'une dénutrition chez les patients inclus dans cette étude. Sur les 125 patients de l'étude, nous ne disposons pas de valeur d'albuminémie durant leur séjour pour 38 d'entre eux. Sur les 87 patients restants, 54 présentaient un taux d'albuminémie inférieur à 35 g/l, soit 43% des patients de notre étude.

On conclut donc qu'une grande partie de la population de notre étude est dénutrie.

#### xvi. Valeur de l'hémoglobine glyquée HbA1c

La moyenne d'hémoglobine glyquée de nos patients est de 8.3%  $\pm$  1.4%.

La médiane est de 8.3%, le minimum est de 4.7 % et le maximum est de 12.3%.

Individuellement un objectif d'HbA1c est fixé pour chaque patient en fonction de son profil (vigoureux, fragile, malade dépendant) et suivant les recommandations de la HAS de 2013. Cet objectif va servir à orienter les patients dans les groupes cibles ou hors cible.

L'HbA1c était renseignée pour 117 des 125 patients de l'étude. Et sur ces 117 patients, l'atteinte de l'objectif cible a été retrouvée chez 51 patients soit 44%.

#### xvii. Hypoglycémies

36 patients de l'étude soit 29% des patients inclus dans l'étude ont présenté avant leur hospitalisation au moins un épisode d'hypoglycémie, tout traitement confondu.

Sur 36 patients ayant présenté des hypoglycémies :

- L'âge moyen est de 81  $\pm$  4 ans.
- La médiane est de 82 ans.
- L'âge minimum est de 75 ans et l'âge maximum est de 90 ans.
- 20 patients sur les 36 sont des femmes soit 56%.
- L'HbA1c moyenne est de 7.9 % (vs 8.5% chez les autres avec  $p = 0.04$ )  $\pm$  1.3%
- L'HbA1c médian est de 8.0%, l'HbA1c minimum est de 4.7% et l'HbA1c maximum est de 9.9%.

<b>Clairance de la créatinine (MDRD)</b>	
• Moyenne	58 mL/min/1.73m <sup>2</sup>
• Ecart type	24 mL/min/1.73m <sup>2</sup>
• Médiane	55 mL/min/1.73m <sup>2</sup>
• Minimum	16 mL/min/1.73m <sup>2</sup>
• Maximum	123 mL/min/1.73m <sup>2</sup>
• >60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	17 patients soit 47%
<b>Stade insuffisance rénale</b>	
○ 1	4 patients soit 11%
○ 2	13 patients soit 36%
○ 3A	3 patients soit 8%
○ 3B	13 patients soit 36%
○ 4	2 patients soit 6%
○ 5	0 patient soit 0%

- 6 (17%) d'entre eux étaient sous sulfamides hypoglycémisants sans insuline dont 6 qui ont bénéficié d'un arrêt du sulfamide. 100% des patients sous sulfamides ayant présenté des hypoglycémies avant l'admission l'ont vu interrompre pendant l'hospitalisation.  
3 d'entre eux se sont vus prescrire un autre ADO, 2 ont bénéficié de l'instauration d'une insulinothérapie et un seul a bénéficié d'un traitement mixte associant insuline et un autre ADO.
- 2 sur 36 étaient sous une association d'une insulinothérapie ainsi que d'un sulfamide (6%). Un seul d'entre eux a bénéficié d'un arrêt du sulfamide. Et aucune modification du schéma insulinique n'a été constatée chez ces patients.
- 12 patients sur 36 (33%) étaient sous ADO mais sans sulfamide.
- 16 d'entre eux avaient un schéma insulinique sans ADO (44%).
- 1 seul d'entre eux (3%) était sous metformine seule
- 1 seul d'entre eux (3%) était sous glinide seul

On constate que la clairance moyenne de la créatinine de ce groupe est inférieure à 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> et que la moitié des patients ayant présenté une hypoglycémie appartiennent aux stades 3 à 5 de l'insuffisance rénale. Quasiment 50% des patients de ce groupe possède une clairance de la créatinine inférieure à 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

Plus de la moitié des patients (n=20) était traitée par ADO dont 8 l'étaient par sulfamides.

L'autre moitié de ces patients était traitée par schéma insulinique.

Il apparaît donc que ces hypoglycémies avaient pour cause, soit un schéma insulinique inadapté, soit une interaction entre la fonction rénale et les ADO.

Sur les 36 patients ayant présenté des hypoglycémies :

- 16 d'entre eux (44%) étaient sous IEC à l'entrée :
  - 13 parmi ces 16 (81%) étaient sous insuline
  - 2 parmi ces 16 (13%) étaient sous sulfamide
  - 0 parmi eux étaient sous un traitement mixte associant une insulinothérapie à des sulfamides.

- 16 d'entre eux (44%) étaient sous bêta-bloquant à l'entrée :
  - L'HbA1c moyenne de ce groupe était de 8.1% ± 1.1%
  - L'HbA1c médiane était de 8.4%
  - L'HbA1c minimale de 6.2% et l'HbA1c maximale de 9.9%.

On observe que presque la moitié des patients ayant présenté 1 ou plusieurs épisodes d'hypoglycémie étaient sous bêta-bloquants, or il est connu que les bêta-bloquants peuvent masquer certains symptômes des hypoglycémies.

Concernant les IEC, pratiquement 50% de ceux qui ont présenté une hypoglycémie étaient traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion. Et une très grande majorité, de ceux à qui on avait prescrit un IEC, était traitée par insuline. Il faut savoir que les IEC améliorent la tolérance au glucose et exposent donc au risque d'hypoglycémie. Risque accru lorsque le patient est traité en même temps par insuline ou par un traitement insulinosécréteur.

Tableau XIV : Description des patients avec hypoglycémie, selon la présence de sulfamides dans leur traitement à l'entrée

Caractéristiques	Patients traités par sulfamide (N=8)	Patients avec ADO sans sulfamide (N=12)
<b>HbA1c</b>		
Moyenne	7.9%	7.7%
Ecart type	1.3%	1.4%
Médiane	8.0%	8.0%
Minimum	5.4%	4.7%
Maximum	9.2%	9.9%
<b>Clairance créatinine (MDRD)</b>		
Moyenne	65	56
Ecart type	12	26
Médiane	72	52
Minimum	44	16
Maximum	74	96
>60	5 (63%)	6 (50%)
<b>Stade insuffisance rénale</b>		
1	0 (0%)	2 (17%)
2	5 (63%)	4 (33%)
3A	0 (0%)	0 (0%)
3B	2 (25%)	5 (42%)
4	0 (0%)	1 (8%)
5	0 (0%)	0 (0%)

#### b. Evaluation de la fragilité de la population étudiée

L'évaluation gériatrique de nos 125 patients a été effectuée à partir des données dont nous disposons dans les dossiers médicaux afin de recueillir des critères de fragilité reconnus dans de nombreuses échelles.

L'évaluation de la fragilité des patients inclus dans cette étude a été évaluée selon la grille SEGA-A, qui utilise comme critère de fragilité pour grouper ces patients, l'âge,

l'existence d'une dénutrition, d'un isolement social, d'une perte d'autonomie majeure évaluée par les IADL et les ADL.

Les patients ont ainsi été groupés en 3 catégories (voir figure 18) :

- Les patients « malades » regroupant :
  - Les patients étiquetés « soins palliatifs » : ce sont les patients les plus fragiles, en fin de vie. Dans les dossiers médicaux de ces patients ont été stipulés une notion de pronostic péjoratif à court terme et un suivi par l'équipe mobile de soins palliatifs du CHR.
  - Les patients « précaires » : ces patients ont été définis à partir de l'existence concomitante d'une dénutrition, d'un isolement social prononcé (en se référant au mode de vie) et d'une autonomie limitée. Polypathologiques, ce sont d'importants consommateurs de soins.
- Les patients catalogués « fragiles » : Patients dont l'état est jugé intermédiaire et à risque de dépendance ou d'aggravation de dépendance et pouvant basculer dans la catégorie des patients « malades ». Cet état instable est jugé réversible.
- Les patients étiquetés « vigoureux » : Autonomes dans la majorité des activités de la vie quotidienne, entourés socialement et n'ayant pas de pathologie évolutive péjorative à court ou moyen terme.

Tableau XV : Fragilité et autonomie de la population étudiée

Caractéristiques	Vigoureux (N=35)	Fragiles (N=60)	Malades dépendants (N=30)	P*
<b>Age (ans)</b>	78 ± 3	81 ± 4	82 ± 5	<0.001
<b>Sexe (F)</b>	21 (60%)	21 (35%)	23 (77%)	<0.001
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	28 ± 3	30 ± 7	30 ± 5	0.18
<b>Dénutrition</b>				0.06
<b>Oui</b>	9 (26%)	24 (40%)	21 (70%)	
<b>Non</b>	7 (20%)	21 (35%)	5 (17%)	
<b>NR</b>	19 (54%)	15 (25%)	4 (13%)	
<b>Mode de vie</b>				0.002
<b>Domicile avec conjoint</b>	18 (51%)	30 (50%)	10 (33%)	
<b>Seul à domicile</b>	6 (17%)	10 (17%)	7 (23%)	
<b>Chez membre famille</b>	4 (11%)	4 (7%)	2 (7%)	
<b>EHPAD</b>	0 (0%)	2 (3%)	9 (30%)	
<b>NR</b>	7 (20%)	14 (23%)	2 (7%)	
<b>Autonomie</b>				<0.001
<b>Oui</b>	25 (71%)	34 (57%)	5 (17%)	
<b>Partiellement</b>	1 (3%)	10 (17%)	11 (37%)	
<b>Non</b>	0 (0%)	0 (0%)	12 (40%)	
<b>NR</b>	9 (26%)	16 (27%)	2 (7%)	
<b>HbA1c</b>	8,5% ± 1,7%	8,3% ± 1,3%	8,2% ± 1,5%	0,78
<b>Clairance de la créatinine (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)</b>	79 ± 20	61 ± 25	51 ± 28	<0.001

\*ANOVA pour les variables quantitatives, test exact de Fischer pour les variables qualitatives

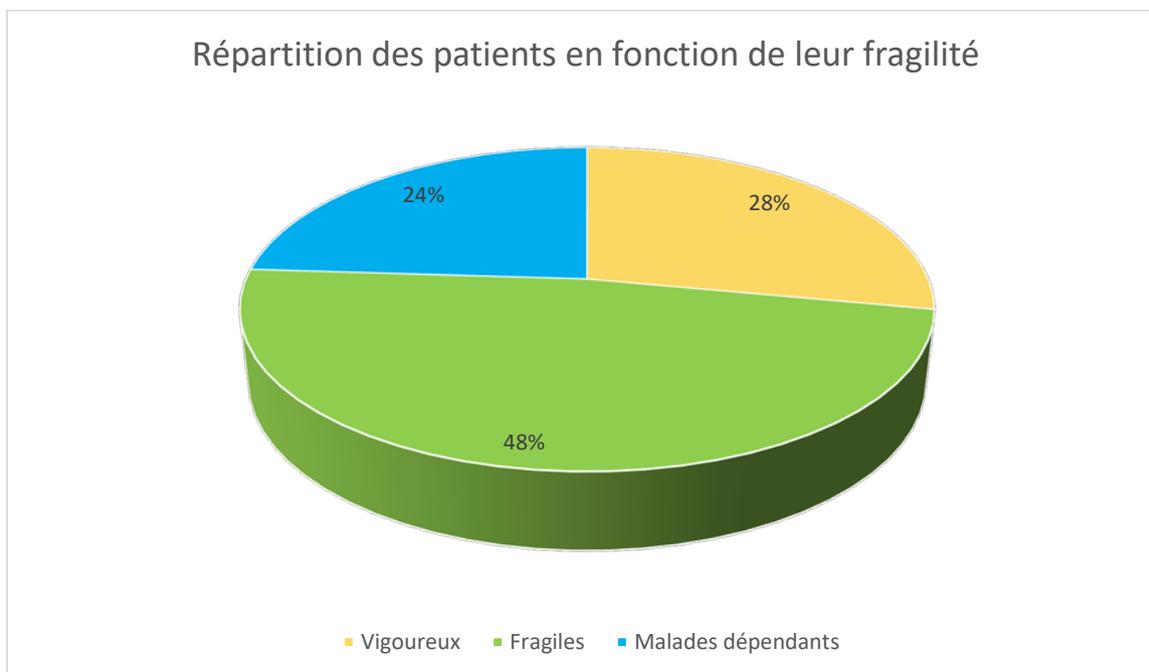


Figure 18 : Graphique récapitulatif de la répartition de nos patients en fonction de leur fragilité

Le groupe de patients « malades » comporte 30 patients soit 24% des patients de l'étude (voir Tableau XV). :

- 23 sont des femmes soit 77 %.
- L'âge moyen est  $82 \pm 5$  ans.
- L'IMC moyen est de  $30 \pm 5$  kg/m<sup>2</sup>.
- 21 patients sont dénutris (70 %).
- 10 patients vivent à domicile avec leur conjoint (33%).
- 7 patients vivent seuls à domicile (23%).
- 2 patients vivent chez un membre de leur famille (7%).
- 9 patients vivent en EHPAD (30%).
- 5 patients sont autonomes dans la vie quotidienne (17%).
- 11 patients sont autonomes partiellement (37%).
- 12 patients ne sont pas autonomes (40%).
- L'HbA1c moyenne est de  $8.2 \pm 1.5$  %.
- L'HAS recommande pour ce type de patient une HbA1c cible inférieure à 9%.
- La clairance moyenne de la créatinine est de  $51 \pm 28$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.
- 7 patients (23%) ont présenté un ou plusieurs épisodes d'hypoglycémies avant leur séjour.
- Concernant les traitements de ces patients :
  - 2 patients (7%) sont sous Metformine.
  - 23 patients (77%) bénéficient d'une insulinothérapie dont 19 sous insuline seule et 4 patients (13%) sont sous traitement mixte associant ADO et insuline.
  - 3 patients (10%) sont uniquement sous règles hygiéno-diététiques.
  - 3 patients (10%) sont sous ADO seuls.
  - 1 seul (3%) est sous sulfamide.
  - 3 d'entre eux (10%) sont sous glinides.
  - 2 patients (7%) sont sous gliptines.
  - 26 patients (87%) ont eu durant l'hospitalisation une modification de leur traitement antidiabétique.

- 10 patients (33%) ont reçu une simple adaptation posologique de leur traitement d'entrée.
- 16 patients sur les 19 (84%) sous insulinothérapie ont eu durant leur hospitalisation une modification de leur traitement insulinique. Pour 3 patients d'entre eux (19%), une ou plusieurs hypoglycémies étaient à l'origine de ces modifications.

Le groupe de patients fragiles comporte 60 patients soit 48% des patients de l'étude (voir Tableau XV) :

- 21 sont des femmes soit 35 %.
- L'âge moyen est  $81 \pm 4$  ans.
- L'IMC moyen est de  $30 \pm 7$  kg/m<sup>2</sup>.
- 24 patients sont dénutris (40 %).
- 30 patients vivent à domicile avec leur conjoint (50%).
- 10 patients vivent seuls à domicile (17%).
- 4 patients vivent chez un membre de leur famille (7%).
- 2 patients vivent en EHPAD (3%).
- 34 patients sont autonomes dans la vie quotidienne (57%).
- 10 patients sont autonomes partiellement (17%).
- Aucun patient n'est pas autonome.
- L'HbA1c moyenne est de  $8.3 \pm 1.3$  %.
- L'HAS recommande pour ce type de patient une HbA1c cible inférieure à 8%.
- La clairance moyenne de la créatinine est de  $61 \pm 25$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.
- 21 des patients (35%) ont présenté un ou plusieurs épisodes d'hypoglycémies avant leur séjour.
- Concernant les traitements de ces patients :
  - 26 patients (43%) sont sous Metformine dont 1 seul uniquement sous Metformine.
  - 40 patients (67%) bénéficient d'une insulinothérapie dont 24 sous insuline seule et 16 patients (13%) sont sous traitement mixte associant ADO et insuline.
  - 1 seul patient (2%) est uniquement sous règles hygiéno-diététiques.
  - 20 patients (33%) sont sous ADO seuls.
  - 15 d'entre eux (25%) sont sous sulfamides dont 2 sous sulfamides uniquement.
  - 13 d'entre eux (22%) sont sous glinides.
  - 10 patients (17%) sont sous gliptines dont 1 sous gliptines seul.
  - 55 patients (92%) ont eu durant l'hospitalisation une modification de leur traitement antidiabétique.
  - 26 patients (43%) ont reçu une simple adaptation posologique de leur traitement d'entrée.
  - 21 patients sur les 24 (88%) sous insulinothérapie ont eu durant leur hospitalisation une modification de leur traitement insulinique. Pour 10 patients d'entre eux (48%), une ou plusieurs hypoglycémies étaient à l'origine de ces modifications.

Le groupe de patients vigoureux comporte 35 patients soit 28% des patients de l'étude (voir Tableau XV) :

- 21 sont des femmes soit 60 %.
- L'âge moyen est  $78 \pm 3$  ans.
- L'IMC moyen est de  $28 \pm 3$  kg/m<sup>2</sup>.
- 9 patients sont dénutris (26 %).
- 18 patients vivent à domicile avec leur conjoint (51%).
- 6 patients vivent seuls à domicile (17%).
- 4 patients vivent chez un membre de leur famille (11%).
- Aucun patient ne vit en EHPAD.
- 25 patients sont autonomes dans la vie quotidienne (71%).
- 1 patient est autonome partiellement (3%).
- Aucun patient n'est pas autonome.
- L'HbA1c moyenne est de  $8.5 \pm 1.7$  %.
- L'HAS recommande pour ce type de patient une HbA1c cible inférieure à 7%.
- La clairance moyenne de la créatinine est de  $79 \pm 20$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.
- 8 patients (23%) ont présenté un ou plusieurs épisodes d'hypoglycémies avant leur séjour.
- Concernant les traitements de ces patients :
  - 20 patients (57%) sont sous Metformine dont 3 uniquement sous Metformine.
  - 17 patients (49%) bénéficient d'une insulinothérapie dont 8 sous insuline seule et 9 patients (26%) sont sous traitement mixte associant ADO et insuline.
  - Aucun patient n'est uniquement sous mesures hygiéno-diététiques.
  - 17 patients (49%) sont sous ADO seuls
  - 12 d'entre eux (34%) sont sous sulfamides dont 1 seul sous sulfamides uniquement.
  - 5 d'entre eux (14%) sont sous glinides.
  - 7 patients (20%) sont sous gliptines dont 1 sous gliptines seul.
  - 29 patients (83%) ont eu durant l'hospitalisation une modification de leur traitement antidiabétique.
  - 11 patients (31%) ont reçu une simple adaptation posologique de leur traitement d'entrée.
  - 14 patients sur les 17 (82%) sous insulinothérapie ont eu durant leur hospitalisation une modification de leur traitement insulinique. Pour 5 patients d'entre eux (36%), une ou plusieurs hypoglycémies étaient à l'origine de ces modifications.

Parmi les 3 groupes, on remarque que le groupe des patients « malades » est le groupe :

- dont la moyenne d'âge est la plus élevée.
- dont le pourcentage de patients dénutris est le plus élevé.
- dont le pourcentage de patients non-autonomes est le plus élevé.
- dont le pourcentage de patients vivant en EHPAD est le plus élevé.
- dont le pourcentage de patients sous mesures hygiéno-diététiques est le plus élevé.
- dont la clairance moyenne de la créatinine est la plus basse.
- dont le pourcentage de patients sous insulinothérapie est le plus élevé.

- dont le pourcentage de patients sous metformine ou sous ADO seul est le plus faible.
- dont le pourcentage de patients sous sulfamides est le plus faible.

Parmi les 3 groupes, on remarque que le groupe des patients « fragiles » est le groupe :

- dont le pourcentage de patients ayant eu une modification de leur traitement antidiabétique est le plus élevé.
- dont le pourcentage de patients ayant eu une simple adaptation posologique de leur traitement antidiabétique est le plus élevé.
- dont le pourcentage de patients sous insulinothérapie ayant eu une modification de leur traitement sous insuline est le plus élevé et dont le pourcentage d'hypoglycémie ayant causé la modification de l'insulinothérapie est le plus élevé.

Parmi les 3 groupes, on remarque que le groupe des patients « vigoureux » est le groupe :

- dont la moyenne d'âge est la plus basse.
- dont l'IMC moyen est le plus bas.
- dont le pourcentage de patients dénutris est le plus bas.
- dont le pourcentage de patients autonomes est le plus élevé.
- dont le pourcentage de patients vivant à domicile avec leur conjoint est le plus élevé.
- dont le pourcentage de patients sous mesures hygiéno-diététiques est le plus bas.
- dont la clairance moyenne de la créatinine est la plus haute.
- dont le pourcentage de patients sous insulinothérapie est le plus bas.
- dont le pourcentage de patients sous metformine ou sous ADO seul est le plus élevé.
- dont le pourcentage de patients sous sulfamides est le plus élevé.
- dont le pourcentage de patients ayant eu une modification de leur traitement antidiabétique est le plus bas.
- dont le pourcentage de patients ayant eu une simple adaptation posologique de leur traitement antidiabétique est le plus bas.

Concernant les patients dans la cible des objectifs fixés :

- 53 % (n=66) de la population étudiée ne rentre pas dans la cible des objectifs ciblés, 41% (n=51) rentrent dans les objectifs ciblés et pour 8 d'entre eux l'atteinte de l'objectif n'est pas renseignée.
- 27 % des patients malades (n=8) ne sont pas dans la cible.
- 55% des patients fragiles (n=33) sont hors cible.
- Enfin, 71% (n=25) des patients évalués en bon état général et qui ont comme cible un objectif d'HbA1c  $\leq 7\%$  sont hors cible.

Les patients hors cible se répartissent ainsi :

- 12% (n=8) chez les patients malades.

- 50% (n=33) chez les patients fragiles.
- 38% (n=25) chez les patients vigoureux.

Les patients considérés dans la cible se répartissent ainsi :

- 37% (n=19) chez les patients malades.
- 49% (n=25) chez les patients fragiles.
- 14% (n=7) chez les patients vigoureux.

On remarque donc qu'au moment de leur admission à l'hôpital, près de la moitié des patients de notre population étudiée ne sont pas dans la cible des objectifs d'hémoglobine glyquée. On note qu'un patient fragile sur 2 est en dehors des objectifs fixés par l'HAS et que parmi les patients les plus vaillants de notre étude, ils sont plus nombreux à être hors cible que dans la cible.

Bien que l'HAS préconise une hémoglobine glyquée aux alentours de 6.5-7% chez les patients vigoureux et autonomes, les patients classés « vigoureux » de notre étude ont une hémoglobine glyquée moyenne de 8.5 % (voir figure 19).

Pour les patients fragiles, l'HAS cible une hémoglobine glyquée inférieure ou égale à 8%, nos patients regroupés dans les fragiles ont une HbA1c moyenne de 8.3 % (voir figure 19).

Enfin nous disposons d'un groupe de patients dits « malades dépendants » ayant une HbA1c moyenne de 8.2% (voir figure 19) et pour qui l'HAS préconise une HbA1c inférieure ou égale à 9%.

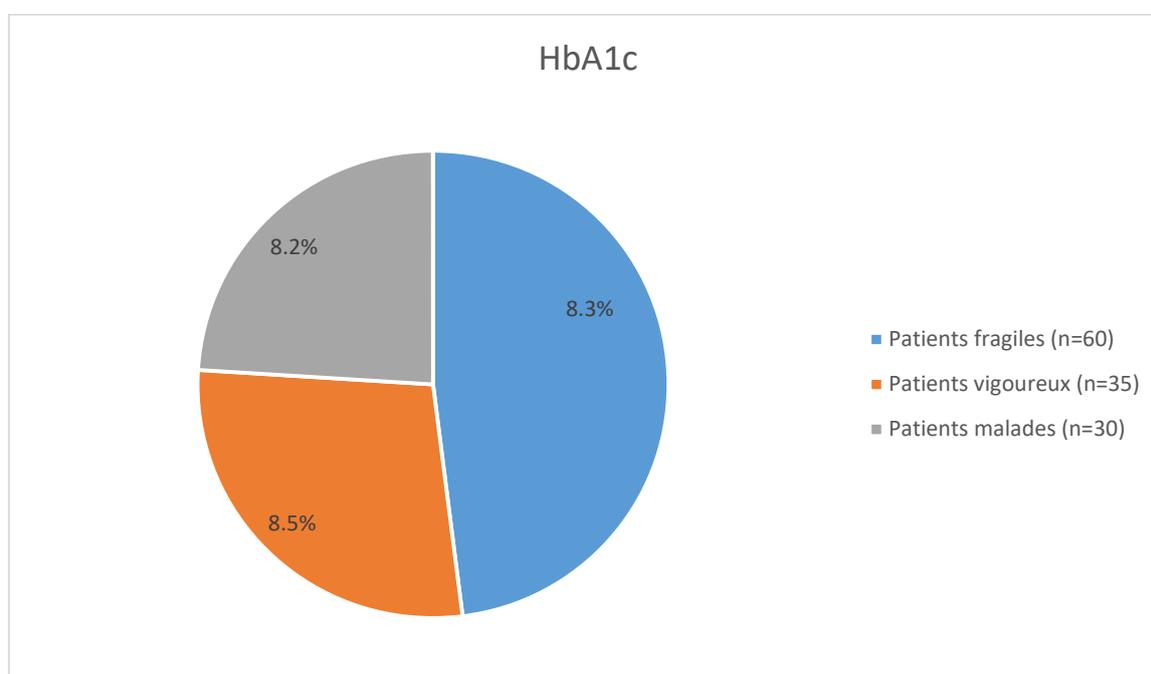


Figure 19 : Récapitulatif des hémoglobines glyquées moyennes d'admission des patients de l'étude en fonction de leur évaluation gériatrique

En conclusion, dans notre étude, la cible est obtenue uniquement pour le groupe de patients en fin de vie, alors qu'il s'agit du groupe disposant des objectifs les plus larges.

Concernant, le groupe des patients « vigoureux », nous sommes très loin des objectifs fixés par l'HAS.

Le groupe de patients « vigoureux », qui présentait 23% d'hypoglycémies et une HbA1C moyenne de 8.5%, a présenté des modifications de traitement pour 83% du groupe.

Ceux étiquetés « fragiles », qui présentaient 35% d'hypoglycémies et une HbA1C moyenne de 8.3%, a présenté des modifications de traitement pour 92% du groupe.

Le groupe de patients « malades », qui présentait 23% d'hypoglycémies et une HbA1C moyenne de 8.2%, a présenté des modifications de traitement pour 87% du groupe.

Donc le groupe des patients « fragiles », étant celui présentant le plus d'hypoglycémies, est le groupe ayant bénéficié du plus de modifications du traitement. Alors que le groupe des patients « vigoureux », étant celui présentant l'HbA1c moyenne la plus haute, est le groupe ayant bénéficié du moins de modifications du traitement.

Pour les personnes âgées dites « malades », incluant les patients en fin de vie, la priorité est d'éviter les complications aiguës dues au diabète dont les hypoglycémies selon les recommandations de l'HAS. Or 23% de ces patients ont au moins présenté un épisode d'hypoglycémie avant leur hospitalisation.

### c. Comparaison des patients avec ou sans Metformine

48 patients de l'étude bénéficient d'un traitement par Metformine soit 38% des patients de notre étude, 77 patients bénéficient d'un autre traitement par ADO, insulinique ou non mais sans biguanide soit 62%.

Dans la population sous Metformine, l'âge moyen des patients est de  $79 \pm 3$  ans, 46% sont des femmes (22 patientes) et l'IMC moyen des patients est de  $28 \pm 5$  kg/m<sup>2</sup> (voir Tableau XVI).

Dans la population sans Metformine, l'âge moyen est de  $81 \pm 4$  ans, 56 % sont des femmes (43 patientes) et l'IMC moyen est de  $30 \pm 6$  kg/m<sup>2</sup> (voir Tableau XVI).

L'HbA1C des patients sous Metformine est de  $8.6 \pm 1.6\%$ , celle des patients sans Metformine est de  $8.2 \pm 1.3 \%$ . En réalisant une comparaison bilatérale de variables quantitatives sur échantillons non appariés, on ne peut pas rejeter l'hypothèse nulle. Cela signifie que la différence n'est pas significative entre ces 2 groupes ( $p=0.14$  au seuil de 5%).

Concernant la fonction rénale, le débit de filtration glomérulaire moyen selon la formule du MDRD était de  $76 \pm 27$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> dans le groupe recevant un traitement par Metformine versus un DFG de  $57 \pm 24$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> dans le groupe de patients ne recevant pas de Metformine (voir Tableau XVI). La différence est significative sur l'utilisation de la Metformine en cas d'insuffisance rénale ( $p<0.001$  au seuil de 5 %). Ceci s'explique par le fait qu'en cas d'insuffisance rénale, le risque de développer une acidose lactique est accru pour les patients traités par Metformine, du fait de l'accumulation de Metformine dans l'organisme.

Dans cette étude, le DFG moyen des patients sous Metformine est supérieur à 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (Stade 2 IRC).

Tableau XVI : Comparaison des patients avec ou sans Metformine

Caractéristiques	Avec Metformine (n=48)	Sans Metformine (n=77)
Âge (ans)	79±3	81±4
Sexe (F)	22 (46%)	43 (56%)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28±5	30 ±6
HbA1c (%)	8.6 ± 1.6	8.2 ± 1.3
Clairance moyenne de la créatinine (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	76 ± 27	57 ± 24

Dans le groupe de patients avec Metformine (n=48), 9 patients soit 19% sont sous diurétique de l'anse vs 35 patients soit 45 % dans le groupe de patients sans Metformine (n=77) (voir Tableau XVII). La différence est significative sur l'utilisation de la Metformine en cas de traitement par diurétiques de l'anse (p=0.004).

On constate donc que les diurétiques de l'anse sont moins prescrits chez les sujets sous Metformine que chez les patients non-traités par Metformine.

Ceci peut s'expliquer par le fait que les diurétiques de l'anse peuvent entraîner une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle et donc déclencher une acidose lactique chez les patients traités par Metformine.

La clairance moyenne de la créatinine est de 51 ± 32 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> chez les patients avec Metformine et sous diurétiques de l'anse contre 50 ± 22 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> chez les patients sous diurétiques de l'anse mais non traités par Metformine (voir Tableau XVII). La différence n'est pas significative entre ces 2 groupes (p=0.96). On constate donc que les patients de l'étude traités par diurétiques de l'anse sont en en IRC modérée.

Dans le groupe de patients avec Metformine (n=48), 39 patients soit 81 % n'ont pas de traitement par diurétique de l'anse prescrit contre 42 patients soit 55% dans le groupe de patients sans Metformine (n=77) (voir Tableau XVII).

La différence est significative entre ces 2 groupes (p=0.004). On constate donc que la part des patients sans diurétique de l'anse est plus importante dans le groupe des patients sous Metformine que sous celui sans Metformine. Ceci s'explique toujours par l'interaction médicamenteuse possible entre les diurétiques de l'anse et la Metformine pouvant entraîner une acidose lactique à cause d'une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle.

La clairance moyenne de la créatinine est de 82 ± 22 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> chez les patients avec Metformine mais sans diurétiques de l'anse contre 62 ± 25 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> chez les patients non traités par Metformine et non traités par diurétiques de l'anse (voir Tableau XVII). La clairance moyenne de la créatinine, dans le groupe sans diurétique de l'anse est donc plus élevée chez ceux avec Metformine que chez ceux sans Metformine. La différence est significative entre ces 2 groupes (p <0.001).

On constate aussi que les clairances moyennes de la créatinine sont plus basses dans les groupes avec diurétiques de l'anse que dans les groupes sans diurétiques de l'anse.

Ceci peut s'expliquer par le fait que les diurétiques de l'anse peuvent être responsables d'une insuffisance rénale fonctionnelle.

Tableau XVII : Comparaison des patients avec ou sans Metformine en fonction de la présence ou non de diurétique de l'anse

Caractéristiques	Avec (n=48)	Metformine Sans (n=77)	Metformine
<b>Diurétiques de l'anse</b>	9 (19%)		35 (45%)
o <b>Clairance moyenne de la créatinine</b>	51 ± 32 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>		50 ± 22 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>
<b>Sans diurétique de l'anse</b>	39 (81%)		42 (55%)
o <b>Clairance moyenne de la créatinine</b>	82 ± 22 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>		62 ± 25 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>

#### d. Comparaison des patients avec ou sans sulfamides hypoglycémisants

28 patients de l'étude bénéficient d'un traitement par sulfamides soit 22% des patients de notre étude, 95 patients bénéficient d'un autre traitement par ADO, insulinique ou non mais sans sulfamides soit 76% (voir Tableau XVIII).

Dans la population sous sulfamides, l'âge moyen des patients est de 79 ± 4 ans, 57% sont des femmes (16 patientes) et l'IMC moyen des patients est de 28 ± 6 kg/m<sup>2</sup> (voir Tableau XVIII).

Dans la population sans sulfamides, l'âge moyen est de 81 ± 4 ans, 49 % sont des femmes (47 patientes) et l'IMC moyen est de 30 ± 6 kg/m<sup>2</sup> (voir Tableau XVIII).

L'HbA1C des patients sous sulfamides est de 8.5 ± 1.7%, celle des patients sans sulfamides est de 8.3 ± 1.4 % (voir Tableau XVIII). En réalisant une comparaison bilatérale de variables quantitatives sur échantillons non appariés, on ne peut pas rejeter l'hypothèse nulle. Cela signifie que la différence n'est pas significative entre ces 2 groupes (p=0.60 au seuil de 5%).

Concernant la fonction rénale, le débit de filtration glomérulaire moyen selon la formule du MDRD était de 67 ± 24 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> dans le groupe recevant un traitement par sulfamides versus un DFG de 64 ± 28 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> dans le groupe de patients ne recevant pas de sulfamides (voir Tableau XVIII). La différence n'est pas significative sur l'utilisation des sulfamides en cas d'insuffisance rénale (p=0.61 au seuil de 5 %). En même temps, cela s'explique par le fait que la plupart des sulfamides sont plutôt métabolisés par voie hépatique et que l'insuffisance rénale n'affecte pas l'élimination des sulfamides aussi longtemps que la clairance de la créatinine reste supérieure à 30 mL/min.

Dans cette étude, le DFG moyen des patients sous sulfamides est supérieur à 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (Stade 2 IRC).

Tableau XVIII : Comparaison des patients avec ou sans sulfamides

Caractéristiques	Avec sulfamides (n=28)	Sans sulfamides (n=95)
Âge (ans)	79±4	81±4
Sexe (F)	16 (57%)	47 (49%)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28±6	30 ±6
HbA1c (%)	8.5 ± 1.7	8.3 ± 1.4
Clairance moyenne de la créatinine (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	67 ± 24	64 ± 28

Dans le groupe de patients avec sulfamides (n=28), 12 patients soit 43% sont sous IEC vs 29 patients soit 31 % dans le groupe de patients sans sulfamides (n=95) (voir Tableau XIX). La différence n'est pas significative sur l'utilisation des sulfamides en cas de traitement par IEC (Test de Fisher p=0.26).

Pourtant l'utilisation des IEC peut entraîner une majoration de l'effet hypoglycémiant chez le diabétique traité par sulfamides, les IEC entraînant une amélioration de la tolérance au glucose, ce qui aurait pour conséquence une réduction des besoins en sulfamides hypoglycémiants.

La clairance moyenne de la créatinine est de 66 ± 31 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> chez les patients avec sulfamides et sous IEC contre 60 ± 26 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> chez les patients sous IEC mais non traités par sulfamides (voir Tableau XIX). La différence n'est pas significative entre ces 2 groupes (p=0.52). On constate que les patients de l'étude traités par IEC ont une clairance de la créatinine supérieure à 60 mL/min.

Dans le groupe de patients avec sulfamides (n=28), 16 patients soit 57 % n'ont pas de traitement par IEC prescrit contre 64 patients soit 67% dans le groupe de patients sans sulfamides (n=95) (voir Tableau XIX).

La différence est significative entre ces 2 groupes (Test de Fisher p=0.26).

La clairance moyenne de la créatinine est de 67 ± 18 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> chez les patients avec sulfamides mais sans IEC contre 65 ± 29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> chez les patients non traités par sulfamides et non traités par IEC (voir Tableau XIX). La différence n'est pas significative entre ces 2 groupes (p =0.79).

On constate aussi que les clairances moyennes de la créatinine sont à peu près équivalentes entre les groupes avec IEC et les groupes sans IEC.

Tableau XIX : Comparaison des patients avec ou sans sulfamides en fonction de la présence ou non d'IEC

Caractéristiques	Avec sulfamides (n=28)	Sans sulfamides (n=95)
<b>IEC</b>	12 (43%)	29 (31%)
○ Clairance moyenne de la créatinine	66 ± 31 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	60 ± 26 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>
<b>Sans IEC</b>	16 (57%)	64 (67%)
○ Clairance moyenne de la créatinine	67 ± 18 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	65 ± 29 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>

### e. Comorbidités

Les patients de notre étude présentaient en moyenne  $4.3 \pm 2.2$  comorbidités. La médiane était de 4 comorbidités, le minimum de 1 et le maximum de 11.

On constate donc que la population présente beaucoup de comorbidités.

Concernant le score de Charlson, la moyenne est de  $9.7 \pm 2.6$ . La médiane de ce score est de 10, le minimum est de 4 et le maximum est de 17.

On constate donc que notre population étudiée souffre de comorbidités multiples, que la mortalité à 1 an est très élevée (85% pour un score de Charlson  $\geq 5$ ) et le pourcentage de décès liés aux comorbidités est important (59% pour un score de Charlson  $\geq 5$ ). Bien sûr, il faut tenir compte que notre population est très âgée avec une moyenne de 80 ans et un âge de 75 ans pour le patient le plus jeune. Mais même en tenant compte de cela et donc en retranchant la pondération de 4 points sur le score de Charlson correspondant à la catégorie d'âge 80-89 ans, on arrive quand même à un score de Charlson supérieur à 5, ce qui sous-entend que malgré le grand âge, l'état général de cette population étudiée est tout de même en mauvaise santé.

### f. Interactions

#### i. Interaction fonction rénale

##### 1. Avec la metformine

A l'entrée 46 patients étaient concernés par une interaction possible entre la fonction rénale et la metformine. Le seuil de 60 ml/min a été retenu pour la clairance de la créatinine à partir de laquelle une précaution d'emploi est notée et pour une contre-indication ce seuil est de 30 mL/min.

Ainsi sur ces 46 patients, 2 patients soit 4% présentaient une CI et 13 soit 28% présentaient une PE.

Pour 67% d'entre eux soit 31 patients, il n'y avait pas d'interaction observée (voir figure 20).

A la sortie 32 patients étaient concernés par une interaction possible entre la fonction rénale et la metformine.

Ainsi sur ces 32 patients, aucun ne présentait de CI et 6 soit 19% présentaient une PE.

Pour 81% d'entre eux soit 26 patients, il n'y avait pas d'interaction observée (voir figure 20).

L'arrêt de la Metformine chez certains patients en sortie d'hospitalisation a ainsi permis de résoudre la totalité des CI et réduire de moitié le nombre de patients présentant une PE entre la Metformine et leur fonction rénale.

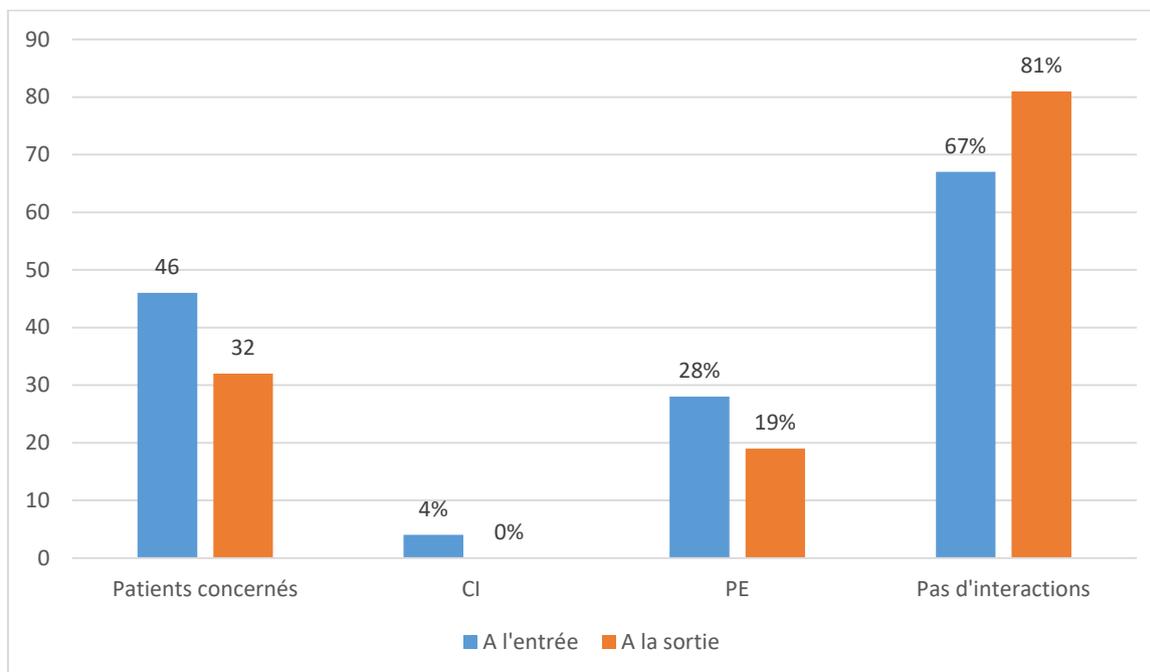


Figure 20 : Récapitulatif des interactions entre la metformine et la fonction rénale à l'entrée et à la sortie

## 2. Avec les sulfamides hypoglycémiants

A l'entrée 28 patients étaient traités par SH et donc concernés par une interaction possible entre la fonction rénale et les sulfamides. Le seuil de 60 ml/min a été retenu pour la clairance de la créatinine à partir de laquelle une précaution d'emploi est notée et pour une contre-indication ce seuil est de 30 mL/min.

Ainsi sur ces 28 patients, 1 seul soit 4% présentait une CI et 23 soit 82% présentaient une PE.

Pour 14% d'entre eux soit 4 patients, il n'y avait pas d'interaction observée (voir figure 21).

A la sortie 4 patients étaient concernés par une interaction possible entre la fonction rénale et les sulfamides.

Ainsi sur ces 4 patients, aucun ne présentait de CI et 4 soit 100% présentaient une PE (voir figure 21).

On observe que les SH ont été arrêtés chez 24 patients ce qui a permis notamment la résolution de la seule CI. On remarque aussi que même s'il reste 4 patients présentant une PE en sortie, 19 PE sur les 23 initiales ont été résolues soit 83% des PE.

Enfin, on note que les SH ont aussi été arrêtés chez les patients chez qui, il n'y avait pas d'interaction observée.

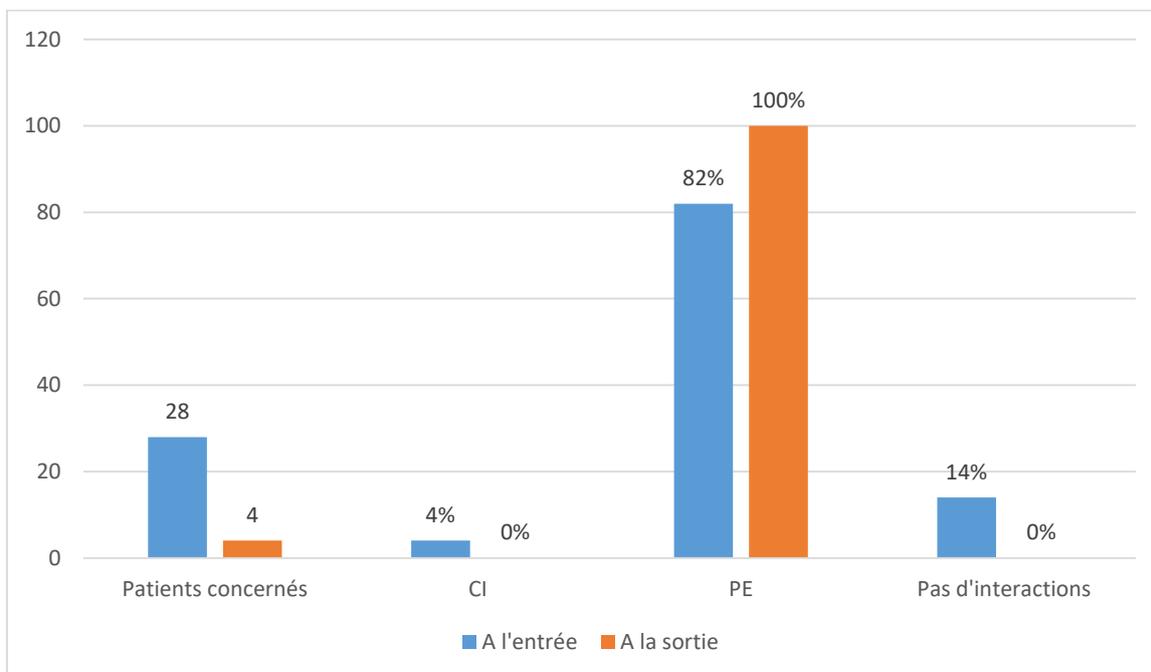


Figure 21 : Récapitulatif des interactions entre les sulfamides et la fonction rénale à l'entrée et à la sortie

### 3. Avec les glinides

Concernant les glinides, sachant que le répaglinide est métabolisé par le foie, il peut de ce fait être utilisé en cas d'insuffisance rénale sévère (15 à 30 mL/min), en baissant cependant la posologie.

On retiendra donc un seuil de 30 mL/min pour la clairance de la créatinine à partir de laquelle une précaution d'emploi est notée.

A l'entrée 20 patients étaient concernés par une interaction possible entre la fonction rénale et les glinides.

Ainsi sur ces 20 patients, 7 soit 35% présentaient une PE.

Pour 65% d'entre eux soit 13 patients, il n'y avait pas d'interaction observée (voir figure 22).

A la sortie 14 patients étaient concernés par une interaction possible entre la fonction rénale et les glinides.

Ainsi sur ces 14 patients, 2 soit 14% présentaient une PE.

Pour 86% d'entre eux soit 12 patients, il n'y avait pas d'interaction observée (voir figure 22).

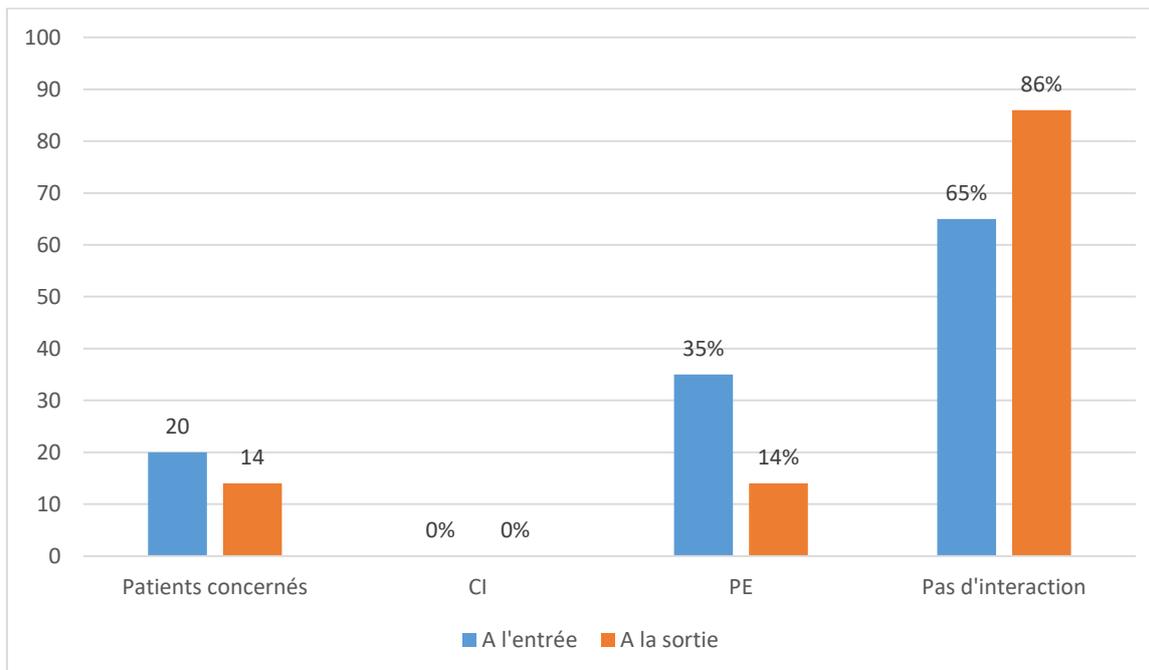


Figure 22 : Récapitulatif des interactions entre les gliptines et la fonction rénale à l'entrée et à la sortie

#### 4. Avec les gliptines

Concernant les gliptines, ils sont éliminés à plus de 75 % par voie rénale (à l'exception de la linagliptine), plusieurs études ont montré que ces molécules pouvaient être utilisées chez des sujets présentant une IRC modérée, sévère ou terminale à condition d'adapter la posologie.

On retiendra donc un seuil de 60 mL/min pour la clairance de la créatinine à partir de laquelle une précaution d'emploi est notée.

A l'entrée 19 patients étaient concernés par une interaction possible entre la fonction rénale et les gliptines.

Ainsi sur ces 19 patients, 8 soit 42% présentaient une PE.

Pour 58% d'entre eux soit 11 patients, il n'y avait pas d'interaction observée (voir figure 23).

A la sortie 8 patients étaient concernés par une interaction possible entre la fonction rénale et les gliptines.

Ainsi sur ces 8 patients, 2 soit 25% présentaient une PE.

Pour 75% d'entre eux soit 6 patients, il n'y avait pas d'interaction observée (voir figure 23).

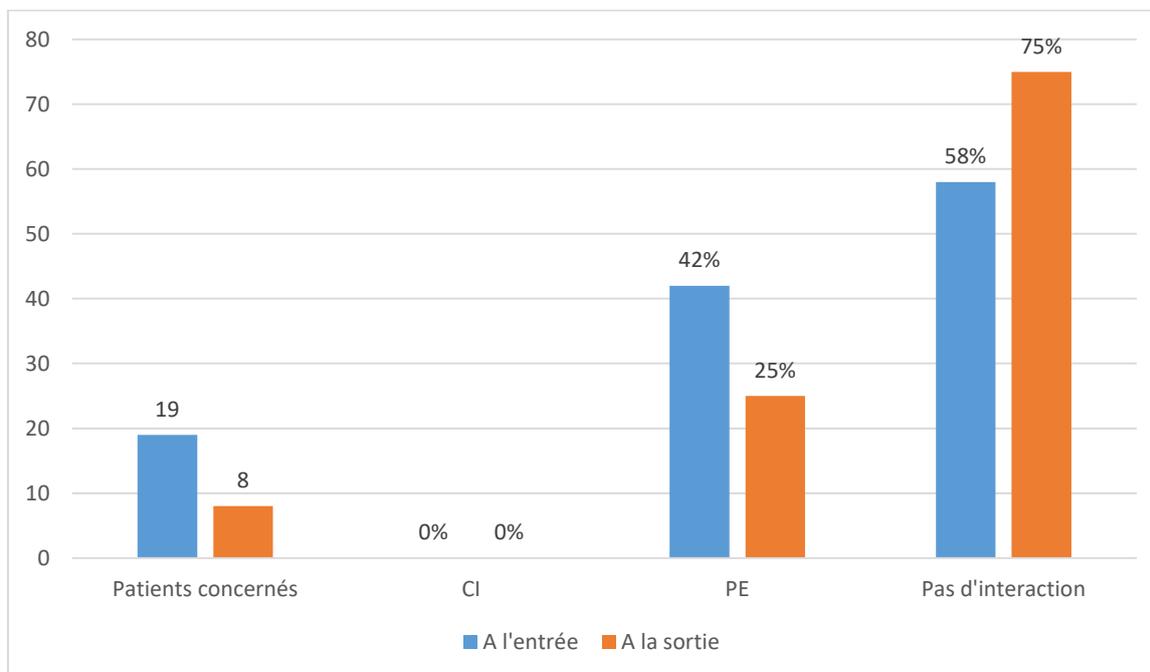


Figure 23 : Récapitulatif des interactions entre les gliptines et la fonction rénale à l'entrée et à la sortie

## 5. Avec les analogues du GLP-1

Parmi les agonistes des récepteurs du GLP-1, l'exénatide est contre-indiqué lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min et doit être utilisé avec prudence si elle se situe entre 30 et 50, alors que l'usage du liraglutide n'est pas recommandé si la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min.

A l'entrée 6 patients étaient concernés par une interaction possible entre la fonction rénale et les analogues du GLP-1.

Ainsi sur ces 6 patients, 1 seul soit 17% présentait une PE.

Pour 83% d'entre eux soit 5 patients, il n'y avait pas d'interaction observée (voir figure 24).

A la sortie 4 patients étaient concernés par une interaction possible entre la fonction rénale et les analogues du GLP-1.

Ainsi sur ces 4 patients, aucun ne présentait de PE.

Pour 100% d'entre eux soit 4 patients, il n'y avait pas d'interaction observée (voir figure 24).

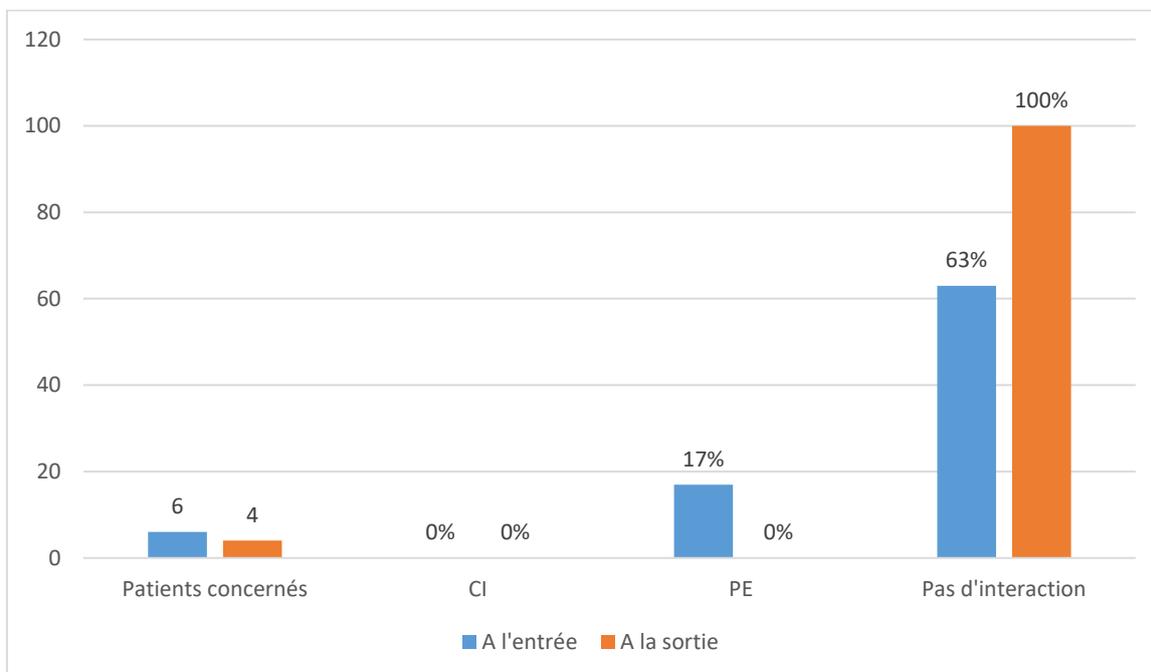


Figure 24 : Récapitulatif des interactions entre les analogues du GLP-1 et la fonction rénale à l'entrée et à la sortie

## 6. Résolution des interactions à la sortie

41 patients étaient concernés par une interaction entre leur fonction rénale et leur traitement antidiabétique.

Chez 29 patients soit 71%, les interactions ont été résolues totalement, tandis que chez 4 patients soit 4%, les interactions ont été résolues partiellement. Et chez 8 patients soit 26%, les interactions n'ont pas du tout été résolues.

### ii. Interactions médicamenteuses

#### 1. Avec la Metformine

A l'entrée 45 patients étaient concernés par une interaction médicamenteuse possible avec la metformine.

Ainsi sur ces 45 patients, aucun ne présentait de CI et 9 soit 20% présentaient une PE.

Pour 80% d'entre eux soit 36 patients, il n'y avait pas d'interaction observée (voir figure 25).

A la sortie 33 patients étaient concernés par une interaction médicamenteuse possible avec la metformine.

Ainsi sur ces 33 patients, aucun ne présentait de CI et 3 soit 9% présentaient une PE.

Pour 91% d'entre eux soit 30 patients, il n'y avait pas d'interaction observée (voir figure 25).

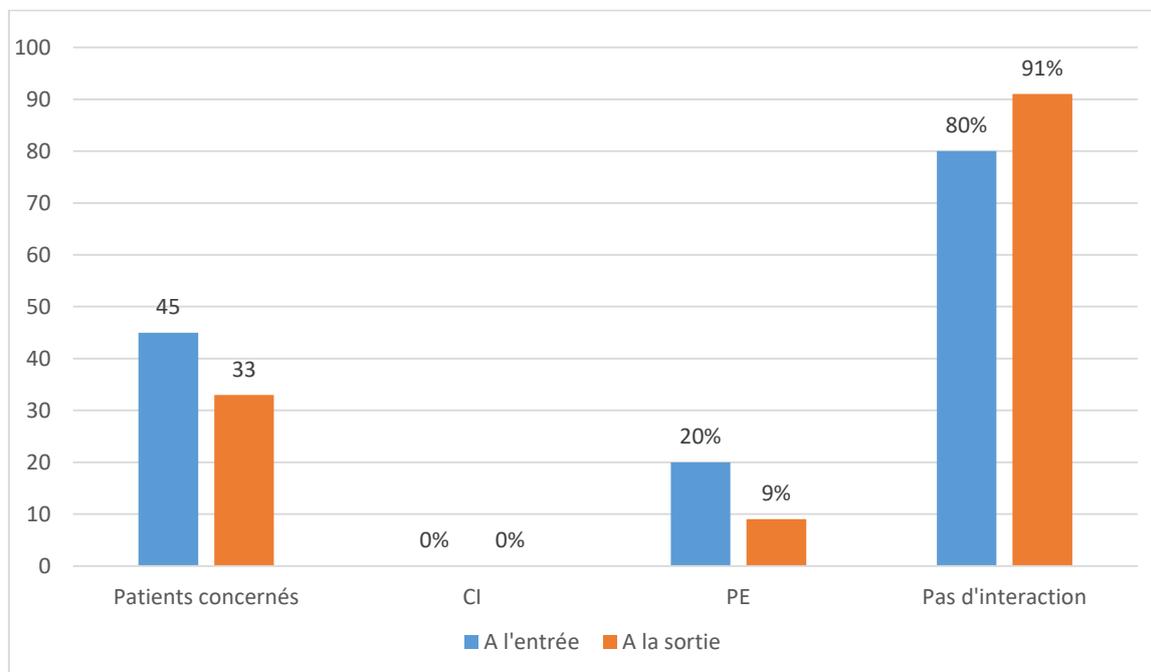


Figure 25 : Récapitulatif des interactions médicamenteuses avec la metformine à l'entrée et à la sortie

## 2. Avec les sulfamides hypoglycémiants

A l'entrée 28 patients étaient concernés par une interaction médicamenteuse possible avec les sulfamides hypoglycémiants.

Ainsi sur ces 28 patients, aucun ne présentait de CI et 15 soit 54% présentaient une PE.

Pour 46% d'entre eux soit 13 patients, il n'y avait pas d'interaction observée (voir figure 26).

A la sortie 4 patients étaient concernés par une interaction médicamenteuse possible avec les sulfamides hypoglycémiants.

Ainsi sur ces 4 patients, aucun ne présentait de CI et 2 soit 50% présentaient une PE.

Pour 50% d'entre eux soit 2 patients, il n'y avait pas d'interaction observée (voir figure 26).

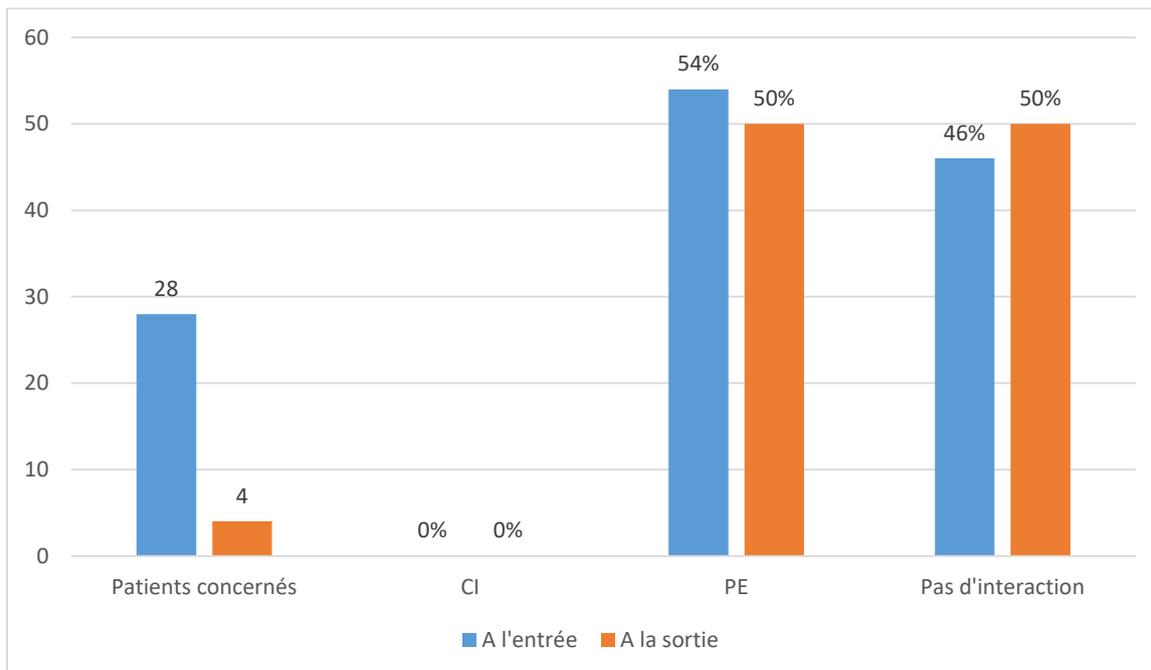


Figure 26 : Récapitulatif des interactions médicamenteuses avec les sulfamides à l'entrée et à la sortie

### 3. Avec les glinides

A l'entrée 19 patients étaient concernés par une interaction médicamenteuse possible avec les glinides.

Ainsi sur ces 19 patients, aucun ne présentait de CI et 11 soit 58% présentaient une PE.

Pour 42% d'entre eux soit 8 patients, il n'y avait pas d'interaction observée (voir figure 27).

A la sortie 14 patients étaient concernés par une interaction médicamenteuse possible avec les glinides.

Ainsi sur ces 14 patients, aucun ne présentait de CI et 4 soit 29% présentaient une PE.

Pour 71% d'entre eux soit 10 patients, il n'y avait pas d'interaction observée (voir figure 27).

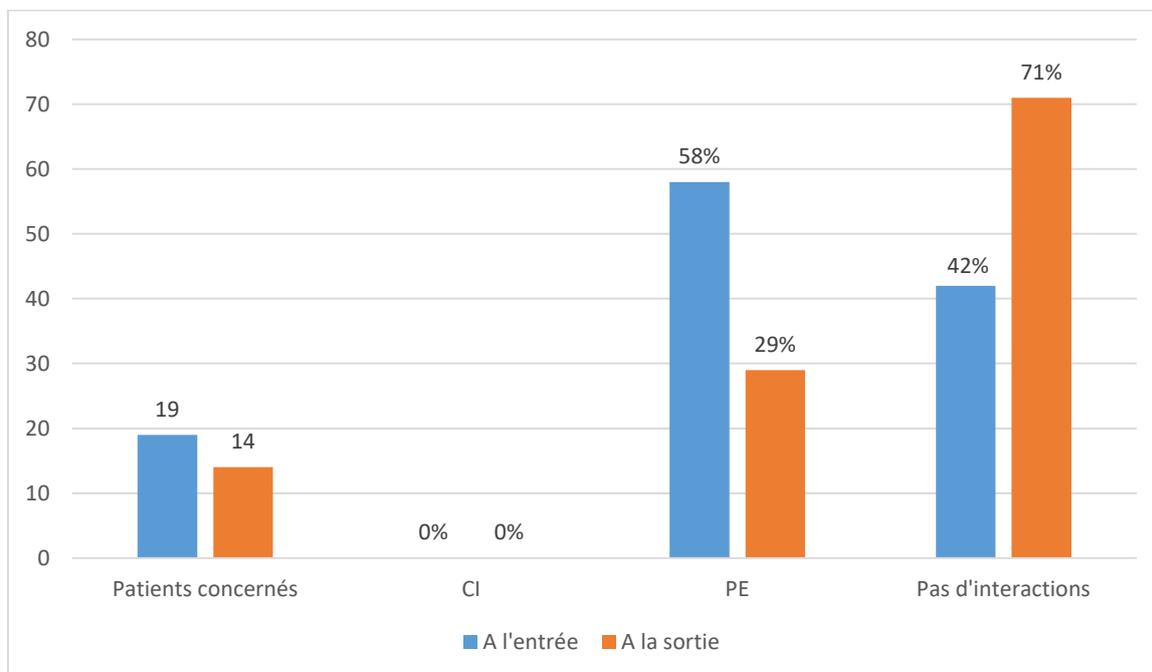


Figure 27 : Récapitulatif des interactions médicamenteuses avec les glinides à l'entrée et à la sortie

#### 4. Avec les gliptines

A l'entrée 19 patients étaient concernés par une interaction médicamenteuse possible avec les gliptines.

Ainsi sur ces 19 patients, aucun ne présentait de CI et 7 soit 37% présentaient une PE.

Pour 63% d'entre eux soit 12 patients, il n'y avait pas d'interaction observée (voir figure 28).

A la sortie 8 patients étaient concernés par une interaction médicamenteuse possible avec les gliptines.

Ainsi sur ces 8 patients, aucun ne présentait de CI et un seul patient soit 13% présentaient une PE.

Pour 88% d'entre eux soit 7 patients, il n'y avait pas d'interaction observée (voir figure 28).

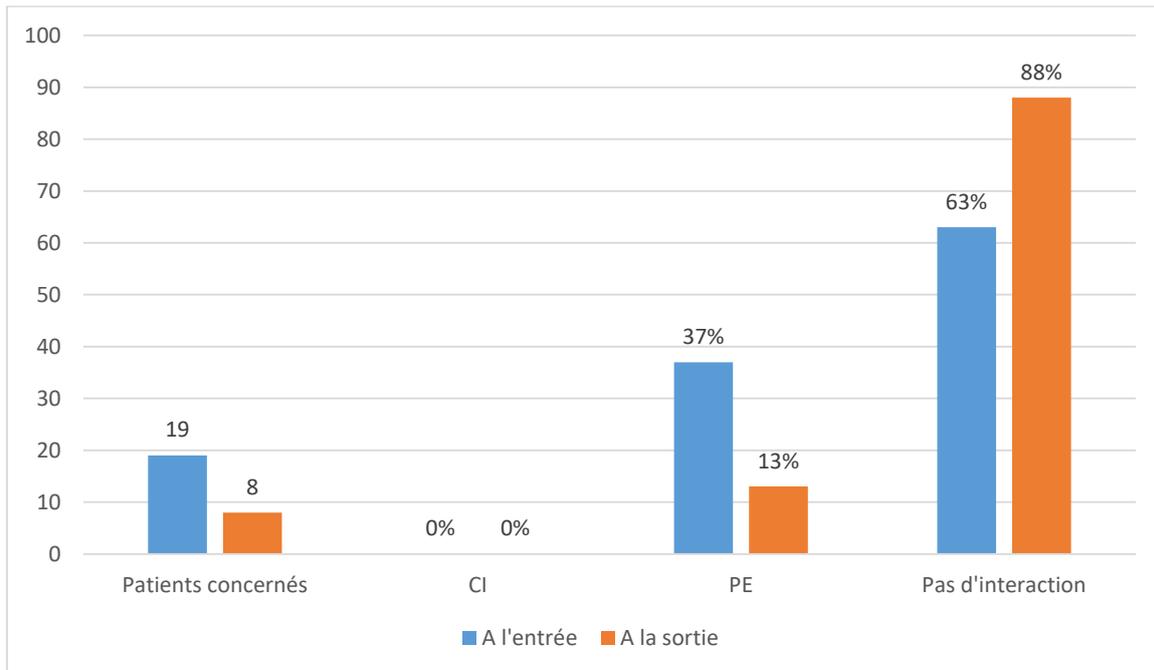


Figure 28 : Récapitulatif des interactions médicamenteuses avec les gliptines à l'entrée et à la sortie

### 5. Avec les analogues du GLP-1

A l'entrée 6 patients étaient concernés par une interaction médicamenteuse possible avec les analogues du GLP-1.

Ainsi sur ces 6 patients, aucun ne présentait de CI ni de PE.

Pour 100% d'entre eux, il n'y avait ainsi pas d'interaction observée (voir figure 29).

A la sortie 4 patients étaient concernés par une interaction médicamenteuse possible avec les analogues du GLP-1.

Ainsi sur ces 4 patients, aucun ne présentait de CI ni de PE.

Pour 100% d'entre eux, il n'y avait ainsi pas d'interaction observée (voir figure 29).

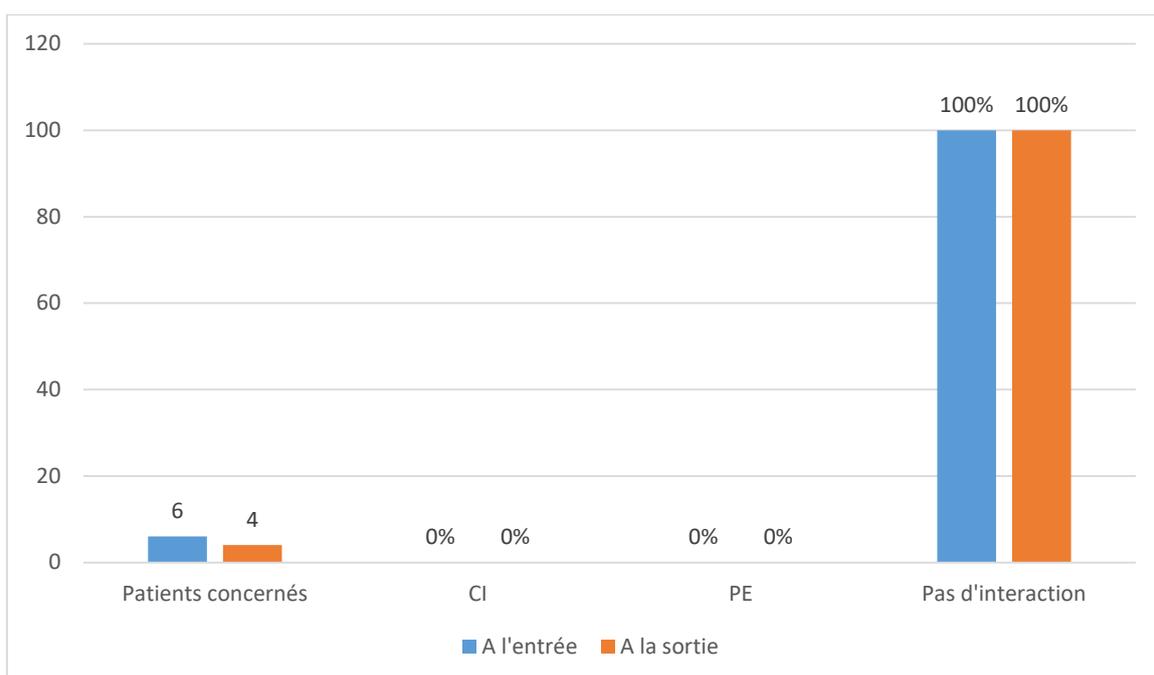


Figure 29 : Récapitulatif des interactions médicamenteuses avec les analogues du GLP-1 à l'entrée et à la sortie

## 6. Résolution des interactions médicamenteuses à la sortie

36 patients étaient concernés par une interaction médicamenteuse entre leur traitement antidiabétique et d'autres médicaments.

Ces interactions ont été résolues totalement dans 72% des cas c'est-à-dire chez 26 patients tandis que ces interactions ont été résolues de manière partielle chez 2 patients soit 6%, voire non résolues du tout chez 8 patients soit 22%.

## 4. Discussion

### a. Biais de l'étude

Pour commencer, certaines données sont manquantes par défaut de remplissage et n'ont donc pas pu être retrouvées dans les dossiers médicaux des patients, d'où certaines statistiques qui ne concernent pas la totalité des patients.

Ensuite, cette étude manque de puissance puisque certains sous-groupes au sein de la population étudiée étaient trop petits. Une étude descriptive a été réalisée et un minimum d'analyses comparatives a été possible.

En ce qui concerne l'évaluation de la fragilité, les sous-groupes ont été constitués en fonction des critères de fragilité de nos patients. Et ces critères (autonomie, dénutrition, isolement social, âge, polymédication, troubles cognitifs, humeur, pathologies associées..) ont été établis à partir des données dont nous disposions dans les dossiers médicaux. Nous avons donc utilisé la grille SEGA afin de classer nos patients en sous-groupe en fonction de leur état général, de leur isolement social, de leur autonomie dans la vie quotidienne. Mais pour certains patients il manquait quelques données afin de constituer ces critères de fragilité.

Un autre problème susceptible d'avoir biaisé l'étude, c'est que le recrutement de nos patients s'est fait principalement via le service d'accueil des urgences. Les hospitalisations n'ont donc pas été programmées dans la plupart des cas et donc notre population n'est pas un reflet exact de la population gériatrique diabétique générale et cela peut constituer un biais, notamment dans l'étude de certains paramètres comme les valeurs cibles d'hémoglobine glyquée.

## b. Comparaison des résultats de notre étude avec les études GERODIAB et ENTRED

Nous allons comparer les caractéristiques des patients de notre étude à celles de la population de l'étude ENTRED [141] mais également aux résultats de l'étude GERODIAB [142].

### i. Répartition homme-femme :

Parmi ces 125 patients, 65 d'entre eux étaient des femmes soit 52% de l'échantillon et 60 des hommes soit 48%, soit un sexe ratio de 0.92.

Dans l'étude GERODIAB [142] sur 985 patients diabétiques de type 2 âgés de plus de 70 ans, on dénombre 52.2% de femmes et 48.8% d'hommes inclus, ce qui fait que la répartition de notre étude est très similaire.

Par contre dans l'étude ENTRED [141], la prévalence du diabète de type 2 plus élevée chez les hommes dans la population française n'apparaît pas dans la population de notre étude. Ceci peut s'expliquer par le fait que notre étude ne cible que les patients âgés et qu'à cause de la différence d'espérance de vie, il y a plus de femmes que d'hommes.

### ii. Type de diabète

94% des 125 patients inclus dans notre étude, soit 117 patients, présentent un diabète de type 2.

Dans l'étude ENTRED [141], 92% de la population (tout âge confondu) a un diabète de type 2, tout âge confondu.

Dans la population générale, le diabète de type 2 est la forme de diabète la plus répandue (80% des cas) [143].

On observe donc que la fréquence du diabète de type 2 semble s'élever avec l'âge (âge minimal de recrutement 75 ans).

L'étude GERODIAB quant à elle n'a inclus qu'une population diabétique de type 2.

### iii. Indice de masse corporelle :

L'IMC moyen dans la population étudiée est de  $30 \pm 6$  kg/m<sup>2</sup> et la médiane est de 28 kg/m<sup>2</sup> tout sexe confondu et tout type de diabète confondu.

Dans l'étude ENTRED [141], l'IMC médian des personnes diabétiques de type 2 est de 29.5 kg/m<sup>2</sup>. Cette valeur légèrement supérieure à la nôtre peut s'expliquer par le fait que dans notre étude, il y a quelques personnes diabétiques de type 1, cependant les résultats des 2 études sont comparables.

Dans l'étude GERODIAB [142], l'IMC moyen est de  $29.7 \pm 5.5$  kg/m<sup>2</sup>.

La première constatation que nous pouvons faire, est que nos diabétiques âgés semblent être pour la grande majorité en surpoids voire obèses.

Néanmoins, il faut tenir compte dans notre étude des patients présentant une dénutrition avec un taux d'albuminémie inférieur à 35 g/L. Ainsi sur les 125 patients, l'albuminémie n'est renseignée que pour 87 d'entre eux et sur ces 87, 54 patients sont dénutris soit 62% des patients dont l'albuminémie est connue, soit 43% des patients totaux.

Il apparaît donc important de ne pas réduire de manière trop significative la ration calorique des diabétiques âgés surtout chez les plus fragiles d'entre eux. On évitera donc des mesures hygiéno-diététiques trop sévères dans cette population.

#### iv. Motif d'hospitalisation

Sur les 125 patients diabétiques de notre étude, 90% des patients ont été admis pour un motif concernant leur pathologie diabétique, soit 9 patients sur dix sont hospitalisés pour une pathologie en lien avec leur diabète.

Il n'existe pas dans la littérature de données sur les motifs d'hospitalisation chez le diabétique de plus de 75 ans.

10% des patients ont été hospitalisés pour des motifs autres, dont les chutes. Le motif des chutes n'est pas précisé, mais certaines complications du diabète comme la neuropathie diabétique, la rétinopathie diabétique et les hypoglycémies peuvent en être la cause.

#### v. Traitement du diabète

A l'admission, 54% des patients reçoivent un traitement par ADO.

Parmi ces 54% sous ADO : 38% sont sous biguanides, 17% sont sous glinides, 5% sont sous analogues du GLP-1, 16% sont sous gliptines, 1% sont sous inhibiteurs des  $\alpha$ -glucosidases, 22% sont sous sulfamides.

64% des patients étaient sous insulinothérapie dont 41% sans ADO associé.

Et 5% des patients de notre étude étaient sous mesures hygiéno-diététiques seules.

Dans l'étude GERODIAB [142] au moment de l'inclusion :

- 72.1% des patients étaient sous ADO
  - 68.4% sous biguanides
  - 40% sous sulfamides
  - 20.5% sous glinides
  - 14.4% sous gliptines
  - 10.2% sous glitazones
  - 7% sous inhibiteurs des  $\alpha$ -glucosidases
  - 5.4% sous analogues du GLP-1
- 59% des patients recevaient de l'insuline

En comparant avec l'étude GERODIAB, on constate que notre population est moins traitée par ADO avec une nette sous-utilisation des biguanides.

Les sulfamides sont plus prescrits dans l'étude GERODIAB que dans notre population.

Par concernant les traitements par insuline, par glinides, gliptines et analogues du GLP-1, les résultats des 2 études sont à peu près comparables.

Dans l'étude ENTRED [141], au moment de l'inclusion, le traitement médical des diabétiques de type 2 était :

- 43% des patients étaient traités uniquement par un seul ADO
- 37% des patients étaient traités par 2 ADO ou plus
- 7% des patients étaient traités par insuline seule
- 10% des patients étaient traités par ADO+ insuline

Dans notre étude, à l'admission, 9% des patients était sous monothérapie, 23% des patients était traités par 2 ADO ou plus, 41% des patients étaient traités par insuline seule et 23% par ADO+ insuline.

En comparant avec l'étude ENTRED, notre population présente une prise moindre d'ADO en monothérapie mais une utilisation largement accrue de l'insuline seule. Les ADO en bithérapie (sans insuline) sont aussi moins utilisés dans notre population, mais la part de patients traitée par un traitement mixte associant insuline et ADO est plus élevée.

Ces différences entre notre étude et l'étude ENTRED s'expliquent par le fait que dans l'étude ENTRED, il y a des sujets diabétiques de tout âge et uniquement de type 2.

Les sujets jeunes de l'étude ENTRED sont plus facilement équilibrés par un seul médicament antidiabétique, voire par 2 ADO.

Alors que les sujets de notre étude sont plus âgés, avec une durée importante d'évolution du diabète, et donc insulino-requérants pour la plupart. De plus notre étude comporte quelques diabétiques de type 1.

#### vi. Hypoglycémies

29% des patients inclus dans l'étude ont présenté avant leur hospitalisation au moins un épisode d'hypoglycémie, tout traitement confondu. Dans le compte rendu d'hospitalisation, la présence d'hypoglycémie était retrouvée en consultant soit le carnet de glycémie soit en interrogeant le patient ou l'un de ses proches.

Quelle définition pour l'hypoglycémie ? Une glycémie capillaire < 0.60 g/L pour la France, qu'il existe ou non des symptômes. Les seuils sont différents pour l'American Diabetes Association. Mais les recommandations se rejoignent pour les hypoglycémies sévères, c'est-à-dire celles qui nécessitent le recours à une tierce personne pour leur prise en charge.

Dans notre étude, pour le groupe des patients « malades » c'est-à-dire ceux en fin de vie et ceux précaires, la priorité est d'éviter les complications aiguës du diabète comme les hypoglycémies selon les recommandations de l'HAS.

Or 23% de ces patients ont présenté au moins un épisode d'hypoglycémie avant leur admission.

Dans le groupe des patients « fragiles », ils sont 35% à avoir présenté un ou plusieurs épisodes d'hypoglycémie. Enfin, ce taux est de 23% chez les patients « vigoureux ».

L'étude ENTRED [144] a montré que 15% des diabétiques de type 2 sont âgés de plus de 80 ans et que les hypoglycémies sont plus fréquentes chez les personnes très âgées. Dans cette étude, réalisée chez des patients en ambulatoire, on retrouve un

taux de 10% d'hypoglycémies sévères chez les patients âgés entre 75 à 84 ans, ce même taux montant à 13% chez les patients âgés de plus de 85 ans.

L'étude GERODIAB [142] a montré, quant à elle, un taux de 34% d'hypoglycémies ayant survenu dans les 6 derniers mois.

Ces résultats sont assez similaires aux nôtres. Il faut aussi garder à l'esprit et tenir en compte que chez le sujet âgé de nombreuses hypoglycémies ne sont pas ressenties, surtout les hypoglycémies nocturnes, et certaines hypoglycémies sous bêta-bloquants. De ce fait, ces hypoglycémies ne sont pas comptabilisées.

De plus, dans notre étude, on a recensé les hypoglycémies de manière rétrospective sur une année en se fiant au souvenir du patient ou de ses proches en cas d'absence de carnet glycémique.

Parmi les 36 patients de notre étude ayant présenté des hypoglycémies, 6 (17%) d'entre eux étaient sous sulfamides hypoglycémifiants sans insuline dont 6 qui ont bénéficié d'un arrêt du sulfamide.

Donc 100% des patients sous sulfamides ayant présenté des hypoglycémies avant l'admission l'ont vu interrompre pendant l'hospitalisation.

2 sur les 36 (6%) étaient sous une association d'une insulinothérapie ainsi que d'un sulfamide. Un seul d'entre eux a bénéficié d'un arrêt du sulfamide. Et aucune modification du schéma insulinique n'a été constatée chez ces patients.

12 patients sur 36 (33%) étaient sous ADO mais sans sulfamide, 100% de ces patients a bénéficié d'un changement du traitement antidiabétique, dont 6 sur 12 ont bénéficié d'un simple ajustement posologique.

16 d'entre eux avaient un schéma insulinique sans ADO (44%), et 6 patients sur ces 16 soit 38% ont bénéficié d'une modification complète de leur schéma insulinique.

Sur les 36 patients ayant présenté des hypoglycémies :

- 16 d'entre eux (44%) étaient sous IEC à l'entrée :
  - 13 parmi ces 16 (81%) étaient sous insuline
  - 2 parmi ces 16 (13%) étaient sous sulfamide
  - 0 parmi eux étaient sous un traitement mixte associant une insulinothérapie à des sulfamides.
- 16 d'entre eux (44%) étaient sous bêta-bloquant à l'entrée

On constate que dans notre étude, la grande majorité des patients ayant présenté un épisode d'hypoglycémie a bénéficié d'une modification de son traitement. Les sulfamides, responsables d'hypoglycémies importantes et prolongées, sont à utiliser avec grande prudence, voire même à éviter chez le sujet âgé surtout les sulfamides à demi-vie longue.

Concernant l'insulinothérapie, il faut veiller à simplifier au maximum les schémas insuliniques et ne pas hésiter à un recours éventuel par une tierce personne (infirmière) pour l'administration, l'adaptation des doses, l'éducation thérapeutique et

la tenue du carnet glycémique. Et d'après certains avis de la SFD (société francophone du diabète), comme insuline basale, il est préférable de privilégier l'analogue lent aux insulines NPH en raison d'un moindre risque hypoglycémique et d'une moindre variabilité glycémique.

Et comme analogue lent, le profil de l'insuline glargine U100 est celui dont la pharmacocinétique est la mieux adaptée à une majorité de patients.

Et en cas de choix d'un analogue lent autre que la glargine U100 ou biosimilaires, l'insuline détémir ou glargine U300 sont utiles dans un certain nombre de situations individuelles, avec une action préférentielle sur les besoins de la journée et étant particulièrement adaptée au sujet âgé (moins d'hypoglycémies nocturnes). Mais pour des raisons économiques, les insulines glargine U100 seront privilégiées.

Chez les patients traités par insuline et par IEC, il faudra recommander une surveillance accrue des glycémies capillaires à cause du risque accru d'hypoglycémies. Il faudra aussi recommander une surveillance accrue des glycémies capillaires chez les patients traités par bêta-bloquants, du fait que ces derniers masquent certains signes cliniques de l'hypoglycémie.

#### vii. Utilisation de la Metformine

Toutes les recommandations placent la metformine comme traitement de première intention du diabète de type 2. Un choix justifié par les résultats de l'étude UKPDS publiée en 1998 par une réduction de la mortalité totale et des infarctus du myocarde, même si celle-ci n'est pas exempte de biais importants et dont les résultats n'ont pas été reproduits. Qu'en est-il de l'utilisation de la metformine dans notre étude ?

48 patients de notre étude étaient traités par Metformine soit 35%, 75 patients bénéficiaient d'un traitement autre par insuline ou non mais sans biguanide soit 60 %. Dans l'étude GERODIAB [142], 68.4% de la population diabétique de plus de 70 ans était traitée par Metformine.

On constate de prime abord une très nette sous-utilisation de la Metformine dans notre population.

D'après l'HAS [110], la Metformine est le médicament de première intention en monothérapie chez le diabétique de type 2 en l'absence de contre-indications.

Actuellement il n'existe pas de recommandations ciblées pour les diabétiques âgés, qui sont une population particulière. On doit donc raisonner au cas par cas en tenant compte des contre-indications.

La principale contre-indication reste l'insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>). Il apparaît donc capital d'évaluer la fonction rénale.

Le DFG moyen selon la formule du MDRD était de 76 mL/min/1.73m<sup>2</sup> dans le groupe de notre étude recevant de la Metformine.

Dans notre étude 2 patients recevaient avant leur admission un traitement par biguanide avec une clairance inférieure ou égale à 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

Chez ces 2 patients le traitement par Metformine a été arrêté au cours de l'hospitalisation.

13 patients à l'admission étaient traités par Metformine et avaient un DFG compris entre 30 et 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. D'après les nouvelles recommandations de la HAS datant de 2013, un traitement par Metformine est possible pour les patients ayant un DFG compris entre 30 et 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> mais les posologies de Metformine

doivent être adaptées à la fonction rénale et cette dernière doit être contrôlée tous les 3 mois.

Sur ces 13 patients, en cours d'hospitalisation, la Metformine a été arrêtée chez 8 d'entre eux soit 62%. Ils n'étaient plus que 5 à recevoir de la Metformine en sortie d'hospitalisation.

Parmi ces 13 patients, ils étaient 4 sous IEC à l'admission et 5 sous diurétiques de l'anse à l'admission et un seul d'entre eux était sous IEC et sous diurétique de l'anse. A la sortie d'hospitalisation, sur ces 13 mêmes patients, 2 étaient traités par IEC et 4 sous diurétiques de l'anse. On constate chez ces patients un arrêt de certains traitements pouvant altérer la fonction rénale en provoquant une insuffisance rénale fonctionnelle.

Une revue publiée par Inzucchi *et al* en 2014 précise que les recommandations strictes d'arrêt de la Metformine dès que la fonction rénale est altérée n'est plus suivie à la lettre par les prescripteurs [145]. Les auteurs de cette étude suggèrent par prudence de ne pas instaurer de traitement par Metformine avec un DFG compris entre 30 et 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

Cette suggestion semble avoir été respectée dans notre étude puisque les 8 patients sur les 13 (qui avaient un DFG entre 30 et 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) chez qui la Metformine a été arrêtée, avaient un DFG compris entre 30 et 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

L'acide lactique, pourtant exceptionnelle mais souvent mortelle, demeure toujours la principale cause de réticence de l'utilisation de la Metformine.

Dans le registre observationnel prospectif international REACH [146], 20 000 diabétiques ont été suivis pendant deux ans. La Metformine était associée à une réduction de la mortalité de 24 %, qui est comparable à la valeur de 20% retrouvée dans l'étude UKPDS. Dans ce registre, l'effet bénéfique de la Metformine était au moins aussi important chez les sujets dont la fonction rénale était altérée (30 à 60 mL/min), que chez les sujets sous insuline ou chez les insuffisants cardiaques [146].

La Metformine a ostensiblement prouvé ses bénéfices et spécialement en tant que protecteur cardio-vasculaire. Faut-il délaisser cette molécule à cause de l'acidose lactique qui demeure rare ? Seules de nouvelles études pourront apporter des réponses sur la possibilité de poursuivre la Metformine chez l'insuffisant rénal stable.

#### viii. Objectifs d'hémoglobine glyquée

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés au taux d'HbA1c de nos patients en fonction de leur profil gériatrique comme énoncé dans les recommandations de l'HAS concernant les objectifs d'HbA1c cibles.

La première difficulté a été de classer les patients en 3 groupes (vigoureux, fragiles et malades dépendants) en fonction de leur état général et de leur espérance de vie.

Cependant l'HAS ne précise pas dans ses recommandations sur quelles données regroupe-t-on lorsqu'une HbA1c est proposée.

Une des difficultés a été d'évaluer nos patients en fonction des données dont nous disposons dans les dossiers médicaux (âge, nombre de médicaments, humeur, risque de chute, la continence, albuminémie, l'existence d'un isolement social...). Une évaluation gériatrique était requise afin de fixer au mieux une HbA1c ciblée. Pour faire cette évaluation gériatrique, nous disposons d'échelles d'évaluation précises destinées à la personne âgée permettant d'évaluer le degré d'autonomie, les fonctions cognitives.

## IV. Rôle du pharmacien

### 1. Sur l'observance thérapeutique via des entretiens individuels

Plusieurs études randomisées et contrôlées ayant duré plusieurs mois [147] [148] [149] [150] [151] [152] [153] [154] [155] ainsi qu'une étude rétrospective avec groupe contrôle [156] ont mis en lumière qu'une éducation du patient par le pharmacien pouvait améliorer les résultats des soins délivrés aux sujets diabétiques de type 2. Quatre études ont eu recours à l'éducation de groupe, dispensée par le pharmacien seul ou en association avec les membres d'une équipe pluridisciplinaire [151] [157] [153] [155]. On a observé dans ces études une diminution de l'HbA1c d'environ 0.5%, ainsi qu'un meilleur contrôle de l'HTA et des dyslipidémies [147] [148] [151] [158]. Cette amélioration a été acquise dans toutes les études où les pharmaciens avaient la possibilité d'adapter le traitement.

Au Canada, pays où justement les pharmaciens ont un rôle plus important dans l'élaboration des prescriptions médicales, une étude récente, l'étude RxING [159] a montré que l'intervention du pharmacien permettait une réduction du taux d'HbA1c de 1.8% chez les patients présentant un faible contrôle de la glycémie, dont 51 % atteignent le taux d'HbA1c ciblé en 6 mois.

La persistance de l'amélioration de l'HbA1c après ajustement sur les modifications thérapeutiques réalisées suggère que l'efficacité de l'intervention des pharmaciens passe principalement par une amélioration de l'observance [148]. Ceci est en grande partie confirmé par une méta-analyse (le plus haut niveau de rigueur) [160].

Cette mauvaise observance est l'une des raisons pour lesquelles les personnes âgées sont plus à risque de développer des pathologies iatrogènes. On retrouve une mauvaise observance chez une personne âgée sur deux et elle a pour cause dans 25 % des cas à une difficulté à différencier les couleurs des comprimés, dans 10 % des cas à une difficulté à retirer les comprimés des blisters et à une difficulté à couper les comprimés [19].

Une autre étude, cette fois-ci financée par MSD et présentée à Paris le 26/01/2017 a montré que l'accompagnement fait par un pharmacien d'officine peut améliorer l'observance de la prise en charge globale chez les patients diabétiques de type 2 [161].

Menée par la société Observia sur une période de 12 mois dans 182 pharmacies et auprès de 377 patients, l'étude IPhoDia [162] du laboratoire MSD confirme que l'accompagnement thérapeutique du patient par le pharmacien d'officine est bénéfique. Les patients suivis étaient répartis en deux groupes ayant des caractéristiques comparables (âge, homme-femme, IMC, tabac, utilisation d'un pilulier, ancienneté du diabète similaire, etc...) : le premier groupe a bénéficié de 3 entretiens thématiques avec leur pharmacien sur leur alimentation, la gestion de leur traitement ou encore les complications liées au diabète ; les autres ont bénéficié d'une simple dispensation mensuelle de leur traitement.

A 6 mois pour 285 patients, une différence de 0.2 point de pourcentage d'HbA1c a été observée en faveur des patients du groupe bénéficiant des entretiens. A 12 mois, cette efficacité persistait avec une différence de 0.3 point d'HbA1c entre les deux groupes. Le groupe avec entretiens est passé de 7.9% à 7.3% et le groupe sans intervention de 7.8% à 7.5%.

L'évolution du score TOP, qui mesure l'observance globale de la prise en charge des patients, était plus importante chez les patients du groupe intervention (passant de 30.6% de très bonne observance à 50.4%) que chez les autres patients (de 26.5% à 34.6%).

L'accompagnement par le pharmacien a permis une meilleure adhésion globale du patient pour la prise en charge de son diabète, mesurée par l'amélioration de l'observance globale de la prise en charge (questionnaire TOP). Le contrôle du diabète s'est amélioré. L'observance mesurée par le ratio de prescription médicamenteuse (MPR), qui désigne la différence entre ce qui est prescrit au patient et ce qu'il vient chercher à la pharmacie, n'a pas évolué dans les deux groupes, « en raison de valeurs déjà très élevées à l'inclusion dans l'étude », indique le laboratoire. Mais selon MSD, les résultats mettent en évidence l'effet positif des entretiens thématiques entre patients et pharmaciens d'officine, sur le taux d'hémoglobine glyquée significativement amélioré chez les patients bénéficiant des entretiens pharmaceutiques.

Pour le Pr André Grimaldi, diabétologue, l'atout de l'étude est que « les pharmaciens n'ont pas parlé que des médicaments, mais de l'ensemble de la prise en charge de la maladie. Les pharmacies inclus dans l'étude étaient très motivés » [161].

L'accompagnement du pharmacien a amélioré les connaissances du patient sur le diabète et la gestion de sa maladie au quotidien. Dans l'évaluation d'acquisition des connaissances, mesurée grâce à un questionnaire soumis aux patients, le nombre de bonnes réponses aux affirmations était significativement plus élevé dans le groupe bénéficiant des entretiens. Les patients du groupe intervention ont exprimé une forte satisfaction et 99% des patients ont jugé utiles les entretiens pharmaceutiques.

Il paraît donc établi que les pharmaciens peuvent contribuer à l'amélioration de la prise en charge des diabétiques, mais que pour être efficace leur intervention ne doit pas être limitée à la distribution de brochures ou à des conseils dans un cadre informel.

Dans la prise en charge globale du diabète, le pharmacien est bien un intervenant et peut veiller au suivi des complications en demandant par exemple au patient à quand remonte la dernière réalisation d'un fond d'œil.

Les étapes du programme « Pharmaceutical Care » de l'étude de Clifford en 2005 (voir Tableau XX) [148] pourraient servir comme base d'entretien individuel au pharmacien officinal.

1. Etablir une relation avec le patient
2. Collecter, analyser et interpréter les informations appropriées
3. Négocier des objectifs « pharmacothérapeutiques » avec le patient
4. Rechercher et hiérarchiser l'existence de difficultés avec les médicaments
5. Si oui, rechercher des traitements alternatifs possibles
6. Choisir les meilleures solutions thérapeutiques
7. Utiliser et optimiser l'auto-surveillance glycémique, si approprié
8. Etablir et négocier un plan de soins et d'éducation
9. Suivre le patient : rencontres face à face, suivi téléphonique, envoi tous les 2 mois d'une fiche d'information, retour d'information régulier au médecin traitant

Plus récemment, l'étude DiabPharmObserv [163] présentée lors du salon Pharmagora Plus en mars 2017, met en lumière le rôle primordial du pharmacien d'officine dans l'amélioration de l'observance thérapeutique du patient diabétique de type 2 (DT2) et plus particulièrement en ce qui concerne l'autosurveillance glycémique. Tout comme dans le diabète de type 1, l'autosurveillance glycémique, qui constitue l'un des points-clé de la prise en charge, nécessite que le patient soit accompagné afin qu'il en acquière les principes de base. Dans cette optique, l'étude DiabPharmObserv s'est donc employée à évaluer l'intérêt d'une démarche d'éducation des patients diabétiques par les pharmaciens, à l'instar de ce qui est déjà prévu dans la loi HPST (Hôpital, patients, santé et territoire) de 2009 concernant l'accompagnement des personnes asthmatiques ou qui recourent à certains traitements anticoagulants. Le but de cette étude est de démontrer qu'il peut être intéressant sur le plan de la santé publique d'aller vers des entretiens pharmaceutiques sur le diabète.

L'étude DiabPharmObserv, menée en collaboration avec le P<sup>r</sup> Pierre Fontaine, chef du service de diabétologie du CHRU de Lille, et la Maison du diabète et des maladies chroniques, a fait intervenir 14 pharmaciens d'officine ayant bénéficié d'une formation centrée sur l'accompagnement des patients diabétiques avec rappels généraux sur la maladie, ses complications, l'autosurveillance glycémique, l'importance du régime alimentaire et de l'activité physique, le comportement et les moyens de communication à adapter pour chaque patient.

Cinquante-cinq patients ont, pour leur part, bénéficié d'un entretien individuel réalisé en officine par l'un de ces pharmaciens munis d'outils pédagogiques spécifiques (carnet d'autosurveillance, livre de recettes, réglette de glycémie...).

Du point de vue des pharmaciens, les résultats de cette étude font apparaître une satisfaction unanime : ils estiment avoir amélioré leur relation pour 72% des patients revus 6 mois après leur entretien. La formation leur permet d'améliorer leur positionnement lors des entretiens individuels, en termes notamment d'aisance et d'adoption d'une attitude basée sur l'écoute. De la même manière, les médecins généralistes sollicités encouragent le développement de cette initiative.

En ce qui concerne les patients, les résultats sont également probants : 1 mois après les entretiens, 60 % d'entre eux rapportent un impact positif sur leurs pratiques (amélioration du suivi glycémique, modification du comportement alimentaire, mise en œuvre d'une activité physique...) et la moitié affirme être en mesure de mieux comprendre ses résultats de glycémie.

Six mois après, ils sont 54 % à déclarer de meilleurs résultats de glycémie et 71 % (sur 14 répondants) à avoir constaté une diminution de leur hémoglobine glyquée. Pour le Pr Fontaine, la mise en place d'entretiens pharmaceutiques sur le diabète s'avère une nécessité car « tout ce qui va dans le sens de l'accompagnement, du coaching et de l'éducation thérapeutique bénéficie au patient. Nous nous inscrivons dans un parcours de soins coordonnés. Il est important que les messages soient les mêmes selon les professionnels de santé et qu'ils soient renforcés par les uns et les autres ».

## 2. Sur l'encadrement des patients âgés fragiles

Les patients âgés viennent le plus souvent seuls chercher leurs médicaments en pharmacie d'officine et ils sont nombreux à les gérer également seuls au domicile, notamment des patients fragiles ou désorientés, montrent les résultats de deux communications faites au congrès de la Société française de gériatrie et gérontologie (SFGG) de novembre 2017.

Lors de la dispensation des médicaments, les pharmaciens d'officine peuvent documenter de façon précise les modalités de leur utilisation.

Dans une première étude (évaluation gériatrique EG01), dont les résultats ont été publiés dans l'International Journal of Clinical Pharmacy (ICJP), les chercheurs ont montré l'intérêt d'une évaluation pharmaceutique standardisée à l'officine pour identifier les problèmes liés à leur thérapeutique.

Dans l'étude EG02 (évaluation gériatrique à l'officine), ils ont voulu évaluer l'impact de ces évaluations pharmaceutiques standardisées à l'officine, à l'aide d'une boîte à outils (comportant 10 outils utiles aux pharmaciens cliniciens spécialisés en gériatrie). Pour cela, 217 étudiants de sixième année de six facultés de pharmacie ont été randomisés entre l'évaluation avec la boîte à outils et l'évaluation sans consigne particulière.

Au congrès de la SFGG, les chercheurs ont présenté les données préliminaires épidémiologiques permettant de mieux connaître les habitudes des patients âgés vis-à-vis des traitements et d'estimer la prévalence de la fragilité en ville. Les données pour l'objectif principal sont encore en cours d'analyse.

Les étudiants ont inclus tous les patients âgés de 65 ans et plus se présentant dans des officines, du 20 mars au 7 avril, pendant des plages horaires de trois à quatre heures.

Ils ont recueilli les caractéristiques usuelles des patients et notamment leur milieu de vie (urbain, rural) et effectué un bilan de médication, qui comprenait un volet sur les habitudes vis-à-vis du traitement médicamenteux : la personne qui vient chercher les médicaments, le nombre de médicaments pris par jour, qui gère les médicaments (le patient lui-même ou un aidant). Ils ont également effectué un test d'orientation spatio-temporelle et une évaluation de la fragilité à l'aide du volet A de la grille SEGA.

Au total, 4090 patients ont été inclus, âgés en moyenne de 77.6 ans (de 65 à 104 ans) mais 62 % ont 75 ans et plus ; 60.1 % de femmes ; 25.4 % de ces patients vivent en milieu rural (ville d'habitation de moins de 2000 habitants).

Le nombre de médicaments pris chaque jour est de 5.4 en moyenne, avec un extrême à 35. Il n'y a qu'un prescripteur dans 70.3% des cas et plusieurs dans 29.7 %.

Dans 78% des cas c'est le patient seul qui vient chercher ses médicaments, dans 13.9% des cas c'est un aidant seul et dans 8.1% des cas, le patient est accompagné d'un aidant.

Ces patients âgés peuvent gérer seuls leurs médicaments dans 80.7% des cas, être aidés ou gérés par un proche dans 11% des cas ou avoir recours à un professionnel de santé pour tout ou partie de la gestion dans 8.3% des cas.

Parmi les personnes qui viennent seules à la pharmacie, 91.8% gèrent aussi seules leurs médicaments, ce qui est aussi le cas de 51.2% des personnes qui viennent accompagnées d'un aidant mais seulement 35.9% de celles qui envoient un aidant.

Il apparaît que 9.4% des patients vus ne savent pas répondre à au moins une des quatre questions simples au test d'orientation spatio-temporelle. Pour ces personnes désorientées, la gestion des médicaments pose question car dans 40% des cas, elles viennent seules chercher leurs médicaments. Et parmi l'ensemble des patients qui viennent seuls ou accompagnés d'un aidant, dans la moitié des cas (50.6%), ces patients désorientés gèrent les médicaments seuls à la maison.

Concernant la fragilité, les chercheurs se sont penchés sur le groupe contrôle où la prévalence des patients fragiles était plus élevée (29% versus 17 %). Ils étaient plus fragiles (17.5%), avec 9-11 points sur la grille SEGA, ou très fragiles (11.5%), avec plus de 11 points.

On retrouve une plus grande fragilité chez les femmes 32.1% (contre 24.4%) du fait d'un âge plus élevé des femmes par rapport aux hommes.

Près des trois quarts (73.3%) des patients qui sont désorientés sont fragiles (contre 23.6% parmi ceux qui n'ont pas de problème d'orientation au test d'orientation spatio-temporelle).

La prévalence de la fragilité est de 17% parmi les patients qui viennent seuls à la pharmacie, de 56.8% lorsque les patients viennent avec un aidant et de 66.2% quand c'est l'aidant seul qui vient.

La fragilité atteint 89.7% parmi les patients dont les médicaments sont gérés par un professionnel de santé.

Cependant, 16.6% des patients qui gèrent seuls leurs médicaments sont fragiles ; ils représentent 44.4% de l'effectif global des patients fragiles. Parmi les personnes âgées fragiles qui viennent seules (43.6% des fragiles), 72.6% gèrent seules leurs médicaments.

Ces données montrent qu'environ 30% des patients âgés qui vivent chez eux et viennent à la pharmacie sont fragiles et surtout qu'une part importante de personnes fragiles gèrent seules leurs médicaments, concluent les chercheurs.

Les outils de repérage de la fragilité doivent être diffusés et utilisés en officine afin que les patients puissent bénéficier de prestations spécifiques.

### 3. Dans la coordination des soins (expérimentation ESPREC)

La prise en charge de patients porteurs de pathologie complexe dépasse l'exercice isolé du professionnel de santé. Nombreuses sont les expériences françaises ou étrangères ayant mis en lumière les avantages de l'exercice pluriprofessionnel coordonné. Une hypothèse a été posée qu'un suivi coordonné et renforcé d'un patient porteur d'un cas complexe de pathologies chroniques par les 3 acteurs qu'il voit le plus souvent (pharmacien, médecin, infirmière) va améliorer les indicateurs qualité de ce patient et iminuer le recours à l'hospitalisation. La Fédération française des maisons et pôles de santé en partenariat avec l'Union nationale des réseaux et la Fédération nationale des centres de santé a lancé une expérimentation inspiré de ces expériences : ESPREC (Equipe de soins de premier recours en suivi de cas complexes). Le but de l'expérimentation ESPREC est d'assurer et d'évaluer un suivi coordonné et renforcé de patients porteur de pathologies chroniques en organisant le suivi coordonné et renforcé d'un patient porteur d'un cas complexe par les trois acteurs qu'il voit le plus souvent : médecin, infirmière et le pharmacien. Pour le moment, cette expérimentation ne concerne que trois types de situation : diabète de type 2 mal équilibré, hypertension artérielle sévère, personnes âgées fragiles.

Lors d'une consultation, le médecin traitant d'un patient porteur d'un diabète de type 2 mal équilibré décide de lui proposer un soutien sous forme d'une meilleure coordination et d'un meilleur suivi avec son pharmacien et son infirmière. Le mauvais équilibre peut être lié à une faible observance du traitement ou à une alimentation inadaptée ou à toute autre cause. Les critères d'inclusion pour chacune des trois catégories concernées dans l'expérimentation ESPREC sont les suivants : deux HbA1c consécutives espacées de trois mois  $> 8\%$ , ou la survenue ou l'aggravation d'une complication depuis un an (cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque, rétinopathie sévère, risque de lésion des pieds de grade 3, albuminurie confirmée  $> 0.3$  g/L).

L'objectif de cette expérimentation c'est d'améliorer les indicateurs qualité de patients porteur de pathologie chronique complexe en commençant par diabète de type 2 (DT2), pathologie cardiovasculaire, et personne âgée fragile :

- DT2 : valeurs de l'HbA1c et nombre, IMC, nombre de consultations ophtalmologiques ou photographie du FO en un an, prescription d'un inhibiteur du SRA si micro-albuminurie  $> 30$  mg/24 h ou 20 mg/l à 2 reprises ou protéinurie.
- Cardio-vasculaire : normalisation de la TA  $< 140/80$  mmHg, amélioration de l'observance hygiéno-diététique et thérapeutique
- Personne âgée fragile repérée par un score SEGA  $> 11$  : diminution du score à 12 mois de suivi

Lorsque le patient accepte, le médecin lui demande les coordonnées des deux autres professionnels s'ils ne sont pas déjà identifiés dans le dossier. Il recueille aussi le nom du(des) spécialiste(s) (diabétologue, cardiologue ou gériatre) choisi(s) par le patient, ou lui en propose s'il n'en connaît pas.

Le secrétariat du médecin organise une réunion des trois acteurs de proximité. Lors de cette réunion d'environ quinze minutes, le cas du patient est discuté. A partir des

informations échangées entre médecin, pharmacien et infirmière, des objectifs et des interventions prioritaires sont fixés. Cela peut relever d'un renforcement régulier de la motivation diététique, d'un meilleur suivi des prescriptions et des rythmes de surveillance biologique, ou d'une problématique environnementale ou encore sociale.

Le trio peut utiliser des protocoles réalisés par l'équipe de la maison, du pôle ou du centre de santé. Il peut aussi s'inspirer des protocoles pluriprofessionnels travaillés avec la HAS. Un plan personnalisé de santé est établi.

L'un des trois soignants est proposé au patient comme « son référent » (le plus souvent l'infirmière).

Le patient est prévenu de la mise en place de ce suivi et donne son accord au partage des informations. L'infirmière référente prend un contact régulier, une fois par semaine ou par mois avec le patient après consultation de son dossier. Elle le lui rappelle les échéances de surveillance, voire les organise. Elle visite le patient à son domicile si besoin. Elle saisit dans le dossier les informations utiles. Elle adresse un message aux deux autres professionnels lors d'éventuelles décisions à prendre. L'équipe des trois soignants peut décider de proposer au patient des interventions d'autres professionnels comme diététicienne, psychologue, podologue, éducateur sportif ou diabétologue. Le patient voit son pharmacien chaque mois pour la délivrance de ses médicaments et son médecin tous les trois à six mois. Les mêmes messages lui sont rappelés à chacune de ces entretiens.

## 4. Rappels pharmacologiques

### a. Liaison des médicaments aux protéines plasmatiques

Pour comprendre certaines interactions médicamenteuses, il est nécessaire de faire quelques rappels pharmacologiques, notamment en parlant de la liaison des médicaments aux protéines plasmatiques lors de la distribution dans l'organisme.

Les molécules de médicament peuvent se fixer aux nombreuses protéines présentes dans le sang et former des complexes.

Les principales molécules impliquées dans ce phénomène de liaison sont l'albumine et dans une moindre mesure les  $\beta$ -globulines et les glycoprotéines acides. Il existe aussi d'autres protéines plasmatiques comme la transcortine, la transferrine ou la globuline liant la thyroxine, qui peuvent jouer un rôle mais seulement dans la liaison avec des molécules spécifiques. L'importance de la liaison sera fonction des concentrations respectives des partenaires réactionnels et de l'affinité de la substance pour les protéines.

L'albumine est présente dans le plasma à une concentration de 38-48 g/L, offrant ainsi une capacité de liaison importante. L'affinité des molécules actives pour les protéines plasmatiques est en général nettement plus faible que celle pour les sites de liaison spécifiques tels les récepteurs. On estime ainsi que, pour la majorité des médicaments, les sites de liaison à l'albumine sont loin d'être saturés dans la gamme des concentrations thérapeutiques.

La molécule d'albumine comporte des sites de liaison différents pour les molécules anioniques ou cationiques. La formation des complexes peut être due à des liaisons ioniques, ainsi qu'à des liaisons de Van der Waals. La liaison aux protéines

plasmatisques se produit très rapidement et est réversible, ce qui signifie qu'à chaque modification de la concentration de la forme non liée correspond un changement proportionnel de la concentration de la forme liée.

Cette liaison aux protéines du plasma a une signification physiologique importante car la concentration de la forme libre conditionne l'importance de l'effet et la vitesse d'élimination.

Par exemple pour une même concentration globale de 100 ng/ml, la concentration efficace sera de 90 ng/ml pour une substance dont 10 % sont liés aux protéines plasmatisques et seulement de 1 ng/ml pour une substance dont 99% sont liés aux protéines plasmatisques. La diminution de la fraction libre d'une substance en raison de sa liaison aux protéines affecte aussi sa biotransformation, par exemple dans le foie, ou son élimination rénale, car seule la fraction libre du médicament dans le plasma pénétrera dans les cellules hépatiques responsables de cette transformation ou sera filtrée par les glomérules.

Lorsque la concentration plasmatisque libre d'un médicament diminue par suite d'une biotransformation ou de l'élimination rénale, le produit sera libéré de ses sites de liaison sur les protéines plasmatisques. La liaison aux protéines plasmatisques s'apparente à une réserve, qui, certes, diminue l'intensité de l'effet mais prolonge également sa durée d'action en ralentissant son excrétion.

Lorsque deux substances présentent une affinité pour les mêmes sites de liaison à l'albumine, on peut observer des phénomènes de compétition au niveau de ces sites. Une molécule peut déplacer une deuxième molécule de ses sites de liaison à l'albumine et augmenter de cette manière la concentration libre (et donc active) de cette deuxième substance. L'augmentation de la concentration libre de la molécule déplacée signifie que son activité augmente mais que son élimination sera accélérée.

Une diminution de la concentration d'albumine (maladie du foie, syndrome néphrotique, dénutrition) provoque une modification de la pharmacocinétique des substances fortement liées à l'albumine. Et c'est justement ce qui peut se produire chez les sujets âgés dont on a vu précédemment dans ce travail, que la grande majorité possède une albuminémie inférieure à 35 g/L. Par conséquent ces personnes âgées donc cliniquement dénutries sont à risque de voir augmenter la concentration plasmatisque libre de médicaments fortement liés aux protéines plasmatisques comme par exemple les sulfamides hypoglycémisants avec toutes les conséquences que cela engendre (hypoglycémies).

#### b. Rappels sur le cytochrome P450

Les cytochromes P450 (CYP) sont des enzymes principalement hépatiques et présentes dans divers tissus et qui interviennent dans le métabolisme de substances endogènes et exogènes, notamment de nombreux médicaments.

Le cytochrome P450 est un système complexe d'isoenzymes. Une cinquantaine de ces isoenzymes ont été identifiées dans l'espèce humaine au niveau du foie et aussi au niveau intestinal. Quatre isoenzymes sont impliquées dans le métabolisme d'environ 90 % des médicaments couramment utilisés. Ces isoenzymes sont désignées en général par les termes CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2D6 et CYP 3A4, cette dernière

métabolisant plus de 50% des médicaments ingérés. Les isoenzymes CYP 2B6, 2C8, 2C19 et CYP 3A5 sont impliquées dans quelques interactions seulement.

De nombreux médicaments inhibent ou activent telle ou telle isoenzyme. Certains médicaments sont métabolisés par plusieurs isoenzymes.

Les substances métabolisées par une isoenzyme donnée sont sensibles aux inhibiteurs et aux inducteurs de cette isoenzyme. Les substances métabolisées par la même isoenzyme peuvent aussi entrer en compétition entre elles, ce qui diminue leur élimination.

En présence d'un inhibiteur enzymatique, les médicaments fortement métabolisés par le système enzymatique inhibé ont un métabolisme diminué, et leur demi-vie d'élimination plasmatique augmente, ainsi que les effets secondaires. Parfois, lorsque c'est un métabolite du médicament ingéré qui est actif et que sa formation dépend d'une isoenzyme du cytochrome P450, l'inhibition de cette isoenzyme au contraire entraîne une diminution des effets pharmacologiques de ce médicament. Les inhibiteurs enzymatiques sont en général spécifiques d'une isoenzyme : par exemple, un inhibiteur de l'isoenzyme CYP 3A4 n'est généralement pas inhibiteur d'une autre isoenzyme ; cependant, certains médicaments sont inhibiteurs de plusieurs isoenzymes du cytochrome P450.

En présence d'un inducteur enzymatique, les médicaments fortement métabolisés par les systèmes enzymatiques de l'organisme, notamment le cytochrome P450, ont un métabolisme accéléré, et leur demi-vie d'élimination plasmatique diminue. Les inducteurs enzymatiques ne sont généralement pas spécifiques d'une isoenzyme donnée.

### c. Les inducteurs enzymatiques

Les inducteurs enzymatiques sont des substances qui augmentent l'activité de très nombreux systèmes enzymatiques de l'organisme, dont le cytochrome P450, ou de transporteurs tels que la glycoprotéine P. Ils ne sont généralement pas spécifiques d'un système enzymatique.

Les médicaments métabolisés par ces enzymes sont sensibles à l'effet inducteur. Il en résulte un risque de moindre efficacité thérapeutique par accélération de leur élimination. À l'inverse, l'arrêt de l'inducteur expose à une surdose, l'élimination du médicament étant ralentie.

L'induction enzymatique peut mettre 2 à 3 semaines pour se développer totalement. Elle persiste pendant un laps de temps du même ordre quand l'inducteur enzymatique est arrêté. Les conséquences cliniques des interactions médicamenteuses par induction enzymatique surviennent parfois à distance de la modification du traitement.

De très nombreuses substances, en dehors des médicaments, sont des inducteurs enzymatiques, dont le tabac et l'alcool en prise chronique, et aussi des produits industriels dont des insecticides. Le tabac est particulièrement inducteur de l'isoenzyme CYP 1A2 du cytochrome P450.

L'ampleur des conséquences cliniques de l'induction est fonction :

- de la puissance de l'inducteur

- des conséquences cliniques de la diminution de l'activité du médicament soumis à l'effet inducteur quand ce médicament agit sur une affection grave
- et de la marge thérapeutique de ce médicament.

L'arrêt de l'inducteur enzymatique, expose à une surdose. En cas d'association déjà existante, il vaut mieux ne pas interrompre sans surveillance la prise de l'inducteur, mais adapter la dose du médicament en assurant une surveillance clinique, parfois prolongée. Les conséquences cliniques des interactions médicamenteuses par induction enzymatique surviennent parfois à distance de la modification du traitement, selon le délai d'installation et de régression de l'induction, qui peut s'étaler sur 2 à 3 semaines. Il est prudent de ne pas associer un médicament sensible à l'effet inducteur enzymatique quand les conséquences cliniques d'une perte d'efficacité sont importantes et qu'il n'y a pas de moyen pratique d'évaluer, prévoir et surveiller l'efficacité du médicament.

#### d. Inhibiteurs de la glycoprotéine P

Les médicaments traversent les membranes biologiques selon plusieurs modalités : en partie par diffusion passive et en partie par les processus de transport. La glycoprotéine P est le mieux connu de ces transporteurs. La glycoprotéine P constitue une pompe présente dans les membranes de certaines cellules, qui expulse hors de la cellule toutes sortes de substrats, dont des médicaments. Cette protéine de transport est présente en grande quantité dans les intestins, la barrière hémato-méningée, les voies biliaires, les tubules rénaux, etc. L'équipement en glycoprotéine P varie d'une personne à une autre.

Lorsque l'activité de la glycoprotéine P est inhibée, une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments substrats est prévisible par augmentation de l'absorption intestinale ou diminution de l'élimination rénale ou hépatique. Des signes de surdose surviennent alors parfois.

### 5. Principales interactions médicamenteuses

#### a. Avec la metformine

L'alcool, surtout en cas de jeûne ou de dénutrition, et les produits de contraste iodés, à cause du risque accru d'acidose lactique, sont contre-indiqués avec la metformine. La metformine ne sera réintroduite que 48 heures après, après avoir vérifié au préalable que la fonction rénale était normale.

Les diurétiques notamment les diurétiques de l'anse engendrent une natriurèse élevée, provoquant une hypovolémie, réduisant la fonction rénale et augmentant donc le risque d'acidose lactique. On les utilisera donc avec précaution.

Les AINS et les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase II (COX-II), en inhibant la synthèse des prostaglandines, diminuent la perfusion rénale chez les personnes dont la perfusion glomérulaire est dépendante de l'effet vasodilatateur des prostaglandines.

Les AINS sont à éviter si possible chez les patients diabétiques de type 2 sous metformine, en utilisant tant que possible d'autres classes thérapeutiques exposant à un moindre risque d'interactions ou en suspendant la metformine le temps d'un traitement à risque.

Les mêmes précautions seront d'usage avec d'autres médicaments susceptibles d'altérer la fonction rénale en inhibant la régulation de la perfusion glomérulaire comme par exemple les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II et l'aliskirène, un inhibiteur de la rénine.

Cependant certains diurétiques, certains IEC et certains sartans sont des traitements de choix chez les patients diabétiques, notamment pour leur rôle protecteur dans la prévention de la néphropathie diabétique, ainsi que pour l'amélioration de la tolérance au glucose. Leur association justifiera une surveillance attentive du débit de filtration glomérulaire.

Les glifozines peuvent aussi causer aussi une hypovolémie et le topiramate augmente les concentrations plasmatiques de metformine [164].

Des précautions seront également prises avec les médicaments ayant une activité hyperglycémique intrinsèque, comme par exemple les glucocorticoïdes par voie locale ou systémique, le danazol, les sympathomimétiques bêta. Des contrôles plus fréquents de la glycémie seront nécessaires en début de traitement et il faudra ajuster la dose de metformine au cours du traitement en fonction du médicament concerné et lors de l'arrêt de celui-ci.

#### b. Avec l'insuline

On ne connaît pas d'interaction médicamenteuse particulière liée à l'insuline par voie sous-cutanée, ni d'interaction pharmacocinétique propre à l'insuline. L'augmentation de la chaleur locale, le travail musculaire du muscle sous-jacent, l'injection intramusculaire par erreur, augmentent la vitesse de résorption de l'insuline. Une augmentation des doses est souvent nécessaire en cas d'infection, de stress émotionnel, d'accident ou d'intervention chirurgicale, pendant les deux derniers trimestres de la grossesse. Une diminution des doses est généralement nécessaire chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques et pendant le premier trimestre de la grossesse. Le mélange d'insuline de différentes durées d'action dans une même seringue expose à une modification de leurs effets sur la glycémie comparé à l'injection séparée, et notamment l'insuline glargine, qui est soluble à pH acide, ne doit pas être mélangée dans la même seringue avec les autres insulines, qui sont en solution à pH neutre.

#### c. Avec les sulfamides hypoglycémiantes

Les sulfamides hypoglycémiantes sont métabolisés au niveau hépatique par différents systèmes enzymatiques, puis éliminés principalement par voie urinaire. La plupart des sulfamides hypoglycémiantes sont métabolisés par l'isoenzyme CYP 2C9 du cytochrome P450. L'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique sévère exposent donc à un risque de surdosage de sulfamide hypoglycémiant. La forme à libération prolongée de

glipizide expose particulièrement à un risque d'accumulation chez les patients âgés ou insuffisants rénaux. Les sulfamides hypoglycémiant sont également sensibles aux inducteurs enzymatiques.

Les interactions médicamenteuses avec les sulfamides sont assez nombreuses, et puisque que les personnes âgées sont très souvent sujettes à la polymédication, ce risque d'interaction est d'autant plus élevé. Les sulfamides hypoglycémiant peuvent entraîner des hypoglycémies graves et prolongées, pouvant être favorisées par une insuffisance rénale et/ou hépatique sévère, par certaines associations médicamenteuses.

i. Médicaments augmentant l'effet hypoglycémiant des sulfamides hypoglycémiant

Certains médicaments interagissent et augmentent la fréquence ou la gravité de l'hypoglycémie provoquée par des sulfamides hypoglycémiant.

1. Antifongiques azolés

Les antifongiques azolés augmentent la demi-vie d'élimination plasmatique des sulfamides hypoglycémiant par effet inhibiteur enzymatique. Une augmentation de l'effet hypoglycémiant, avec survenue de manifestations hypoglycémiques dont des comas, a été observée chez des patients diabétiques traités par divers sulfamides hypoglycémiant, et ayant utilisé du kétoconazole, de l'itraconazole ou du miconazole par voie orale ou en gel buccal, ou par voie vaginale. Le fluconazole, le posaconazole et le voriconazole exposent au même risque.

2. Diurétiques, AINS, IEC et sartans

Les diurétiques, les AINS, les IEC, les sartans et l'aliskirène exposent par divers mécanismes, à des insuffisances rénales fonctionnelles qui exposent alors à une surdose du sulfamide hypoglycémiant. D'autres médicaments exposent à des insuffisances rénales organiques.

Par ailleurs l'utilisation des IEC est susceptible d'entraîner une majoration de l'effet hypoglycémiant chez le diabétique traité par sulfonurées en améliorant la tolérance au glucose qui aurait pour conséquence une réduction des besoins en insuline.

3. Ciprofloxacine, norfloxacine

L'effet hypoglycémiant du glibenclamide est parfois augmenté par la ciprofloxacine et la norfloxacine [165].

4. Sulfamides antibactériens

De rares observations d'hypoglycémies en association avec les sulfamides ont été rapportées [165].

5. Macrolides

L'association d'un macrolide avec un sulfamide hypoglycémiant, glibenclamide ou glimépiride, augmente le risque d'hypoglycémie, de par leur effet inhibiteur

enzymatique. La spiramycine expose probablement à moins d'interactions d'ordre pharmacocinétique. Certains macrolides comme la clarithromycine et l'érythromycine augmentent le risque d'hypoglycémie en augmentant l'absorption intestinale des sulfonylurées [165].

#### 6. Antivitamine K

Quelques rares observations d'hypoglycémies ont été rapportées sous antivitamine K associé avec un sulfamide hypoglycémiant. Il s'agirait d'une modification de la disponibilité des sulfamides par déplacement de leur liaison aux protéines plasmatiques. D'autre part, on connaît des augmentations de l'INR causées par cette association [166].

#### 7. Inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 2C9 du cytochrome P450

La plupart des sulfamides hypoglycémiants sont métabolisés par l'isoenzyme CYP 2C9 du cytochrome P450. Les inhibiteurs de cet isoenzyme exposent à une accumulation du sulfamide hypoglycémiant et à des hypoglycémies.

#### 8. Fluvastatine

La fluvastatine et la simvastatine augmentent les concentrations plasmatiques de glibenclamide et exposent à des hypoglycémies, sans que le mécanisme ne soit connu [167].

#### 9. Phénylbutazone

La phénylbutazone augmente l'effet hypoglycémiant des sulfamides hypoglycémiants et des hypoglycémies sévères ont été observées, sans altération rénale semble-t-il. Le mécanisme n'est pas connu.

#### ii. Médicaments diminuant l'effet hypoglycémiant des sulfamides hypoglycémiants

Une diminution des concentrations plasmatiques de plusieurs sulfamides hypoglycémiants a été observée sous rifampicine. Plus généralement, les sulfamides hypoglycémiants sont sensibles aux inducteurs enzymatiques. À l'inverse, l'arrêt d'un inducteur expose à une surdose.

Le topiramate n'est pas considéré comme un inducteur enzymatique. Cependant, il diminue les concentrations plasmatiques de glibenclamide.

#### d. Avec les inhibiteurs des $\alpha$ -glucosidases

L'acarbose et le miglitol sont des inhibiteurs des  $\alpha$ -glucosidases intestinales. Ils agissent dans la lumière intestinale en diminuant la dégradation des glucides en monosaccharides absorbables. L'acarbose et le miglitol ralentissent la digestion et l'absorption intestinale des glucides.

L'acarbose est métabolisé dans la lumière intestinale. Environ 35 % sont absorbés sous la forme de métabolites. Le miglitol est presque totalement absorbé après prise orale, et éliminé par voie urinaire sous forme inchangée. Sa demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 2 heures. L'insuffisance rénale expose à un risque d'accumulation.

Peu d'interactions médicamenteuses ayant eu des conséquences cliniques ont été rapportées avec l'acarbose ou le miglitol. Une diminution des concentrations plasmatiques de digoxine et d'acide valproïque, chez quelques patients qui prenaient aussi de l'acarbose, a été retrouvée; ainsi qu'une diminution des concentrations plasmatiques de digoxine, de propranolol et de ranitidine, chez d'autres patients qui prenaient du miglitol. L'acarbose semble inducteur de l'isoenzyme CYP 2E1 du cytochrome P450. Des études chez l'animal ont montré une augmentation de l'hépatotoxicité du paracétamol quand il est associé avec l'acarbose.

Les adsorbants intestinaux comme le charbon activé ou les médicaments contenant des enzymes digestives diminuent l'effet des inhibiteurs des  $\alpha$ -glucosidases. La colestyramine et la néomycine augmentent les effets de l'acarbose.

#### e. Avec les analogues du glucagon-like-peptide-1

L'exénatide et le lixisépatide sont éliminés par le rein par filtration glomérulaire.

Une diminution de la fonction rénale entraîne une accumulation d'exénatide et de lixisépatide, et donc expose à ses effets indésirables dose-dépendants. Les médicaments, ayant des effets sur la fonction rénale (AINS, diurétiques, IEC, sartans, aliskirène), exposent à une diminution de l'excrétion rénale de l'exénatide et du lixisépatide. D'autre part, l'exénatide expose à des insuffisances rénales. Ce risque est majoré lors de l'association avec un autre médicament néphrotoxique.

Le liraglutide et le dulaglutide, quant à eux, ne sont que très peu éliminés par le rein. Les demi-vies d'élimination plasmatiques de l'exénatide, du liraglutide, du dulaglutide et du lixisépatide sont respectivement d'environ 2,5 heures, 13 heures, 5 jours et 3 heures.

L'association d'exénatide, de liraglutide, de dulaglutide et de lixisépatide avec un sulfamide hypoglycémiant augmente le risque d'hypoglycémie. Ce qui n'a pas été observé en association avec la metformine. Mieux vaut informer le patient et réduire la dose du sulfamide hypoglycémiant en cas d'ajout d'exénatide, de liraglutide, de dulaglutide ou de lixisépatide, pour rechercher un nouvel équilibre du traitement hypoglycémiant.

L'exénatide, le liraglutide, le dulaglutide et le lixisépatide ralentissent la vidange gastrique et exposent à une moindre biodisponibilité des médicaments utilisés par voie orale tels que des antibiotiques, des contraceptifs, le paracétamol, etc. Les formulations gastrorésistantes contenant des médicaments sensibles à la dégradation dans l'estomac sont susceptibles d'être affectées avec diminution de leurs effets. Mieux vaut prendre les médicaments par voie orale, à distance, avant l'injection d'exénatide, de liraglutide, de dulaglutide ou de lixisépatide.

L'exénatide, le liraglutide, le dulaglutide et le lixisépatide causent ou aggravent des reflux gastro-oesophagiens. L'association avec un autre médicament ayant cet effet (théophylline, inhibiteurs calciques, dérivés nitrés, aliskirène, nicotine) majore le risque.

## f. Avec le répaglinide

Le répaglinide est pratiquement métabolisé de manière totale, ses métabolites sont tous dénués d'activité hypoglycémiant. In vitro, le répaglinide est métabolisé par les isoenzymes CYP 3A4 et CYP 2C8 du cytochrome P450.

### i. Médicaments augmentant l'effet hypoglycémiant du répaglinide

#### 1. Gemfibrozil

Des hypoglycémies sévères ont été recensées lors de l'association de gemfibrozil avec le répaglinide. Le gemfibrozil est un inhibiteur de l'isoenzyme CYP 2C8 du cytochrome P450. Chez des volontaires sains, la demi-vie d'élimination plasmatique du répaglinide est passée de 1,3 heure à 3,7 heures, et sa concentration plasmatique évaluée à partir de l'aire sous la courbe a été multipliée par environ 8 par le gemfibrozil [168]. Avec les autres fibrates, des observations d'interaction avec le répaglinide ne sont pas rapportées.

#### 2. Inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 2C8

Les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 2C8 du cytochrome P450 augmentent les concentrations plasmatiques du répaglinide et donc son effet hypoglycémiant.

#### 3. Inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4

Chez des patients sains, la clarithromycine, l'itraconazole et le kétoconazole, tous des inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450, ont augmenté l'aire sous la courbe d'élimination plasmatique du répaglinide. Il y a peu de données sur les autres inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 mais on peut s'attendre à ce que des médicaments inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 augmentent l'effet hypoglycémiant du répaglinide avec survenue d'hypoglycémies.

#### 4. Ciclosporine

La ciclosporine augmente les concentrations plasmatiques du répaglinide et ses effets hypoglycémiant.

### ii. Médicaments diminuant l'effet hypoglycémiant du répaglinide

Les inducteurs enzymatiques accélèrent le métabolisme du répaglinide et diminuent son effet hypoglycémiant, qui est au contraire augmenté à l'arrêt des inducteurs.

## g. Avec les inhibiteurs de la dipeptidyl dipeptidase 4

La sitagliptine, la vildagliptine, la saxagliptine, la linagliptine et l'alogliptine sont des inhibiteurs de la dipeptidyl dipeptidase 4, enzyme du catabolisme des incrétines, hormones intestinales qui stimulent la sécrétion postprandiale d'insuline.

La sitagliptine, la saxagliptine et l'alogliptine sont éliminées sous forme active par voie rénale. Une diminution de la fonction rénale entraîne une accumulation de sitagliptine, de saxagliptine et d'alogliptine, et donc un risque accru d'effets indésirables dose-dépendants.

La sitagliptine subit une excrétion tubulaire active. C'est un substrat des transporteurs des anions organiques (OAT). Son association avec un inhibiteur des OAT (probénacide, dronédarone, eltrombopag, érythromycine, ceftobiprole, ciclosporine, rifampicine, sildénafil, le jus de pamplemousse, la dihydroergotoxine et certains antiviraux) expose à une compétition avec augmentation de ses concentrations plasmatiques et de ses effets indésirables dose-dépendants.

La saxagliptine et la linagliptine sont métabolisées principalement par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450. Leur association avec un inhibiteur de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 expose à une surdose.

La saxagliptine est métabolisée par l'isoenzyme CYP 3A5 du cytochrome P450, ce qui fait prévoir de nombreuses interactions d'ordre pharmacocinétique quand elle est associée avec un inhibiteur de cette isoenzyme. Les interactions entraînent une accumulation de saxagliptine.

La sitagliptine, la saxagliptine et la linagliptine sont des substrats de la glycoprotéine P, ce qui fait prévoir leur accumulation quand elles sont associées avec un inhibiteur de la glycoprotéine P.

La saxagliptine et la linagliptine sont sensibles aux inducteurs enzymatiques, avec une diminution de leurs effets pendant l'association avec un inducteur enzymatique et une augmentation de leurs effets après l'arrêt de l'inducteur.

## 6. Substances causant des hypoglycémies

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent de l'insuline. Elle peut aussi être causée par un médicament augmentant la sécrétion d'insuline : sulfamides hypoglycémisants et répaglinide. Elle est exceptionnelle avec la metformine, avec un inhibiteur de l' $\alpha$ -glucosidase, avec une glitazone ou avec une gliptine, tant que ni l'insuline ni un médicament augmentant la sécrétion d'insuline ne leur est associé.

De nombreux médicaments augmentent la fréquence et l'intensité des hypoglycémies sous traitement du diabète. Certains médicaments causent des hypoglycémies même chez des patients sans trouble connu du contrôle glycémique.

### a. Mesures à prendre

Il est préférable d'éviter d'introduire un médicament pouvant exposer à des hypoglycémies au risque de déséquilibrer un traitement du diabète jugé satisfaisant. Il vaut mieux utiliser un médicament voisin ayant peu ou pas d'effet sur la glycémie par rapport au médicament que l'on envisage d'ajouter, si celui-ci doit être pris pour une courte durée (une semaine par exemple). Si un médicament diminuant la glycémie est quand même introduit, les conséquences d'une modification de la glycémie sont généralement maîtrisables si le risque d'interaction a été anticipé par une surveillance

glycémique rapprochée. Le patient doit être informé, et éventuellement son entourage, de façon à ce qu'une surveillance glycémique adéquate guide l'adaptation de la posologie de l'hypoglycémiant pendant l'association, et à l'arrêt du médicament ajouté. Sinon, notamment chez les patients traités par hypoglycémiant oral et peu familiers des symptômes de l'hypoglycémie, il est prudent de diminuer la dose de l'hypoglycémiant oral pendant la période de risque d'interactions, ou, le plus souvent, d'ajouter un autre médicament ayant un moindre risque d'interactions.

En cas d'hypoglycémie importante mais avec conscience conservée, le premier traitement est un apport oral de sucre sous forme de saccharose : 10 g à 15 g suffisent habituellement chez un adulte. Cependant, chez un patient traité par un inhibiteur de l' $\alpha$ -glucosidase (acarbose, miglitol), le glucose est préférable pour cet apport, car ces hypoglycémians inhibent l'hydrolyse des disaccharides.

#### b. Aspirine

L'aspirine à forte dose (et d'autres salicylés) peut faire baisser la glycémie. Cependant des doses antalgiques ou antiagrégantes d'aspirine ne peuvent pas provoquer d'hypoglycémie chez des diabétiques traités.

#### c. Alcool

L'alcool possède un effet hypoglycémiant. En grande quantité et vite absorbé (intoxication aiguë), il peut causer des hypoglycémies. En quantité modérée, il expose à des hypoglycémies chez les patients traités par insuline ou par hypoglycémiant oral. Cet effet peut parfois être retardé et l'hypoglycémie survient parfois plusieurs heures après l'ingestion de l'alcool. L'alcool peut, en outre, masquer les signes d'hypoglycémie et inhiber les réactions de compensation ; ce qui facilite la survenue d'un coma hypoglycémique. Cependant, certaines boissons alcooliques ont une teneur en glucides notable.

Mieux vaut informer les patients diabétiques que l'alcool peut masquer les signes d'hypoglycémie, et que le malaise hypoglycémique peut être soudain, et dangereux. En général, la prise modérée de boisson alcoolique, accompagnée d'aliments contenant des glucides, est sans danger notable.

#### d. Antiarythmiques

Certains antiarythmiques comme la cibenzoline, la disopyramidine, l'hydroquinidine ou bien la quinidine peuvent provoquer des hypoglycémies. Les facteurs de risque d'hypoglycémie liée à la cibenzoline ou au disopyramide sont l'âge, l'insuffisance rénale et la dose élevée d'antiarythmique ; auxquels s'ajoute l'insuffisance hépatique pour le disopyramide. Ces antiarythmiques ont peu d'indications justifiées. Mieux vaut ne pas les associer avec un hypoglycémiant oral, étant donné le risque d'hypoglycémie.

#### e. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et IMAO non sélectifs

Une augmentation de l'effet des hypoglycémians avec des hypoglycémies ont été observées chez des patients diabétiques traités par un antidépresseur inhibiteur

sélectif de la recapture de la sérotonine (fluoxétine, fluvoxamine, sertraline, etc.) [169] et un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectif (iproniazide). Ce risque ne semble pas rapporté avec le moclobémide, un IMAO sélectif A.

#### f. Dextropropoxyphène et tramadol

Des hypoglycémies ont été observées chez des patients âgés, chez des insuffisants rénaux ainsi que chez des toxicomanes ingérant des doses élevées de dextropropoxyphène. Des hypoglycémies ont aussi été rapportées sous tramadol [170].

En cas de besoin d'un antalgique de palier 2, chez les patients diabétiques, mieux vaut préférer la codéine.

#### g. Fibrates

Des hypoglycémies ont été rapportées lors de l'ajout d'un fibrate à un hypoglycémiant [171]. Des hypoglycémies aux conséquences cliniques particulièrement graves ont été rapportées lors de l'association de gemfibrozil avec le répaglinide.

Mieux vaut préférer les statines, en particulier la simvastatine et la pravastatine, chez les patients diabétiques à fort risque hypoglycémique ; ne pas réaliser des associations particulièrement à risque, telles que répaglinide + gemfibrozil. Dans les autres cas, si un fibrate est choisi malgré les risques, mieux vaut envisager de diminuer la posologie de l'hypoglycémiant et surveiller de façon rapprochée la glycémie en début de traitement.

#### h. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ont un effet hypoglycémiant chez les patients diabétiques traités [172]. Cependant, l'utilisation d'un IEC chez certains de ces patients est justifiée sur la base d'essais cliniques ayant démontré un bénéfice sur la morbidité [173] [174].

La survenue d'un malaise hypoglycémique provoqué par un IEC semble rare [175], mais une surveillance plus rapprochée de la glycémie est justifiée après mise en route du traitement par IEC, particulièrement chez les patients traités par sulfamide hypoglycémiant.

#### i. Sulfamides antibactériens

De rares observations isolées d'hypoglycémie ont été rapportées chez des patients diabétiques traités par sulfamide antibactérien.

#### j. Quinine

Chez les patients non diabétiques atteints d'un paludisme sévère traité par la quinine, des hypoglycémies graves surviennent parfois [176]. Des hypoglycémies ont aussi été rapportées avec la quinine en traitement des crampes malgré sa balance bénéfices-risques défavorable dans cette situation.

## k. Testostérone et autres stéroïdes anabolisants

L'effet des hypoglycémiantes utilisés dans le diabète peut être augmenté par la testostérone et les stéroïdes anabolisants.

## 7. Substances causant des hyperglycémies

L'apparition d'une hyperglycémie chez un patient non diabétique est parfois un effet indésirable d'un médicament. L'arrêt du médicament entraîne souvent une disparition de l'hyperglycémie. Parfois, l'évolution se fait vers un diabète. Associer un médicament qui augmente la glycémie avec un traitement du diabète diminue l'effet hypoglycémiant et expose au risque de complications aiguës de l'hyperglycémie, telles qu'une acidocétose ou un coma hyperosmolaire. Au long cours, un mauvais contrôle de l'hyperglycémie expose à des complications chroniques. Les médicaments qui augmentent la glycémie sont nombreux.

Il est préférable d'éviter de déséquilibrer un traitement du diabète satisfaisant en introduisant un médicament facteur d'hyperglycémies. Quand le médicament que l'on envisage d'ajouter doit être pris pour une courte durée (par exemple pour une semaine), il est préférable d'éviter, chaque fois que possible, de déstabiliser le traitement hypoglycémiant en cours. Dans ce cas, il vaut mieux choisir un médicament ajouté voisin ayant peu ou pas d'effet sur la glycémie. Quand un médicament qui augmente la glycémie est néanmoins introduit, les conséquences d'une modification de la glycémie sont en général maîtrisables quand le risque d'interaction a été anticipé par une surveillance glycémique rapprochée. Le patient doit être informé, de façon à ce qu'une surveillance glycémique adéquate guide l'adaptation de la posologie de l'hypoglycémiant pendant l'association, et à l'arrêt du médicament ajouté.

### a. Corticoïdes

L'hyperglycémie sous corticoïde est très fréquente, parfois majeure. Quelle que soit la durée du traitement, toutes les voies d'administration exposent à une hyperglycémie, mais plus particulièrement les voies orale et injectable, y compris périarticulaire. Chez les patients diabétiques, il vaut souvent mieux renoncer à un traitement par corticoïde, même bref, quand ses bénéfices sont incertains ou quand il existe une alternative thérapeutique. Quand on fait le choix de recourir à un corticoïde, une surveillance rapprochée de la glycémie est justifiée et une adaptation du traitement hypoglycémiant est à envisager.

### b. Neuroleptiques

Les neuroleptiques au long cours sont parfois à l'origine de l'apparition d'un diabète ou du déséquilibre d'un diabète préexistant [177].

Par rapport aux neuroleptiques classiques tels que l'halopéridol, des neuroleptiques dits atypiques (l'amisulpride, la clozapine, l'olanzapine, la rispéridone, la palipéridone, l'aripiprazole, le sertindole, la quétiapine) exposent plus souvent à des prises de

poids, des hyperglycémies et des diabètes. Mieux vaut, de ce point de vue, choisir l'halopéridol, surveiller le poids et la glycémie, informer le patient et fournir des conseils nutritionnels.

c. Acide nicotinique

L'acide nicotinique augmente la glycémie, les besoins en insuline et en hypoglycémifiants oraux.

d. Bêta-2 stimulants

Une hyperglycémie peut apparaître lors de l'utilisation de bêta-2 stimulants par voie parentérale en obstétrique ou dans le traitement de crises d'asthme graves ; et ce d'autant plus qu'un corticoïde par voie générale est associé.

e. Lévothyroxine

La correction d'une hypothyroïdie chez un patient diabétique peut augmenter les besoins en insuline ou en hypoglycémifiant oral.

Une surveillance rapprochée de la glycémie et une adaptation du traitement hypoglycémifiant sont à envisager en cas d'introduction de la lévothyroxine ou de modification des doses.

f. Diurétiques

En pratique, malgré l'effet hyperglycémiant des diurétiques thiazidiques, ces diurétiques ont une balance bénéfices-risques favorable dans l'hypertension artérielle chez les patients diabétiques.

L'effet hyperglycémiant du furosémide à forte dose et d'autres diurétiques de l'anse est susceptible de modifier l'équilibre d'un diabétique. Par ailleurs, les diurétiques exposent à un risque de déshydratation et de coma hyperosmolaire.

Quand un diurétique est choisi, chez un patient diabétique, une surveillance renforcée de la glycémie est de mise ainsi qu'une surveillance de la fonction rénale.

g. Statines

Les statines sont les hypocholestérolémiants les plus prescrits à l'heure actuelle en prévention cardiovasculaire. Elles sont commercialisées en France depuis la fin des années 80. Elles agissent en inhibant l'HMG-CoA réductase, ce qui diminue la synthèse endogène de cholestérol et active le facteur de transcription SREBP2 dont le rôle est de détecter les variations de la quantité de cholestérol dans les cellules. SREBP2 stimule ensuite la transcription du récepteur du LDL-c au niveau hépatique ce qui permet le catabolisme du LDL-c.

La sécurité d'emploi des statines est globalement satisfaisante avec pour effets indésirables des myalgies et des perturbations du bilan hépatique et exceptionnellement des rhabdomyolyses.

Cependant des études récentes ont suggéré que l'usage des statines pouvait être associé à un risque accru de diabète de type 2. Le risque diabétogène des statines a été révélé par la publication de l'étude JUPITER [178] (*Justification for the Use of*

*statins in Prevention : an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*), qui a testé l'effet de la rosuvastatine à 20 mg/j chez des patients ayant une protéine C réactive (CRP) ultra-sensible élevée mais un LDL-c peu élevé. Dans cette étude, il y a eu une augmentation significative de 26 % des nouveaux cas de DT2. L'élévation de ce taux de CRP semble être un marqueur de risque de la survenue d'un DT2 [179].

Une méta-analyse parue en 2010 [180] incluant plus de 90 000 participants a confirmé ce risque diabétogène chez des patients non diabétiques avec un risque de DT2 de 9% après un suivi de 4 ans.

En 2012, l'agence européenne des médicaments (EMA) et l'agence américaine FDA (Food and Drug Administration) ont actualisé le résumé caractéristique des produits (RCP) des notices des médicaments contenant une statine, en raison d'une augmentation du risque de survenue de diabète sous ce traitement.

Une étude australienne récente parue en 2017 [181], après avoir suivi un groupe de plus de 8300 femmes âgées de plus de 75 ans, a estimé une augmentation de 33% du risque de développer un diabète de type 2 chez les femmes de plus de 75 ans traitées par statines.

Plusieurs cibles des statines sont envisagées pour expliquer l'effet diabétogène. Dans un premier lieu, les statines vont avoir une influence sur la sécrétion d'insuline en agissant sur les canaux calciques voltage-dépendants des cellules  $\beta$  du pancréas. D'autre part, les statines pourraient également être impliquées dans les mécanismes d'insulinorésistance. Les statines semblent diminuer la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline en diminuant la production d'intermédiaires formés lors de la synthèse du cholestérol, les isoprénoides, qui va diminuer l'expression des transporteurs GLUT-4 au niveau des myocytes et des adipocytes.

Cependant cette augmentation de survenue de diabète de type 2 ne remet pas en cause le rapport bénéfice/risque des statines dans la prévention des complications cardiovasculaires chez les sujets à risque, diabétiques ou non-diabétiques à l'initiation du traitement.

#### h. Tabac, nicotine

La nicotine augmente la résistance à l'insuline, mais moins que le tabagisme.

### 8. Médicaments causant des hypoglycémies ou des hyperglycémies

Certains médicaments modifient la glycémie dans un sens ou dans l'autre, selon les circonstances. Divers autres médicaments semblent exposer à un certain risque d'interactions avec les hypoglycémifiants.

a. Lanréotide et octréotide

Les effets sur la glycémie des antagonistes de l'hormone de croissance, tels que le lanréotide et l'octréotide, sont complexes. Si l'un d'entre eux est choisi, une surveillance rapprochée de la glycémie est justifiée.

b. Pentamidine

La pentamidine cause des hypoglycémies puis des hyperglycémies et parfois des diabètes de type 1. Si la pentamidine est choisie malgré les risques, mieux vaut surveiller la glycémie de façon rapprochée.

c. Fluoroquinolones

Des hypoglycémies et des hyperglycémies sont observées avec des fluoroquinolones, en particulier chez des patients diabétiques prenant des hypoglycémifiants.

9. Médicaments pouvant aggraver les conséquences d'une hypoglycémie

Certains médicaments masquent les signes d'hypoglycémie, retardant sa correction par la prise de glucose ou de saccharose. L'alcool aussi peut masquer des signes d'hypoglycémie.

a. Bêta-bloquants

Les bêta-bloquants, y compris en collyre, masquent de temps à autre certains symptômes d'une hypoglycémie liés à la décharge d'adrénaline, tels que des tremblements ou une tachycardie. La faim, les sueurs, les signes neurologiques sauf les tremblements ne sont pas modifiés. Le système sympathique est impliqué dans le métabolisme des hydrates de carbone et la régulation de la sécrétion d'insuline, ce qui explique sans doute que des hypoglycémies et des hyperglycémies soient parfois rapportées sous bêta-bloquants. Sous bêta-bloquant, en cas d'hypoglycémie, la mobilisation du glucose endogène en général déclenchée par une stimulation adrénergique peut être retardée, et le malaise hypoglycémique prolongé. Le risque semble être plus important avec les bêta-bloquants dits non cardiosélectifs tels que le propranolol.

Chez les patients diabétiques, la balance bénéfice-risque des bêta-bloquants reste favorable dans la plupart de leurs utilisations habituelles, en particulier dans l'angor. Mieux vaut alors choisir un bêta-bloquant dit cardiosélectif tel que l'aténolol ou le métoprolol, en sachant que cela ne met pas totalement à l'abri, et avertir le patient.

b. Clonidine

La clonidine et d'autres hypotenseurs d'action centrale masquent parfois les signes d'hypoglycémie.

## 10. Conseils sur la diététique du diabétique de type 2

Au comptoir, le pharmacien peut mettre en évidence, grâce à l'interrogatoire, des erreurs diététiques. Ainsi par ses conseils ciblés, le pharmacien insistera sur la diminution des apports en sucres simples, sur la limitation de la consommation d'alcool et sur la diminution des apports en graisses de composition ou d'ajout puisqu'un apport excessif a un effet direct sur le surpoids et l'insulinorésistance [42].

Le pharmacien recommandera néanmoins une consommation quotidienne d'acides gras mono-insaturés (huile de colza, d'olive, de noix) et la consommation hebdomadaire de poissons gras (apport en oméga 3).

En donnant des exemples de rations énergétiques journalières adaptées en fonction des besoins énergétiques et du niveau d'activité physique du patient (voir figure 30), le pharmacien contribuera à aider son patient à respecter des mesures hygiéno-diététiques saines.

<p><b>Petit-déjeuner</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Café ou thé sans sucre</li><li>- 1 tasse de lait demi-écrémé ou 1 laitage nature</li><li>- 60 g de pain ou 4 biscottes</li><li>- 10 g de beurre</li></ul> <p><b>Déjeuner</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Crudités + vinaigrette (5 g d'huile)</li><li>- Viande ou œuf ou poisson + matières grasses de cuisson (10 g)</li><li>- Légumes verts à satiété</li><li>- 150 g de féculents</li><li>- 30 g de fromage ou 1 laitage nature ou sucré</li><li>- 1 fruit</li><li>- 60 g de pain</li></ul> <p><b>Dîner</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Crudités + vinaigrette (5 g d'huile)</li><li>- Viande ou œuf ou poisson + matières grasses de cuisson (10 g)</li><li>- Légumes verts à satiété</li><li>- 150 de féculents</li><li>- 1 laitage nature</li><li>- 1 fruit</li></ul>
--

*Figure 30: Exemple de ration d'une journée à 1800 Kcal*

Par contre le pharmacien ne doit pas préconiser un régime trop strict chez les personnes âgées, car la grande majorité d'entre eux souffrent de dénutrition. On doit même arrêter les régimes injustifiés et prolongés

Après 65 ans, un IMC compris entre 22 et 27 est associé au risque de problèmes de santé le plus faible, un IMC inférieur à 21 à une malnutrition/dénutrition protéino-énergétique tandis qu'un IMC inférieur à 18 est associé à une dénutrition sévère.

Au-delà de 75 ans, le risque majeur lié au poids n'est plus l'obésité mais la dénutrition et/ou un surpoids pouvant masquer une malnutrition protéino-énergétique avec une importante fonte musculaire.

Ainsi un IMC entre 22 et 27 ne veut pas forcément dire que le patient n'est pas dénutri, puisqu'avec l'âge il y a une augmentation progressive de l'IMC au profit de la masse grasse mais en même temps il existe une diminution de la masse maigre amplifiée par le manque d'activité physique pouvant être à l'origine d'une sarcopénie. Un obèse âgé peut donc présenter une dénutrition.

La sarcopénie est à l'origine d'une marche plus lente, d'une augmentation du risque de chute, d'une diminution de la masse musculaire et donc d'une augmentation du risque de décès.

La perte de poids est facilement détectable à l'officine. Si le pharmacien lors l'interrogatoire avec le patient constate une perte de poids supérieure à 5% en 1 mois ou bien supérieure à 10% en 6 mois, alors on pourra parler de dénutrition. Si cette perte de poids atteint 10 % en 1 mois ou 15% en 6 mois, la dénutrition sera jugée sévère. Le pharmacien devra être vigilant pour certaines situations pouvant masquer une dénutrition, comme par exemple :

- Dans le cas d'un patient traité par une corticothérapie prolongée, où il existe une surcharge adipeuse mais aussi et surtout une fonte musculaire
- Dans le cas de patients présentant des oedèmes ou une ascite

Le pharmacien pourra proposer à son patient un minimum de 3 repas par jour avec plus ou moins 1 à 2 collations. Il faudra respecter un apport suffisant en protéines (1-1.5 g/kg/j), en calcium (1.2 g/j), en liquide (1-1.5 L/j), en fibres alimentaires et en produits riches en potassium. Concernant les lipides, glucides et les boissons, le pharmacien devra rappeler les règles suivantes :

#### a. Les lipides

Les lipides représentent 30 % de la ration énergétique totale journalière chez le sujet âgé [42].

#### **Graisses d'ajout :**

- Rappeler que toutes les huiles contiennent 100 % de lipides.
- 1 à 2 cuillères à soupe d'huile par repas principal et par personne, et 10 à 15 g de beurre ou margarine au petit déjeuner ; à consommer de préférence crus ou fondus.
- Repère fiable pour évaluer la consommation : faire estimer la durée d'un litre d'huile pour le foyer (recommandation : environ 1 mois pour 2 adultes).
- Equivalences lipidiques : 10 g d'huile (1 cuillère à soupe) = 15 g de beurre ou margarine (1 noix), 10 g de mayonnaise (1 cuillère à café bombée), 30 g de crème fraîche à 30 % de matières grasses (1 cuillère à soupe).

#### **Graisses de composition :**

- Fromages : 1 seule fois par jour (30 à 40 g), en alternant les variétés.
- Laitages : demi-écrémés, soit 1,5 % de matières grasses.
- Evaluer la consommation de viandes grasses, charcuteries, tartes salées et sucrées, viennoiseries, fritures, fast-food... et en proposer une réduction progressive.

## b. Glucides

L'apport devrait représenter 50 % de la ration énergétique totale chez le sujet âgé. [42]

### **Notion d'index glycémique (IG) :**

- L'aborder en fonction du niveau de compréhension du patient.
- Il correspond au pouvoir hyperglycémiant d'un aliment donné par rapport à celui du glucose.
- Dépend de : nature des glucides, transformation industrielle, temps de cuisson, association à d'autres nutriments... et grande variabilité individuelle
- Aliments classés en 3 catégories : IG élevé (entre 70 et 100), modéré (entre 50 et 70) et bas (<50).

**Charge glycémique (CG)** = capacité d'une portion de l'aliment à élever le sucre sanguin.  $CG = IG \times \text{quantité de glucides d'une portion d'aliment (g)}/100$  (CG basse si < 10 ; élevée si > 19).

### **En pratique :**

- Privilégier les féculents complets (moins hyperglycémiant et plus rassasiants, en raison de leur teneur en fibres).
- Insister sur l'association féculents-légumes verts aux repas favorisant une absorption plus lente des glucides.
- Ne pas dépasser 2 à 3 fruits par jour (importants pour couvrir les besoins en fibres, vitamines et minéraux mais à limiter car riches en sucres).

## c. Boissons

### **Limiter l'alcool :**

- Aggrave la prise de poids et l'insulinorésistance (calories directement métabolisées en triglycérides par le foie)
- Au maximum 2 verres de vin par jour
- 1 verre d'alcool servi au bar = 10 g, soit 70 Kcal [42]

### **Boissons sucrées :**

- A limiter fortement, voire à proscrire
- Inconvénients majeurs : pic glycémique, prise de poids, entretien de l'appétence pour le goût sucré
- Substitution par leur version *light* possible mais de façon occasionnelle, déconseillée pendant la grossesse
- Effets des produits édulcorés très discutés donc à limiter à titre préventif

## d. Produits allégés ou édulcorés

Le pharmacien devra mettre en garde sa patientèle contre les allégations « sans sucre », « sans sucres ajoutés », « allégé en sucre », « light »..., sur les emballages des boissons, laitages, biscuits, confitures qui renforcent les idées fausses :

- Ces mentions ne signifient pas forcément « allégé en calories ou en sucres » (les teneurs réduites en sucre sont compensées par plus de matières grasses et inversement)

- Leur consommation régulière n'a montré aucun bénéfice sur l'amélioration de l'équilibre glycémique ni sur le poids.

Il faut se fier à la liste des ingrédients sur un emballage alimentaire, indiqués par ordre décroissant d'importance dans la composition des produits, pour évaluer la quantité de sucres ou de graisses.

## V. Conclusion

On a vu au cours de ce travail que le diabète est une maladie chronique en plein essor dans le monde et en France, que la prévalence du diabète augmente de plus en plus avec l'âge et que cela devient un problème de santé publique majeur.

L'impact sanitaire du diabète impose une mobilisation de tous les professionnels de santé pour prévenir la maladie, la dépister et accompagner le patient tout au long de son parcours de soin.

Chez le sujet âgé, il apparaît primordial de savoir et de pouvoir identifier la fragilité et de repérer le niveau de fragilité.

Notre étude a exposé qu'à l'admission hospitalière, très peu de ces patients âgés, principalement diabétiques de type 2, ont des objectifs de prise en charge dans les normes de celles fixées par la HAS en fonction de leur état général au moment de leur admission.

Pire encore, on a constaté que le pourcentage de patients n'entrant pas dans ces objectifs de prise en charge était le plus élevé dans la population des patients dit « vigoureux », c'est-à-dire ceux au vieillissement dit réussi, peu socialement isolé et n'ayant que peu de soucis de santé et donc à l'espérance de vie grande et dont les objectifs thérapeutiques dans le cadre du diabète, notamment celui du taux d'HbA1c, sont les mêmes que ceux de la population diabétique jeune.

Concernant les complications chroniques, la moitié des patients de notre étude présente une neuropathie d'origine diabétique, le tiers présente une néphropathie diabétique, et un patient sur 5 présente une complication podologique ou une rétinopathie diabétique.

Au sujet des complications aiguës, un tiers des patients présentait au moins un épisode d'hypoglycémie avant hospitalisation et un patient sur 4 présentait un épisode infectieux imputable au diabète.

On constate donc l'importante nécessité pour prévenir ces complications de respecter les objectifs de prise en charge fixés par la HAS. Bien sûr la prise en charge du diabète chez la personne âgée sera différente selon son espérance de vie, son état général et le traitement ainsi que les objectifs seront au cas par cas.

Le but étant d'éviter au maximum les complications aiguës chez les sujets fragiles et dépendants, tandis que chez les patients dits vigoureux, il faudra prévenir les complications chroniques.

Le pharmacien officinal, professionnel de santé de proximité, que l'on vient voir sans rendez-vous, qui a une patientèle fidèle, apparaît comme un interlocuteur privilégié face à l'expansion du diabète et au surcoût engendré par les complications de cette maladie provoquant des hospitalisations qui pourraient être prévenues pour certaines.

Son rôle à jouer est celui de conseiller en matière de prévention, et d'éduquer son patient sur sa maladie, sur son traitement et de lui apporter un soutien.

L'importance de l'autosurveillance glycémique est l'une des clés de la bonne prise en charge du diabète, et le pharmacien doit le rappeler à ses patients diabétiques.

L'autosurveillance glycémique est un moyen non seulement d'adapter le traitement antidiabétique mais aussi un moyen d'ajuster le régime alimentaire. Le pharmacien constitue un soutien important pour la pratique de l'autosurveillance glycémique (explications sur comment utiliser les lancettes, les bandelettes, le lecteur de glycémie) ainsi que pour l'aide à la compréhension du traitement médicamenteux et les conseils *ad hoc* donnés lors de la délivrance médicamenteuse.

Le pharmacien est le premier interlocuteur de santé sollicité au moment du choix du lecteur de glycémie, devant le diabétologue et le médecin traitant. Il est aussi le professionnel de santé en première ligne concernant les aspects techniques du lecteur de glycémie et de son fonctionnement.

Le pharmacien en contribuant et en renforçant cette surveillance glycémique au quotidien permet de retracer les épisodes d'hypoglycémie qui sont souvent la conséquence d'un traitement inadapté et qui peuvent être lourds de conséquences chez les plus fragiles.

Lors de ses études, le pharmacien acquiert de solides connaissances sur le diabète et les co-morbidités, ainsi que sur les maladies cardiovasculaires et l'insuffisance rénale. Les connaissances générales de ces maladies, auxquelles s'ajoutent nos compétences pharmacologiques et pharmacodynamiques font que le pharmacien est dans une position idéale pour gérer les interactions médicamenteuses, d'autant plus que la population gériatrique est grosse consommatrice de soins et est souvent fortement polymédiquée surtout chez les plus fragiles d'entre eux. Ces interactions médicamenteuses qui peuvent soit diminuer l'efficacité de la thérapeutique antidiabétique, soit au contraire provoquer des hypoglycémies pouvant mener à des hospitalisations d'urgence.

Au-delà des actions déjà menées en officine (dispensation des médicaments, dépistage et information sur la maladie, aide à l'apprentissage des techniques d'autosurveillance glycémique), la loi Hôpital, patients, santé et territoires indique que le pharmacien peut participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement des patients.

Cette éducation thérapeutique du patient diabétique doit permettre aux patients d'acquérir ou de maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec leur diabète.

- Comprendre les mécanismes et les modalités de suivi de leur diabète
- Comprendre le rôle et l'intérêt des médicaments
- Organiser la prise journalière de leurs traitements
- Reconnaître les signes évocateurs d'une hypoglycémie
- Réaliser si besoin une autosurveillance glycémique et interpréter la valeur obtenue
- Connaître et appliquer la conduite à tenir en cas d'hypoglycémie

- En cas d'insulinothérapie, adapter les doses d'insuline en fonction des résultats de l'autosurveillance glycémique, de son alimentation et de son activité physique
- Pratiquer une activité régulière et adaptée aux capacités de la personne âgée
- Composer des repas équilibrés et suivre un régime alimentaire sans être trop strict

L'implication de notre profession dans cette démarche éducative supposera une formation complémentaire, mais aussi une cohérence de ses interventions avec les autres acteurs du parcours de soins du patient (médecin, infirmière) et une évaluation régulière de ses actions.

## VI. Bibliographie

- [1] CNAMTS, «Rapport charges et produits 2013-2014,» 2014.
- [2] CISMEF, «Sujet âgé,» [En ligne]. Available: <http://www.chu-rouen.fr/page/sujet-age>. [Accès le mars 2017].
- [3] «Evolution démographique 2012,» 2014. [En ligne]. Available: <http://www.lesmaisonsderetraite.fr/maisons-de-retraite/chiffres-statistiques.htm>. [Accès le mars 2017].
- [4] INSEE, «Bilan démographique 2015,» janvier 2016. [En ligne]. Available: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1908103>.
- [5] I. Arveux, G. Faivre, L. Lenfant, P. Manckoundia, F. Mourey et A. Camus, «Le sujet âgé fragile,» *La revue de gériatrie*, vol. 7, n°127, pp. 569-581, 2002.
- [6] Barbin, «Lexique,» [En ligne]. Available: <http://www.barbin.com/lexique.php>. [Accès le 29 décembre 2015].
- [7] F. d. m. d. Toulouse, «Le vieillissement normal, aspect biologique, fonctionnel et relationnel,» [En ligne]. Available: [http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module05/54\\_poly\\_vieillissement\\_1.pdf](http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module05/54_poly_vieillissement_1.pdf). [Accès le 20 avril 2016].
- [8] C. Trivalle, «Le syndrome de fragilité en gériatrie,» *Médecine & Hygiène*, pp. 12-15, 2000.
- [9] A. Piau et F. Nourhashemi, «Déterminer la fragilité du sujet âgé,» *La revue du praticien médecine générale*, vol. 31, n°1978, pp. 252-253, 2017.
- [10] A. Di Castri, «Le concept de fragilité,» 2006. [En ligne]. Available: [http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle\\_2/MIF/Ressources\\_locales/Vieillissement/ECN\\_64\\_concept\\_de\\_fragilite.pdf](http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MIF/Ressources_locales/Vieillissement/ECN_64_concept_de_fragilite.pdf). [Accès le 29 Décembre 2015].
- [11] G. Albrand, «De la maladie vers la dépendance. Evaluation de la personne âgée malade.,» *La revue de gériatrie*, n°123, pp. 23-33, 1998.
- [12] L. Fried, C. Tangen, J. Walston, A. Newman, C. Hirsch, J. Gottdiener, T. Seeman, R. Tracy, W. Kop, G. Burke et M. McBurnie, «Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults : evidence for a phenotype,» *J Gerontol A Biol Sci MedSci*, n°156, pp. 146-156, 2001.
- [13] A. Stuck et al, «Comprehensive geriatric assessment : A meta-analysis of controlled trials.,» *Lancet*, n°1342, pp. 1032-1036, 1993.
- [14] S. Fanello, S. Foucault, V. Delbos et N. Jousset, «Evaluation de l'état nutritionnel de la personne âgée hospitalisée,» *Santé publique*, n°112, pp. 83-90, 2000.
- [15] K. Rockwood, X. Song, C. MacKnight, H. Bergman, D. Hogan, I. McDowell et A. Mitnitski, «A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people,» *CMAJ*, n°1175, pp. 489-495, 2005.
- [16] I. Bourdel-Marchasson, B. Dubroca, G. Manciet, A. Decamps, J. Emeriau et J. Dartigues, «Prevalence of diabetes and effect on quality of life in older French living in the community : the PAQUID Epidemiological Survey,» *J. AM. Geriatr. Soc.*, n°145, pp. 295-301, 1997.

- [17] K. Schmader et al, «Effects of Geriatric evaluation and management on adverse drug reactions and suboptimal prescribing in the frail elderly.,» *American Journal of Medicine*, n°1116, pp. 394-401, 2004.
- [18] C. Williams, «Using medications appropriately in older adults.,» *Am Fam Physician*, n°166, pp. 1917-1924, 2002.
- [19] OMEDIT Poitou-Charentes, «Gériamed 2.0,» 2016. [En ligne]. Available: [https://omedit.esante-poitou-charentes.fr/gallery\\_files/site/136/5131/6020.pdf](https://omedit.esante-poitou-charentes.fr/gallery_files/site/136/5131/6020.pdf).
- [20] U. Kyle, L. Genton et C. Pichard, «Hospital length of stay and nutritional status,» *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, n°18, pp. 397-402, 2005.
- [21] Délical, «Le dépistage de la dénutrition,» [En ligne]. Available: <http://www.delical.fr/denuitrition/depistage>. [Accès le 03 janvier 2016].
- [22] Y. Guigoz, B. Vellas et P. Garry, «The Mini nutritional assessment (MNA) : a practical assessment tool for grading the nutritional state of ederly patients.,» *Facts Res Gerontol*, pp. 15-32, 1994.
- [23] Y. Guigoz, S. Lauque et B. Vellas, «Identifying the elderly at risk for malnutrition. The Mini Nutritional Assessment,» *Clin Geriatr Med*, n°118, pp. 737-757, 2002.
- [24] M. Kaiser, J. Bauer, C. Ramsch, W. Uter, Y. Guigoz, T. Cederholm, D. Thomas, P. Anthony, K. Charlton, M. Maggio, A. Tsai, D. Grathwohl, B. Vellas et C. Sieber, «MNA-International Group. Validation of the Mini Nutritional Assessment short-form (MNA-SF) : a practical tool for identification of nutritional status,» *J Nutr Health Aging*, n°113, pp. 782-788, 2009.
- [25] L. Gillepsie, W. Gillepsie, M. Robertson, S. Lamb, R. Cumming et B. Rowe, «Interventions for preventing falls in elderly people,» *Cochrane Database Syst Rev*, pp. 291-292, 2003.
- [26] PFITZENMEYER, «Le sujet âgé fragile,» Novembre 2003. [En ligne]. Available: [http://dr.piechnik.free.fr/site\\_original/doc/dijon/novembre\\_2003/sujet\\_fragile.pdf](http://dr.piechnik.free.fr/site_original/doc/dijon/novembre_2003/sujet_fragile.pdf). [Accès le 04 janvier 2016].
- [27] M. Tinetti, M. Speechy et S. Ginter, «Risk factors for falls among elderly persons living in the community,» *N Engl J Med*, n°1319, pp. 1701-1707, 1988.
- [28] GérontoSudLorraine. [En ligne]. Available: [http://www.geronto-sud-lorraine.com/docs/UP\\_and\\_Go\\_Unipodal.pdf](http://www.geronto-sud-lorraine.com/docs/UP_and_Go_Unipodal.pdf).
- [29] C. d. gériatrie, «Incontinence urinaire et fécale du sujet âgé,» janvier 2000. [En ligne]. Available: <http://www.longuevieetautonomie.fr/sites/default/files/editor/files/docs/1131088595848400.pdf>. [Accès le 30 mars 2016].
- [30] F. Herrmann, J. Mermod, S. Henderson et J. Michel, «Epidemiology of dementia in Geneva. Management of aging,» *Karger*, n°130, pp. 94-100, 1999.
- [31] M. Folstein, S. Folstein et P. MC Hugh, «"Mini Mental State" : a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician,» *J Psy Res*, n°112, pp. 189-198, 1975.

- [32] «Les Etats dépressifs du sujet âgé,» 2007. [En ligne]. Available: [http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module05/63\\_poly\\_etat\\_depressif.pdf](http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module05/63_poly_etat_depressif.pdf). [Accès le 30 mars 2016].
- [33] J. CLEMENT, R. NASSIF, J. LEGER et al, «Mise au point et contribution à la validation d'une version française brève de la Geriatric Depression Scale de Yesavage,» *Encephale*, vol. 23, pp. 91-99, 1997.
- [34] P. Kannus et al, «Prévention of falls and consequent injuries in elderly people,» *Lancet*, n°1366, pp. 1885-1893, 2005.
- [35] S. Katz, A. Moskowitz et B. Jackson, «Studies of illness in the aged. The index of ADL : a standardized mesure of biological and psychological function.,» *JAMA*, n°1185, pp. 914-919, 1963.
- [36] S. Katz, T. Downsns, R. Cash et R. Groth, «Progress in development of the index of ADL,» *Gerontologist*, vol. I, pp. 20-30, 1970.
- [37] Service-Public.fr, «Qu'est-ce que la grille Aggir ?,» Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie, [En ligne]. Available: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F1229>. [Accès le 2017].
- [38] D. Schoevaerds et al, *La Revue de Gériatrie*, vol. 29, pp. 169-178, 2004.
- [39] GérontoSudLorraine, «Comment repérer le niveau de fragilité,» juin 2013. [En ligne]. Available: [http://www.geronto-sud-lorraine.com/docs/Grille\\_SEGA\\_A\\_validee.pdf](http://www.geronto-sud-lorraine.com/docs/Grille_SEGA_A_validee.pdf).
- [40] U. m. francophone, «Nutrition du sujet âgé,» 2008-2009. [En ligne]. Available: <http://campus.cerimes.fr/geriatrie/enseignement/geriatrie5/site/html/cours.pdf>. [Accès le 12 avril 2016].
- [41] M.-P. Vasson et A. Jardel, *Principes de nutrition pour le pharmacien*, Lavoisier, 2005.
- [42] F. Sarazin et C. Benoit, «Diététique du diabétique de type 2,» *La revue du praticien*, vol. 28, n°1932, p. 857, 2014.
- [43] P. Phillips, B. Rolls, J. Ledingham et al, «Reduced thirst after water deprivation in healthy elderly men,» *N Eng J med*, vol. 311, pp. 753-759, 1984.
- [44] «Diabetes in the elderly adults,» *Diabetes Metab*, n°131, pp. 5S1-5S11, 2005.
- [45] F. d. M. d. Toulouse, «Diabète du sujet âgé,» [En ligne]. Available: [http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module14/diabetologie/Chap17\\_Diab\\_age.pdf](http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module14/diabetologie/Chap17_Diab_age.pdf). [Accès le 31 mars 2016].
- [46] P. Ricci, P.-O. Blotière, A. Weil et al, «Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France ?,» *BEH*, pp. 42-43, 2010.
- [47] B. Bauduceau, L. Bordier et J. Doucet, «Diabète du sujet âgé,» *La revue du praticien*, vol. 27, n°1912, p. 859, 2013.
- [48] J. Blickle, J. Attali, Z. Barrou, P. Brocker, N. De Rekeneire, C. Verny et et al, «Le diabète du sujet âgé,» *Diabetes Metab*, n°125, pp. 84-93, 1999.
- [49] C. Verny, M. Oudhriri, M. Neiss et P. Rabier, «Le diabète du sujet âgé,» *NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie*, pp. 33-38, Décembre 2004.
- [50] G. Meneilly, H. Tildesley, T. Elliot et al, «Significance of GAD positively in elderly patients with diabetes,» *Diabetic Med*, n°117, pp. 247-248, 2000.

- [51] J. Kuhn et L. Wolf, «Hypoglycémies : aspects cliniques et stratégie,» *La revue du praticien*, n°131, pp. 1851-1920, 1985.
- [52] G. Seng, P. Gross, J. Louis et al, «Mécanismes et conséquences des hypoglycémies,» *La revue du praticien*, vol. 31, n°135, pp. 1851-1920, 1985.
- [53] P. Galassetti, D. Tate, R. Neill et al, «Effect of antecedent hypoglycemia on counterregulatory responses to subsequent euglycemic exercise in type 1 diabetes,» *Diabetes*, vol. 52, pp. 1761-1769, 2003.
- [54] G. Meneilly, E. Cheung et H. Tuokko, «Altered responses to hypoglycemia of healthy elderly people,» *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, n°178, pp. 1341-1348, 1994.
- [55] P. Passa et E. Abadie, «Les hypoglycémies médicamenteuses,» *La revue du praticien*, vol. 35, n°131, 1985.
- [56] R. Shorr, W. Ray, J. Daughterty et M. Griffin, «Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas,» *Arch Intern Med*, n°115, pp. 1681-1686, 1997.
- [57] M. Hautecouverture et D. Huet, «Les hypoglycémies fonctionnelles,» *La revue du praticien*, vol. 35, n°131, 1985.
- [58] M. Hela, C. Yosra, H. Yosra, S. Leila et M. Silvia, «Hypoglycémie sévère du sujet âgé diabétique,» *Diabetes & Metabolism*, n°138, p. 123, 2012.
- [59] J. De Graeff et J. Lips, «Hypernatremia in diabetes mellitus,» *Acts Med Scand*, 1957.
- [60] G. Meneilly, E. Cheung et H. Tuokko, «Altered responses to hypoglycemia of healthy elderly people,» *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, n°178, pp. 1341-1348, 1994.
- [61] M. Malone, V. Gennis et J. Goodwin, «Characteristics of diabetic ketoacidosis in older versus younger adults,» *J Am Geriatr Soc*, n°140, pp. 1100-1104, 1992.
- [62] J.-L. Selam, «Complications métaboliques aiguës du diabète sucré (acidocétose, hypoglycémie, hyperosmolarité, acidose lactique) : étiologie, physiopathologie, diagnostic traitement d'urgence de l'acidocétose avec la posologie médicamenteuse,» *La revue du Praticien*, n°150, pp. 443-450, 2000.
- [63] «Diabetes in the elderly.Part 2,» *Diabetes Metab*, n°133, pp. 1-86, 2007.
- [64] M. Rainfrey, H. Richard, N. Salles-Mautodon et J. Emriau, «Les effets du vieillissement sur la fonction rénale et leurs implications en pratique médicale,» *Presse Med*, n°129, pp. 1373-1378, 2000.
- [65] H.A.S, «Maladie rénale chronique de l'adulte,» Février 2012. [En ligne]. Available: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide\\_parcours\\_de\\_soins\\_mrc\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_mrc_web.pdf). [Accès le mars 2017].
- [66] D. Cockcroft et H. Gault, «Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine,» *Nephron*, vol. 16, n°11, pp. 31-41, 1976.
- [67] F. Livio, J. Biollaz et M. Burnier, «Estimation de la fonction rénale par l'équation MDRD : intérêt et limites pour l'adapatation des doses de médicaments,» *Rev Med Suisse*, vol. 4, n°1181, pp. 2596-2600, 2008.
- [68] A. Levey, T. Greene, J. Kusek et al, «A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine,» *J Am Soc Nephrol*, vol. 11, p. 155, 2000.

- [69] A. Levey, L. Stevens, C. Schmid et al, «CKD-EPI : A new equation to estimate glomerular filtration rate,» *Ann Intern Med*, vol. 9, n°1150, pp. 604-612, 2009.
- [70] Service d'évaluation des actes professionnels, «Evaluation du débit de filtration glomérulaire et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte,» décembre 2011. [En ligne].
- [71] P. Swedko, H. Clarck, K. Paramsothy et al, «Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients,» *Arch Intern Med*, n°1163, pp. 356-360, 2003.
- [72] E. Coll, A. Botey et L. Alvarez, «Serum cystatine C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment,» *Am J Kidney*, n°136, pp. 29-34, 2000.
- [73] S. Herguert-Rosenthal, G. Marggraf et J. Hüsing, «Early detection of acute renal failure by serum cystatin C,» *Kidney Int*, n°166, pp. 1115-1122, 2004.
- [74] U. Pöge, T. Gerhardt, B. Stoffel-Wagner, H. Klehr, T. Sauerbruch et R. Woitas, «Calculation of glomerular filtration rate based on Cystatin C in cirrhotic patients,» *Nephrology Dialysis Transplantation*, pp. 660-664, 2005.
- [75] D. Newman, M. Mattock, A. Dawnay et al, «Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications,» *Health Technol Assess*, vol. 9, n°130, pp. 152-155, 2005.
- [76] T. Orchard, J. Dorman, R. Maser et al, «Prevalence of complications in IDDM by sex and duration,» *Pittsburg Epidemiology of Diabetes Complications Study II Diabetes*, n°139, pp. 1116-1124, 1990.
- [77] H. De Préneuf, «Néphropathies diabétiques,» *EMC-Néphrologie*, n°118, pp. 1-16, 2011.
- [78] E. Lewis, L. Hunsicker, R. Bain et al, «The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy,» *The Collaborative Study Group N. Engl. J. Med*, vol. 1993, pp. 1456-1462, 1993.
- [79] G. Remuzzi, M. Macia et P. Ruggenti, «Prevention and treatment of diabetic renal disease in type 2 diabetes : the BENEDICT study,» *J. Am. Soc. Nephrol*, n°117, pp. 90-97, 2006.
- [80] A. Sinclair, A. Bayer, A. Girling et al, «Older adults, diabetes mellitus and visual acuity : a community-based case-control study,» *Age ageing*, vol. 29, pp. 335-339, 2000.
- [81] L. Monnier, «Diabétologie,» *Elsevier Masson*, pp. 328-329, 2014.
- [82] B. Dupas et P. Massin, «Nouveaux concepts dans la physiopathogénie de la rétinopathie diabétique et de l'oedème maculaire,» *Réflexions Ophtalmologiques*, vol. 17, n°1154, pp. 14-17, 2012.
- [83] A. Grimaldi et A. Heurtier, «Epidémiologie des complications cardiovasculaires du diabète,» *Diabete Metab*, vol. 20, pp. 15-20, 1999.
- [84] B. Naliboff et M. Rosenthal, «Effects of age on complications in adult onset diabetes,» *J Am Geriatr Soc*, vol. 37, pp. 838-842, 1989.
- [85] T. Davis, I. Stratton, C. Fox et al, «UK Prospective Diabetes Study 22 : effects of age at diagnosis on diabetic tissue damage during the first 6 years of NIDDM,» *Diabete Care*, vol. 20, pp. 1435-1441, 1997.

- [86] Z. Ockrim et D. Yorston, «Managing diabetic retinopathy,» *BMJ*, n°1341, p. 54, 2010.
- [87] N. Morisaki, S. Watanabe, J. Kobayashi et al, «Diabetic control and progression of retinopathy in elderly patients : five-year follow-up study,» *J Am Geriatr Soc*, n°142, pp. 142-145, 1994.
- [88] C. Pernet et I. Bourdel-Marchasson, «Trends in the quality of care for elderly People with type 2 diabetes : The need for improvements in safety and quality (the 2001 and 2007 ENTRED surveys),» *Diabetes & Metabolism*, vol. 37, pp. 152-61, 2011.
- [89] O. Franco, E. Steyerberg et al, «Associations of diabetes mellitus with total life expectancy with and without cardiovascular disease,» *Arch Intern Med*, vol. 167, pp. 1145-1151, 2007.
- [90] S. Seshasai, S. Kaptoge et al, «Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause specific death,» *N Engl J Med*, vol. 364, pp. 829-841, 2011.
- [91] A. Grimaldi, «Les complications du diabète chez le sujet âgé,» *Rev Gériatrie*, n°1hors-série mai, pp. 13-15, 1995.
- [92] C. Marant, I. Romon et al, «French medical practice in type 2 diabetes : The need for better control of cardiovascular risk factors,» *Diabetes & Metabolism*, vol. 34, pp. 38-45, 2008.
- [93] G. Meneilly et D. Tessier, «Diabetes in elderly adults,» *J Gerontol Med Sci*, n°156A, pp. M5-M13, 2001.
- [94] S. Lehto, L. Niskanen et al, «Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependant diabetes mellitus,» *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, vol. 16, pp. 978-983, 1996.
- [95] P. Rossing, P. Hougaard et al, «Predictors of mortality in insulin dependant diabetes : 10 year observational follow up study,» *BMU*, vol. 313, pp. 779-784, 1996.
- [96] I. Stratton, A. Adler et al, «Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35) : prospective observational study,» *BMU*, vol. 321, pp. 405-412, 2000.
- [97] L. Maladie-ameli.fr, «PRADO-Insuffisance cardiaque,» mai 2013. [En ligne]. Available: [http://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/prado\\_ic.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/prado_ic.pdf). [Accès le 2017].
- [98] N. Paquot et A. Scheen, «Prevention cardio-vasculaire chez le patient diabétique de type 2,» *Rev Med Liege*, vol. 5, n°158, pp. 271-274, 2003.
- [99] A. Fredenrich, P. Bouillanne et M. Batt, «Artériopathie diabétique des membres inférieurs,» *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, pp. 1-12, 2004.
- [100] HAS, «Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation),» avril 2006. [En ligne]. Available: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/AOMI\\_recos.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/AOMI_recos.pdf). [Accès le 2017].
- [101] I. Dumont et J. Richard, «Groupe International de Travail sur le pied diabétique,» 2011. [En ligne]. Available: [http://www.sfdiabete.org/sites/sfd.prod/files/files/Recos-R%C3%A9f%C3%A9rentiels/Recommandations\\_IWGDF\\_2011.pdf](http://www.sfdiabete.org/sites/sfd.prod/files/files/Recos-R%C3%A9f%C3%A9rentiels/Recommandations_IWGDF_2011.pdf).

- [102] A. Goldcher, «Podologie,» *Elsevier Masson*, p. 187, 2012.
- [103] A. Hamdan et F. Pomposelli, «Lower-limb arterial reconstruction in patients with diabetes mellitus : principles of treatment: the diabetic foot,» *Mosby Elsevier*, pp. 429-442, 2008.
- [104] HAS, «ALD 8 Diabète de type 2 : Guide Médecin,» mai 2007. [En ligne]. Available: [http://www.atlantique-diabete.net/atlantique.diabete/Accueil/Entrees/2007/7/16\\_Le\\_guide\\_ALD\\_Diabete\\_de\\_IHAS\\_files/ALD8%20Guide%20DT2%20Version%20finale%20juillet%202007.pdf](http://www.atlantique-diabete.net/atlantique.diabete/Accueil/Entrees/2007/7/16_Le_guide_ALD_Diabete_de_IHAS_files/ALD8%20Guide%20DT2%20Version%20finale%20juillet%202007.pdf).
- [105] Y. Yang, X. Hu, Q. Zhang et al, «Diabetes mellitus and risk of falls in older adults : a systematic review and meta-analysis,» *Age and Ageing*, n°145, pp. 761-767, 2016.
- [106] HAS, «Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2,» janvier 2013. [En ligne]. Available: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04\\_reco\\_diabete\\_type\\_2.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf).
- [107] «Management of diabetes - A national clinical guideline,» 2010. [En ligne]. Available: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>.
- [108] Anses, «Table de composition des aliments Ciqua,» 2012. [En ligne]. Available: <http://www.afssa.fr/TableCIQUAL/>.
- [109] D. Graillot, V. Quipourt, B. Bouillet, J.-M. Petit et P. Manckoundia, «Diabète de type 2 chez le sujet âgé : quelles spécificités ?,» *La revue de médecine interne*, n°133, pp. 575-579, 2012.
- [110] HAS, «Recommandations de bonne pratique. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2,» janvier 2013. [En ligne]. Available: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04\\_reco\\_diabete\\_type\\_2.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf).
- [111] B. Viollet, M. Foretz et J. Leclerc, «Quels outils pharmacologiques utiliser pour activer l'AMPK ? AICAR, metformine ou A769662, un nouvel activateur de l'AMPK,» *Diabetes and Metabolism*, vol. 34, p. 23, 2008.
- [112] X. Stephenne, M. Foretz, N. Taleux et al, «Metformin activates AMP-activated protein kinase in primary human hepatocytes by decreasing cellular energy status,» *Diabetologia*, vol. 54, pp. 3101-3110, 2011.
- [113] S. BECKER, L. DOSSUS et R. KAAKS, «Obesity related hyperinsulinaemia and hyperglycaemia and cancer development.,» *Archives of Physiology and Biochemistry*, vol. 115, pp. 86-96, 2009.
- [114] M. BOUCHOUCHA, B. UZZAN et R. COHEN, «Metformin and digestive disorders,» *Diabetes and Metabolism*, vol. 37, pp. 90-96, 2011.
- [115] UK Prospective Diabetes Study Group, «Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33),» *Lancet*, n°1352, pp. 837-853, 2008.
- [116] I. VAN BERLO-VAN DE LAAR, C. VERMEIJ et C. DOORENBOS, «Metformin associated lactic acidosis : incidence and clinical correlation with metformin serum concentration measurements,» *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, n°136, pp. 376-382, 2011.

- [117] F. Gregorio, F. Ambrosi, P. Filippini, S. Manfrini et I. Testa, «Is metformin safe enough for ageing type 2 diabetic patients ?», *Diabetes & Metabolism*, n°122, pp. 43-50, 1996.
- [118] C. FOURNIER, A. GAUTIER et C. ATTALI, «Besoins d'information et d'éducation des personnes diabétiques, pratiques éducatives des médecins, étude Entred, France», *InVS-Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, n°143, pp. 460-464, 2007.
- [119] U. P. D. S. (. Group, «Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)», *Lancet*, vol. 352, n°19131, pp. 837-853, 1998.
- [120] C. Morgan, J. Mukherjee, S. Jenkins-Jones, S. Holden et C. Currie, «Association between first-line monotherapy with sulphonylurea versus metformin and risk of all-cause mortality and cardiovascular events : a retrospective, observational study.,» *Diabetes Obes Metab*, vol. 16 (10), pp. 957-962, Oct 2014.
- [121] «Hypoglycémies d'origine médicamenteuse», *La revue Prescrire*, p. 669, septembre 2008.
- [122] P. Passa et E. Abadie, «Les hypoglycémies médicamenteuses», *La revue du praticien*, vol. 35, p. 31, 1985.
- [123] «Sulfonylureas for type 2 diabetes», NPSMedicineWise, 2010. [En ligne]. Available: <http://www.nps.org.au/conditions/hormones-metabolism-and-nutritional-problems/diabetes-type-2/for-individuals/medicines-and-treatments/sulfonylureas>. [Accès le 26 novembre 2016].
- [124] D. Clerc, O. Hugli, L. Trueb et B. Yersin, «Place de l'octréotide dans le traitement des hypoglycémies induites par les sulfonylurées», *Rev Med Suisse*, vol. 4, pp. 1764-1767, 2008.
- [125] «Chapitre 14-Traitement du diabète de type 2», Faculté de médecine Pierre et Marie Curie, [En ligne]. Available: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/POLY.Chp.14.4.3.html>. [Accès le 04 décembre 2016].
- [126] F. Elgrably, «Diabète du sujet âgé : point du diabétologue. Journée de diabétologie», *Flamarion Médecine Science*, pp. 75-83, 1999.
- [127] C. Verny, J. Doucet, B. Bauduceau et al, «Prevalence of cognitive decline and associated factors in elderly type 2 diabetic patients at inclusion in the GERODIAB cohort.,» *European Geriatric Medicine*, n°16, pp. 36-40, 2015.
- [128] M. Nauck, E. Homberger et E. Siegel, «Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses», *J Clin Endocrinol Metab*, n°163, pp. 492-498, 1986.
- [129] D. Vasilakou, T. Karagiannis et E. Athanasiadou, «Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes : a systematic review and metaanalysis», *Ann Intern Med*, vol. 159, pp. 262-74, 2013.
- [130] J. Bolinder, O. Ljunggren et L. Johansson, «Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin», *Diabetes Obes Metab*, vol. 16, pp. 159-69, 2014.

- [131] C. Sinding, «Découverte de l'insuline,» [En ligne]. Available: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/decouverte-de-l-insuline/>. [Accès le mai 2017].
- [132] HAS, «Synthèse d'avis de la commission de la transparence : Lantus (insuline glargine), antidiabétique injectable,» mai 2014. [En ligne]. Available: [https://www.has-sante.fr//portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/lantus\\_sapub\\_ct12976.pdf](https://www.has-sante.fr//portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/lantus_sapub_ct12976.pdf). [Accès le mai 2017].
- [133] HAS, «Commission de la transparence,» octobre 2015. [En ligne]. Available: [https://www.has-sante.fr//portail/upload/docs/evamed/CT-14452\\_TOUJEO\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT14452.pdf](https://www.has-sante.fr//portail/upload/docs/evamed/CT-14452_TOUJEO_PIC_INS_Avis2_CT14452.pdf). [Accès le mai 2017].
- [134] HAS, «Commission de la transparence,» décembre 2013. [En ligne]. Available: [https://www.has-sante.fr//portail/upload/docs/evamed/CT-8018\\_LEVEMIR\\_PIC\\_RI\\_Avis1\\_CT8018.pdf](https://www.has-sante.fr//portail/upload/docs/evamed/CT-8018_LEVEMIR_PIC_RI_Avis1_CT8018.pdf). [Accès le mai 2017].
- [135] «Prévalence et incidence du diabète et mortalité liée au diabète. Synthèse épidémiologique.,» *INVS*, p. 12, Novembre 2010.
- [136] M. Charlson et al, «A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies : development and validation,» *J Chron Dis*, vol. 5, n°140, pp. 373-383, 1987.
- [137] D. Bild et S. Teutsch, «The control of hypertension in persons with diabetes : a public health approach,» *Public Health Rep*, vol. 5, n°1102, pp. 522-529, 1987.
- [138] J. Sowers, M. Epstein et E. Frohlich, «Diabetes, hypertension and cardiovascular disease : an update,» *Hypertension*, vol. 4, n°137, pp. 1053-1059, 2001.
- [139] B. Brenner, M. Cooper, D. de Zeeuw et et al, «Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy,» *N Engl J Med*, vol. 12, n°1345, pp. 861-869, 2001.
- [140] E. Lewis, L. Hunsicker, W. Clarke et et al, «Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes,» *N Engl J Med*, vol. 12, n°1345, pp. 851-860, 2001.
- [141] «Résultats de l'Etude ENTRED-INPES,» octobre 2009. [En ligne]. Available: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/professionnels-sante/pdf/entred-resultats-patients.pdf>.
- [142] J. Doucet, B. Bauduceau et J. Le Floch, «Etude Gerodiab : descriptif de 985 patients diabétiques de type 2 âgés de plus de 70 ans,» [En ligne]. Available: <http://www.em-consulte.com/showarticlefile/291471/main.pdf>.
- [143] Y. Degueurce, «diabète non insulino-dépendant,» *Impact Internat*, n°114, pp. 201-217, 1994.
- [144] J.-P. Madiou, «Hypoglycémies chez le diabétique âgé : peut-on les éviter ?,» mars 2018. [En ligne]. Available: <http://www.edimark.fr/sfd/2018/fi/hypoglycemies-chez-diabetique-age-peut-on-eviter>.
- [145] S. Inzucchi, J. Kasia et et al, «Metformin in Patients with Type 2 Diabetes and Kidney Disease. A Systematic Review,» *JAMA*, vol. 312, pp. 2668-2675, 2014.

- [146] P. Sabouret, J. Dallongeville, P. Steg et al, «REACH : registre observationnel prospectif international chez des patients à risque d'évènements athérombotiques. Résultats des données françaises sur le contrôle des facteurs de risque et les stratégies thérapeutiques à un an.,» *John Libbey eurotext*, vol. 22, pp. 150-160, 2010.
- [147] M. Choe, S. Mitrovich, D. Dubay et al, «Proactive Case Management of High Risk Patients with Type 2 Diabetes Mellitus by a clinical Pharmacist : A randomized controlled trial,» *Am J Manag Care*, n°111, pp. 253-260, 2005.
- [148] R. Clifford, W. Davis, K. Batty et al, «Effect of a Pharmaceutical Care Program on Vascular Risk Factors in Type 2 diabetes the fremantle diabetes study,» *Diabetes care*, n°128, pp. 771-776, 2005.
- [149] M. Davidson, V. Karlan et T. Hair, «Effect of a pharmacist-managed diabetes care program in a free medical clinic,» *Am J Med Qual*, n°115, pp. 137-142, 2000.
- [150] L. Jaber, H. Halapy, M. Fernet et al, «Evaluation of a pharmaceutical care model on diabetes management,» *Ann Pharmacotherapy*, n°130, pp. 238-243, 1999.
- [151] S. Majumdar, L. Guirguis, E. Toth et al, «Controlled trial of a multifaceted intervention for improving quality of care for rural patients with type 2 diabetes,» *Diabetes Care*, n°126, pp. 3061-3066, 2003.
- [152] P. Odegard, A. Goo, J. Hummel et al, «Caring for poorly controlled diabetes mellitus : a randomized pharmacist intervention,» *Ann Pharmacother*, n°122, pp. 15-38, 2005.
- [153] A. Sarkadi et U. Rosenqvist, «Study circles at the pharmacy - a new model for diabetes education in groups,» *Patients Edu Couns*, n°137, pp. 89-96, 1999.
- [154] R. Tsuyuki, J. Johnson, K. Teo et al, «A randomized trial of the effect of community pharmacist intervention on cholesterol risk management : the study of cardiovascular risk intervention by pharmacists,» *Arch Intern Med*, n°1162, pp. 1149-1155, 2002.
- [155] E. Wagner, L. Grothaus, N. Sandhu et al, «Chronic care clinics for diabetes in primary care : a system-wide randomized trial,» *Diabetes Care*, n°124, pp. 695-700, 2001.
- [156] K. Irons, R. Lenz, S. Anderson et al, «A retrospective cohort analysis of the clinical effectiveness of a physician-pharmacist collaborative drug therapy management diabetes clinic,» *Pharmacotherapy*, n°122, pp. 1294-1300, 2002.
- [157] C. Sadur, Moline N et M. Costa, «Diabetes management in a health maintenance organization. Efficacy of care management using cluster visit,» *Diabetes Care*, n°122, pp. 2011-2117, 1999.
- [158] E. Vivian, «Improving blood pressure control in a pharmacist-managed hypertension clinic,» *pharmacotherapy*, n°122, pp. 1533-1540, 2002.
- [159] Y. Al Hamarneh, T. Charrois, R. Lewanczuk et al, «Pharmacist intervention for glycaemic control in the community (the RxING study),» *BMJ Open* 2013, 2013.

- [160] A. Lindenmeyer, H. Hearnshaw, E. Vermeire et al, «Interventions to improve adherence to medication in people with type 2 diabetes mellitus : a review of the literature on the role of pharmacists,» *J Clin Pharm Ther*, n°131, pp. 409-419, 2006.
- [161] Le moniteur des pharmacies, «Etude IPhoDia : des entretiens pour les patients diabétiques,» janvier 2017. [En ligne]. Available: <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/170131-etude-iphodia-des-entretiens-pour-les-patients-diabetiques.html>. [Accès le avril 2017].
- [162] Y. Michiels, O. Bugnon, A. Chicoye et al, «Impact d'un protocole d'informations délivrées en pharmacie d'officine sur l'adhésion des patients diabétiques de type 2 à leur traitement oral : IPhODia, étude randomisée en cluster contre pratique habituelle,» novembre 2016. [En ligne]. Available: [https://www.researchgate.net/publication/313443972\\_Impact\\_d%27un\\_protocole\\_d%27informations\\_delivrees\\_en\\_pharmacie\\_d%27officine\\_sur\\_l%27adhesion\\_des\\_patients\\_diabetiques\\_de\\_type\\_2\\_a\\_leur\\_traitement\\_oral\\_IPhODia\\_etude\\_randomisee\\_en\\_cluster\\_contre\\_pratique\\_](https://www.researchgate.net/publication/313443972_Impact_d%27un_protocole_d%27informations_delivrees_en_pharmacie_d%27officine_sur_l%27adhesion_des_patients_diabetiques_de_type_2_a_leur_traitement_oral_IPhODia_etude_randomisee_en_cluster_contre_pratique_).
- [163] B. Thelliez, «Diabète de type 2 : une étude autour du rôle clé du pharmacien dans l'observance,» mars 2017. [En ligne]. Available: [http://www.jim.fr/infirmier/actualites/pro\\_societe/e-docs/diabete\\_de\\_type\\_2\\_une\\_etude\\_autour\\_du\\_role\\_cle\\_du\\_pharmacien\\_dans\\_l\\_observance\\_\\_164362/document\\_actu\\_pro.phtml](http://www.jim.fr/infirmier/actualites/pro_societe/e-docs/diabete_de_type_2_une_etude_autour_du_role_cle_du_pharmacien_dans_l_observance__164362/document_actu_pro.phtml). [Accès le avril 2017].
- [164] P. Manitpisitkul, C. Curtin, K. Shalayda et et al, «Pharmacokinetic interactions between topiramate and pioglitazone and metformin,» *Epilepsy Res*, vol. 9, n°1108, pp. 1519-1532, 2014.
- [165] T. Parekh, M. Raji, Y. Lin et et al, «Hypoglycemia after antimicrobial drug prescription for older patients using sulfonylureas,» *JAMA Intern Med*, vol. 10, n°1174, pp. 1605-1612, 2014.
- [166] P. Bosco-Lévy et F. Salvo, «Warfarin with sulfonylureas and hypoglycemic events : consider dose, length of treatment, and all sulfonylureas,» *BMJ*, vol. 4, n°1328, p. 354, 2016.
- [167] C. Leonard, W. Bilker, C. Brensinger et et al, «Severe hypoglycemia in users of sulfonylurea antidiabetic agents and antihyperlipidemics,» *Clin Pharmacol Ther*, vol. 5, n°199, pp. 538-547, 2016.
- [168] K. Doki, A. Darwich, B. Achour et et al, «Implications of intercorrelation between hepatic CYP3A4-CYP2C8 enzymes for the evaluation of drug-drug interactions : a case study with repaglinide,» *Br J Clin Pharmacol*, vol. 5, n°184, pp. 972-986, 2018.
- [169] B. Biagetti et R. Corcoy, «Hypoglycemia associated with fluoxetine treatment in a patient with type 1 diabetes,» *World J Clin Cases*, vol. 5, n°11, pp. 169-171, 2013.
- [170] L. Golightly, B. Simendinger, G. Barber et et al, «Hypoglycemic effects of tramadol analgesia in hospitalized patients : a case-control study,» *J Diabetes Metab Disord*, 2017.
- [171] C. Leonard, W. Bilker, C. Brensinger et et al, «Severe hypoglycemia in users of sulfonylurea antidiabetic agents and antihyperlipidemics,» *Clin Pharmacol Ther*, vol. 5, n°199, pp. 538-547, 2016.

- [172] M. Gosho, «Risk of Hypoglycemia After Concomitant Use of Antidiabetic, Antihypertensive, and Antihyperlipidemic Medications: A Database Study,» *J Clin Pharmacol*, 2018.
- [173] T. Mavrakanas et M. Lipman, «Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors vs. Angiotensin Receptor Blockers for the Treatment of Hypertension in Adults With Type 2 Diabetes: Why We Favour Angiotensin Receptor Blockers.,» *Can J Diabetes*, vol. 2, n°142, pp. 118-123, 2018.
- [174] M. Strauss et A. Hall, «The Divergent Cardiovascular Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers in Adult Patients With Type 2 Diabetes Mellitus.,» *Can J Diabetes*, vol. 2, n°142, pp. 124-129, 2018.
- [175] F. Elorriaga, H. Corrales, E. Sosa et et al, «Severe hypoglycemia secondary to angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the absence of diabetes mellitus. Report of a case,» *Gac Med Mex*, vol. 3, n°1137, pp. 249-252, 2001.
- [176] A. Njomatchoua, A. Tankeu, E. Sobnqwi et J. Mbanya, «Glycemic effects of quinine infusion in healthy volunteers.,» *2017*, vol. 1, n°110, p. 423, BMC Res Notes.
- [177] D. Asmelash, W. Getnet et B. Biadgo, «Undiagnosed Diabetes Mellitus and Associated Factors among Psychiatric Patients Receiving Antipsychotic Drugs at The University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia.,» *Ethiop J Health Sci*, vol. 1, n°128, pp. 3-10, 2018.
- [178] P. Ridker, E. Danielson, F. Fonseca et et al, «for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactiv protein,» *N Eng J Med*, vol. 359, pp. 2195-2207, 2008.
- [179] A. Pradhan, J. Manson, N. Rifai et et al, «C-Reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus,» *JAMA*, vol. 286, pp. 327-334, 2001.
- [180] D. Catherine, «Un peu plus de diabètes sous statine,» Medscape, 2010. [En ligne]. Available: [https://français.medscape.com/voirarticle/3049243#vp\\_1](https://français.medscape.com/voirarticle/3049243#vp_1).
- [181] J. Mark, T. Susan, M. Geeske, D. Gita et et al, «New-Onset Diabetes After Statin Exposure in Elderly Women : The Australian Longitudinal Study on Women's Health,» *Drugs & Aging*, vol. 34, pp. 203-209, 2017.
- [182] D. SIMON, A. FAGOT-CAMPAGNA, E. ESCHWEGE et B. BALKAU, «Diabète : Définition, dépistage et épidémiologie,» chez *Traité de diabétologie : 2ème édition*, Médecine-Sciences Flammarion, 2009, p. 12.
- [183] L. CHAILLOUS, «Endocrinologie - Maladies métaboliques et nutrition - Prédiabète,» 5 août 2014. [En ligne]. Available: <http://www.chu-nantes.fr/endocrinologie-maladies-metaboliques-et-nutrition-prediabete-14009.kjsp>.
- [184] L. MONNIER et C. COLETTE, «Définitions et classifications des états diabétiques,» chez *Diabétologie*, Elsevier Masson, 2014, p. 34.
- [185] «Santé et vieillissement,» INED, [En ligne]. Available: <http://www.ined.fr/fr/ressources-methodes/dossiers-thematiques/sante-vieillissement/>. [Accès le 22 décembre 2015].
- [186] D. RINALDI, «La metformine, une vieille molécule pleine d'espoir,» pp. 97-101, 2012.

[187] B. Bauduceau, L. Bordier et J. Doucet, «Le diabète du sujet âgé,» *La revue du praticien*, vol. 27, n°1912, p. 860, 2013.

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 09 Octobre 2018

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE

présenté par : PIERRE Charles

Sujet :Place du pharmacien dans la prise en charge du  
diabète du sujet de plus de 75 ans via une analyse de  
100 ordonnancesJury :Président : Mme. Brigitte LEININGER-MULLER, Maître de  
Conférences

Directeur : Mme. Teresa CREA, Médecin

Juges : M Arnaud HOUBIN, Pharmacien

M David RINALDI, Pharmacien

M Christophe GOETZ Médecin

Vu,

Nancy, le 4.09.2018

Le Président du Jury

Directeur de Thèse

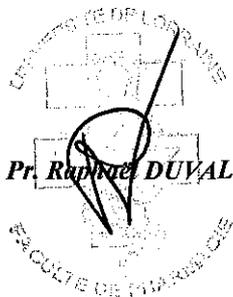
M.



M.me CREA Teresa

Vu et approuvé,

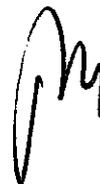
Nancy, le 6.09.2018

Doyen de la Faculté de Pharmacie  
de l'Université de Lorraine,

Vu,

Nancy, le 13 SEP. 2018

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 10424

**TITRE**

**PLACE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DU DIABETE DU SUJET DE PLUS DE 75 ANS VIA UNE ANALYSE DE 100 ORDONNANCES**

Thèse soutenue le 09 Octobre 2018

Par PIERRE Charles

**RESUME:**

En raison de l'accroissement de l'espérance de vie, du vieillissement démographique et de la progression de l'obésité, le nombre de diabétiques âgés a explosé ces dernières années. Il apparaît donc nécessaire de savoir et pouvoir dépister les sujets âgés nécessitant une prise en charge spécialisée. Le diabète, de par ses complications aiguës et chroniques, peut provoquer chez le sujet âgé un état de fragilité et de dépendance. Ces patients âgés souvent polyopathologiques et donc polymédiqués sont à haut risque de développer des effets indésirables par interactions médicamenteuses. Ce risque iatrogène médicamenteux chez le sujet âgé peut être prévenu par l'action du pharmacien en améliorant l'observance du traitement, en informant suffisamment le patient et son entourage, en coopérant plus activement avec les autres professionnels de santé, en utilisant ses compétences pharmacologiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques afin de faire un bon usage des médicaments et d'éviter des prescriptions inadaptées.

Quelle est la réalité de la prise en charge d'un diabétique âgé à l'admission au CHR-Metz-Thionville ?

Ce travail a permis de décrire la prise en charge et les caractéristiques de 125 patients de plus de 75 ans, diabétiques et hospitalisés dans le service d'endocrinologie du CHR de Thionville. Cette étude révèle qu'à l'admission à l'hôpital, près de la moitié des sujets âgés diabétiques ne sont pas dans la cible des objectifs d'hémoglobine glyquée fixée par l'HAS. Cette étude a aussi montré que la cible des objectifs d'HbA1c était obtenue uniquement pour le groupe des patients en fin de vie alors qu'il s'agissait du groupe disposant des objectifs les plus larges. Concernant, le groupe des patients vigoureux, nous étions très loin des objectifs fixés par l'HAS. Les complications chroniques, qui prédominent dans notre étude, sont la neuropathie diabétique et la néphropathie diabétique. Pour les complications aiguës, la grande majorité des patients ont présenté des hypoglycémies dans l'année précédant leur hospitalisation. Au sujet des traitements, l'étude révèle qu'en cours d'hospitalisation les ADO sont pour la plupart du temps arrêtés et remplacés par un schéma insulinaire à 2 ou 3 injections. En règle générale, les modifications du traitement lors de l'hospitalisation servent à diminuer le risque d'épisodes hypoglycémiques, ainsi les sulfamides hypoglycémifiants sont arrêtés car jugés trop à risques, surtout chez le sujet âgé dénutri et/ou insuffisant rénal. Au contraire, bien que toujours largement sous utilisée, la Metformine est de nouveau de plus en plus prescrite car si elle est adaptée à la fonction rénale du patient, elle demeure le traitement de première intention chez le sujet âgé s'il ne présente aucune contre-indication.

Plusieurs études ont démontré que l'action du pharmacien, via des entretiens individuels pour expliquer le traitement et informer le patient et son entourage, pouvait améliorer l'observance thérapeutique, diminuer la iatrogénie médicamenteuse, améliorer le contrôle glycémique et réduire le taux d'HbA1c.

L'accompagnement par le pharmacien a permis une meilleure adhésion globale du patient pour la prise en charge de son diabète et a amélioré les connaissances du patient sur le diabète et la gestion de sa maladie au quotidien.

**MOTS CLES :** Diabète - Personnes âgées – Fragilité – Metformine – Pharmacien - Observance thérapeutique - Sulfamides hypoglycémifiants - Hémoglobine glyquée – Insuline - Règles hygiéno-diététiques – Hypoglycémies - Vieillesse

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Docteur CREA Teresa	Chef du service d'endocrinologie-diabétologie de l'hôpital Bel-Air à Thionville	Expérimentale
Docteur LEININGER-MULLER Brigitte	Laboratoire de Biochimie	Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
		Thème <input type="checkbox"/> 3

**Thèmes**

- 1 – Sciences fondamentales
- 3 – Médicament**
- 5 - Biologie

- 2 – Hygiène/Environnement
- 4 – Alimentation – Nutrition
- 6 – Pratique professionnelle