

Particularités d'utilisation des traitements antihyperglycémiantes chez les patients âgés

Antoine Christiaens^{1,2}, Lyse Bordier³, Jean Doucet⁴, Bernard Bauduceau³

1. Fonds de la recherche scientifique (FNRS), 1200 Bruxelles, Belgique – Clinical Pharmacy Research Group, Louvain Drug Research Institute (LDRI), Université catholique de Louvain, 1200 Bruxelles, Belgique
2. Sorbonne université, INSERM, institut Pierre-Louis d'épidémiologie et de santé publique (IPLESP), F75013, Paris, France
3. Service d'endocrinologie, hôpital d'instruction des armées Bégin, Saint-Mandé, France
4. Service de médecine interne polyvalente, CHU de Rouen – université de Normandie, 76031 Rouen, Cedex, France

Correspondance :

Antoine Christiaens, Clinical pharmacy and pharmacoepidemiology research group (CLIP), Louvain Drug Research Institute (LDRI), UCLouvain, 72 avenue E. Mounier 01.72.02, 1200 Bruxelles, Belgique
antoine.christiaens@uclouvain.be

Mots clés

Diabète
Sujets âgés
Dénutrition
Hypoglycémie
Troubles cognitifs
Traitement

■ Résumé

La prise en charge des patients diabétiques âgés est aujourd'hui devenue 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 gériatologiques. 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 clés 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.

Keywords

Diabetes
Older adults
Undernutrition
Hypoglycemia
Cognitive disorders
Treatment

■ Summary

Particularities of use of anti-hyperglycemic treatments in older patients

The care of older 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 specific 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 required, either in case of failure of oral antidiabetics or 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 older diabetic patients must avoid both too much laxity in a person who has successfully aged and unreasonable activism in frail subjects because of the hypoglycemic risk.

Les points essentiels

- Chez les personnes âgées, comme chez les sujets plus jeunes, la metformine est la molécule qui doit être utilisée en première ligne en l'absence de contre-indication dans le traitement du diabète de type 2 lorsque les mesures non médicamenteuses ne sont plus suffisantes.
- L'existence d'une insuffisance rénale nécessite de réduire la dose de la metformine et d'interrompre ce traitement lorsque le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) est inférieur à 30 ml/mn/1,73 m².
- La prise de sulfamides expose à des hypoglycémies qui peuvent être sévères et prolongées, aussi cette classe médicamenteuse devrait être évitée chez les seniors surtout lorsqu'ils sont fragiles.
- Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (iDPP4) sont très bien supportés mais n'offrent aucun bénéfice spécifique sur le plan de la protection cardiaque et rénale.
- Les agonistes du récepteur du GLP-1 (AR GLP-1) possèdent une action protectrice sur le plan cardiaque et également mais de façon moins marquée sur le plan rénal. Ils peuvent entraîner des troubles digestifs et une perte de poids. Ils sont indiqués même si l'objectif de l'HbA_{1c} est atteint dans ce but de protection d'organe mais doivent être utilisés avec une grande prudence chez les patients dénutris.
- Les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2) exercent une protection cardiaque et rénale très intéressante et les effets secondaires peuvent être anticipés avec un minimum de précautions. Ils sont donc indiqués même si l'objectif de l'HbA_{1c} est atteint dans ce but de protection d'organe.
- L'insuline est fréquemment nécessaire chez les personnes âgées et la mise en route de l'insulinothérapie ne doit pas être retardée. Le schéma insulinique doit être adapté à l'objectif thérapeutique et à la personne.

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, ce que naturellement les recommandations de la HAS publiées en 2013 ne pouvaient prendre en compte [1]. 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

un élément important, la prise en compte du risque cardiaque et/ou rénal est indispensable afin de favoriser l'utilisation des molécules qui ont démontré leur effet protecteur de ces organes. La population âgée et diabétique n'est pas homogène, ces personnes cumulant les complications du diabète et celles liées à l'âge [2]. 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.

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 [3]. Chaque classe médicamenteuse offre donc un intérêt particulier mais également des inconvénients et des effets secondaires qui peuvent être majorés chez les personnes âgées.

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 estimé est inférieur à 60 ml/min/1,73 m², ce qui n'est pas exceptionnel chez les personnes âgées. Ainsi, la posologie doit être de 2 g/jour pour un DFGe de 45 à 60 ml/min/1,73 m² et de 1 g/jour pour un DFGe de 30 à 45 ml/min/1,73 m². En dessous de 30 ml/min/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 durée 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 [4,5]. 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 [6].

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 %) [7].

Sulfamides hypoglycémiants et glinides

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 [1]. 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 [8]. La persistance de son action dans la durée n'est pas optimale comme cela a été démontré dans l'étude ADOPT, ce qui constitue également un inconvénient [9]. La majoration de la posologie doit être progressive et une autosurveillance glycémique est nécessaire afin de ne pas méconnaître une hypoglycémie particulièrement en fin d'après-midi. Lorsque la prescription des sulfamides est néanmoins choisie, les molécules de nouvelle génération comme le glimépiride 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 par rapport aux formes plus anciennes comme le glibenclamide [10]. 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 était nettement majoré lorsque le DFGé était inférieur à 30 ml/min/1,73 m² et en cas d'utilisation de fortes doses de sulfamides [11]. Une adaptation posologique, variable selon les molécules, est donc nécessaire lorsque le DFGé est inférieur à 60 ml/min/1,73 m² et la prise de ces médicaments doit être interrompue en dessous de 30 ml/min/1,73 m² [4]. Une moins bonne sécurité cardiovasculaire est globalement observée avec les sulfamides qu'avec les inhibiteurs de la DPP4, mais il existe une certaine hétérogénéité des résultats des différentes études [12]. Ainsi, 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 effets secondaires cardiovasculaires. Une majoration des hypoglycémies et une prise de poids modeste ont été notées sous glimépiride [13]. 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 [14].

Le répaglinide, d'effet proche de celui des sulfamides hypoglycémiants, 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.

Compte tenu de leur mode d'action très voisin, l'association de ces 2 classes médicamenteuses n'a aucune pertinence.

Inhibiteurs des alpha-glucosidases

L'acarbose agit en particulier sur les glycémies postprandiales 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'HbA_{1c} de 0,5 %. C'est pourquoi 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 [15].

Inhibiteurs de la DPP4 (iDPP4 ou gliptines)

Les inhibiteurs de la DPP4 font partie, avec les agonistes du récepteur du GLP-1, du groupe des médicaments à effet incrétine actuellement utilisés en thérapeutique. L'effet incrétine est responsable d'une insulinosécrétion plus importante après administration de glucose par voie orale que par voie intraveineuse. Cet effet est sous la responsabilité d'hormones peptidiques sécrétées 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.

Les iDPP4 augmentent l'effet incrétine du GLP-1 endogène, 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 DFGé 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'HbA_{1c} en fonction de son niveau initial. La tolérance est très satisfaisante, notamment sur le plan cardiovasculaire, sans apporter toutefois une protection particulière comme le montre une récente méta-analyse [16]. Ces médicaments n'entraînent pas d'importants effets secondaires notamment 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 [17]. Par conséquent, ces molécules sont bien 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. Dans cette situation, cette attitude est donc contraire aux recommandations de la HAS qui préconise l'utilisation des sulfamides hypoglycémiants en association avec la metformine [1,4].

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 antidiabétiques oraux, sans risque hypoglycémique et d'exercer un effet favorable sur le poids [18]. Cette classe de médicament ne remplace naturellement pas l'insuline d'autant qu'il existe des sujets non répondeurs. Les effets secondaires les plus fréquents sont représentés par les troubles digestifs qui s'amendent habituellement après quelques semaines [19]. La sécurité des AR GLP-1, mais aussi leur effet bénéfique sur le plan 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 [20,21].

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 susceptibles d'aggraver une dénutrition. D'ailleurs, l'expérience de la prescription des AR GLP-1 est limitée au-delà de 75 ans. Toutefois, des travaux préliminaires s'inscriraient 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 [22].

Inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2 ou gliflozines)

Cette classe de médicament, enfin disponible en France depuis 2 ans, 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 sur l'équilibre glycémique 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 aux sulfamides ou à de l'insuline.

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 [23]. L'efficacité de cette classe médicamenteuse est particulièrement appréciable au cours de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite ou conservée, que les patients soient ou non diabétiques [24,25]. Ce fait est particulièrement intéressant puisque l'insuffisance cardiaque est une complication très fréquente qui intéresse 10 % des sujets de plus de 70 ans dont la moitié vit avec un diabète et qu'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 comme le montre une récente méta-analyse, en dépit de l'absence de diminution des AVC probablement en raison d'une élévation de l'hématocrite [26]. 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. 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'adaptation voire l'arrêt des diurétiques ou une modification du traitement antihypertenseur. Quelques cas d'acidocétose euglycémique ont été rapportés chez des patients insulinopéniques, ce qui incite à ne pas négliger les symptômes d'alerte comme les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales, l'asthénie et la dyspnée. Ce risque nécessite donc d'interrompre le traitement lors des affections intercurrentes sévères ou avant une intervention chirurgicale. L'étude CANVAS avec la canagliflozine 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 [27]. Ce surrisque n'a pas été retrouvé dans les autres études ou avec les autres molécules mais justifie une surveillance attentive chez les patients présentant une artériopathie.

En dépit de ces effets secondaires qui doivent être connus et prévenus, les résultats très positifs des iSGLT2 ont amené à une modification du paradigme passant d'une vision purement glucocentrée de l'efficacité d'un traitement sur celle d'une protection d'organe.

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 la réticence des patients est habituelle lors de l'annonce de l'indication de l'insuline, il est rare qu'elle 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. Quoi qu'il en soit, l'aide d'une infirmière est très souvent nécessaire en début de traitement afin d'obtenir une bonne adaptation des doses. La majoration des hypoglycémies en cas de poursuite d'un traitement insulinosécréteur, sulfamide ou glinide incite à interrompre la prise de ces médicaments [8].

La HAS recommande de débiter de préférence par une insuline NPH de durée intermédiaire [1]. 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, de préférence le matin, tout en limitant les risques d'hypoglycémie [28]. La mise à disposition des analogues lents de longue durée, dégludec et glargine U300, limite encore le risque hypoglycémique, notamment nocturne, sans qu'il n'existe de réelles différences entre ces deux molécules [29,30].

En cas d'insuffisance du traitement par une seule 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 ou des analogues ultra-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 après vérification de la prise effective de nourriture. Dans certaines situations, ce schéma peut être complété par deux autres injections préprandiales pour aboutir à un véritable schéma basal-bolus chez les patients particulièrement autonomes avec un objectif glycémique strict. En revanche, la prescription d'une pompe en ambulatoire reste une opportunité rare chez les patients très âgés.

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 [31]. Si les sujets en bonne santé doivent être traités comme les plus jeunes, une prudence s'impose pour les sujets fragiles et *a fortiori* 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 constatation encore fréquente des « surtraitements » impose donc une grande vigilance notamment chez ces personnes fragiles en raison du risque hypoglycémique [32]. La mise à disposition de nouvelles classes 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 d'optimiser leur indication chez ces personnes âgées.

Déclaration de liens d'intérêts : A. Christiaens, L. Bordier, J. Doucet, B. Bauduceau 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.

Cet article fait partie du numéro supplément *Mise au point sur la prise en charge du diabète chez les personnes âgées* réalisé avec le soutien institutionnel de la Société Francophone du Diabète.

Références

- [1] 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.
- [2] Bordier L, Sollier M, Dolz M, et al. Diabète des personnes âgées. EMC-Endocrinologie-Nutrition 2017;10-366-F-10.
- [3] Scheen AJ. Careful use to minimize adverse events of oral antidiabetic medications in the elderly. Expert Opin Pharmacother 2021;22:2149-65.
- [4] Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, et al., Société francophone du diabète (SFD). Prise
- [5] American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes-2020. Diabetes Care 2020;43:S1-S212.
- [6] Bordier L, Sollier M, Ibrahim AZ, et al. Faut-il dépister la carence en vitamine B12 chez les patients diabétiques traités par metformine ? Med Mal Metab 2021;15:201-5.
- [7] Roussel R, Travert F, Pasquet B, et al. Reduction of Atherothrombosis for Continued Health
- [8] Doucet J, Guérin O, Hilbert C, et al. Changes in antidiabetic drug prescription patterns during follow-up of the GERODIAB cohort. Comparison with professional recommendations. Diabet Epidemiol Manag 2023;100084.
- [9] Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al., ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006;355:2427-43.
- (REACH) Registry Investigators. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. Arch Intern Med 2010;170:1892-9.

- [10] Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, et al. 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.
- [11] 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.
- [12] Scheen AJ. Sécurité cardiovasculaire des inhibiteurs de la DPP-4 comparée à celle des sulfamides. *Rev Med Suisse* 2018;14:1468-72.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Men P, He N, Song C, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of arthralgia: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 2017;43:493-500.
- [18] Zinman B, Schmidt WE, Moses A, et al. 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 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;377:644-57.
- [28] 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.
- [29] 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-naïve type 2 diabetes: the randomized head-to-head BRIGHT trial. *Diabetes Care* 2018;41:2147-54.
- [30] Philis-Tsimikas A, Stratton I, Nørgård Troelsen L, et al. 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.
- [31] 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;15:801-8.
- [32] 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;64:1093-102.