



Cible thérapeutique en maladie métabolique pour la personne âgée

Gabriel Huard M.D.

Médecine interne générale et vasculaire

CIUSSS Saguenay-Lac-St-Jean Hôpital de
Chicoutimi

Professeur d'enseignement clinique

Université de Sherbrooke



Centre intégré
universitaire de santé
et de services sociaux
du Saguenay-
Lac-Saint-Jean

Québec 



Université de
Sherbrooke

Confilts d'intérêts



Conférencier

Leo Pharma,
Pfizer,
Amgen



Comité aviseur

Pfizer

Objectifs

Adapter les cibles thérapeutiques de différentes pathologies à la population gériatrique

Évaluer les risques et bénéfices d'un ajustement thérapeutique restrictif dans un contexte gériatrique

Le cas

Patiente de 78 ans

HTA, Diabète type 2 depuis 10 ans

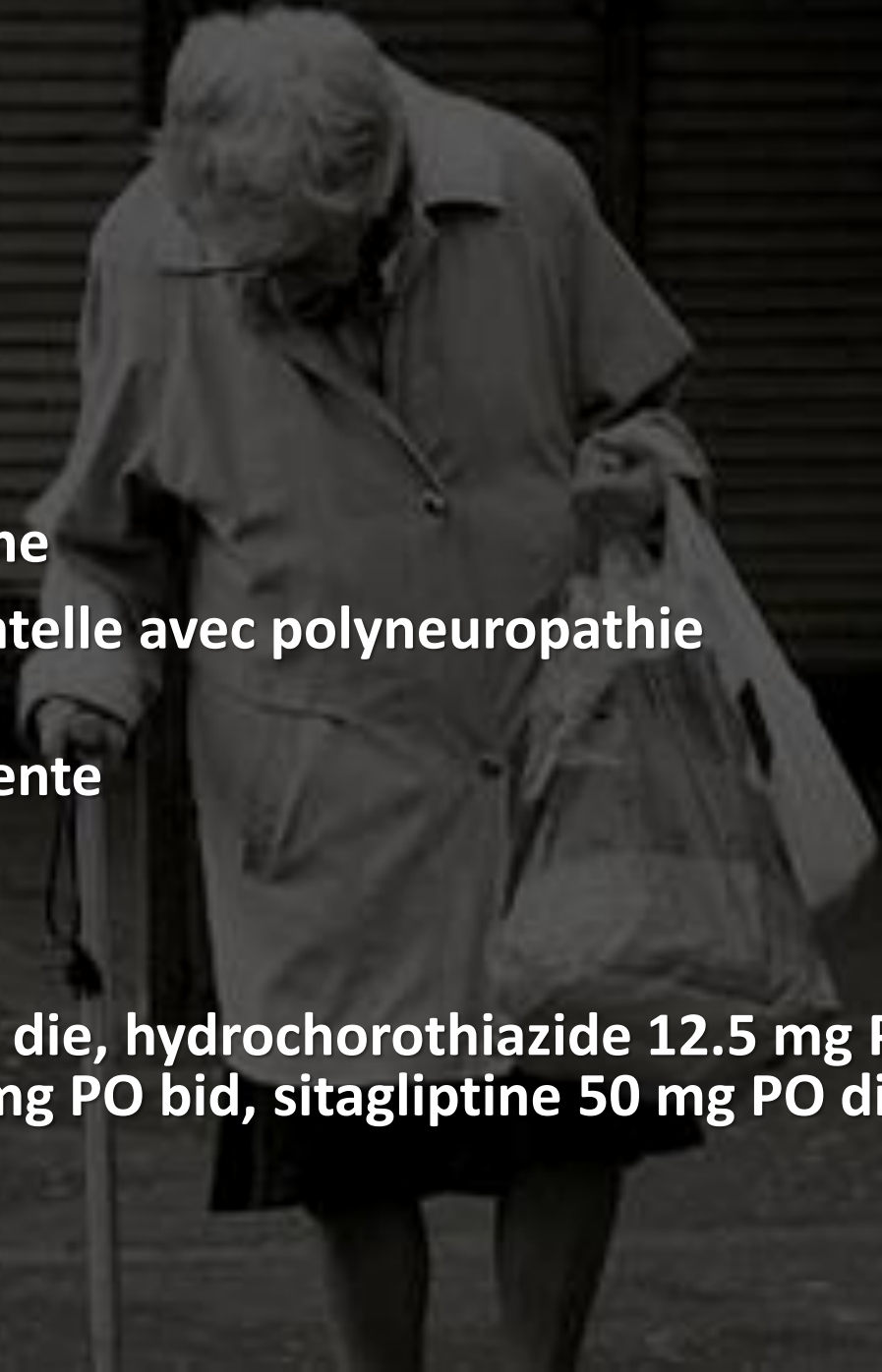
Trouble neurocognitif mineur mais autonome

Hospitalisée récemment pour chute accidentelle avec polyneuropathie diabétique et hypotension orthostatique

MVAS périphérique - claudication intermittente

MCAS - S/P PCI

Rx : Actuellement sous amlodipine 5 mg PO die, hydrochlorothiazide 12.5 mg PO die, atenolol 50 mg po die, metformin 500 mg PO bid, sitagliptine 50 mg PO die et gliclazide MR 60 mg PO die.



Le cas

TA 145/70 au bureau non prise à domicile

Glycémies parfois prises le matin 8-9 mmol/L et le soir 6-7 mmol/L

Créatinine 140 $\mu\text{mol/L}$, RAC positif à 30

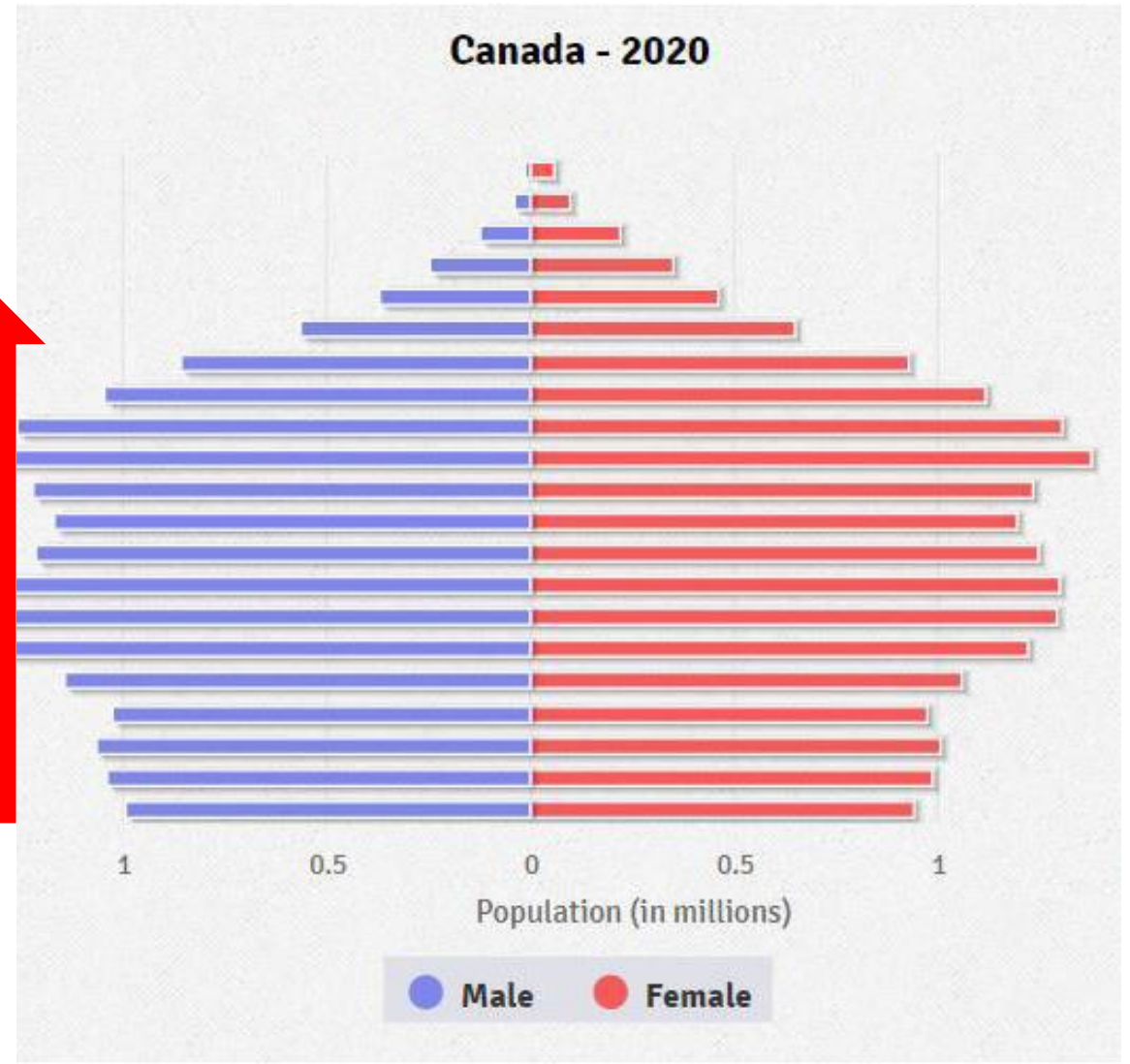
HbA1c 7.5%

LDL 2.6 mmol/L



L'avenir est gris – Inversion des pyramides

- D'ici 2035, les plus de 65 ans seront plus nombreux que les enfants
- En date d'aujourd'hui, ceux-ci représentent 15 % de la population et sont responsables de 40 % des hospitalisations



ACKAY:
JOHN SPECTATOR

TSUNAMI HAZARD
TO HIGH GROUND

2016
CENSUS

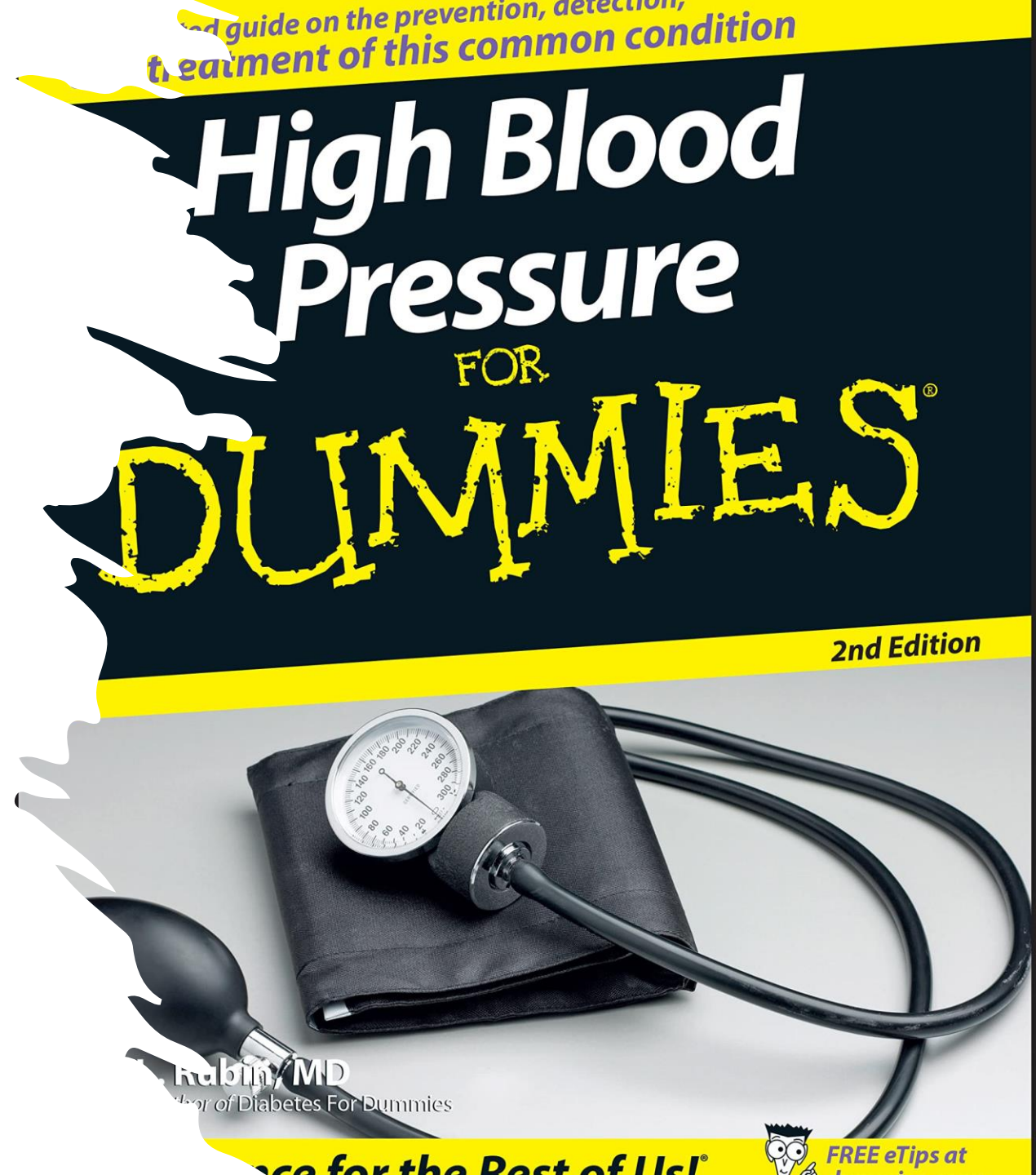
NEWS
SENIORS
OUTNUMBER
CHILDREN



Hypertension

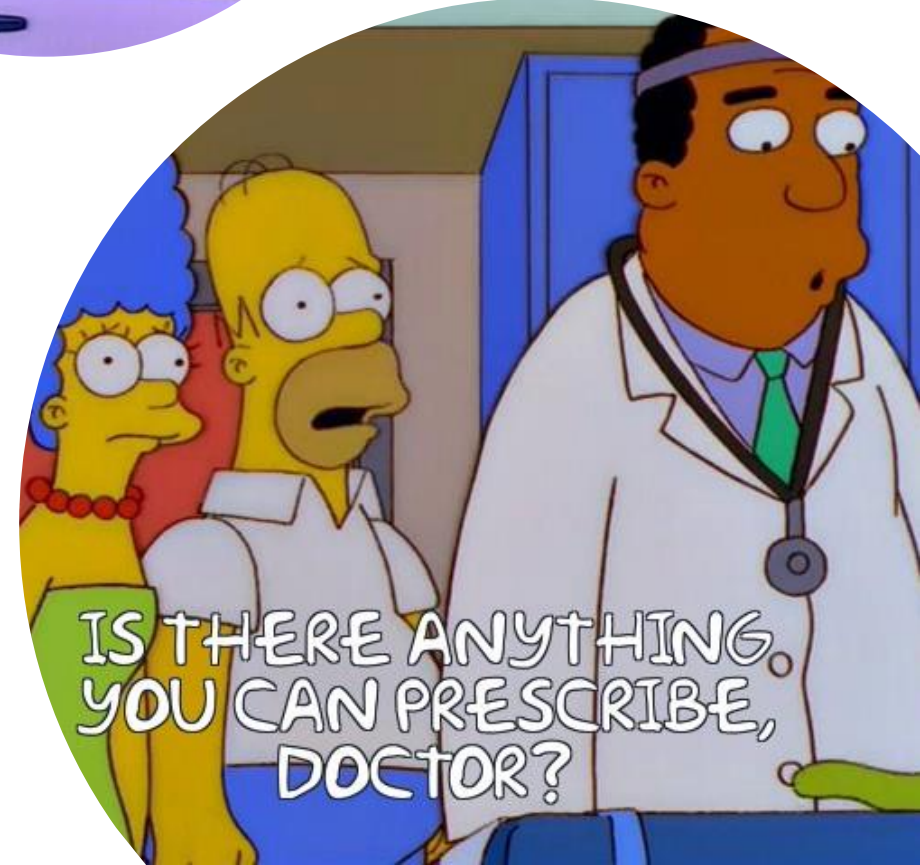
40 % de la population adulte,
70 % de la population
gériatrique,
90 % vont développer de l'HTA
Cause 50 % des maladie
cardiovasculaires
Coût de l'HTA : 20 milliards/an
au Canada

Malgré cela...

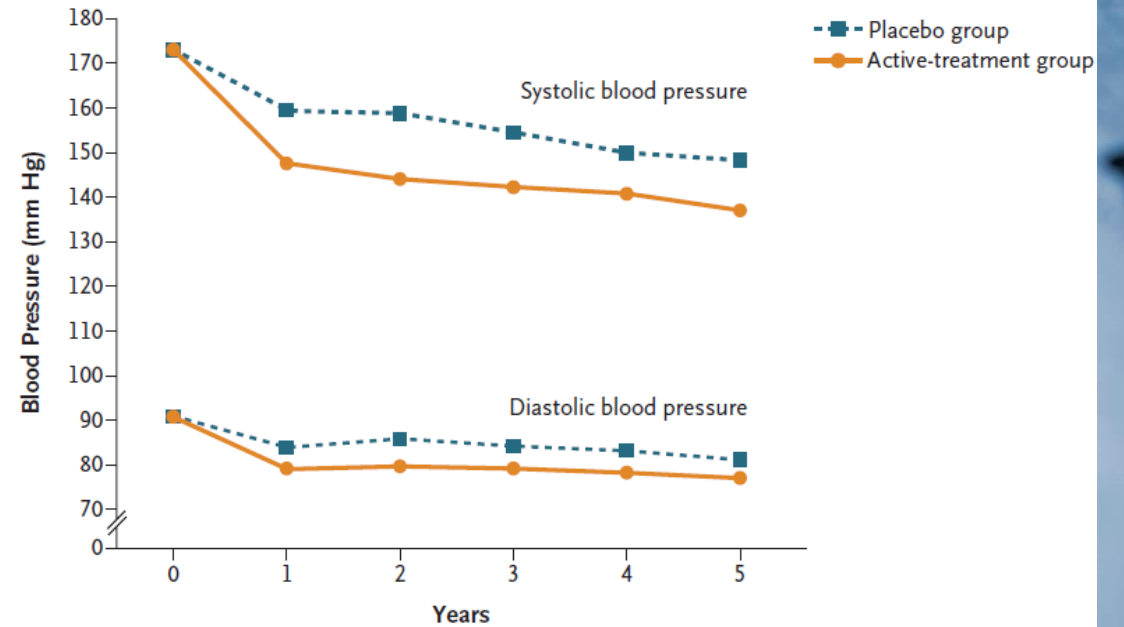


Hypertension

Seulement **60** % sous
contrôle (sous 140),
mais jusqu'à **24** % selon
les études...

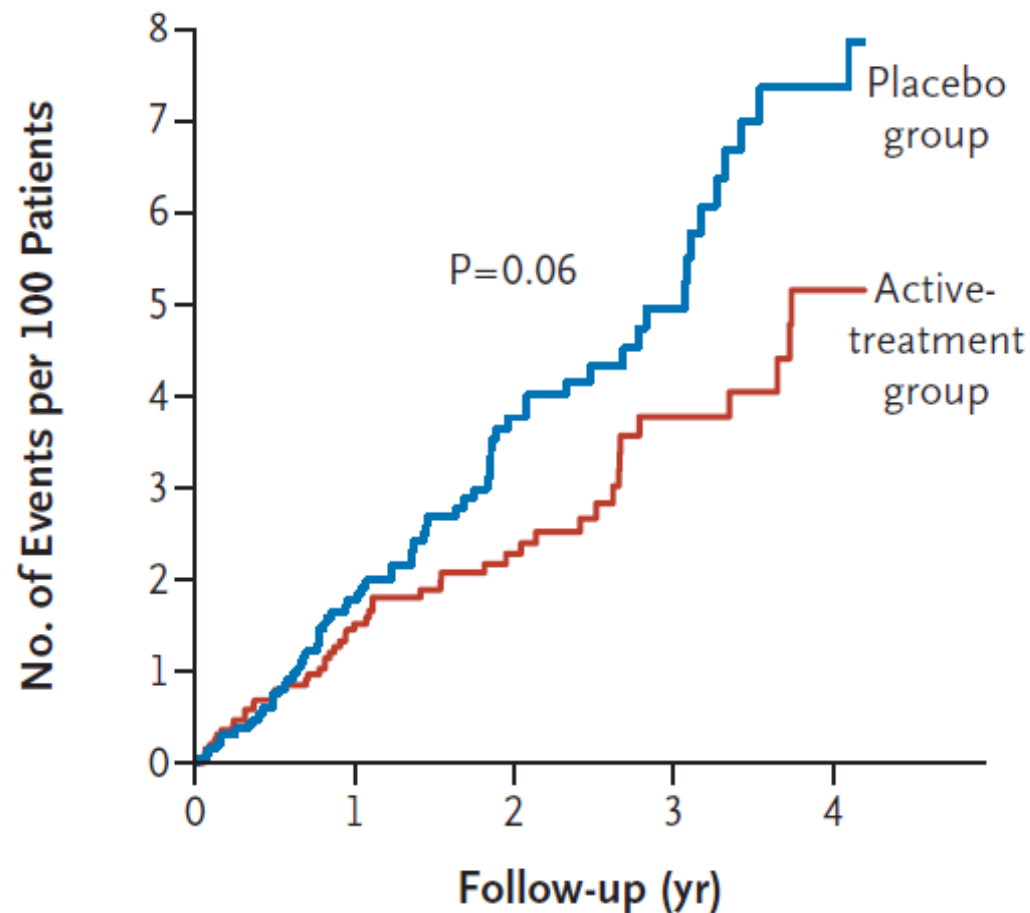


HYVET 2008



HYVET 2008

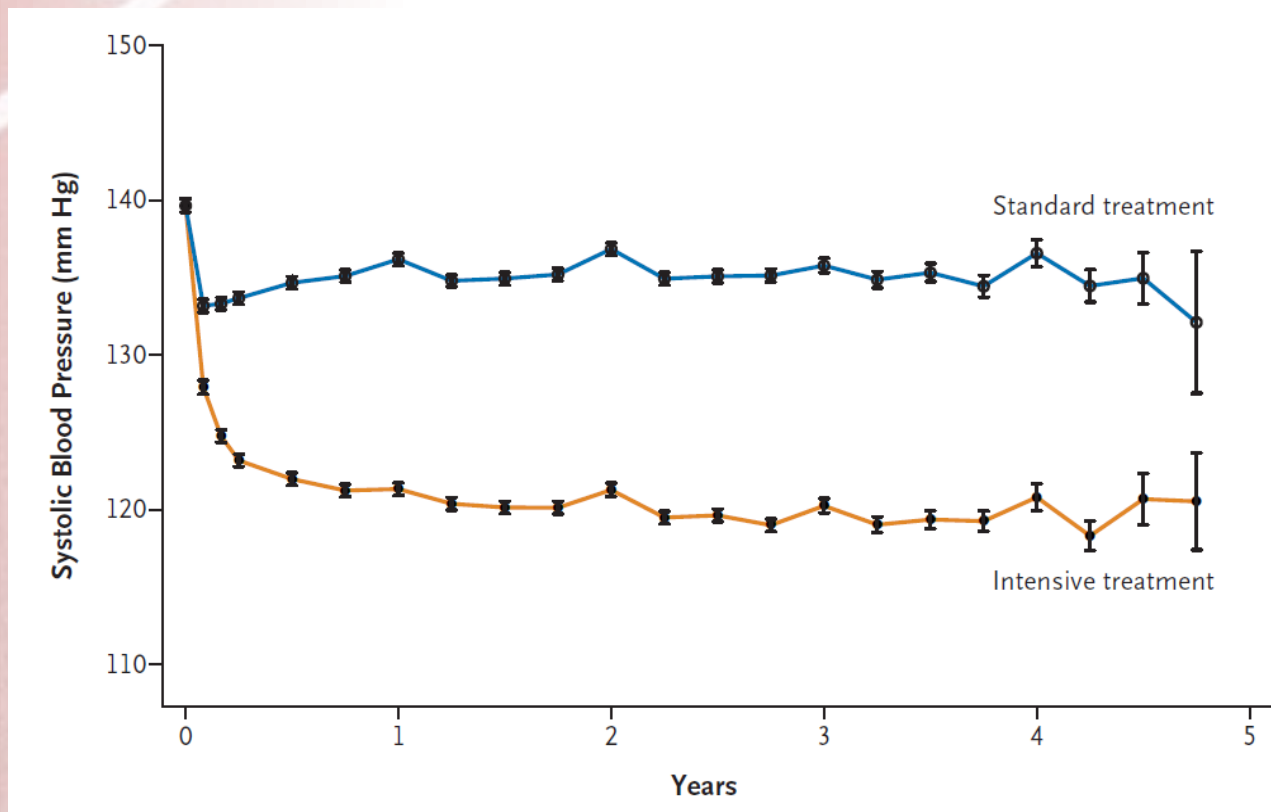
A Fatal or Nonfatal Stroke



No. at Risk

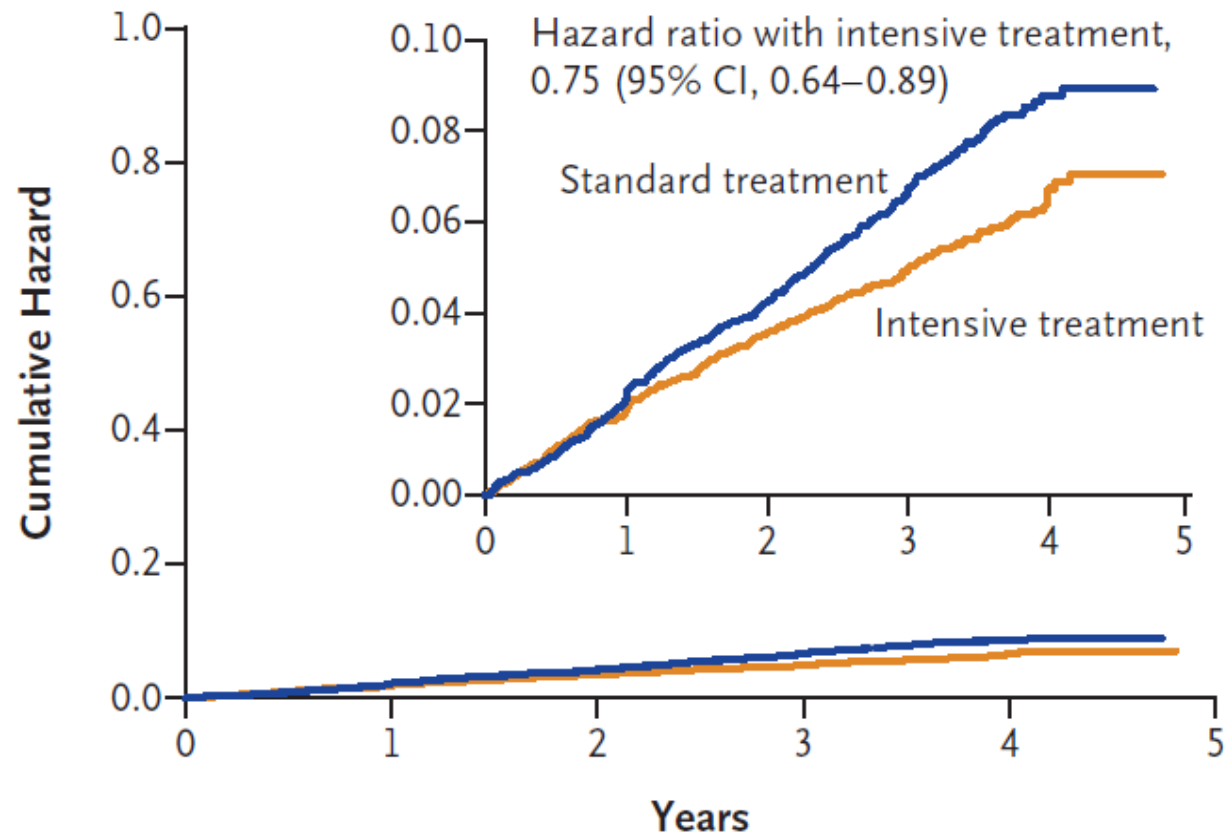
| | | | | | |
|------------------------|------|------|-----|-----|-----|
| Placebo group | 1912 | 1484 | 807 | 374 | 194 |
| Active-treatment group | 1933 | 1557 | 873 | 417 | 229 |

SPRINT



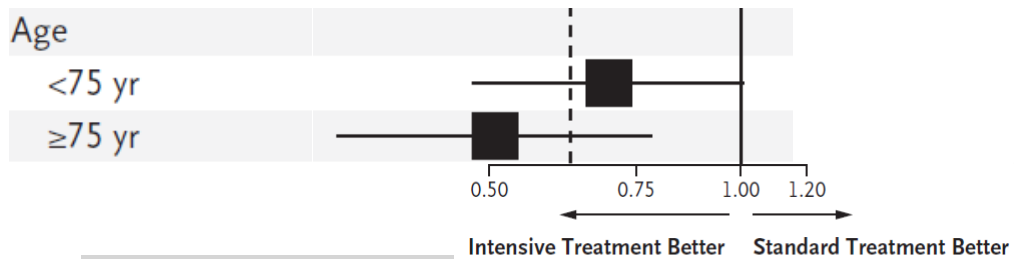
SPRINT

A Primary Outcome

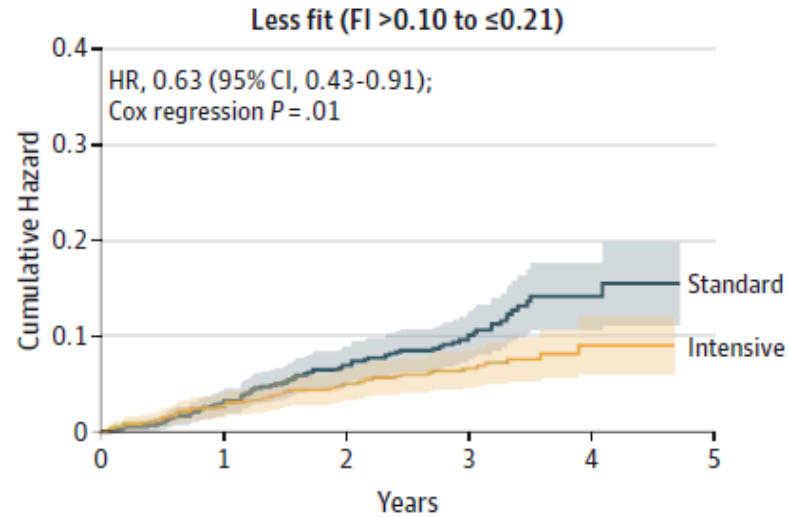


SPRINT

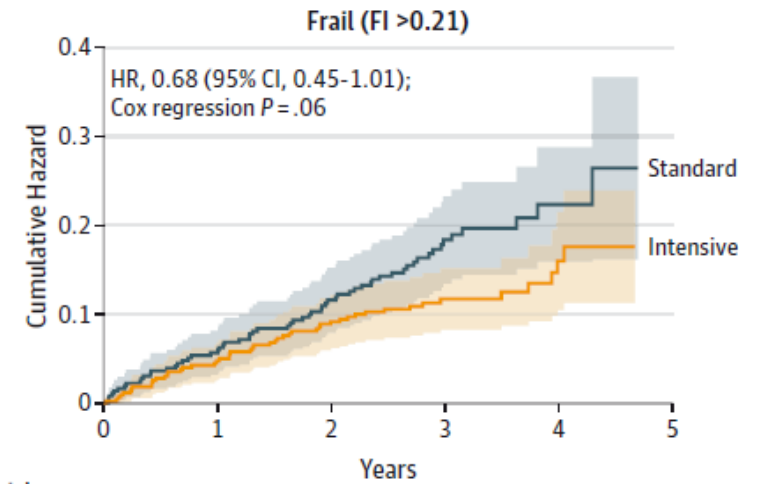
Hazard Ratio (95% CI)



SPRINT



| No. at risk | | | | | |
|-------------------|-----|-----|-----|-----|----|
| Type of treatment | | | | | |
| Standard | 745 | 697 | 653 | 390 | 91 |
| Intensive | 711 | 677 | 644 | 378 | 93 |



| No. at risk | | | | | |
|-------------------|-----|-----|-----|-----|----|
| Type of treatment | | | | | |
| Standard | 375 | 338 | 305 | 177 | 49 |
| Intensive | 440 | 398 | 371 | 223 | 71 |



FITNESS

- Frailty index et Vitesse de marche
 - Efficacité similaire dans les sous groupes
 - Davantage d'évènements indésirables en général mais pas de différence entre le groupe intensif versus standard
- Frailty index inclus plusieurs variables comme étant des facteurs de risque d'évènements
 - Donc, en général, plus les patients sont "frêles" dans les études, plus leur risque est grand et ainsi leur potentiel bénéfique d'une intervention efficace.

Hypotension orthostatique

- 1 patient HTA sur 10 a des critères d'HTO
- La prévalence est la plus élevée chez les patients avec HTA mal contrôlée (TA > 140)
 - 20 % HTA mal contrôlée
 - 5 % HTA contrôlée
 - 2 % sans HTA
- La pratique habituelle est la déprescription des anti-hypertenseurs.

MAIS...

Hypotension orthostatique

- **Dans SPRINT, pas différence d'HTO entre le groupe intensif versus Tx standard chez les patients de plus de 75 ans**
- **Dans une méta-analyse, 18466 pts études sur Tx intensif HTA, le traitement intensif diminue le risque d'HTO !!!**

Confirmed OH

```
graph TD; A[Confirmed OH] --> B[Other OH]; A --> C[Pharmacologic OH]; A --> D[Cardiovascular OH]; A --> E[Neurogenic OH];
```

Other OH

- Volume depletion
- Older age (reduced baroreceptor sensitivity)
- Acute illness
- Adrenal insufficiency
- Anemia
- Prolonged recumbency
- Deconditioning

Pharmacologic OH

- Alcohol
- Antidepressants
- Neuroleptics
- Sedatives
- Nitrates
- Specific antihypertensive classes

Cardiovascular OH

- Uncontrolled hypertension
- Valvular disease
- Congestive heart failure
- Arrhythmias

Neurogenic OH

Neurodegenerative disorders

- Parkinson disease
- Lewy body dementia
- Multiple system atrophy
- Pure autonomic failure

Neuropathies

- Diabetic neuropathy
- Amyloidosis (primary and hereditary)
- B12 deficiency

Le cas

A haut risque cardiovasculaire

Actuellement sous amlodipine 5 mg PO die, hydrochlorothiazide 12.5 mg PO die, atenolol 50 mg po die, metformin 500 mg PO bid, sitagliptine 50 mg PO die et gliclazide MR 60 mg PO die.



Retour sur le cas – Mon avis

HTA

- Rechercher les autres causes d'HTO et optimiser la réadaptation
- Graduellement introduire ou réintroduire des anti-HTA pour viser minimalement une TA assise (avec une bonne technique !) sous 140
- Cesser Atenolol vu HTO, Intro IECA ou BRA (données favorable)
- Et, dans un deuxième temps, sous 120



- Contrôle de A1C
 - Données surtout pour atteintes microvasculaires sur du long terme
- Guide de pratique Diabète Canada
 - Cible plus élevée à considérer chez les patients avec dépendance fonctionnelle, espérance de vie limitée, patient frêle, etc.

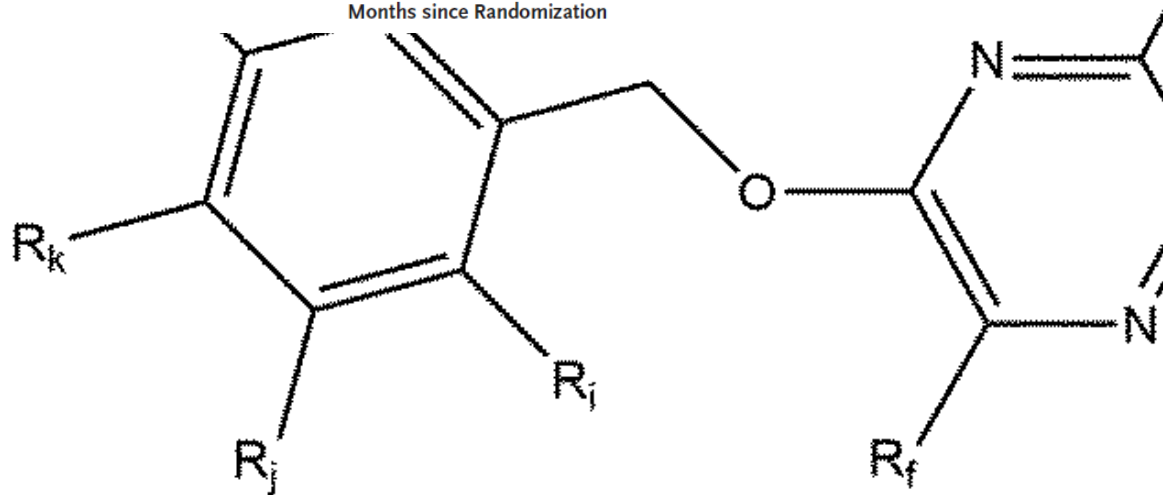
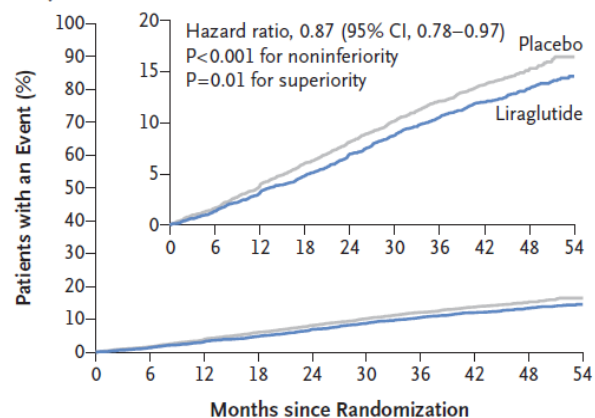
Mais...

Au delà du contrôle de la glycémie...

GLP-1

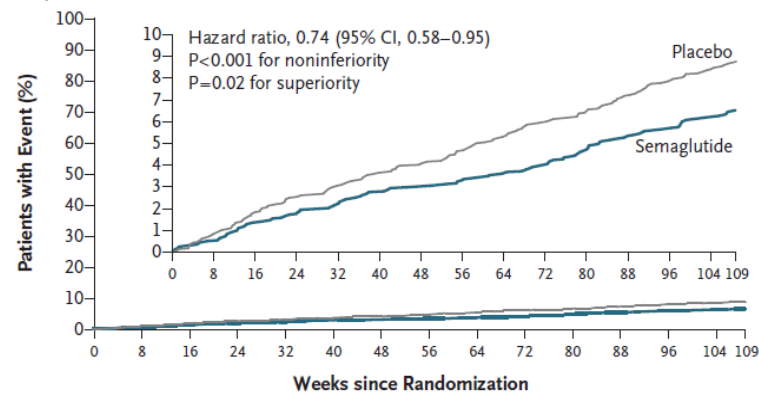
LEADER

A Primary Outcome



SUSTAIN-6

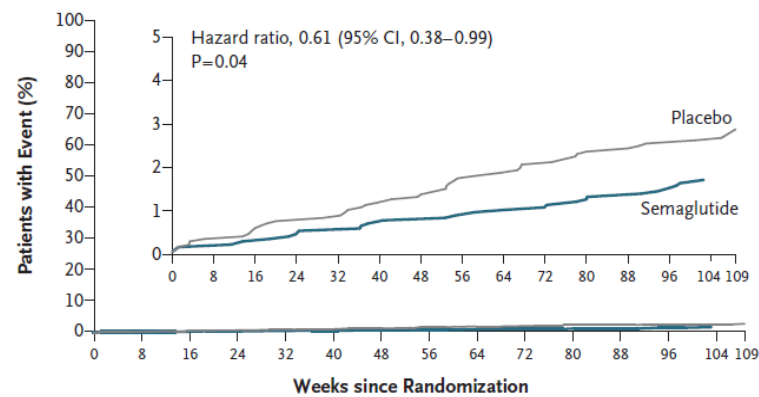
A Primary Outcome



No. at Risk

| | | | | | | | |
|-------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Placebo | 1649 | 1616 | 1586 | 1567 | 1534 | 1508 | 1479 |
| Semaglutide | 1648 | 1619 | 1601 | 1584 | 1568 | 1543 | 1524 |

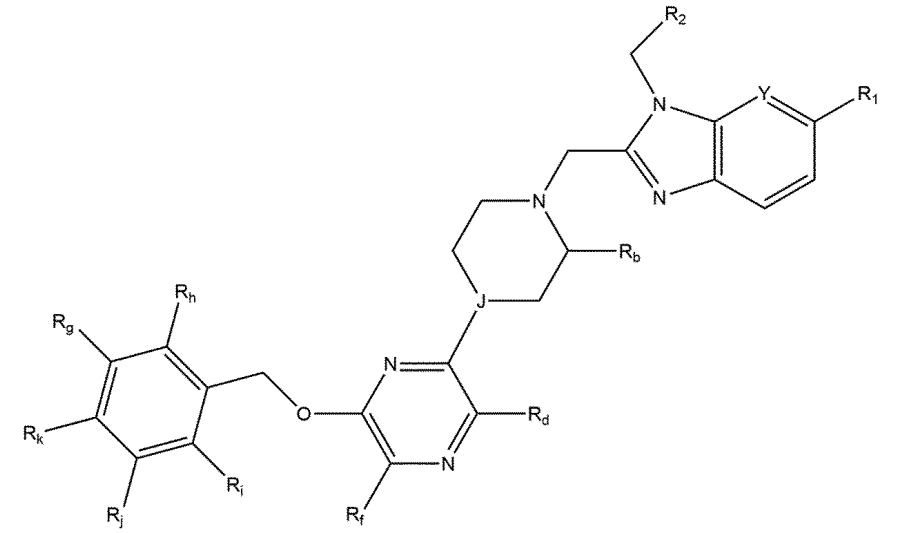
C Nonfatal Stroke



No. at Risk

| | | | | | | | |
|-------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Placebo | 1649 | 1629 | 1611 | 1597 | 1571 | 1548 | 1528 |
| Semaglutide | 1648 | 1630 | 1619 | 1606 | 1593 | 1572 | 1558 |

LEADER



| Variable | Patients, <i>n</i> (%) | | Events per 100 Person-Years of Observation, <i>n</i> | |
|---------------------------------------|------------------------|------------|--|---------|
| | Liraglutide | Placebo | Liraglutide | Placebo |
| Primary composite MACE outcome | | | | |
| Age <60 y | 140 (11.7) | 166 (14.8) | 3.0 | 3.9 |
| Age 60–<75 y | 391 (12.8) | 422 (13.5) | 3.4 | 3.5 |
| Age ≥75 y | 77 (18.4) | 106 (25.4) | 4.9 | 7.0 |

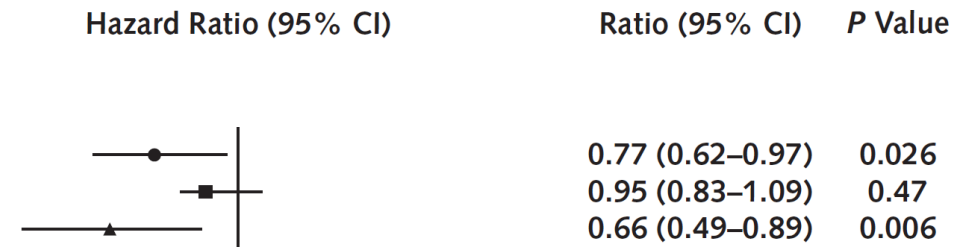


Table 1. Summary of SGLT2 inhibitor cardio-renal benefits

| SGLT2 inhibitor | CVOTs | Licensed indications | Use in older adult | Cardio-renal benefits |
|-----------------|---|----------------------|--|---|
| Dapagliflozin | DECLARE TIMI-58 [44] DAPA-HF [45] DAPA-CKD [36] | T2DM HF CKD | ≥65 years | Reduction in CV mortality Reduction in HHF Improvement in HF-related health status Reduction in renal adverse events |
| Canagliflozin | CANVAS [46] CREDENCE [47] | T2DM | ≥65 years Caution: Renal function and risk of volume depletion should be taken into account | Prevention of MACE Reduction in HHF Reduction in systolic and diastolic blood pressure Reduction in renal adverse events |
| Empagliflozin | EMPA-REG OUTCOMES [48] EMPEROR- REDUCED [49] EMPEROR-PRESERVED [50] | T2DM HF | ≥75 years Caution: risk of volume depletion should be taken into account ≥ 85 years: not recommended | Reduction in CV mortality Reduction in HHF Reduction in renal adverse events |

SGLT-2

EMPAREG-OUTCOMES

| | Empagliflozin | Placebo | HR (95% CI) | HR (95% CI) |
|------------------------|--|-----------------|-------------------|-------------|
| | <i>Patients with events, n/ patients analysed, N (%)</i> | | | |
| 3P-MACE | | | | |
| All patients | 490/4687 (10.5) | 282/2333 (12.1) | 0.86 (0.74, 0.99) | |
| Age at baseline, years | | | | |
| <65 | 251/2596 (9.7) | 121/1297 (9.3) | 1.04 (0.84, 1.29) | |
| 65 to <75 | 182/1667 (10.9) | 115/808 (14.2) | 0.74 (0.58, 0.93) | |
| ≥75 | 57/424 (13.4) | 46/228 (20.2) | 0.68 (0.46, 1.00) | |

p pour interaction 0.047

Le cas

A haut risque cardiovasculaire

Actuellement sous amlodipine 5 mg PO die, hydrochlorothiazide 12.5 mg PO die, atenolol 50 mg po die, metformin 500 mg PO bid, sitagliptine 50 mg PO die et gliclazide MR 60 mg PO die.



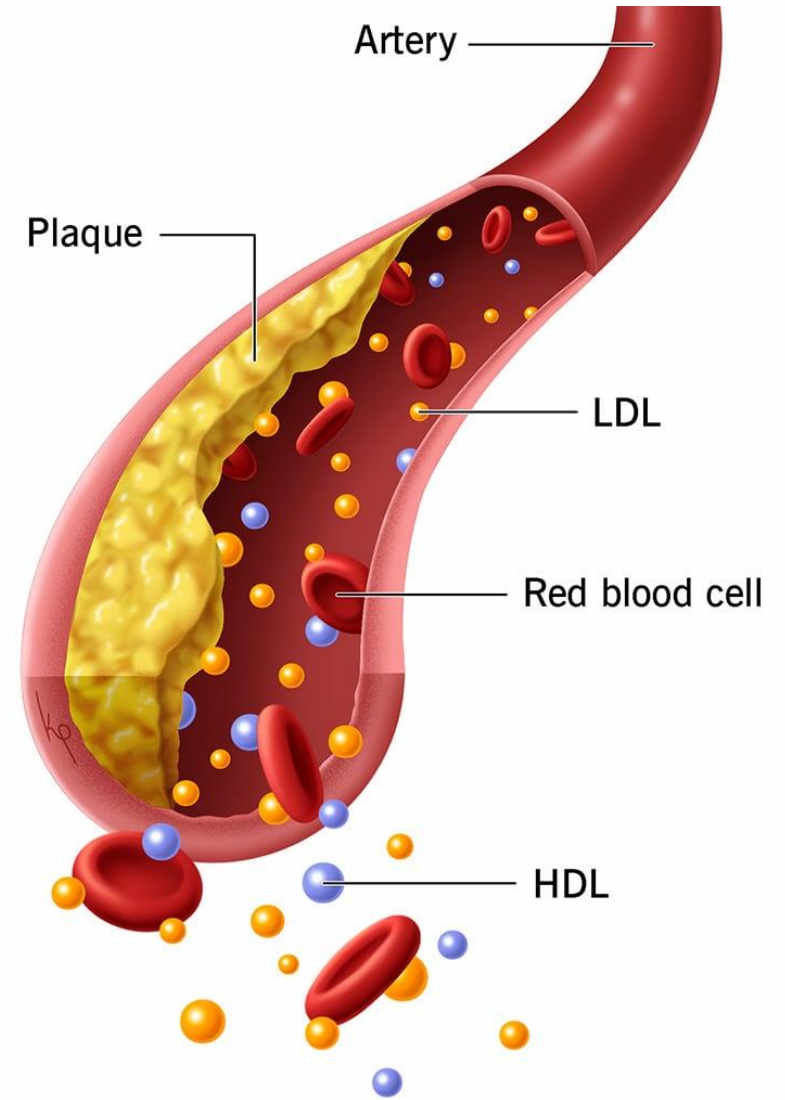
Retour sur le cas

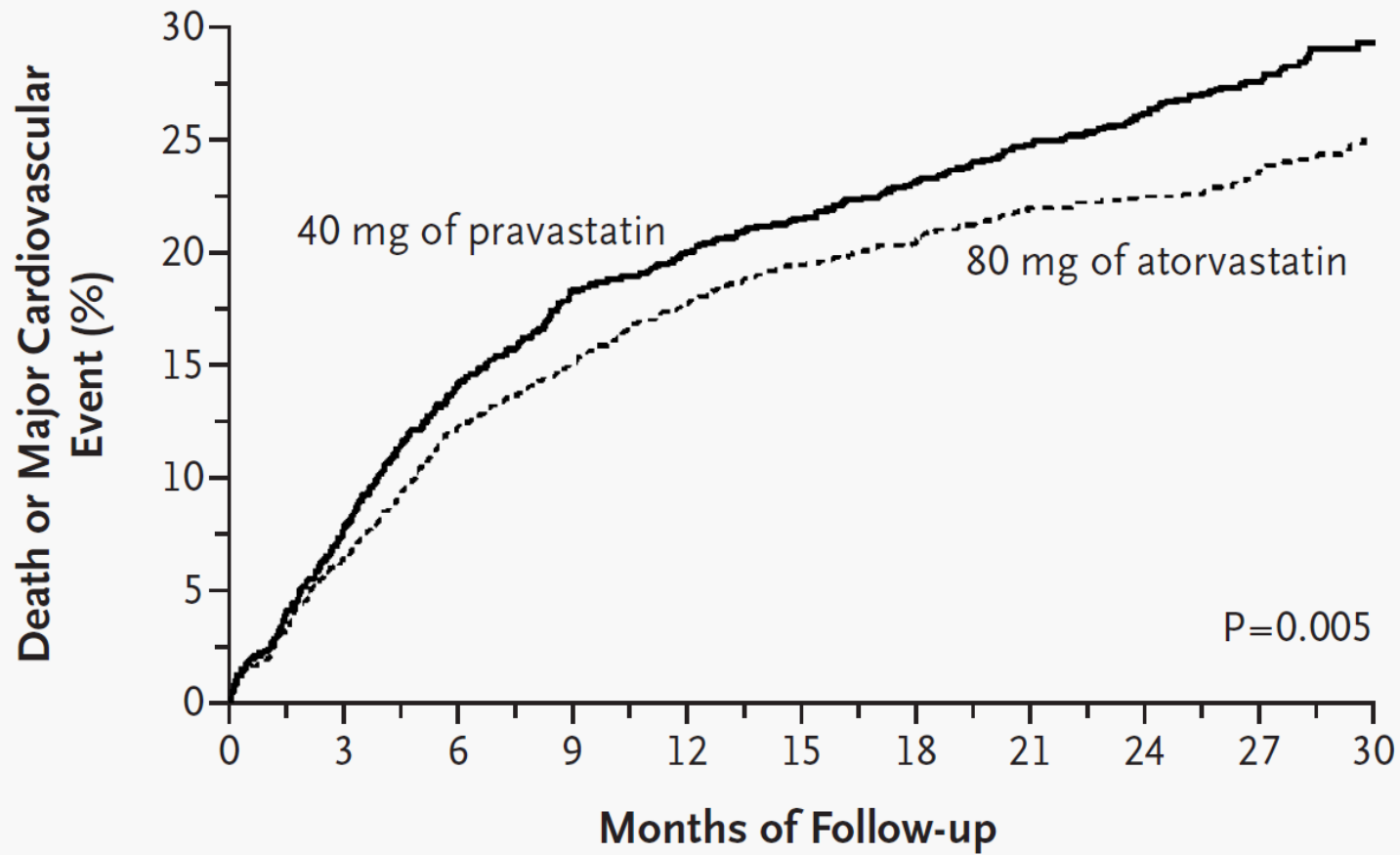
Diabète

- Introduire un SGLT-2 et un agoniste GLP-1 par la suite
- Cesser Diamicron et DPP-IV



LIPIDES

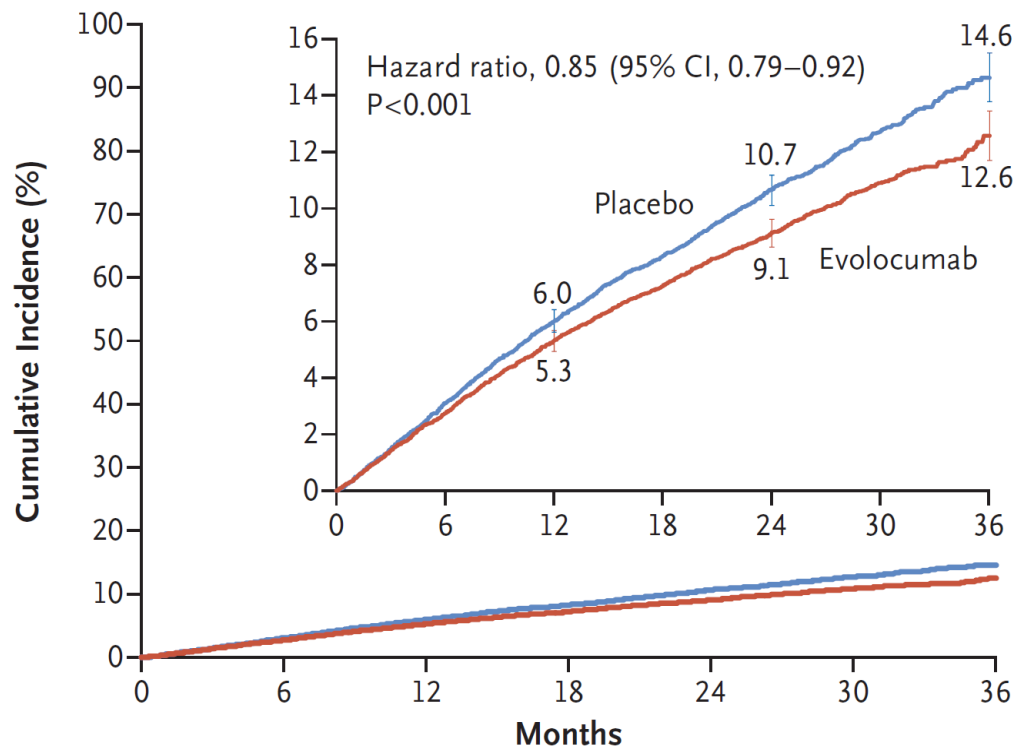




Lipides - Statines

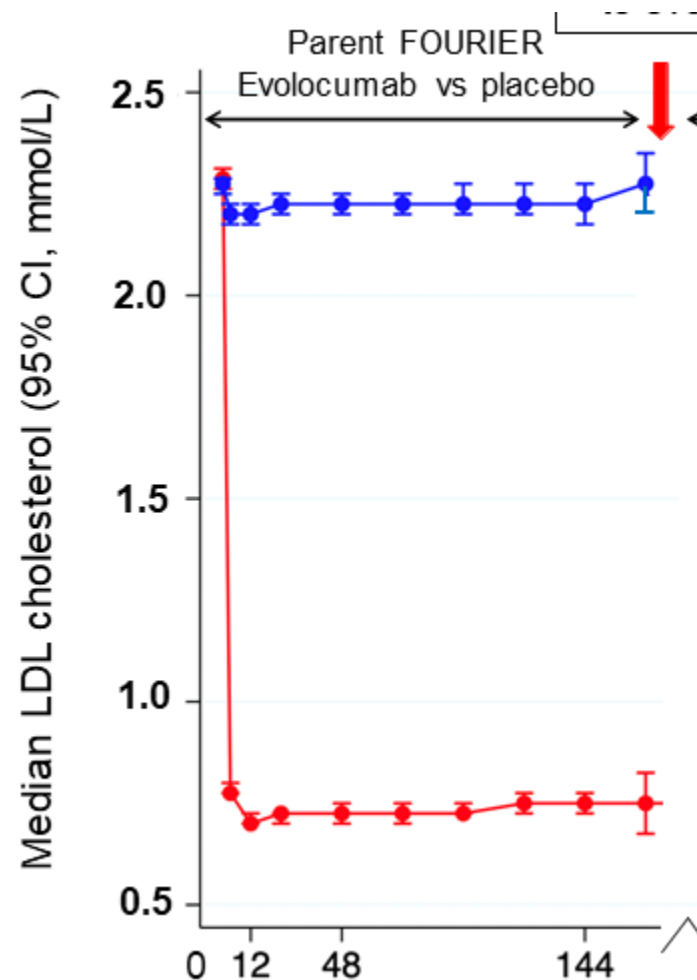
LIPIDES - FOURIER

A Primary Efficacy End Point

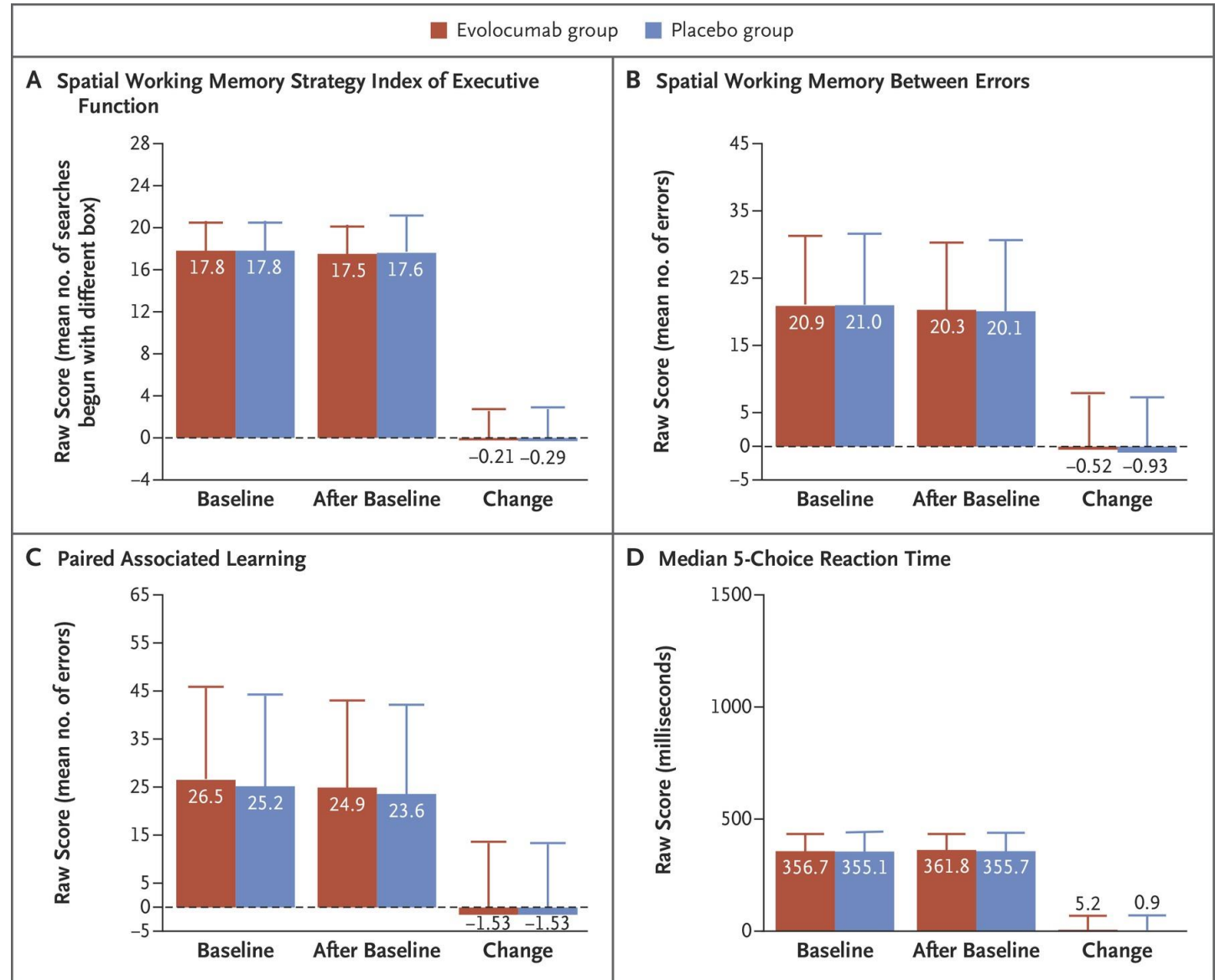
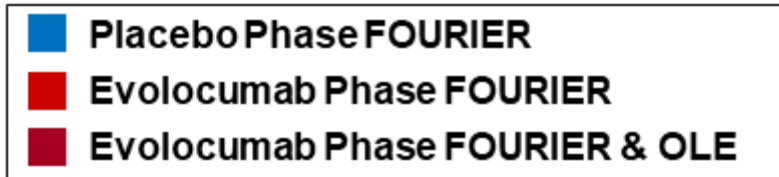
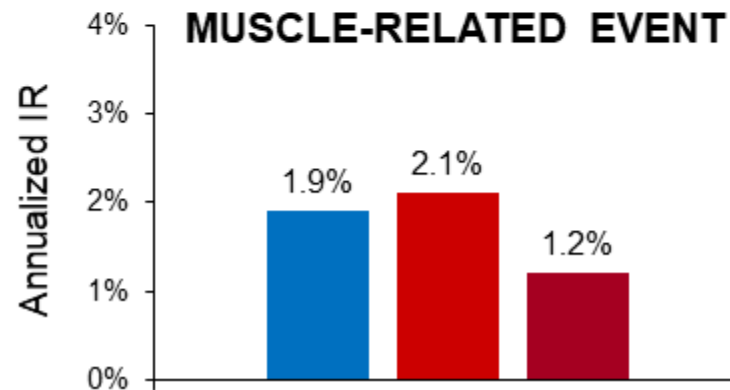
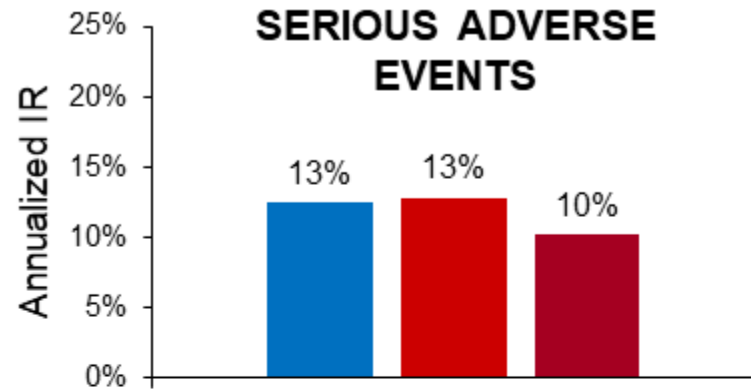


No. at Risk

| | | | | | | | |
|------------|--------|--------|--------|--------|------|------|-----|
| Placebo | 13,780 | 13,278 | 12,825 | 11,871 | 7610 | 3690 | 686 |
| Evolocumab | 13,784 | 13,351 | 12,939 | 12,070 | 7771 | 3746 | 689 |



Lipides – Fourier



Le cas

A haut risque cardiovasculaire

Actuellement sous amlodipine 5 mg PO die, hydrochlorothiazide 12.5 mg PO die, atenolol 50 mg po die, metformin 500 mg PO bid, sitagliptine 50 mg PO die et gliclazide MR 60 mg PO die.



Retour sur le cas

Lipides

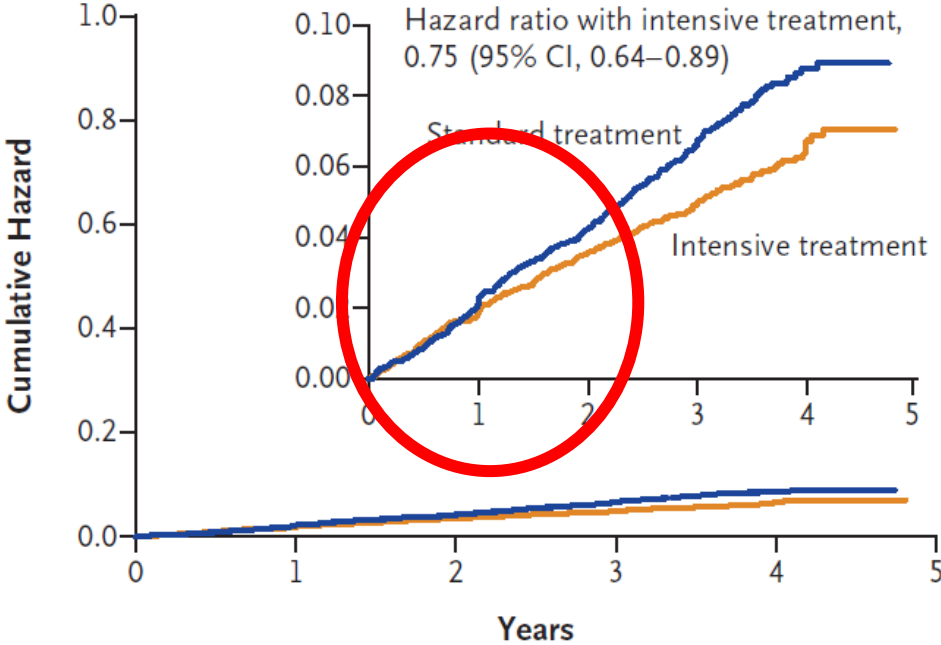
- Statines à **haute dose**
- Considérer PCSK-9 si au dessus du **seuil** thérapeutique
 - Les études sont à doses fixes et non à des **cibles**

Temps et espérance de vie

- Plus un patient est âgé plus il est à risque d'évènements
- Plus un patient est à risque, plus il bénéficie de l'intervention
- Actuellement, l'espérance de vie à 80 ans est de 9,1 ans
- La grande majorité des études positives mentionnées sont plus courtes...

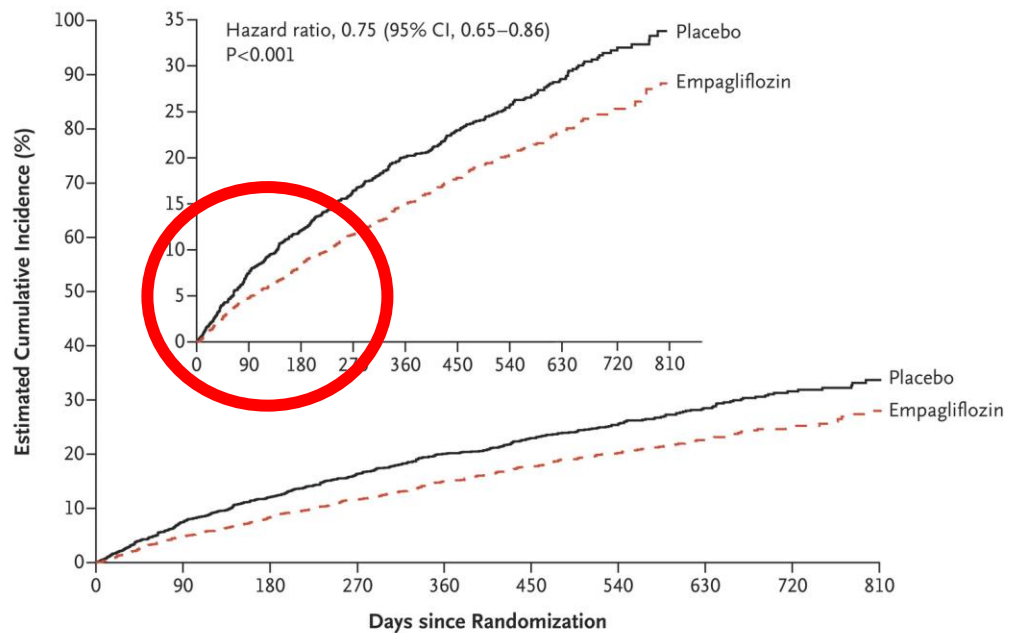


A Primary Outcome



SPRINT

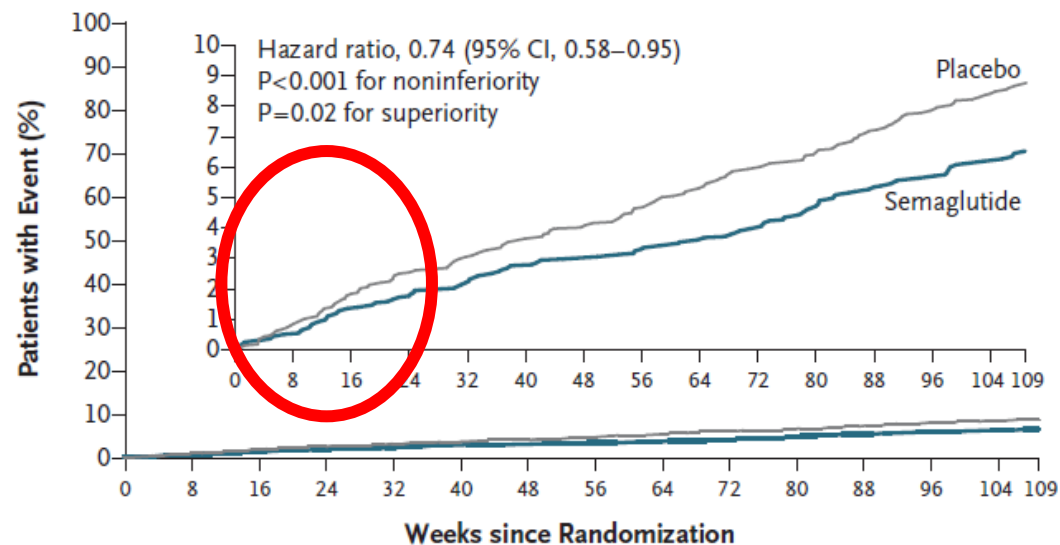
A Primary Outcome



EMPEROR-
REDUCED

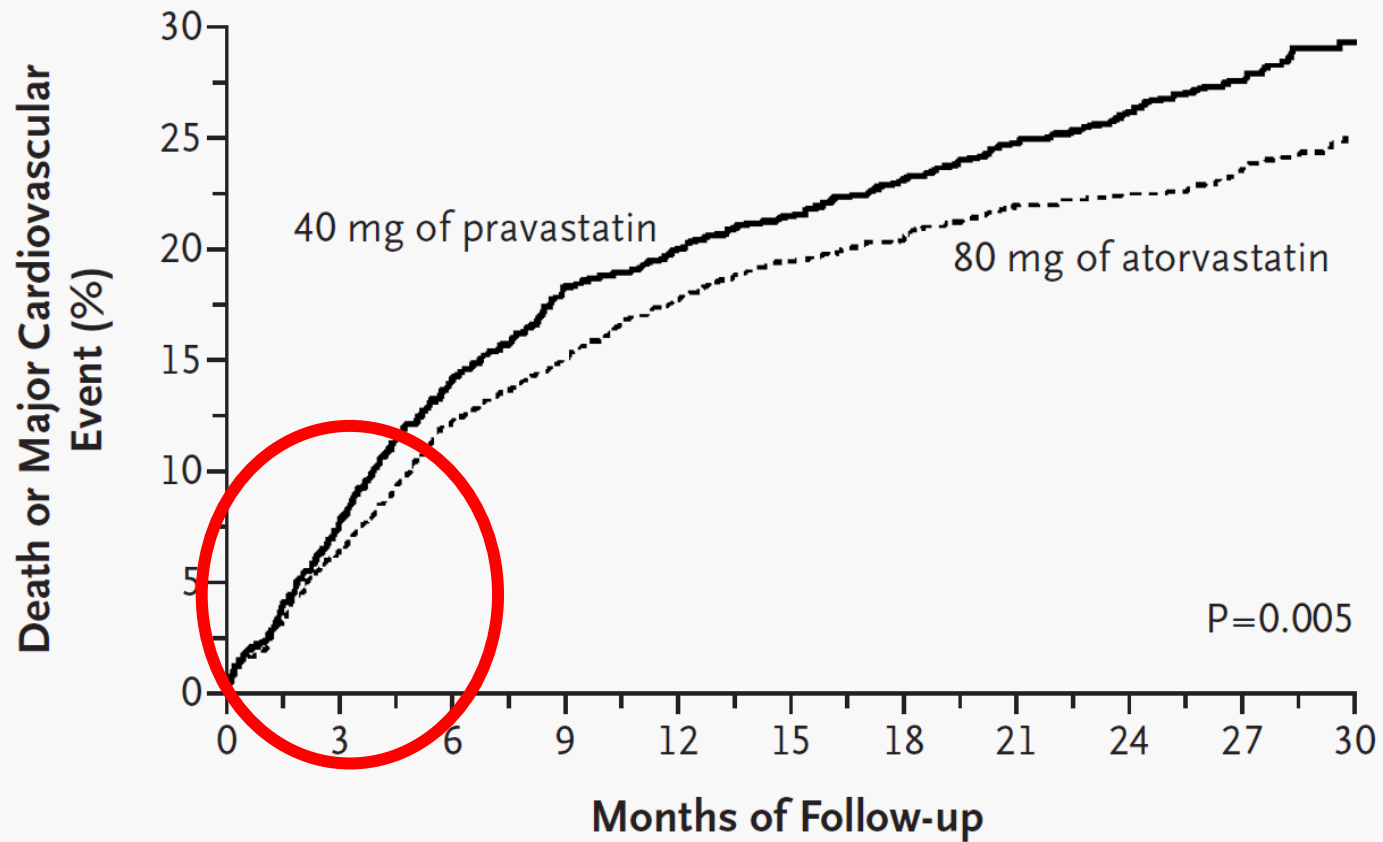
SUSTAIN

A Primary Outcome



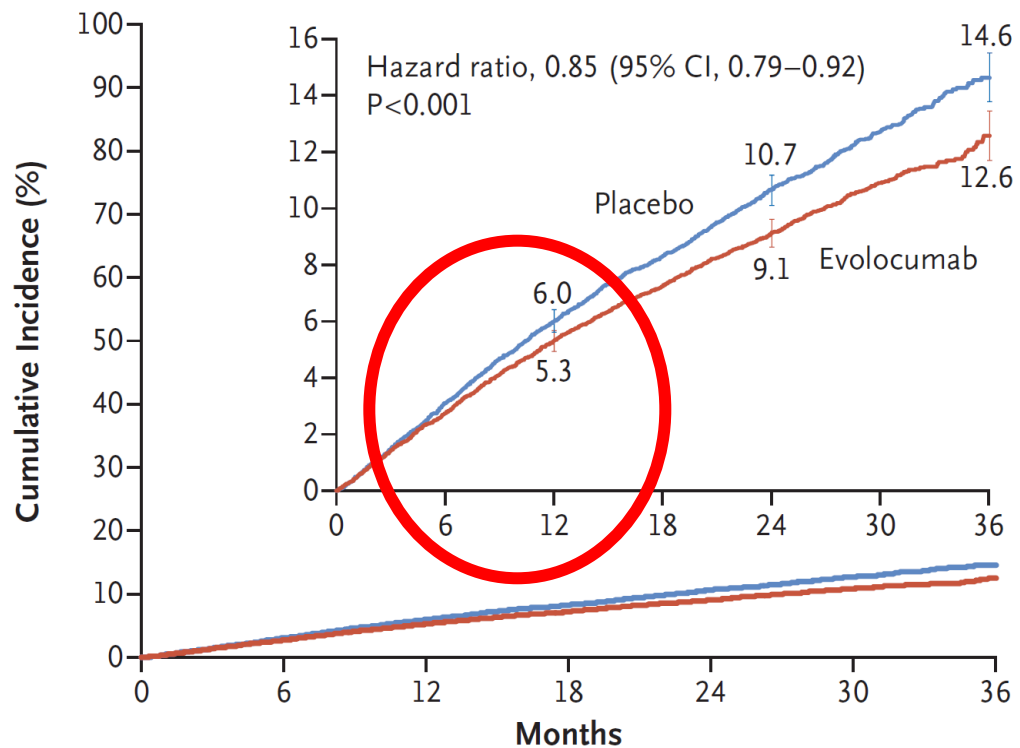
No. at Risk

| | | | | | | | |
|-------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Placebo | 1649 | 1616 | 1586 | 1567 | 1534 | 1508 | 1479 |
| Semaglutide | 1648 | 1619 | 1601 | 1584 | 1568 | 1543 | 1524 |



Statines et
SCA

A Primary Efficacy End Point



No. at Risk

| | | | | | | | |
|------------|--------|--------|--------|--------|------|------|-----|
| Placebo | 13,780 | 13,278 | 12,825 | 11,871 | 7610 | 3690 | 686 |
| Evolocumab | 13,784 | 13,351 | 12,939 | 12,070 | 7771 | 3746 | 689 |

EVOLOCUMAB - FOURIER

MESSAGE CLÉ

VAINCRE L'INERTIE !

- Cohorte Pays-Bas 2021
- 6400 patients avec HTA non contrôlée
- Inertie thérapeutique **87 %**
- Association + avec l'âge



F A C K T E

**— SYSTOLIC
VS. DIASTOLIC
BLOOD PRESSURE**



