

CHOIX THÉRAPEUTIQUES CHEZ LA PERSONNE DIABÉTIQUE ÂGÉE

par Lyse BORDIER¹, Jean DOUCET² et Bernard BAUDUCEAU¹ (Saint-Mandé)

■ La prise en charge des patients diabétiques âgés est devenue aujourd'hui une véritable question de santé publique en raison de l'augmentation du nombre des malades. Dans cette population, les complications du diabète sont plus graves et s'intriquent avec les manifestations plus spécifiquement gériatriques. Les objectifs thérapeutiques doivent être individualisés en fonction de la présentation clinique du patient. Les nouvelles classes thérapeutiques sont particulièrement intéressantes en raison de leur efficacité sur le plan de la protection cardiovasculaire et rénale mais la balance bénéfice/risque de ces médicaments nécessite d'être bien évaluée en fonction de la personne. L'insulinothérapie est fréquemment nécessaire soit en échec des antidiabétiques oraux soit en raison de l'existence de comorbidités notamment en cas d'insuffisance rénale. L'éducation du patient et de son entourage dès que cela s'avère nécessaire, est l'une des clefs de l'efficacité et de la sécurité du traitement. La prise en charge des patients diabétiques âgés doit éviter à la fois un trop grand laxisme chez une personne qui a bien réussi son vieillissement mais aussi un activisme déraisonnable chez les sujets fragiles en raison du risque hypoglycémique.

Mots-clés : Diabète, sujets âgés, dénutrition, hypoglycémie, troubles cognitifs, traitement.

I - INTRODUCTION

Le traitement du diabète de type 2 est devenu plus efficace mais aussi plus complexe au cours de ces dernières années en raison de l'évolution du mode de prise en charge et de la mise à disposition de nouvelles classes médicamenteuses. En effet, les objectifs thérapeutiques se sont modifiés en s'adaptant à la personne et ne sont plus uniquement gluco-centrés. Si l'obtention d'un bon équilibre glycémique reste importante, la prise en compte du risque cardiaque ou rénal est indispensable afin de privilégier l'utilisation des molécules qui ont démontré leur effet protecteur. Ces nouvelles classes thérapeutiques sont aujourd'hui incontournables, multipliant ainsi les choix possibles des prescripteurs mais en les compliquant notamment chez les personnes âgées dont le nombre est croissant. Ainsi, le quart de la population diabétique est aujourd'hui âgé de plus de 75 ans en raison de l'augmentation de la prévalence du diabète et de l'amélioration de l'espérance de vie en rapport avec la qualité des soins. Cependant, la population âgée et diabétique n'est pas homogène et ces personnes cumulent les complications du diabète mais aussi celles liées à l'âge [1]. Ces complications gériatriques sont souvent méconnues ou sous-estimées alors qu'elles ont un impact direct sur les possibilités de traitement qui peuvent être proposées aux patients. Enfin, peu de travaux concernent cette population particulière pour laquelle on ne saurait extrapoler les résultats d'études réalisées chez des patients plus jeunes. C'est la raison pour laquelle le choix d'un traitement nécessite de bien évaluer la situation clinique des malades diabétiques âgés.

Paris, 18-19 novembre 2022

II - DÉFINITION DE LA PERSONNE ÂGÉE

La définition de la personne âgée, selon l'OMS, est actuellement fixée à 65 ans pour les malades présentant des comorbidités et à 75 ans pour les sujets qui ont bien vieilli. C'est ainsi que l'état civil n'est pas le seul paramètre à prendre en compte, ce qui a conduit la Haute Autorité de Santé (HAS) à distinguer trois catégories de personnes âgées [2] :

- les personnes dites « vigoureuses » : en bon état de santé, indépendantes et bien intégrées socialement, c'est-à-dire autonomes d'un point de vue décisionnel et fonctionnel qui sont assimilables aux adultes plus jeunes ;
- les personnes dites « fragiles » : à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des malades. Elles sont décrites comme une population vulnérable, avec des limitations fonctionnelles, motrices et cognitives et une baisse des capacités d'adaptation ;
- les personnes dites « malades » : dépendantes, en mauvais état de santé en raison d'une poly-pathologie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social.

III - ÉPIDÉMIOLOGIE

La prévalence en France du diabète de type 2 est estimée en 2020 à 5,3 % de la population générale alors qu'elle n'était que de 4,6 % en 2012 [3]. Cette prévalence augmente avec l'âge en décrivant un pic entre 70 et 85 ans chez les hommes et entre 75 et 85 ans chez les femmes. Ainsi, en 2016, un homme sur cinq âgé de 70 à 85 ans et une femme sur sept âgée de 75 à 85 ans sont traités pharmacologiquement pour un diabète [4].

Même si l'incidence des complications du diabète tend à se stabiliser, elles demeurent fréquentes chez les personnes âgées. C'est ainsi que l'âge moyen des hospitalisations est de 69,5 ans pour les infarctus du myocarde, de 75 ans pour les accidents vasculaires cérébraux (AVC), de 72,6 ans pour la prise en charge d'une plaie des membres inférieurs, de 71,3 ans pour les amputations et de 69,9 ans pour la dialyse ou la greffe rénale [4].

IV - LES COMPLICATIONS GÉRIATRIQUES NÉCESSITENT D'ÊTRE PRISES EN COMPTE DANS LE CHOIX DU TRAITEMENT

Chez le sujet âgé, les complications du diabète et du vieillissement s'aggravent mutuellement et favorisent la perte d'autonomie si bien que les complications gériatriques ne doivent pas être méconnues. En effet, la dénutrition, les troubles cognitifs souvent associés à la dépression et les hypoglycémies aggravent les conséquences du diabète et s'intriquent avec elles.

Une évaluation gérologique s'avère donc indispensable pour dépister les complications liées au vieillissement qui peuvent être méconnues ou sous-estimées. Cette évaluation permet de mieux connaître la présentation clinique de la personne, de préciser son degré de fragilité afin d'individualiser son objectif glycémique et de choisir le traitement le plus approprié.

1) Fragilité

Une personne est considérée comme fragile selon la définition de la Société Française de Gériatrie et de Gérologie lorsqu'elle s'avère vulnérable sur le plan médical et social.

Plusieurs définitions et critères de la fragilité peuvent être utilisés [5]. La définition la plus classique repose sur des paramètres cliniques définis par Fried et coll. qui retiennent cinq critères [6] : perte de poids de plus de 4,5 kg (ou de plus de 5 % du poids initial) depuis un an, épuisement ressenti par le patient, vitesse de marche ralentie, baisse de la force musculaire et sédentarité. La personne est considérée comme fragile en présence de plus de trois de ces critères. La définition de Rockwood et coll. est plus large et prend en compte la cognition, l'humeur, la motivation, la motricité, l'équilibre, la capacité de réalisation des activités de la vie quotidienne, la nutrition, la condition sociale et les comorbidités [7]. Enfin, l'échelle Short Emergency Geriatric Assessment (SEGA), facile à réaliser, permet une évaluation assez complète de la fragilité par toutes les personnes qui interviennent auprès des patients.

2) *Dénutrition*

La HAS a mis récemment à jour les critères de la dénutrition chez le sujet de plus de 70 ans qui se définit par l'association d'un critère phénotypique et d'un critère étiologique [8].

- Les critères phénotypiques sont une perte de poids $\geq 5\%$ en un mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois par rapport au poids habituel, et/ou un IMC $< 22 \text{ kg/m}^2$, et/ou une sarcopénie confirmée. Un seul critère phénotypique suffit. Pour calculer l'IMC, la HAS préconise de bien vérifier la taille du patient avec une toise. La sarcopénie, selon le consensus européen EWGSOP de 2019, se définit par l'association de deux paramètres : réduction de la force et réduction de la masse musculaire [9].
- Les critères étiologiques sont une réduction de la prise alimentaire de plus de 50 % pendant plus d'une semaine ou une diminution des apports par rapport à la consommation habituelle ou aux besoins protéino-énergétiques théoriques pendant plus de 2 semaines.

La sévérité de la dénutrition se définit par un des critères suivants : un IMC $< 20 \text{ kg/m}^2$ et/ou une perte de poids $\geq 10\%$ en un mois ou $\geq 15\%$ en 6 mois et/ou une albuminémie $\leq 30 \text{ g/l}$.

L'évaluation de l'état bucco-dentaire, des capacités de mastication et de déglutition complètent le dépistage de la dénutrition et conditionnent la réussite d'une prise en charge alimentaire adaptée.

Le contrôle de la qualité de l'état nutritionnel doit être régulier et attentif puisqu'une personne obèse peut être également dénutrie. Le diagnostic est alors plus difficile et repose sur la constatation d'un seul critère phénotypique : une perte de poids $\geq 5\%$ en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois et/ou une sarcopénie confirmée.

3) *Troubles cognitifs*

Les troubles cognitifs sont globalement plus fréquents chez les patients vivant avec un diabète. Dans une grande revue de la littérature, l'existence d'un diabète augmentait le risque de déclin cognitif de 1,2 à 1,7 fois selon le mode d'évaluation, tandis que le risque de démence était multiplié par 1,6 [10]. Une autre méta-analyse portant sur 28 études confirmait une augmentation de risque de 73 % de développer tout type de démence, soit de 56 % pour la maladie d'Alzheimer et de 127 % pour les démences vasculaires [11].

Un trouble cognitif léger, sans impact sur la vie quotidienne des patients, est fréquent et touche 19 % des sujets de plus de 65 ans. Près de la moitié de ces personnes développera au cours du temps une authentique démence et le diabète favorise cette évolution néfaste [12].

En France, nous disposons des résultats de l'étude Gérodiab, étude multicentrique observationnelle prospective de suivi de cohorte, dont l'objectif était d'évaluer le lien entre l'équilibre glycémique et la morbi-mortalité à 5 ans de 987 personnes diabétiques de type 2, âgées de 70 ans et plus [13]. Cette étude a permis de confirmer la sous-évaluation des troubles cognitifs par les médecins en pratique courante. En effet, les praticiens déclaraient que 11 % de leurs malades présentaient des troubles cognitifs alors que 28,8 % d'entre eux avaient un MMSE < 25. Ces résultats suggèrent qu'une appréciation superficielle de l'état cognitif est souvent insuffisante et que la réalisation d'un test d'évaluation est nécessaire au moindre doute. Cette recherche d'une altération cognitive doit être régulièrement répétée car une tendance à l'aggravation des complications gériatriques, comme celles du diabète, est très habituelle au cours de l'évolution [14]. En effet, des troubles de la mémoire peuvent induire des erreurs dans les prises médicamenteuses ou les injections d'insuline et favoriser les perturbations des prises alimentaires.

4) *État dépressif*

La dépression est fréquente chez les personnes diabétiques âgées ; chez elles, la prévalence de la dépression est presque deux fois plus élevée que dans le reste de la population, et ce chiffre est deux fois plus important chez les femmes.

La dépression non détectée, non traitée ou sous-traitée affecte la capacité d'un individu à gérer son diabète avec succès, entrave son adhésion au traitement, sape les relations soignant-patient et altère le pronostic des personnes en majorant la mortalité d'un facteur 1,2 à 2,6 [15].

5) *Hypoglycémies*

Les hypoglycémies sont particulièrement fréquentes et graves chez les patients âgés. Les facteurs de risque sont les antécédents d'hypoglycémie, les objectifs glycémiques ambitieux, les traitements par sulfamide ou insuline, les co-morbidités et les troubles cognitifs [16].

Lors de l'inclusion dans l'étude Gérodiab, 33,6 % des patients avaient présenté une ou plusieurs hypoglycémies dans les 6 mois précédant l'inclusion. L'hypoglycémie était mineure dans 29,7 % des cas et sévère pour 3,3 % des malades, s'accompagnant d'un coma dans 0,6 % des cas [13]. Dans une étude rétrospective américaine menée de 2009 à 2014, le risque de réhospitalisation après une première hospitalisation pour un épisode d'hypoglycémie était estimé à 10 % [16]. Les principaux facteurs déterminant les hospitalisations pour hypoglycémie étaient représentés par l'âge, le traitement par insuline ou sulfamide, les complications du diabète, les co-morbidités et la polymédication.

Une méta-analyse récente portant sur 44 études atteste de la gravité des hypoglycémies chez les seniors [17]. Dans cette enquête, portant sur une population globale de plus de 2,5 millions de patients, l'existence d'hypoglycémies s'accompagnait du doublement des décès essentiellement dans les 90 premiers jours après l'événement. Les hypoglycémies sont également associées à la mortalité cardiovasculaire, aux démences, aux complications micro et macroangiopathiques, aux chutes et aux fractures en multipliant l'incidence de ces événements d'un facteur 1,5 à 2.

Dans une étude anglaise, le risque de mortalité à 5 ans a été comparé chez les patients diabétiques présentant ou non des antécédents d'hypoglycémie sévère. Après ajustement, le sur-risque de mortalité était de 21 % chez les patients de plus de 60 ans aux antécédents d'hypoglycémie sévère. Ce résultat montre que les hypoglycémies constituent des marqueurs de risque de mortalité ce qui implique des choix thérapeutiques évitant la survenue de ces accidents [18].

V - LES MOYENS THÉRAPEUTIQUES

Chez les personnes âgées, les moyens thérapeutiques non médicamenteux et médicamenteux ne diffèrent pas de ceux des personnes plus jeunes. Toutefois, ces possibilités thérapeutiques doivent être adaptées à la présentation clinique des malades en prenant en compte la fragilité, les complications diabétologiques et gériatriques ainsi que le risque hypoglycémique [19].

1) Les moyens non médicamenteux

• La diététique

Comme chez les personnes jeunes, l'alimentation est un pilier fondamental de la prise en charge thérapeutique des patients âgés vivant avec un diabète [20]. Cependant, chez les seniors, la lutte contre la malnutrition est essentielle et passe par une chasse aux interdits ou aux idées reçues qui sont trop souvent ancrés dans l'imaginaire et les habitudes [21]. Afin d'éviter la survenue ou l'aggravation d'une sarcopénie, l'alimentation doit associer un apport énergétique et protéique suffisant [22]. Contrairement à une idée répandue, les besoins énergétiques diminuent peu chez les sujets âgés et sont même, à effort comparable, supérieurs de 20 % par rapport à ceux de l'adulte jeune.

Le « régime » ne vise plus à cet âge à réduire une surcharge pondérale mais à limiter les risques de dénutrition. Il convient donc de proscrire toute restriction alimentaire excessive aboutissant à une ration calorique inférieure à 1 500 calories par jour. Sans verser dans le laxisme, le plaisir des repas doit être respecté car toute frustration est à la fois mal vécue et globalement inutile. La prise raisonnable de glucides simples en fin de repas s'inscrit dans cette démarche. La répartition journalière conseillée est de 3 repas en évitant de sauter une prise alimentaire afin de limiter le risque d'hypoglycémie, notamment en cas de traitement comportant la prise de sulfamide, de glinide ou d'insuline.

Lors d'une hospitalisation, les risques de dénutrition sont particulièrement importants et nécessitent une grande vigilance de la part des personnels et notamment des diététiciennes.

• L'activité physique

La pratique d'une activité physique doit également tenir compte de l'état clinique de la personne diabétique âgée. Les bénéfices portent sur la qualité de l'équilibre glycémique, sur la trophicité musculaire ainsi que sur la socialisation et le renforcement de l'estime de soi. La marche régulière doit être encouragée ainsi qu'un entraînement en endurance et en résistance lorsque cela est possible. La kinésithérapie permet enfin, chez les sujets fragiles, de maintenir la masse musculaire.

2) Les moyens médicamenteux

• La metformine

La metformine est de façon consensuelle le traitement de première intention y compris chez les sujets âgés. Elle améliore l'insulinorésistance, n'induit pas d'hypoglycémie et possède un effet neutre sur le plan pondéral. Ses effets secondaires digestifs peuvent être limités par une posologie progressive et une prise au milieu ou à la fin des repas. Néanmoins, certains patients ne la tolèrent pas, même à faible dose. Une adaptation posologique est nécessaire lorsque le débit de filtration glomérulaire (DFG) est inférieur à 60 ml/mn/1,73 m². Ainsi la posologie doit être de 2 grammes par jour pour un DFG de 45 à 60 ml/mn/1,73 m² et de 1 gramme par jour pour un DFG de 30 à 45 ml/mn/1,73 m². En dessous de 30 ml/mn/1,73 m², la metformine doit être interrompue de même qu'en cas d'affection intercurrente, ou avant la réalisation d'une imagerie nécessitant une injection de produit iodé afin d'éviter la survenue d'une acidose lactique.

Le traitement par metformine peut occasionner une carence en vitamine B12 en fonction de la dose et de la durabilité du traitement. La Société Francophone du Diabète (SFD) et les recommandations de l'American Diabetes Association (ADA) attirent l'attention des prescripteurs sur ce point [23, 24]. Ainsi, le contrôle du taux de la vitamine B12 ne doit pas être négligé, notamment chez les patients présentant une anémie ou une neuropathie d'autant que cette carence est facile à traiter [25].

Bien qu'il n'existe pas d'étude spécifique concernant l'utilisation de la metformine dans la population âgée, l'étude du registre REACH montre qu'après ajustement sur les facteurs « confondants », la metformine réduisait de 24 % la mortalité des sujets diabétiques en prévention secondaire. Ce bénéfice était également observé dans des sous-groupes autrefois récusés pour cette option thérapeutique comme les personnes âgées de 65 à 80 ans (-23 %), les patients insuffisants cardiaques (-31 %), et chez les malades présentant une insuffisance rénale modérée (-36 %) [26].

• Les sulfamides hypoglycémiantes

Cette classe thérapeutique agit en stimulant la sécrétion d'insuline indépendamment du niveau de la glycémie et se place préférentiellement en bithérapie en cas d'insuffisance de la metformine dans la recommandation de la HAS [2]. Ce choix est essentiellement justifié par son faible coût, par le recul de son utilisation et par les habitudes des prescripteurs. Toutefois, les effets secondaires, marqués par la survenue d'hypoglycémies souvent prolongées et par une prise de poids, font que cette classe médicamenteuse est aujourd'hui en retrait par rapport aux molécules nouvelles notamment chez les personnes âgées. La durée de son action n'est pas optimale comme cela a été démontré dans l'étude ADOPT, ce qui constitue également un inconvénient [27]. La majoration de la posologie doit être progressive, et une auto-surveillance glycémique est nécessaire afin de ne pas méconnaître une hypoglycémie particulièrement en fin d'après-midi. Les sulfamides de nouvelle génération comme le gliclazide ou le gliclazide doivent être privilégiés en raison de la possibilité d'une prise unique quotidienne permettant d'améliorer l'observance et d'un moindre risque hypoglycémique au regard des sulfamides plus anciens comme le glibenclamide [28].

Une étude anglaise a été menée en « vraie vie » entre 2004 et 2012, chez 120 803 nouveaux utilisateurs d'antidiabétiques oraux âgés en moyenne de 67 ans, avec un suivi de 3,7 ans. Dans cette enquête, comme attendu, le risque d'hypoglycémie est multiplié par un

facteur 2,5 en monothérapie sous sulfamide par rapport à la prise isolée de metformine. Ce risque est nettement majoré lorsque le DFG est inférieur à 30 ml/min/1,73 m² et en cas d'utilisation de fortes doses de sulfamides [29]. Une adaptation posologique, variable selon les molécules, est donc nécessaire lorsque le DFG est inférieur à 60 ml/mn/1,73 m² et la prise de ces médicaments doit être interrompue en dessous de 30 ml/mn/1,73 m² [23]. Une moins bonne sécurité cardiovasculaire est globalement observée avec les sulfamides qu'avec les inhibiteurs de la DPP4 (classe des « gliptines », voir ci-dessous), mais il existe une certaine hétérogénéité des résultats des différentes études [30]. Cependant, l'étude Carolina, comparant la linagliptine au glimépiride chez des patients à haut risque cardiovasculaire ou présentant une maladie athéroscléreuse avérée n'a pas montré de différence entre ces molécules sur les événements cardiovasculaires. Une majoration des hypoglycémies et une prise de poids modeste ont été notées sous glimépiride [31]. Ces observations étaient comparables quel que soit l'âge des participants à l'entrée dans l'étude dont 14 % étaient âgés de plus de 75 ans [32].

Le répaglinide, d'effet proche de celui des sulfamides hypoglycémifiants, s'en distingue par une plus courte durée d'action nécessitant plusieurs prises quotidiennes. Cette molécule a une plus grande efficacité sur les glycémies post-prandiales et son utilisation reste possible en cas d'insuffisance rénale modérée. Cependant, le répaglinide est également responsable d'hypoglycémies qui peuvent être prolongées. Enfin, faute d'études, ce médicament n'est pas recommandé chez les malades de plus de 75 ans.

• Les inhibiteurs des alpha-glucosidases

L'acarbose agit en particulier sur les glycémies post-prandiales en diminuant l'absorption des glucides. Si cette classe médicamenteuse n'induit pas d'hypoglycémies, sa tolérance digestive est souvent médiocre à type de flatulence ou de diarrhée ce qui entraîne fréquemment l'arrêt du traitement. Son efficacité glycémique reste modeste avec une baisse moyenne de l'HbA1c de 0,5 %. Ces observations font que les inhibiteurs des alpha-glucosidases ne sont pas souvent utilisés chez les personnes âgées d'autant que l'étude ACE dont 45 % des participants avaient plus de 65 ans, n'a montré aucun bénéfice sur le plan cardiovasculaire [33].

• Les médicaments à effet incrétine

Le groupe des médicaments à effet incrétine comporte deux types de molécules utilisées en thérapeutique, les inhibiteurs de la DPP4 (iDPP4) et les agonistes du récepteur du GLP-1 (AR GLP-1). L'effet incrétine est responsable d'une insulinosécrétion plus importante après administration de glucose par voie orale que par voie intra-veineuse. Cet effet est sous la responsabilité d'hormones peptidiques secrétées par les cellules endocrines de l'intestin lors du passage des aliments : le Glucose Dependent Insulinotropic Peptide (GIP) et le Glucagon Like Peptide 1 (GLP-1). Le GLP-1 agit en augmentant la sécrétion d'insuline et en inhibant celle du glucagon de façon adaptée au niveau de la glycémie mais également en ralentissant la vidange gastrique et en réduisant l'appétit. Cependant, ces hormones intestinales ont une demi-vie très courte car rapidement dégradées par une enzyme ubiquitaire, la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4).

- **Inhibiteurs de la DPP4.** Les iDPP4 augmentent l'effet incrétine du GLP-1, s'administrent *per os*, n'induisent pas d'hypoglycémie et ont un effet pondéral neutre. Leur posologie doit être adaptée, selon les molécules, en fonction du DFG lorsqu'il est en dessous de 50 ml/min/1,73 m². Cette classe de médicament permet une diminution de 0,6 à 0,7 % de l'HbA1c en fonction de son niveau initial. La tolérance est très satisfai-

sante, notamment sur le plan cardiovasculaire, sans apporter toutefois une protection particulière comme le montre une récente méta-analyse [34]. Ces médicaments n'induisent pas d'effets secondaires digestifs mais il est recommandé, par prudence, de ne pas les prescrire en cas de pancréatopathie connue. Enfin, de rares cas de pemphigoïde bulleuse et une majoration des arthralgies ont été rapportés [35]. Ces observations font que ces molécules sont particulièrement adaptées aux personnes âgées et constituent pour la SFD le traitement de seconde intention après la metformine, surtout chez les personnes fragiles après échec de la metformine si celle-ci n'est pas suffisante pour obtenir un bon équilibre glycémique, et ceci, contrairement à la HAS qui préconise l'utilisation des sulfamides hypoglycémiantes en association avec la metformine [2, 23].

- **Agonistes du récepteur du GLP-1.** La famille des AR GLP-1 qui, initialement, devaient être injectés une à deux fois par jour, a été enrichie de formes retard à effet hebdomadaire dorénavant disponibles sur le marché. Ces médicaments ont pour intérêt de présenter une efficacité supérieure à celle des iDPP4, sans hypoglycémies, et d'exercer un effet favorable sur le poids [36]. Cette classe de médicament ne remplace naturellement pas l'insuline d'autant qu'il existe un certain pourcentage de sujets non répondeurs. Les effets secondaires les plus fréquents sont représentés par les troubles digestifs qui s'amendent habituellement après quelques semaines [37]. La sécurité des AR GLP-1, mais aussi leur effet bénéfique sur les plans cardiovasculaire et rénal, initialement rapporté par l'étude LEADER avec le liraglutide, ont été confirmés dans les autres travaux regroupés dans une méta-analyse récente [38, 39].

Si cette classe thérapeutique constitue un outil très intéressant chez les patients diabétiques de type 2 en surpoids, elle est peu utilisée chez les malades âgés fragiles en raison des risques de troubles digestifs et de perte d'appétit susceptibles d'aggraver une dénutrition. D'ailleurs, l'expérience de la prescription des analogues du GLP1 est limitée au-delà de 75 ans. Toutefois, des travaux récents s'inscrivent en faveur d'un effet bénéfique en termes de protection cognitive avec, dans les études préliminaires, des propriétés neuroprotectrices et neurotrophiques des incrétines dans les démences de type Alzheimer mais aussi d'origine vasculaire [40].

- **Inhibiteurs des co-transporteurs sodium glucose de type 2 (iSGLT2 ou gliflozines)**

Cette classe de médicament, disponible en France depuis 2 ans après beaucoup de retard, offre un mode d'action original indépendant de celui de l'insuline en limitant la réabsorption rénale du glucose. Il est donc possible de l'associer à tous les autres médicaments, insuline comprise, avec une efficacité voisine de celle des iDPP4. Ces médicaments ont également un effet favorable sur le poids et la pression artérielle et n'entraînent pas d'hypoglycémies lorsqu'ils ne sont pas associés à des sulfamides ou à de l'insuline. Les effets secondaires les plus fréquents sont représentés par les mycoses génitales notamment chez les femmes. Chez les personnes âgées, des épisodes de déplétion volumique ou d'hypotension peuvent nécessiter l'arrêt des diurétiques ou une modification du traitement antihypertenseur. Quelques cas d'acidocétose euglycémique ont été rapportés chez des patients insulino-péniques ce qui incite à ne pas négliger les symptômes d'alerte comme les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales, l'asthénie et la dyspnée. Enfin, l'étude Canvas avec la canagliflozine [41] a montré de façon inattendue une augmentation significative d'amputations mineures (orteil, métatarse) au niveau des pieds, notamment chez des patients à risque ayant déjà des antécédents d'amputation. Ce sur-risque n'a pas été retrouvé dans les autres études ou avec les autres molécules mais justifie une surveillance éclairée chez les patients présentant une artériopathie.

Les résultats remarquables de l'étude EMPA-REG OUTCOME ont montré, pour la première fois dans l'histoire des antidiabétiques oraux, un effet rapidement favorable de l'empagliflozine marqué par une diminution de 38 % de la mortalité cardiovasculaire et de 35 % des hospitalisations pour insuffisance cardiaque [42]. L'efficacité de cette classe médicamenteuse est particulièrement appréciable au cours de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée ou conservée, que les patients soient ou non diabétiques [43,44]. L'insuffisance cardiaque est une complication à la fois très fréquente puisqu'elle intéresse 10 % des sujets de plus de 70 ans dont la moitié vit avec un diabète et elle est fréquemment méconnue. Cette classe thérapeutique a également un effet remarquable sur la réduction de 38 % des événements rénaux « durs » à type de doublement de la créatininémie, apparition d'une insuffisance rénale terminale et mort d'origine rénale [45]. Les brillants résultats sur l'ensemble des complications cardiovasculaires et rénales du diabète ont été confirmés dans une récente méta-analyse, en dépit de l'absence d'efficacité sur les AVC probablement en raison d'une élévation de l'hématocrite [45]. Toutefois, leur efficacité sur la glycémie est moindre en cas d'insuffisance rénale et leur prescription chez les sujets âgés peut entraîner une gêne due à la polyurie et des symptômes liés à l'hypovolémie pouvant favoriser les chutes.

• Insuline

L'insulinothérapie s'avère fréquemment nécessaire chez les sujets âgés diabétiques. Ce traitement peut être indiqué de façon temporaire à l'occasion d'un épisode aigu, infectieux notamment, ou au cours d'une intervention chirurgicale. Plus souvent, l'insulinothérapie définitive s'impose devant un déséquilibre chronique du diabète, l'existence de signes d'insulinopénie ou en raison des contre-indications des traitements oraux notamment devant une insuffisance rénale sévère. En dehors de ce dernier cas, la poursuite de la metformine est conseillée.

Si le refus est habituel lors de l'annonce de l'indication de l'insuline chez un patient âgé, il est rare que cette opposition résiste bien longtemps à un argumentaire patient. Les craintes des seniors portent sur les contraintes et la gravité imprimée dans l'imaginaire qu'implique ce mode de traitement. Avec quelques mois de recul, la dédramatisation des injections et le bien-être qu'apporte l'insuline font que l'acceptation est généralement acquise.

La mise en route de l'insulinothérapie nécessite une éducation thérapeutique qui doit viser à responsabiliser le malade lui-même. Lorsque les fonctions cognitives ne le permettent pas, force est de se tourner vers l'entourage ou les aidants.

La HAS recommande de débiter de préférence par une insuline NPH de durée intermédiaire [2]. La limite de ce type d'insuline est de ne pas couvrir le nyctémère et de majorer le risque d'hypoglycémie en raison de son pic d'activité maximale vers la quatrième heure. La mise sur le marché des analogues lents et des analogues d'action rapide a facilité l'insulinothérapie chez les sujets âgés. La durée d'action prolongée et la stabilité des analogues lents autorisent à ne recourir qu'à une seule injection par jour tout en limitant les risques d'hypoglycémie [46]. La mise à disposition des analogues lents de longue durée, degludec et largine U300, limitent encore le risque hypoglycémique, notamment nocturne, sans qu'il existe de réelles différences entre ces deux molécules [47, 48].

En cas d'insuffisance du traitement par une injection d'insuline basale, on peut proposer le passage à 2 injections d'insuline « prémix ». Une autre alternative est de conseiller l'injection supplémentaire d'un analogue rapide permettant de limiter l'élévation de la

glycémie après le repas le plus hyperglycémiant. Les analogues de courte durée d'action peuvent être administrés même après les repas et avec vérification de la prise effective de nourriture. Dans certaines situations, ce schéma peut être complété par deux autres injections pré-prandiales pour aboutir à un véritable schéma basal bolus chez les patients particulièrement autonomes. En revanche, la prescription d'une pompe est une opportunité rare chez les patients très âgés.

VI - LES OBJECTIFS GLYCÉMIQUES

Pour la HAS en 2013, comme pour la SFD en 2021, mais avec certaines nuances, les objectifs d'HbA1C dépendent de la présentation clinique des patients, ce qui implique qu'une évaluation gérontologique soit réalisée au moins sommairement [2, 23].

Chez les personnes de plus de 75 ans, dites « en bonne santé », bien intégrées socialement et autonomes d'un point de vue décisionnel et fonctionnel et dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante, les objectifs sont les mêmes que ceux des sujets plus jeunes avec une cible d'HbA1c $\leq 7\%$.

Chez les personnes dites « fragiles », à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des patients « dépendants et/ou à la santé très altérée », une cible d'HbA1c $\leq 8\%$ est recommandée, en restant au-dessus de 7% en cas de traitement susceptible d'entraîner des hypoglycémies comme les sulfamides, les glinides ou l'insuline.

Enfin chez les personnes « dépendantes et/ou à la santé très altérée », en raison d'une polyopathie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social, la priorité est d'éviter les complications aiguës dues au diabète (déshydratation, coma hyperosmolaire) et les hypoglycémies. L'objectif retenu est celui d'une HbA1C inférieure à 9% et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/L ; en restant au-dessus de 8% avec des glycémies préprandiales $> 1,40$ g/L en cas de traitement par sulfamide, glinide ou insuline.

La définition d'une borne inférieure pour les catégories « fragiles » et dépendantes et/ou « à santé très altérée » lorsque les patients utilisent des traitements à risque d'hypoglycémie est une démarche de sécurité car ces deux catégories de patients sont particulièrement exposées au risque hypoglycémique. Un « sur-traitement », souvent constaté dans les études, peut ainsi s'avérer délétère sur le pronostic du patient en particulier s'il comporte des traitements à haut risque hypoglycémique [49].

VII - STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

En cas d'échec des mesures hygiéno-diététiques, toutes les recommandations invitent à débiter un traitement par metformine en l'absence de contre-indication liée à une altération de la fonction rénale [2, 23]. En cas d'insuffisance de cette monothérapie, le choix sera fixé en fonction de l'état clinique du malade.

1) Chez les patients qui ont bien vieilli sans complication cardiaque ou rénale

Les options thérapeutiques sont identiques à celles des sujets plus jeunes. La décision médicale partagée, prenant en compte les souhaits de la personne et après une information détaillée des avantages et des inconvénients de chaque classe thérapeutique, aboutira après la metformine à la prescription d'un iDPP4, d'un iSGLT2 ou d'un AR GLP-1. Même dans ce cas de figure favorable, il est préférable d'éviter l'utilisation des sulfamides.

2) Chez les patients qui ont bien vieilli mais qui présentent une athéromatose avérée

La SFD considère qu'un patient présente une athéromatose avérée en présence d'un antécédent d'événement vasculaire (infarctus du myocarde, AVC ischémique, revascularisation, amputation en lien avec une ischémie...) ou d'une lésion athéromateuse significative (sténose de plus de 50% sur une coronaire, une carotide ou une artère des membres inférieurs, angor instable, ischémie myocardique silencieuse ou artériopathie).

Les patients diabétiques âgés présentant une athéromatose avérée, doivent bénéficier, outre la metformine, comme les sujets jeunes, de l'ajout soit d'un iSGLT2 soit d'un AR GLP-1, quel que soit le niveau de l'HbA1c en surveillant la tolérance et l'état nutritionnel du patient. Ces deux classes thérapeutiques sont efficaces sur le plan métabolique en améliorant l'équilibre glycémique sans provoquer d'hypoglycémie et en induisant une perte de poids ce qui n'est toutefois pas toujours souhaitable chez les personnes âgées. Ces médicaments ont démontré leur efficacité en réduisant les événements cardiovasculaires dans des populations à haut ou très haut risque mais elles sont susceptibles d'induire des effets secondaires qui doivent être bien connus et dépistés notamment chez les seniors. Pour la SFD, après 75 ans, l'utilisation des AR GLP-1 et des iSGLT2 doit être réservée à une minorité de patients, idéalement après avis d'un endocrinologue-diabétologue, car le rapport bénéfice/risque de ces molécules est insuffisamment évalué car peu d'études ont été réalisées spécifiquement dans cette population particulière.

3) Chez les patients qui ont bien vieilli mais qui présentent une insuffisance cardiaque ou rénale

La prise de position de la SFD préconise pour les sujets en bonne santé après la metformine de l'ajout d'un iSGLT2 quel que soit le niveau de l'HbA1c, en raison de la protection rénale qui a été démontrée sur des critères durs et sur son efficacité en cas d'insuffisance cardiaque.

En cas de contre-indication à ces médicaments, le recours aux AR GLP-1 est conseillé à condition que l'HbA1c ne situe au-delà des objectifs. La surveillance de la tolérance du traitement est là encore indispensable.

4) Chez les patients fragiles

La SFD suggère dans ce contexte de privilégier l'association de la metformine à un iDPP4 en raison de l'excellente tolérance de cette bithérapie notamment vis-à-vis du risque d'hypoglycémie. En cas d'insuffisance de ce traitement, le recours à une injection d'un analogue lent de l'insuline est préconisé. La prescription des iSGLT2 ou des AR GLP-1 peut se discuter selon la présentation clinique notamment s'il existe des signes d'insuffisance cardiaque ou rénale. Fait important, ces molécules peuvent alors être indiquées dans un objectif de protection cardiovasculaire ou rénale plutôt que dans celui de la normalisation de la glycémie.

5) Chez les patients et/ou à « santé très altérée »

Comme dans la catégorie des personnes fragiles, après la metformine si elle n'est pas contre-indiquée, l'utilisation des sulfamides ou des glinides doit être évitée au profit des iDPP4. Chez ces patients, le recours à une insulinothérapie est souvent de mise, permettant

d'assurer le confort de la personne en évitant la prise de multiples médicaments et en limitant le risque hypoglycémique. Le rapport bénéfice/risque de l'utilisation des nouvelles classes semble plutôt défavorable en dehors de l'intérêt des iSGLT2 en cas d'insuffisance cardiaque.

VII - CONCLUSION

La prise en charge des personnes diabétiques âgées est difficile car chaque patient réussit différemment son vieillissement si bien que les objectifs et le mode de traitement ne sauraient être homogènes [50]. Si les sujets vigoureux doivent être traités comme les plus jeunes, une prudence s'impose pour les sujets fragiles et les patients dépendants et/ou à la santé très altérée, chez lesquels les complications gériatriques complexifient la prise en charge. Le dépistage de la dénutrition, de la perte d'autonomie et des troubles cognitifs permet d'orienter le mode de traitement. La mise à disposition de nouvelles classe thérapeutiques apporte des bénéfices inédits sur le plan de la protection cardiovasculaire et rénale. Toutefois, les effets secondaires de ces médicaments doivent être bien connus afin de déterminer leur indication spécifique chez ces personnes âgées.

**1. Service d'Endocrinologie, Hôpital Bégin,
69 avenue de Paris, 94160 Saint Mandé,
France - 01 43 98 59 83**

**2. Service de Médecine Interne Polyvalente,
CHU de Rouen - Université de Normandie
76031 Rouen Cedex**

Adresse pour la correspondance : voir ci-dessus

E-mail : bordierlyse@gmail.com

Docteur Karine Briot, Service de Rhumatologie, Hôpital Cochin, 27 rue du Faubourg St Jacques, 75014 Paris, France - **Email** : karine.briot@cch.aphp.fr

Liens d'intérêt: Les auteurs déclarent avoir effectué des interventions ponctuelles à la demande des firmes pharmaceutiques suivantes : AstraZeneca, Boehringer, Eli Lilly, Jansen, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Pfizer et Sanofi.

THERAPEUTIC CHOICES IN ELDERLY DIABETICS

by **Lyse BORDIER¹, Jean DOUCET² and Bernard BAUDUCEAU¹**
(Saint-Mandé - France)

ABSTRACT

The care of elderly diabetic patients has now become a real public health issue due to the increase in the number of patients. In this population, the complications of diabetes are more serious and are intertwined with more specifically gerontological manifestations. Treatment goals should be individualized based on the patient's clinical presentation. The new therapeutic classes are particularly interesting because of their effectiveness in terms of cardiovascular and renal protection, but the benefit/risk balance of these drugs needs to be well assessed according to each person. Insulin therapy is frequently necessary, either in case of failure of oral antidiabetics or

Mises au point cliniques d'Endocrinologie

- because of the existence of comorbidities, particularly in the event of renal failure. Educating the patient and the patient's entourage early in the course of the disease is one of the keys to the effectiveness and safety of the treatment. The management of elderly diabetic patients must avoid both too much laxity in a person who has successfully aged and unreasonable activism in fragile subjects because of the hypoglycemic risk.

Key-words: Diabetes, elderly, undernutrition, hypoglycemia, cognitive disorders, treatment.

BIBLIOGRAPHIE

- 1. Bordier L, Sollier M, Dolz M, Garcia C, Bauduceau B.** Diabète des personnes âgées. EMC - Endocrinologie - Nutrition. 2017. 10-366-F-10. Dalem. - **2.** HAS 2013 : Recommandation de bonne pratique de la Haute Autorité de Santé (HAS). Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Janvier 2013. www.has-sante.fr - **3.** Le diabète en France : les chiffres 2020. Santé publique France. https://www.santepubliquefrance.fr - **4. Fosse-Edorh S, Mandereau-Bruno L, Piffaretti C.** Le poids du diabète en France en 2016. Synthèse épidémiologique. Santé publique France. Novembre 2018. https://www.santepubliquefrance.fr - **5.** Comment repérer la fragilité en soins ambulatoires ? HAS 2013. www.has-sante.fr - **6. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al.** Frailty in older adults: evidence for a phenotype. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; **56**: M146-56. - **7. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al.** A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005; **173**: 489-95. - **8.** HAS : Diagnostic de la dénutrition chez la personne de 70 ans et plus. Novembre 2021. www.has-sante.fr - **9. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al.** Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019; **48**: 601. - **10. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD.** Cognitive decline and dementia in diabetes-systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 2005; **48**: 2460-9. - **11. Gudala K, Bansal D, Schifano S, Bhansali A.** Diabetes mellitus and risk of dementia: A meta-analysis of prospective observational studies. *J Diabetes Investig* 2013; **4**: 640-50. - **12. Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG, Livingston G.** Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2015; **172**: 323-34. - **13. Doucet J, Le Floch JP, Bauduceau B, Verny C.** SFD/SFGG Intergroup. GERODIAB: Glycaemic control and 5-year morbidity/mortality of type 2 diabetic patients aged 70 years and older: 1. Description of the population at inclusion. *Diabetes Metab* 2012; **38**: 523-30. - **14. Bauduceau B, Le Floch JP, Halimi S, Verny C, Doucet J.** SFD/SFGG Intergroup. Cardiovascular Complications Over 5 Years and Their Association With Survival in the GERODIAB Cohort of Elderly French Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2018; **41**: 156-62. - **15. Park M, Reynolds CF 3rd.** Depression among older adults with diabetes mellitus. *Clin Geriatr Med* 2015; **31**: 117-37. - **16. McCoy RG, Herrin J, Lipska KJ, Shah ND.** Recurrent hospitalizations for severe hypoglycemia and hyperglycemia among U.S. adults with diabetes. *J Diabetes Complications* 2018; **32**: 693-701. - **17. Mattishent K, Loke YK.** Meta-Analysis: Association Between Hypoglycemia and Serious Adverse Events in Older Patients Treated With Glucose-Lowering Agents. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; **12**: 571568. - **18. Zaccardi F, Ling S, Lawson C, Davies MJ, Khunti K.** Severe hypoglycaemia and absolute risk of cause-specific mortality in individuals with type 2 diabetes: a UK primary care observational study. *Diabetologia* 2020; **63**: 2129-39. - **19. Scheen AJ.** Careful use to minimize adverse events of oral antidiabetic medications in the elderly. *Expert Opin Pharmacother* 2021; **22**: 2149-65. - **20. Colette C, Monnier L.** Mesures hygiénodietétiques et états diabétiques. In: Diabétologie Louis Monnier. 2014. Elsevier Masson éditeur. 2^{ème} édition. 91-107. - **21. Schlienger JL.** Nutrition clinique pratique chez l'adulte et l'enfant. 2^{ème} édition Paris : Elsevier Masson, 2014. - **22. Hall KS, Morey MC, Dutta C, et al.** Activity-related energy expenditure in older adults: a call for more research. *Med Sci Sports Exerc* 2014; **46**: 2335-40. - **23. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, et al.** pour la Société Francophone du Diabète (SFD). Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémisants dans le diabète de type 2 – 2021. *Med Mal Metab* 2021; **15**: 781-801. - **24.** American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; **43(Suppl.1)**: S1-S212. - **25. Bordier L, Sollier M, Ibrahim AZ, Kadir S, Garcia C, Bauduceau B.** Faut-il dépister la carence en vitamine B12 chez les patients diabétiques traités par metformine ? *Med Mal Metab* 2021; **15**: 201-205. - **26. Roussel R, Travert F, Pasquet B, et al.** Reduction of Atherothrombosis for Continued

Health (REACH) Registry Investigators. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med* 2010; **170**: 1892-9. - **27. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al** for the ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; **355**: 2427-43. - **28. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM.** A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care* 2007; **30**: 389-94. - **29. Van Dalem J, Brouwers MC, Stehouwer CD et al.** Risk of hypoglycaemia in users of sulphonylureas compared with metformin in relation to renal function and sulphonylurea metabolite group: population based cohort study. *BMJ* 2016; **354**: i3625. - **30. Scheen AJ.** Sécurité cardiovasculaire des inhibiteurs de la DPP-4 comparée à celle des sulfamides. *Rev Med Suisse* 2018; **14**: 1468-72. - **31. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al.** CAROLINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; **322**: 1155-66. - **32. Espeland MA, Pratley RE, Rosenstock J, et al.** Cardiovascular outcomes and safety with linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, compared with the sulphonylurea glimepiride in older people with type 2 diabetes: A subgroup analysis of the randomized CAROLINA trial. *Diabetes Obes Metab* 2021; **23**: 569-80. - **33. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, et al.** ACE Study Group. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; **5**: 877-86. - **34. Kanie T, Mizuno A, Takaoka Y, et al.** Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for people with cardiovascular disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; **10**: CD013650. - **35. Men P, He N, Song C, Zhai S.** Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of arthralgia: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 2017; **43**: 493-500. - **36. Zinman B, Schmidt WE, Moses A, Lund N, Gough S.** Achieving a clinically relevant composite outcome of an HbA1c of <7% without weight gain or hypoglycaemia in type 2 diabetes: a meta-analysis of the liraglutide clinical trial programme. *Diabetes Obes Metab* 2012; **14**: 77-82. - **37. Pratley RE, Nauck M, Bailey T, et al.** 1860-LIRA-DPP-4 Study Group. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet* 2010; **375**: 1447-56. - **38. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.** LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; **375**: 311-22. - **39. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al.** Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; **9**: 653-62. - **40. Groeneveld ON, Kappelle LJ, Biessels GJ.** Potentials of incretin-based therapies in dementia and stroke in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2016; **7**: 5-16. - **41. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al.** CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17; **377(7)**: 644-657. - **42. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al.** Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; **373**: 2117-28. - **43. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.** Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; **381**: 1995-2008. - **44. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al;** EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021; **385**: 1451-61. - **45. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al.** Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021; **6**: 148-58. - **46. Bauduceau B, Bordier L, Doucet J.** Les analogues lents de l'insuline : une aide pour l'insulinothérapie des sujets âgés. *Med Mal Metab* 2014; **8**: 293-8. - **47. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, et al.** More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. *Diabetes Care* 2018; **41**: 2147-54. - **48. Philis-Tsimikas A, Stratton I, Nørgård Troelsen L, Anker Bak B, Leiter LA.** Efficacy and Safety of Degludec Compared to Glargine 300 Units/mL in Insulin-Experienced Patients With Type 2 Diabetes: Trial Protocol Amendment (NCT03078478). *J Diabetes Sci Technol* 2019; **13**: 498-506. - **49. Lega IC, Campitelli MA, Austin PC, et al.** Potential diabetes overtreatment and risk of adverse events among older adults in Ontario: a population-based study. *Diabetologia* 2021; **64**: 1093-1102. - **50. Doucet J, Bauduceau B.** Diabète de type 2 de la personne âgée. Vers des recommandations actualisées ? L'apport de la cohorte GERODIAB. *Med Mal Metab* 2021; **15**: 801-808.