

Prise en charge du diabète de type 2 chez les patients fragiles

Kara Hawker MD Ripa Akter MD FRCPC Frank Molnar MSc MDCM FRCPC Chris Frank MD CCFP(COE)(PC)

Question clinique

Comment pouvons-nous utiliser les plus récents agents thérapeutiques pour aider à gérer le diabète de type 2 chez les patients qui vivent avec la fragilité?

Résultats

Il faut individualiser la prise en charge du diabète¹. Les agents antihyperglycémiants plus récents (**Tableau 1**), comme les agonistes des récepteurs du peptide-1 apparenté au glucagon (arGLP1), les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (iDPP4) et les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2), sont des options thérapeutiques pour les patients plus âgés en raison de leur faible risque hypoglycémique et de leurs bienfaits outre le contrôle glycémique²⁻⁸. Cet article, qui fait la synthèse des points saillants d'un ouvrage publié dans le *Canadian Geriatrics Society Journal of CME*, est axé sur les iSGLT2 vu leurs indications en évolution⁸.

Données probantes

- Chez les patients plus âgés, l'hypoglycémie est une source d'inquiétude : les facteurs de risque sont l'isolement, les repas irréguliers, une mauvaise fonction rénale, la polypharmacie et des maladies intercurrentes⁹. Les agents thérapeutiques plus récents sont associés à un risque plus faible.
- Dans des analyses regroupées, une dose de 10 mg de dapagliflozine était bien tolérée par les personnes de 65 ans et plus atteintes de diabète de type 2, et la fréquence de l'hypoglycémie et les taux d'infections génito-urinaires étaient comparables à ceux des participants à l'étude plus jeunes¹⁰. Les taux d'événements indésirables liés à la déplétion de volume (hypotension, hypovolémie ou déshydratation) étaient faibles dans tous les groupes d'âge et de traitement, sauf des taux légèrement plus élevés chez les patients prenant de la dapagliflozine par rapport à un placebo (<65 ans : 1,7 c. 1,2 %, respectivement; ≥65 ans : 2,3 c. 1,7 %; et ≥75 ans : 3,1 c. 2,6 %), de même que chez les patients de 75 ans et plus. Il n'y avait pas de risque accru de fracture avec l'utilisation de la dapagliflozine¹⁰. Malheureusement, les patients plus âgés et frêles ne sont pas toujours inclus dans les essais cliniques.
- Les issues cardiovasculaires avec l'utilisation des iSGLT2 sont uniformes dans tous les groupes d'âge¹¹.

Approche

Chez les patients souffrant de diabète sucré de type 2 et d'obésité, la principale déficience métabolique est

la résistance à l'insuline; pour ce groupe, le traitement approprié devrait cibler la résistance à l'insuline (p. ex. metformine)¹. Chez les personnes minces, le défaut métabolique principal est une sécrétion d'insuline déficiente; le traitement initial pour ce groupe devrait mettre à contribution des agents qui stimulent la sécrétion d'insuline (p. ex. iDPP4). Les lignes directrices de Diabète Canada recommandent la metformine comme agent de première intention chez les patients atteints de diabète de type 2¹.

En raison d'un corpus plus vaste de données probantes en faveur de l'utilisation des iDPP4 chez les personnes plus âgées, les lignes directrices de Diabète Canada recommandent d'utiliser d'abord les iDPP4 avant les iSGLT2 comme traitement complémentaire¹. L'empagliflozine, un iSGLT2, est spécifiquement mentionnée dans les lignes directrices comme agent à envisager en traitement de deuxième intention après la metformine chez les adultes âgés de moins de 75 ans atteints de maladies cardiovasculaires (CV), dont la fonction rénale est adéquate et qui n'ont pas de comorbidités complexes¹. Les lignes directrices canadiennes mentionnent aussi les arGLP1 comme agents à considérer chez les adultes plus âgés (≥60 ans) qui ont au moins 2 risques CV, et les données probantes les plus solides préconisent l'utilisation du dulaglutide, du liraglutide et du sémaglutide¹². Cette classe de médicaments est principalement accessible sous forme injectable, ce qui peut constituer un problème pour certains adultes plus âgés.

Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 représentent un ajout important à l'arsenal thérapeutique. En plus d'abaisser l'hémoglobine A_{1c} et de poser un risque hypoglycémique minimal, ils ont des propriétés de protection cardiorénale². Le profil d'efficacité des iSGLT2 ne change pas selon l'âge des patients¹¹. À notre connaissance, seul l'essai DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients With Preserved Ejection Fraction Heart Failure) s'est penché sur l'efficacité et l'innocuité d'un traitement avec un iSGLT2 (dapagliflozine) selon l'état de fragilité; l'étude a conclu que l'efficacité du traitement n'était pas diminuée chez les patients dont le degré de fragilité était plus élevé et que l'amélioration dans la qualité de vie liée à la santé était plus importante chez les patients ayant des degrés de fragilité plus élevés¹³. Les scores sommaires globaux (allant de 0 à 100) des améliorations, ajustés contre placebo dans le questionnaire sur la cardiomyopathie de Kansas City à 4 mois, étaient de 0,3 (IC à 95 % de 0,9 à 1,4) chez les personnes sans fragilité et de 3,4 (IC à 95 % de 1,7 à 5,1;

Tableau 1. Avantages et inconvénients des plus récents agents antihyperglycémiant chez les patients plus âgés

CLASSE DE MÉDICAMENTS ET MÉCANISME D'ACTION	NOM DU MÉDICAMENT	AVANTAGES CHEZ LES ADULTES PLUS ÂGÉS	INCONVÉNIENTS CHEZ LES ADULTES PLUS ÂGÉS
Incrétines : (arGLP1 et iDPP4) : augmentent la libération d'insuline glucose-dépendante, ralentissent le vidage gastrique, inhibent la libération du glucagon	arGLP1 : <ul style="list-style-type: none"> • Dulaglutide • Exénatide • Liraglutide • Lixisénatide • Sémaglutide iDPP4 : <ul style="list-style-type: none"> • Alogliptine • Linagliptine • Saxagliptine • Sitagliptine 	<ul style="list-style-type: none"> • Faible risque d'hypoglycémie • Bienfaits cardio-rénaux • Administration hebdomadaire disponible • Des ERC démontrent l'efficacité et l'innocuité chez les patients plus âgés • Sécurité CV et rénale • Paramètres améliorés sur le plan de la sarcopénie³ • Bonne tolérabilité 	<ul style="list-style-type: none"> • Principalement des traitements injectables • Plus grande probabilité d'événements indésirables GI² • Potentiel d'induire une perte pondérale substantielle • Coût élevé • Risque accru de pemphigoïde bulleuse^{4,5} • Risques de pancréatite et de cancer du pancréas discutables⁶ • Des agents en particulier sont contre-indiqués chez les patients atteints d'IC²
iSGLT2 : réduisent la réabsorption rénale du glucose causant une glycosurie accrue	<ul style="list-style-type: none"> • Canagliflozine • Dapagliflozine • Empagliflozine 	<ul style="list-style-type: none"> • Des études de phase III démontrent la sécurité chez les patients plus âgés⁷ • Faible risque d'hypoglycémie • Bienfaits cardio-rénaux 	<ul style="list-style-type: none"> • Inquiétudes concernant un risque accru d'ACD euglycémique, d'infections génito-urinaires, de déshydratation et de fractures • Coût élevé

ACD—acidocétose diabétique, arGLP1—agoniste des récepteurs du peptide-1 apparenté au glucagon, CV—cardiovasculaire, ERC—essai randomisé contrôlé, GI—gastro-intestinal, IC—insuffisance cardiaque, iDPP4—inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4, iSGLT2—inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2. Adaptation d'Hawker et Akter⁸ avec la permission de la Société canadienne de gériatrie. Droit d'auteur 2023.

$P_{interaction} = 0,21$) chez les patients ayant une plus grande fragilité¹³. La proportion de patients qui ont discontinué la dapagliflozine ou ont subi des événements indésirables augmentait proportionnellement à la fragilité, mais ces événements indésirables n'étaient pas plus fréquents que ceux chez les patients qui recevaient un placebo, quelle que soit la catégorie de fragilité¹³. L'équilibre entre les risques et les bienfaits quant à la fragilité était en faveur de la dapagliflozine, une constatation qui pourrait remettre en question l'hésitation des cliniciens à amorcer ce médicament chez des patients frêles. Il faudrait un plus grand nombre d'essais contrôlés randomisés qui examinent l'utilisation des iSGLT2 chez les patients de plus de 75 ans.

Les lignes directrices de 2022 de la Société canadienne de cardiologie recommandent l'utilisation des iSGLT2 pour traiter les patients souffrant d'insuffisance cardiaque (IC) ou d'insuffisance rénale chronique (IRC) même s'ils ne sont pas diabétiques¹⁴. La revue systématique et la méta-analyse étayant ces lignes directrices indiquaient que, chez les patients souffrant d'IC et ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche égale ou inférieure à 40 %, l'utilisation des iSGLT2 était associée à une réduction de 16 % du risque de mortalité toutes causes confondues (IC à 95 % de 0,72 à 0,97); à une réduction de 16 % du risque de mortalité CV (IC à 95 % de 0,71 à 0,98); à une réduction de 31 % du risque d'hospitalisation due à l'insuffisance cardiaque (HIC) (IC à 95 % de 0,64 à 0,75); à une réduction de 41 % du risque défini selon des paramètres d'évaluation combinant un déclin substantiel dans le taux de filtration glomérulaire estimé (TFGe), une progression vers l'insuffisance rénale ou le décès dû à une néphropathie (IC à 95 % de 0,42 à 0,83)^{14,15}. Ces réductions

dans le risque de décès CV et d'HIC sont observées chez les patients âgés de 75 ans ou plus, de même que chez les patients plus jeunes^{16,17}. Chez les adultes souffrant d'IC et dont la fraction d'éjection ventriculaire gauche est supérieure à 40 %, l'utilisation des iSGLT2 est recommandée pour réduire le risque d'HIC¹⁴.

Par rapport au placebo, l'utilisation des iSGLT2 chez les adultes atteints d'IRC est associée à une réduction de 36 % du risque défini selon des paramètres d'évaluation combinant un déclin du TFGe, la progression vers l'insuffisance rénale ou le décès dû à l'IRC (IC à 95 % de 0,57 à 0,73); à une réduction de 18 % du risque de mortalité toutes causes confondues (IC à 95 % de 0,74 à 0,90); à une réduction de 15 % du risque de mortalité CV (IC à 95 % de 0,77 à 0,94); à une réduction de 23 % du risque d'infarctus du myocarde non mortel (IC à 95 % de 0,62 à 0,95); et à un risque 37 % plus faible d'HIC (IC à 95 % de 0,58 à 0,70)¹⁴. Dans l'essai DAPA-CKD (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease), le temps qu'il a fallu pour obtenir des bienfaits était d'environ 13 mois¹⁸. Chez les patients dont la fragilité est sévère, il faudrait tenir compte de l'espérance de vie dans la décision de prescrire¹⁹.

Quand des iSGLT2 sont prescrits à des patients qui ne sont pas diabétiques, il est nécessaire de porter attention à la déplétion de volume, à l'hypotension, aux infections génitales mycosiques actives et à de précédentes ischémies critiques des membres¹⁴. Pour les patients diabétiques, il ne faudrait pas amorcer des iSGLT2 chez ceux qui ont des antécédents d'acidocétose diabétique, et il peut être nécessaire de réduire la dose du médicament ou de le discontinuer si un iSGLT2 est amorcé chez un patient qui prend déjà de l'insuline ou un sécrétagogue de l'insuline¹⁴.

L'incidence des acidocétoses diabétiques euglycémiques durant un traitement avec des iSGLT2 est faible et ne semble pas augmenter avec l'âge, mais sa fréquence peut doubler avec un traitement avec des iSGLT2 par rapport à celle observée avec l'utilisation d'autres agents antihyperglycémiques (0,07 c. 0,03 %, respectivement)²⁰. Parmi les facteurs de prédisposition figurent une restriction des glucides, une consommation excessive d'alcool, des régimes cétogéniques, une déshydratation sévère ou une réduction inappropriée de la dose d'insuline.

La perte pondérale est un effet secondaire potentiel des iSGLT2 et un facteur de risque indépendant de chutes, de même que de mortalité et de morbidité accrues^{20,21}. L'incidence de la déplétion de volume due à l'action diurétique des iSGLT2 est faible, mais elle augmente à mesure que s'aggrave la fonction rénale²⁰, et elle peut se produire plus souvent chez les patients de 75 ans et plus (6,8 % avec l'empagliflozine c. 5,7 % avec le placebo)²² en raison de comorbidités, de médicaments antihypertenseurs, d'une réponse altérée à la soif et à des changements dans l'équilibre eau-sodium associés au vieillissement¹⁹.

L'utilisation des iSGLT2 n'est pas liée à des taux plus élevés d'infections génito-urinaires chez les personnes plus âgées, quoique chez les patientes dont le diabète est mal contrôlé, des précautions soient recommandées en raison du risque inhérent d'infections²³.

Le recours aux arGLP1 offre des bienfaits liés à des issues CV combinées; à des risques de mortalité toutes causes confondues, d'infarctus du myocarde, d'AVC, d'artériopathies périphériques et d'IC; et à des issues sur le plan du TFGe et des reins²⁴.

Mise en application

Les lignes directrices canadiennes recommandent la metformine comme agent oral de première intention pour les adultes atteints de diabète de type 2^{1,12}. Chez les patients qui souffrent aussi d'une maladie CV, les médicaments additionnels à prescrire pourraient inclure des iSGLT2, comme l'empagliflozine (données probantes de grade A, niveau 1) ou la canagliflozine (grade C, niveau 2) ou un arGLP1 comme le liraglutide (grade A, niveau 1)¹. Pour les patients qui n'ont pas de maladies CV, les décisions entourant les médicaments à prescrire dépendront des objectifs quant à l'évitement du gain pondéral et à l'abaissement de la glycémie, de même que d'autres facteurs à prendre en compte¹.

L'amorce de ces nouveaux traitements pour l'obtention de bienfaits additionnels peut engendrer des inquiétudes entourant la polypharmacie. Il est approprié de clarifier les seuils visés par le contrôle glycémique en se fondant sur l'évaluation de la fragilité et de l'espérance de vie. Des précautions supplémentaires sont nécessaires pour la prescription de ces médicaments dans le monde réel où les personnes plus âgées pourraient être plus fragiles que celles recrutées dans les essais randomisés contrôlés²⁵.

Custódio et ses collègues proposent un algorithme pour l'amorce d'un traitement avec des iSGLT2 chez les patients plus âgés souffrant de diabète de type 2²⁶. L'outil SGLT2 Rx, élaboré au Canada et disponible en anglais à <https://www.sgl2rx.com>, peut aider les professionnels de la santé à comprendre les risques et les bienfaits de ces médicaments selon divers profils de patients²⁷. 🌿

La **D^{re} Kara Hawker** est résidente en médecine interne au Département de médecine de l'Université d'Ottawa (Ontario). La **D^{re} Ripa Akter** est directrice du programme de formation postdoctorale à la Division de médecine gériatrique de l'Université d'Ottawa et clinicienne chercheuse à l'Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa. Le **D^r Frank Molnar** est spécialiste en médecine gériatrique; il exerce au Département de médecine de l'Université d'Ottawa et à l'Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa. Le **D^r Chris Frank** est médecin de famille; il se concentre sur les soins palliatifs et aux personnes âgées, et est professeur au Département de médecine de l'Université Queen's à Kingston (Ontario).

Intérêts concurrents

Aucun déclaré

Références

- Comité d'experts sur les lignes directrices de Diabète Canada; Meneilly GS, Knip A, Miller DB, Sherifali D, Tessier D et coll. Diabetes in older people. *Can J Diabetes* 2018;42(Suppl 1):S283-95.
- Koufakis T, Grammatiki M, Kotsa K. Type 2 diabetes management in people aged over seventy-five years: targets and treatment strategies. *Maturitas* 2021;143:118-26. Publ. en ligne du 16 oct. 2020.
- Rizzo MR, Barbieri M, Fava I, Desiderio M, Coppola C, Marfella R et coll. Sarcopenia in elderly diabetic patients: role of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. *J Am Med Dir Assoc* 2016;17(10):896-901. Publ. en ligne du 2 juin 2016.
- Hung CT, Liu JS, Cheng CY, Chung CH, Chiang CP, Chien WC et coll. Increased risk of bullous pemphigoid in dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: a nationwide, population-based, cohort study in Taiwan. *J Dermatol* 2020;47(3):245-50. Publ. en ligne du 29 déc. 2019.
- Sun L, Wang C, Wu C, Zhou Y, Wang C. Analysis of the clinical characteristics of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-induced bullous pemphigoid. *Ann Pharmacother* 2022;56(2):205-12. Publ. en ligne du 9 juin 2021.
- Dicembrini I, Monterege C, Nreu B, Mannucci E, Monami M. Pancreatitis and pancreatic cancer in patients treated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: an extensive and updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;159:107981. Publ. en ligne du 20 déc. 2019.
- Pratley R, Dagogo-Jack S, Charbonnel B, Patel S, Hickman A, Liu J et coll. Efficacy and safety of ertugliflozin in older patients with type 2 diabetes: a pooled analysis of phase III studies. *Diabetes Obes Metab* 2020;22(12):2276-86. Publ. en ligne du 31 août 2020.
- Hawker K, Akter R. Diabetes management in older adults with a special focus on sodium glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2is). *Can Geriatr Soc J CME* 2023;12(2).
- Scheen AJ. Careful use to minimize adverse events of oral antidiabetic medications in the elderly. *Expert Opin Pharmacother* 2021;22(16):2149-65. Publ. en ligne du 13 avr. 2021.
- Fioletto P, Mansfield TA, Ptaszynska A, Yavin Y, Johnsson E, Parikh S. Long-term safety of dapagliflozin in older patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of phase IIb/III studies. *Drugs Aging* 2016;33(7):511-22.
- Giugliano D, Longo M, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Solerte SB et coll. Efficacy of SGLT-2 inhibitors in older adults with diabetes: systematic review with meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;162:108114. Publ. en ligne du 9 mars 2020.
- Comité d'experts sur les lignes directrices de Diabète Canada; Lipscombe L, Butalia S, Dasgupta K, Eurich DT, MacCallum L et coll. Pharmacologic glycemic management of type 2 diabetes in adults: 2020 update. *Can J Diabetes* 2020;44(7):575-91.
- Butt JH, Jhund PS, Belohlávek J, de Boer RA, Chiang CE, Desai AS et coll. Efficacy and safety of dapagliflozin according to frailty in patients with heart failure: a prespecified analysis of the DELIVER trial. *Circulation* 2022;146(16):1210-24. Publ. en ligne du 17 août 2022.
- Mancini GBJ, O'Meara E, Zieroth S, Bernier M, Cheng AYY, Cherney DZI et coll. 2022 Canadian Cardiovascular Society guideline for use of GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for cardiorenal risk reduction in adults. *Can J Cardiol* 2022;38(8):1153-67. Erratum dans : *Can J Cardiol* 2022;38(12):1979. Publ. en ligne du 2022 Oct 25.
- Ali MU, Mancini GBJ, Fitzpatrick-Lewis D, Lewis R, Jovkovic M, Zieroth S et coll. The effectiveness of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiorenal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2022;38(8):1201-10.
- Sciacqua A, Succurro E, Armentaro G, Miceli S, Pastori D, Rengo G et coll. Pharmacological treatment of type 2 diabetes in elderly patients with heart failure: randomized trials and beyond. *Heart Fail Rev* 2023;28(3):667-81. Publ. en ligne du 2 déc. 2021.
- Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G et coll. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020;396(10254):819-29. Publ. en ligne du 30 août 2020.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF et coll. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383(15):1436-46. Publ. en ligne du 24 sept. 2020.
- Evans M, Morgan AR, Davies S, Beba H, Strain WD. The role of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in frail older adults with or without type 2 diabetes mellitus. *Age Ageing* 2022;51(10):afac201.

20. Erondu N, Desai M, Ways K, Meininger G. Diabetic ketoacidosis and related events in the canagliflozin type 2 diabetes clinical program. *Diabetes Care* 2015;38(9):1680-6. Publ. en ligne du 22 juill. 2015.
21. Van Poelgeest EP, Handoko ML, Muller M, van der Velde N; EUGMS Task & Finish group on fall-risk-increasing drugs. Diuretics, SGLT2 inhibitors and falls in older heart failure patients: to prescribe or to deprescribe? A clinical review. *Eur Geriatr Med* 2023;14(4):659-64. Publ. en ligne du 3 févr. 2023.
22. Monteiro P, Bergenstal RM, Toural E, Inzucchi SE, Zinman B, Hantel S et coll. Efficacy and safety of empagliflozin in older patients in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Age Ageing* 2019;48(6):859-66.
23. Cintra R, Moura FA, de Carvalho LSF, Barreto J, Tambascia M, Pecoits-Filho R et coll. Inhibition of the sodium-glucose co-transporter 2 in the elderly: clinical and mechanistic insights into safety and efficacy. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2019;65(1):70-86.
24. Caruso I, Cignarelli A, Soric GP, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L et coll. Cardiovascular and renal effectiveness of GLP-1 receptor agonists vs. other glucose-lowering drugs in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of real-world studies. *Metabolites* 2022;12(2):183.
25. Scheen AJ. Efficacy/safety balance of DPP-4 inhibitors versus SGLT2 inhibitors in elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2021;47(6):101275. Publ. en ligne du 2 sept. 2021.
26. Custódio JS Jr, Roriz-Filho J, Cavalcanti CAJ, Martins A, Salles JEN. Use of SGLT2 inhibitors in older adults: scientific evidence and practical aspects. *Drugs Aging* 2020;37(6):399-409.
27. Fralick M, Gyenes M, Moggridge J, Zhao A. *SGLT2 Rx Tool*. Toronto, ON: Mount Sinai Hospital Department of Medicine; 2023. Accessible à : <https://www.sgltrx.com/>. Réf. du 6 déc. 2023.

Cet article donne droit à des crédits d'autoapprentissage certifiés Mainpro+. Pour obtenir des crédits, allez à <https://www.cfp.ca> et cliquez sur le lien vers Mainpro+.

Can Fam Physician 2024;70:30-2 (ang), e10-3 (fr).
DOI: 10.46747/cfp.7001e10

The English version of this article is available at <https://www.cfp.ca> on the table of contents for the **January 2024** issue on **page 30**.



Les Perles gériatriques sont produites de concert avec le *Canadian Geriatrics Society Journal of CME*, une revue révisée par des pairs publiée par la Société canadienne de gériatrie (<http://www.geriatricsjournal.ca>). Les articles font la synthèse des données probantes tirées des articles publiés dans la revue *Canadian Geriatrics Society Journal of CME* et présentent des approches pratiques à l'intention des médecins de famille qui soignent des patients âgés.