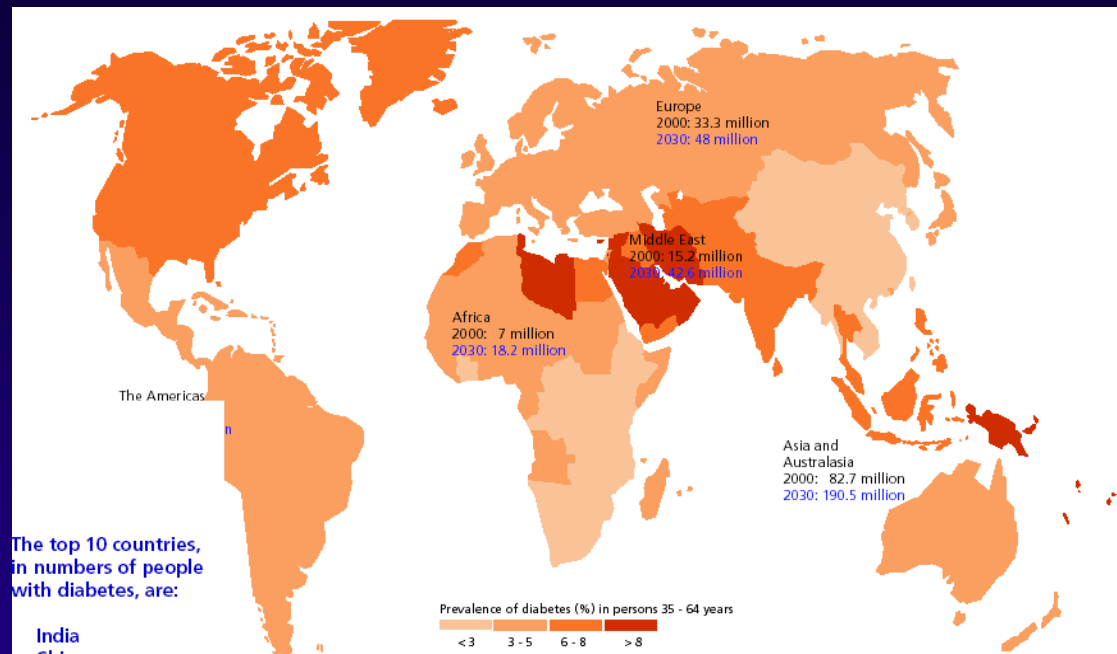
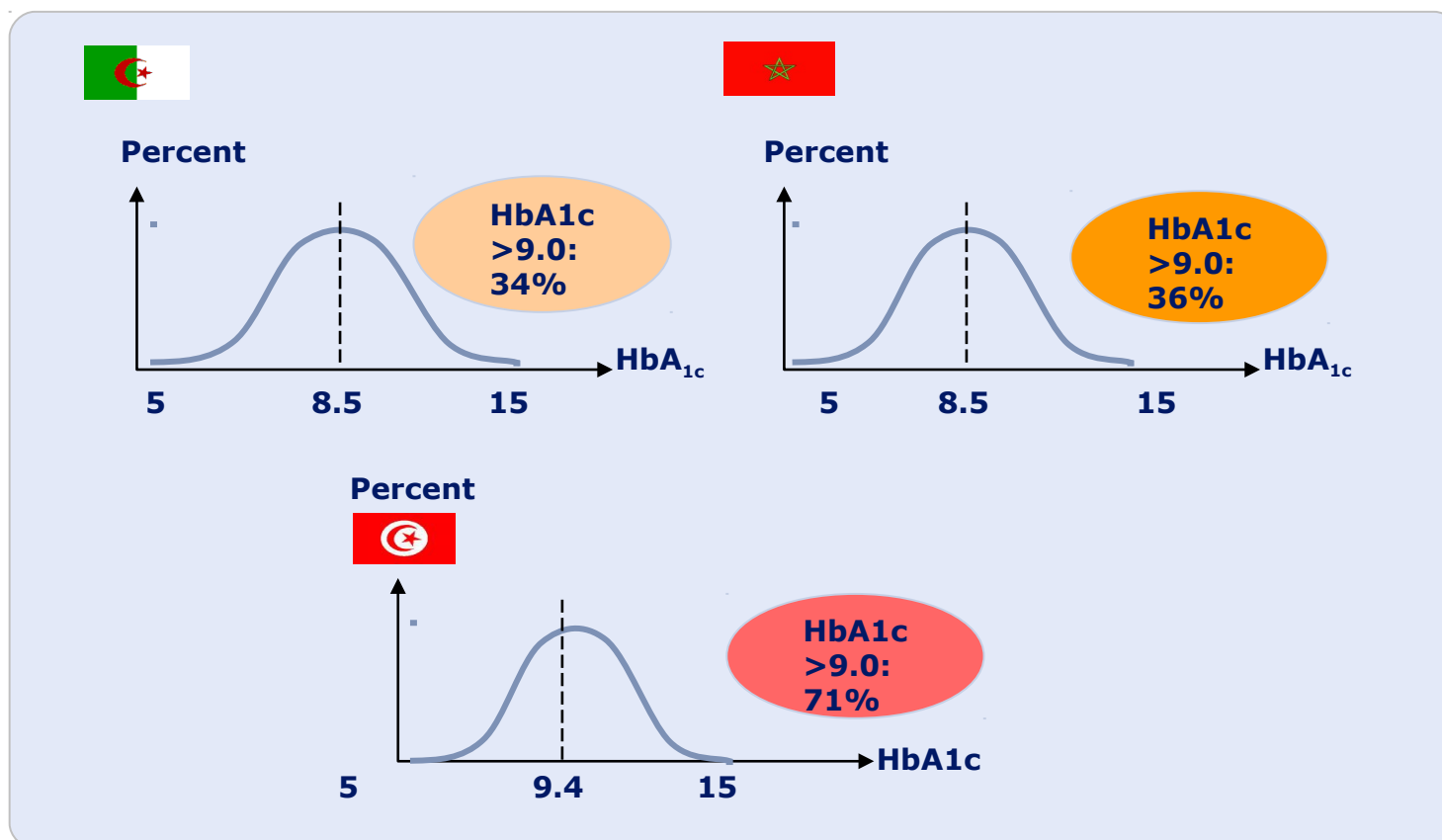


La Sitagliptine :

un très bon partenaire de la metformine pour le traitement du diabète de type 2



Le constat: Diabcare North Africa 2008



« Les patients diabétiques ne sont pas bien équilibrés dans les pays du maghreb »

Définir des objectifs glycémiques en les centrant sur le patient

Pour la plupart des diabétiques :

HbA1c < 7% ce qui correspond à une glycémie moyenne de 1,50-1,60 g/l

Idéalement : **Glycémie à jeun** < 1,30 g/l
Glycémie Post- prandiale < 1,80 g/l

Chez des diabétiques de découverte récente,
bonne espérance de vie sans affection cardiovasculaire

HbA1c : 6% à 6,5%

Si cet objectif peut être atteint sans effet secondaire et sans hypoglycémie

Chez des diabétiques compliqués, à risque hypoglycémique
faible espérance de vie, avec des comorbidités
ou si les objectifs sont difficiles à atteindre

HbA1c : 7,5% à 8% et même un peu plus

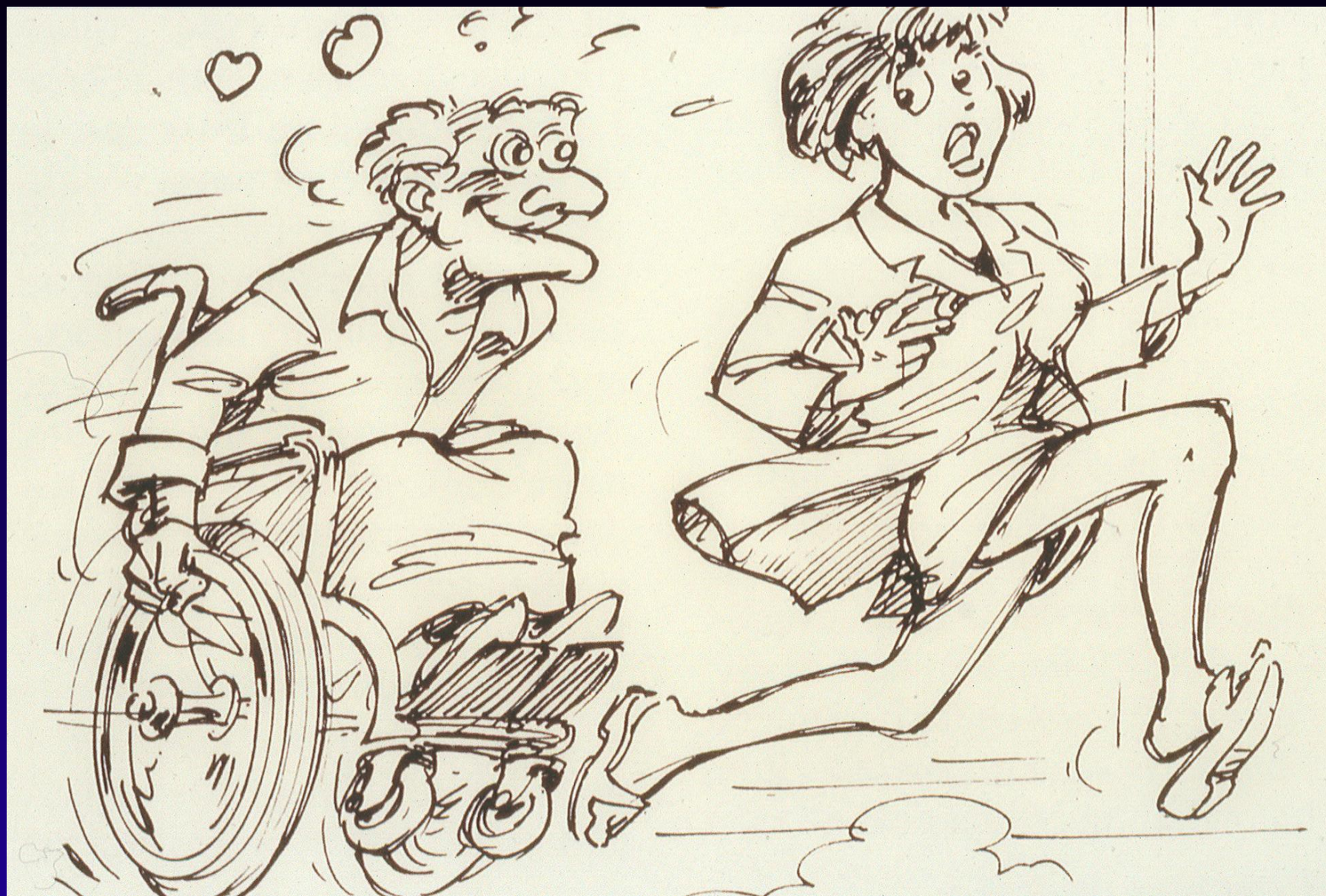
Inzucchi SE al. Diabetologia 2012 ; 55 : 1577-96

Choisir les traitements :

Les qualités demandés au traitement

- **Efficacité sans prise de poids**
- **Prévention du diabète**
- **Action sur les glycémies post-prandiales**
- **Pas hypoglycémie**
- **Possibilité de l'associer aux autres traitements**
- **Sans effet secondaire**
- **Prévention cardiovasculaire**
- **Peu coûteux**

Ce traitement existe : l'exercice physique



En cas échec de Metformine, le choix est large en théorie

Patient sous Metformine 2 g/j et HbA1C > 7%



Majorer
les mesures
hygiéno-
diététiques



Titrer la
Metformine



Inhibiteur
Alpha Glucosidases



Sulfamide



Inhibiteur
DPP4



Analogue
du GLP1



Insuline

Les Glitazones ne sont plus disponibles en France
Les Inhibiteurs des SGLT2 le seront bientôt

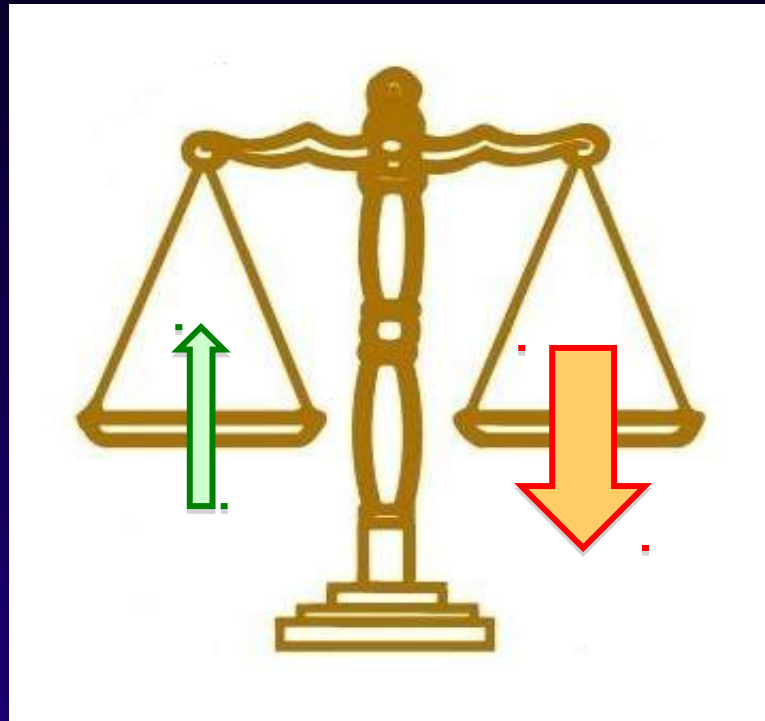
Majorer les mesures hygiéno-diététiques

Avantages

Facile en théorie

Peu coûteux

Efficace en cas
de suivi rigoureux



Inconvénients

Peu efficace
à moyen terme

Difficile à mettre
en place
chez certains malades

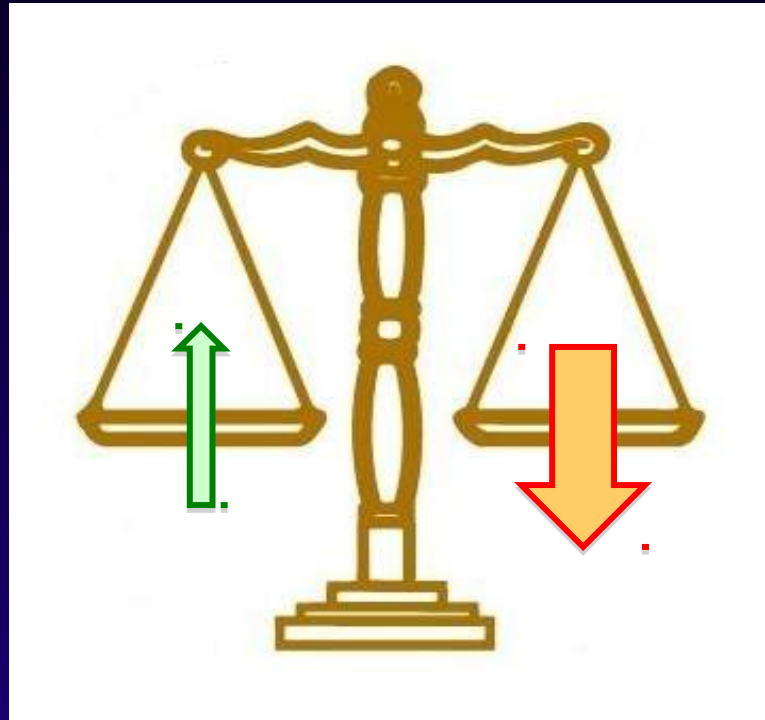
**Ce type d'intensification du traitement
est rarement efficace à moyen terme**

Titrer la Metformine

Avantages

Facile

Peu coûteux



Inconvénients

Peu efficace

Majoration des prises

**et
des signes digestifs**

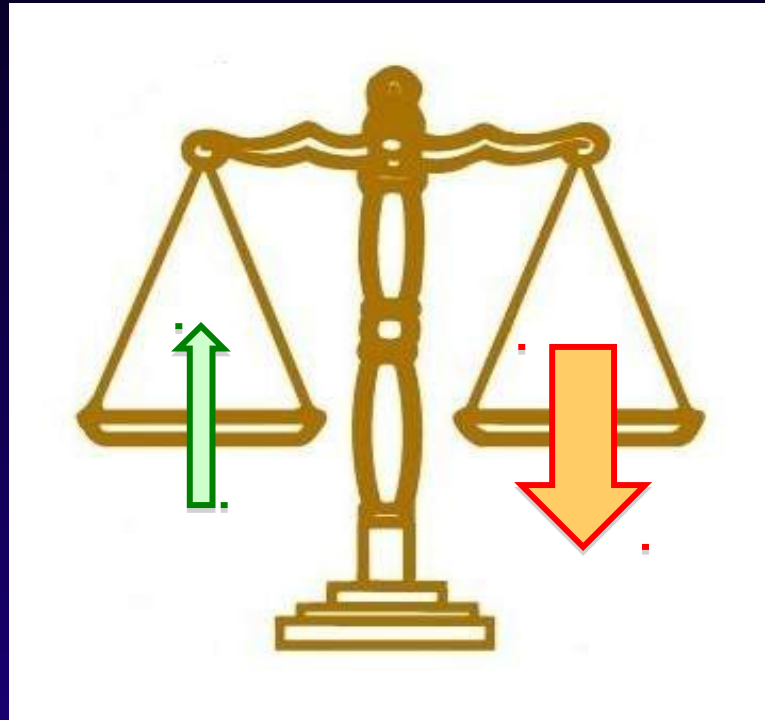
Ce type d'intensification du traitement n'est pas recommandé

Ajouter un inhibiteur des alphaglucosidases

Avantages

Facile

Peu coûteux



Inconvénients

Peu efficace

**Majoration
des signes digestifs**

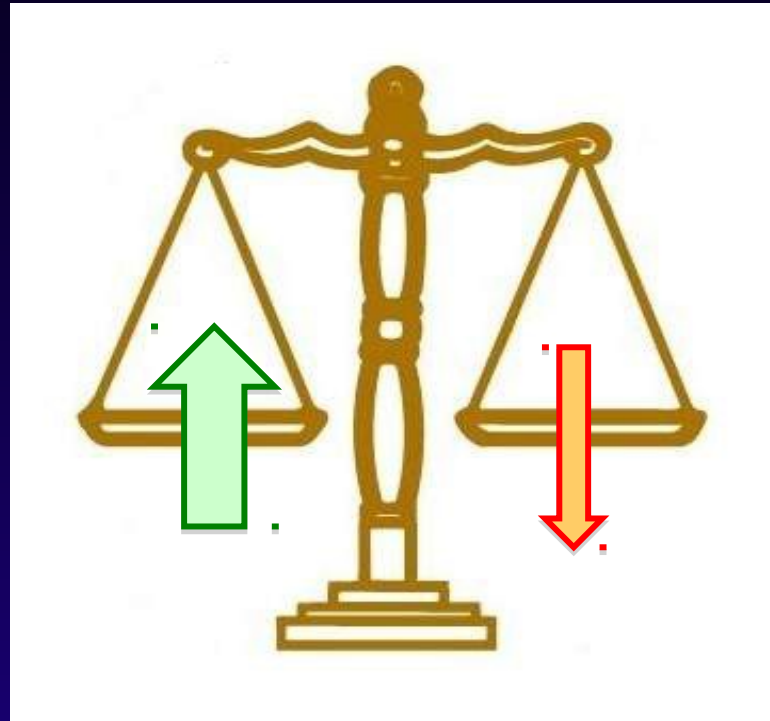
Ajouter un Inhibiteur des SGLT2

Avantages

Per os

Actif quel que soit
le degré d'insulinopénie

Diminution de la PA
Perte de poids
Pas d'hypoglycémie
Peu d'effets secondaires



Inconvénients

Coût ?

Peu de recul

Mycoses génitales

Sécurité
cardiovasculaire ?

**Ce type d'intensification du traitement est bien adapté
chez les malades en surpoids ou à risque hypoglycémique
Mais ces médicaments ne sont pas encore disponibles**

Ajouter un analogue du GLP1

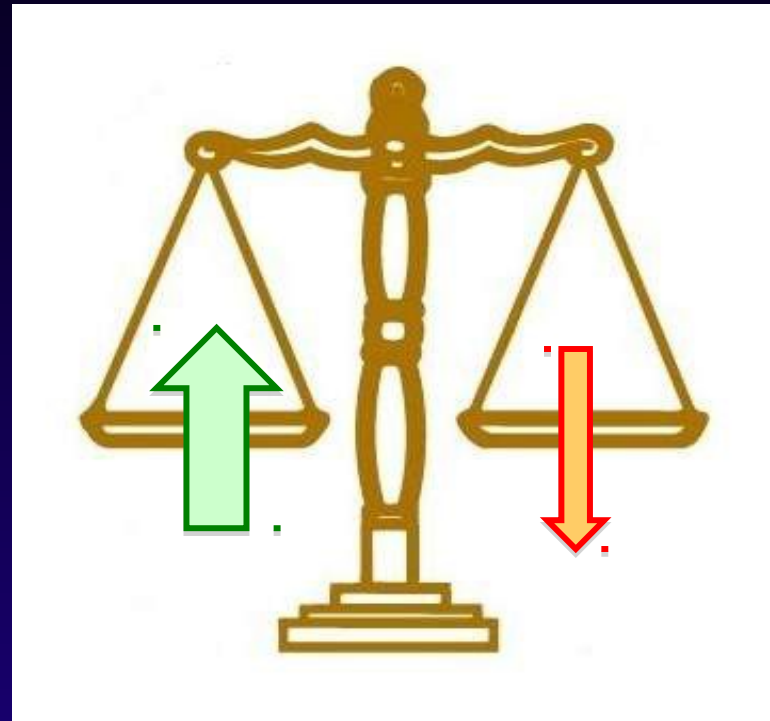
Avantages

Efficacité

Perte de poids

Pas d'hypoglycémie

Pas de titration



Inconvénients

Voie injectable

Coût élevé

Peu de recul

Nausées fréquentes

**Existence
de non-répondeurs**

Sécurité

cardiovasculaire ?

étude LEADER en cours

Ce type d'intensification du traitement est bien adapté
aux diabétiques obèses

Ajouter de l'insuline

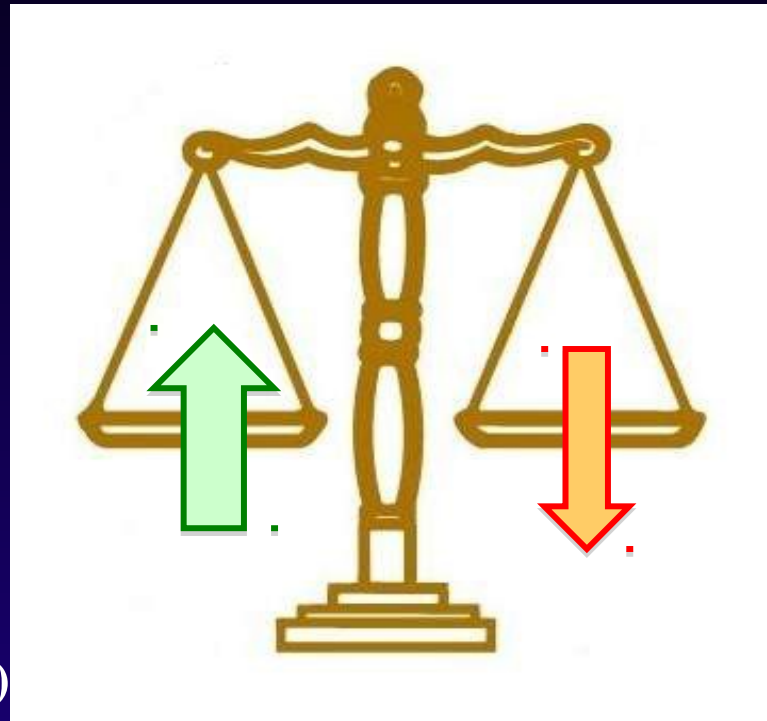
Avantages

Efficacité

**Indispensable
en cas d'insulinopénie**

ou

**d'insuffisance rénale
(contre-indication
de la majorité des ADO)**



Inconvénients

Mauvaise image

Voie injectable

Risque hypoglycémique

Prise de poids

**auto-surveillance
glycémique**

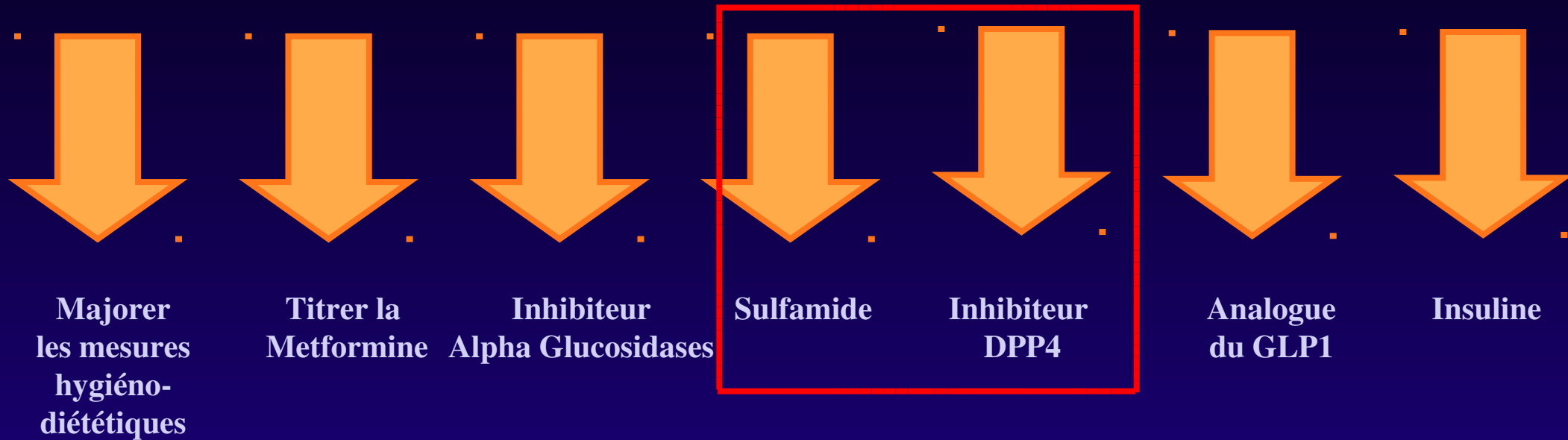
et

**adaptation des doses
indispensables**

**Ce type d'intensification du traitement est indispensable en cas de
très mauvais équilibre ou de signes d'insulinopénie**

En réalité le choix se résume souvent entre Sulfamides et I DPP4

Patient sous Metformine 2 g/j et HbA1C > 7%

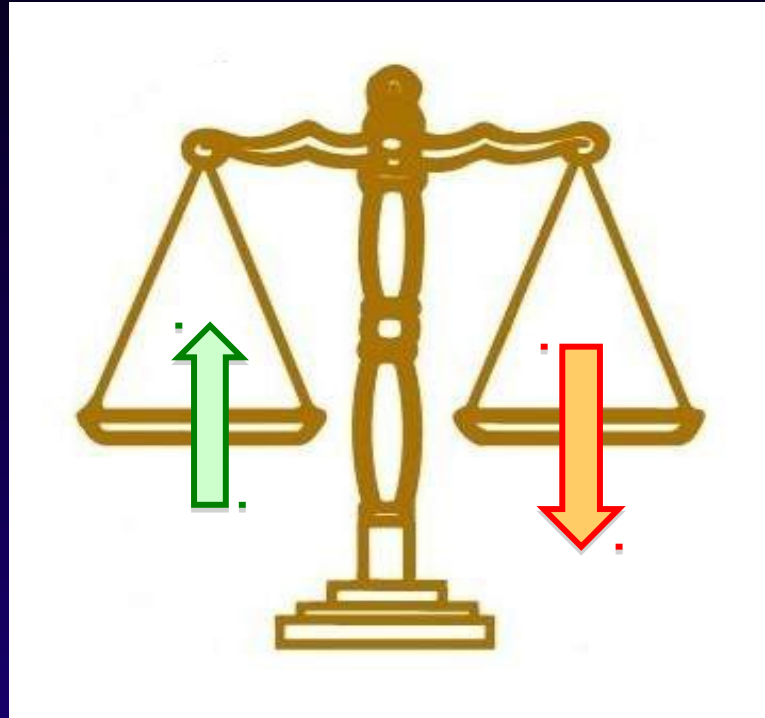


Les Glitazones ne sont plus disponibles en France
Les Inhibiteurs des SGLT2 le seront bientôt

Utiliser un Sulfamide

Avantages

Efficace
Médicaments
bien connus
Peu coûteux



Inconvénients

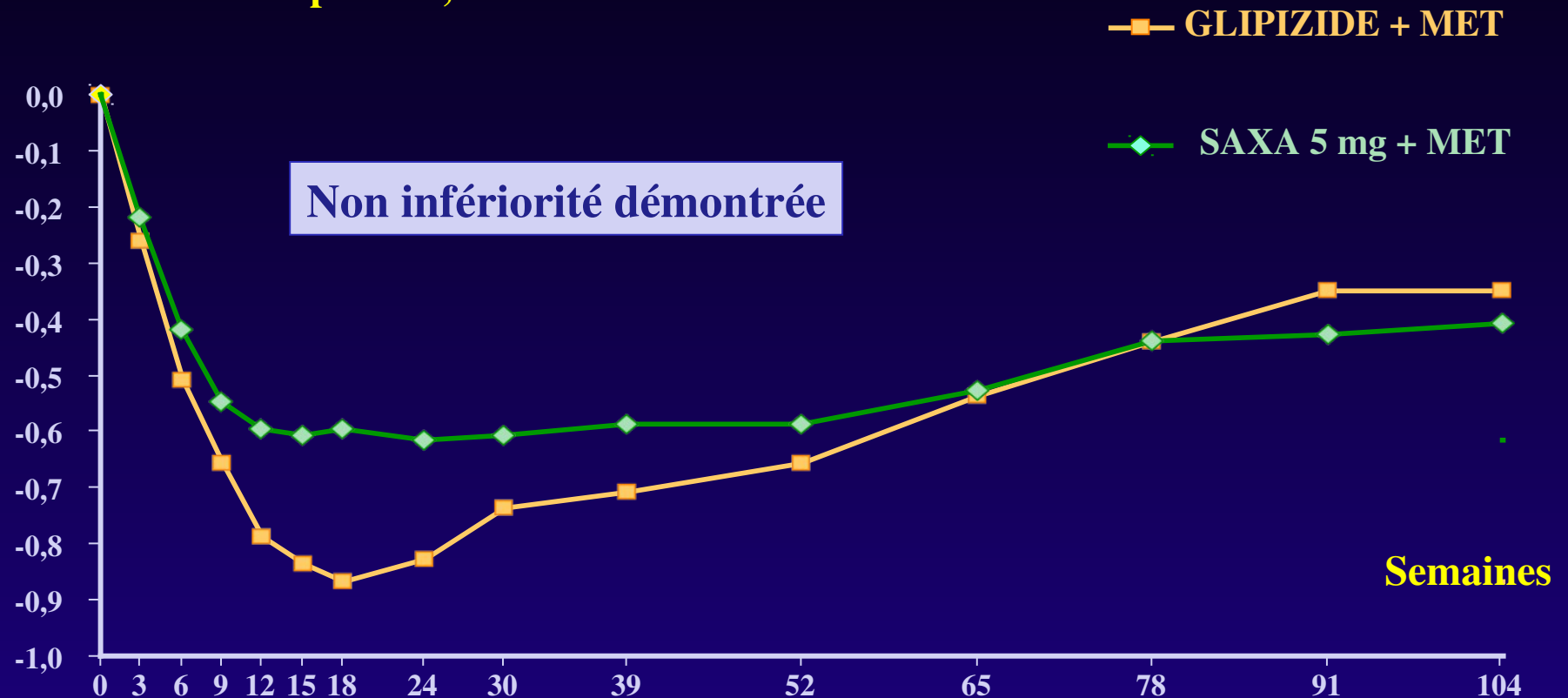
Prise de poids
Hypoglycémie
Faible durabilité ?

**Ce type de substitution du traitement est recommandé
en France par la HAS**

Saxagliptine versus Glipizide

Action plus rapide mais faible durabilité de l'action des Sulfamides

Evolution de l'HbA1c
par rapport à la valeur de départ : 7,7%



ODYSSÉE

Etude observationnelle française, prospective,
longitudinale, multicentrique

Réalisée en France métropolitaine

Données collectées par les médecins généralistes volontaires (1100)
et menée par un comité scientifique indépendant

Critère d'inclusion :

2607 patients âgés de plus de 18 ans et ayant reçu une prescription *de novo*

- d'une bithérapie : metformine + sitagliptine 100 mg ou metformine + sulfamide,
- ou par sitagliptine 100 mg dans tout autre schéma

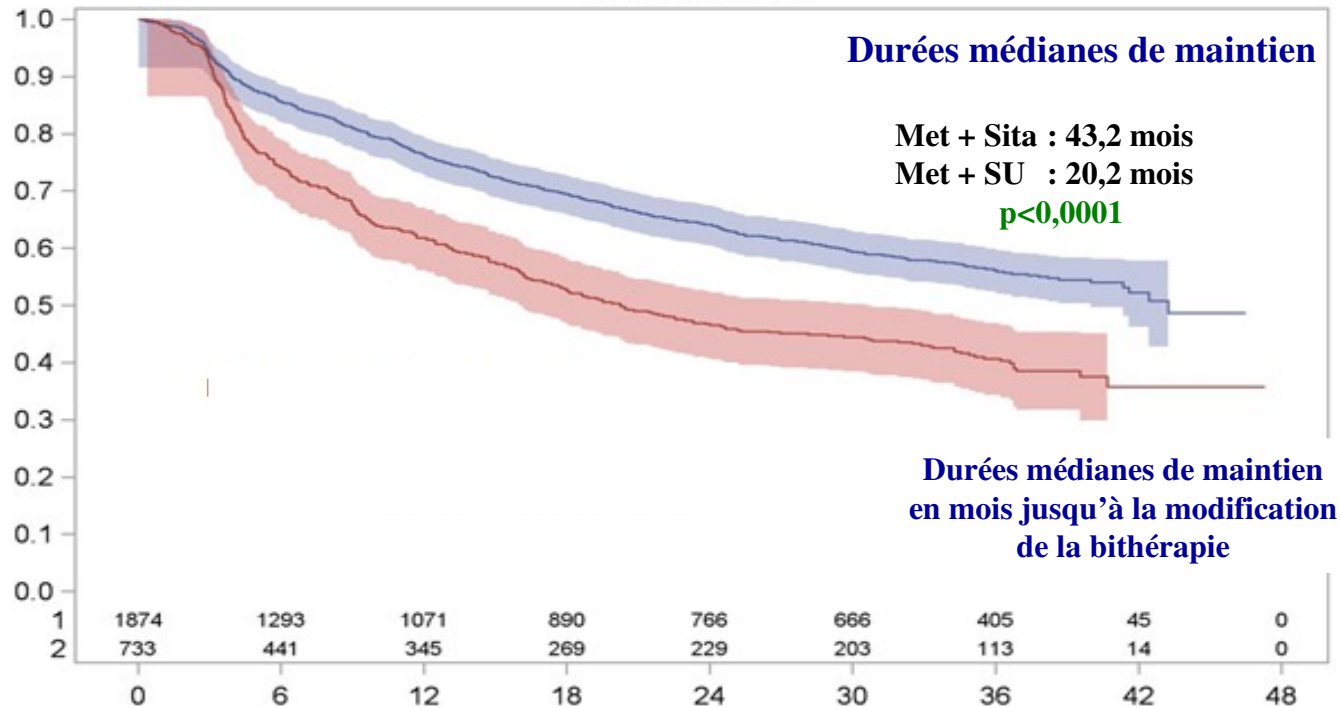
Objectif principal :

Démontrer la supériorité, en nombre de jours, de la durée de maintien du traitement
chez des patients DT2 sous bithérapie metformine + sitagliptine,
en comparaison avec une bithérapie metformine + sulfamide

ODYSSÉE

Critère principal: maintien de bithérapie inchangée

Probabilité de maintien de la bithérapie initiale



Bithérapie initiale

Met + Sita

Met + SU

Groupe Met-Sita
= 1874 (71,9%)

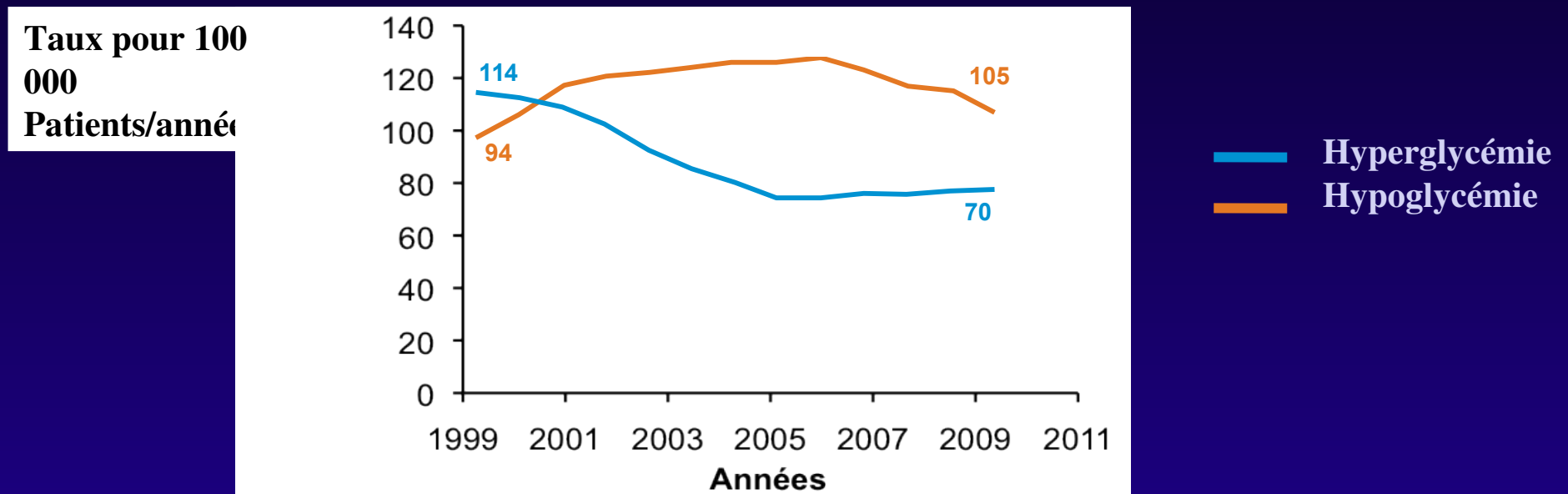
Groupe Met-SU
= 733 (28,1%)

Méthode de Kaplan Meyer :
différence statistiquement
significative en faveur du bras
Met + Sitagliptine

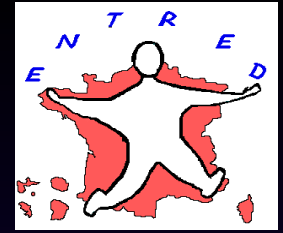
Hospitalisations pour hypo ou hyperglycémie chez les diabétiques

de plus de 65 ans entre 1999 et 2011 aux États-Unis Le taux d'hospitalisation

- pour hyperglycémie a diminué de 39,5 % et ne varie pas selon l'âge
- pour hypoglycémie a augmenté de 22,3 %
- Le taux d'hospitalisation est doublé chez les sujets âgés

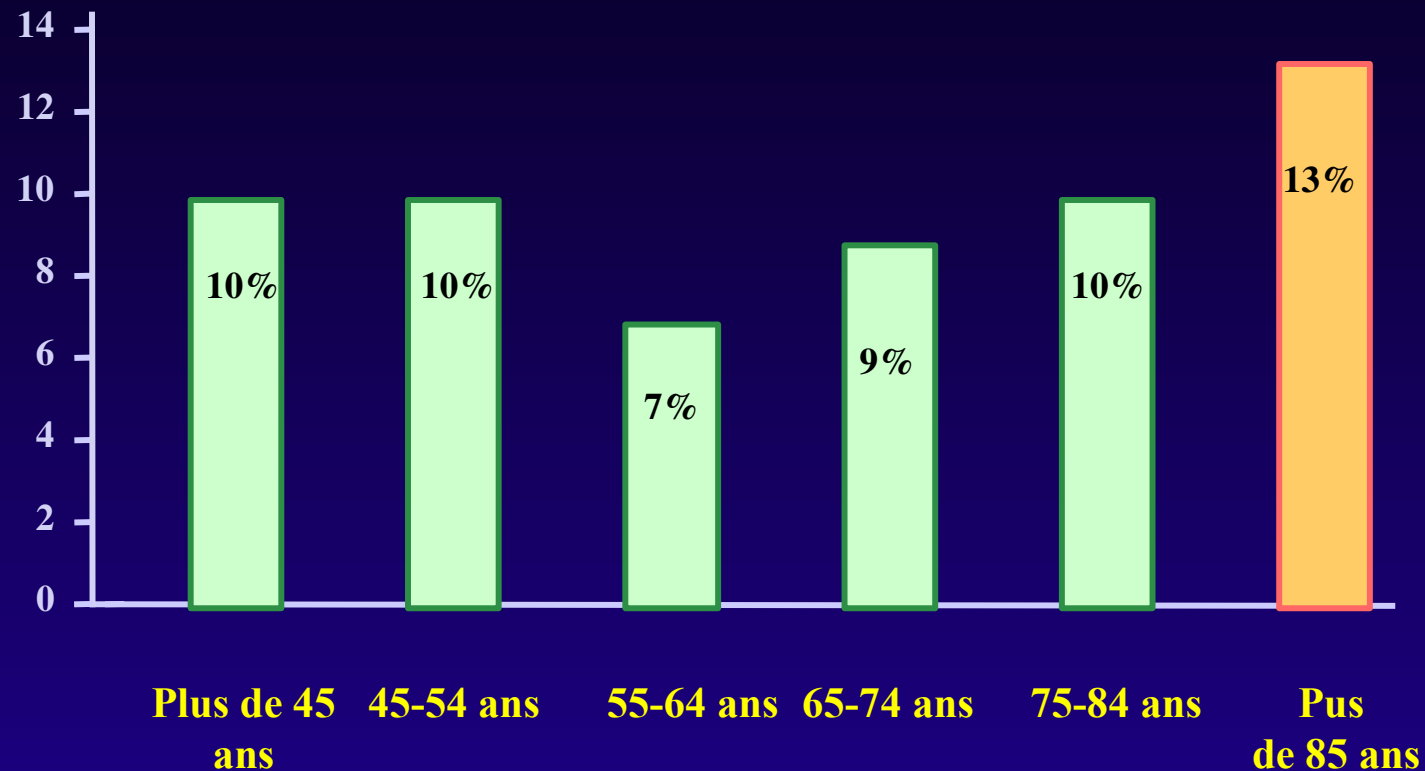


Les hypoglycémies dans Entred



% des patients déclarant une hypo sévère dans l'année

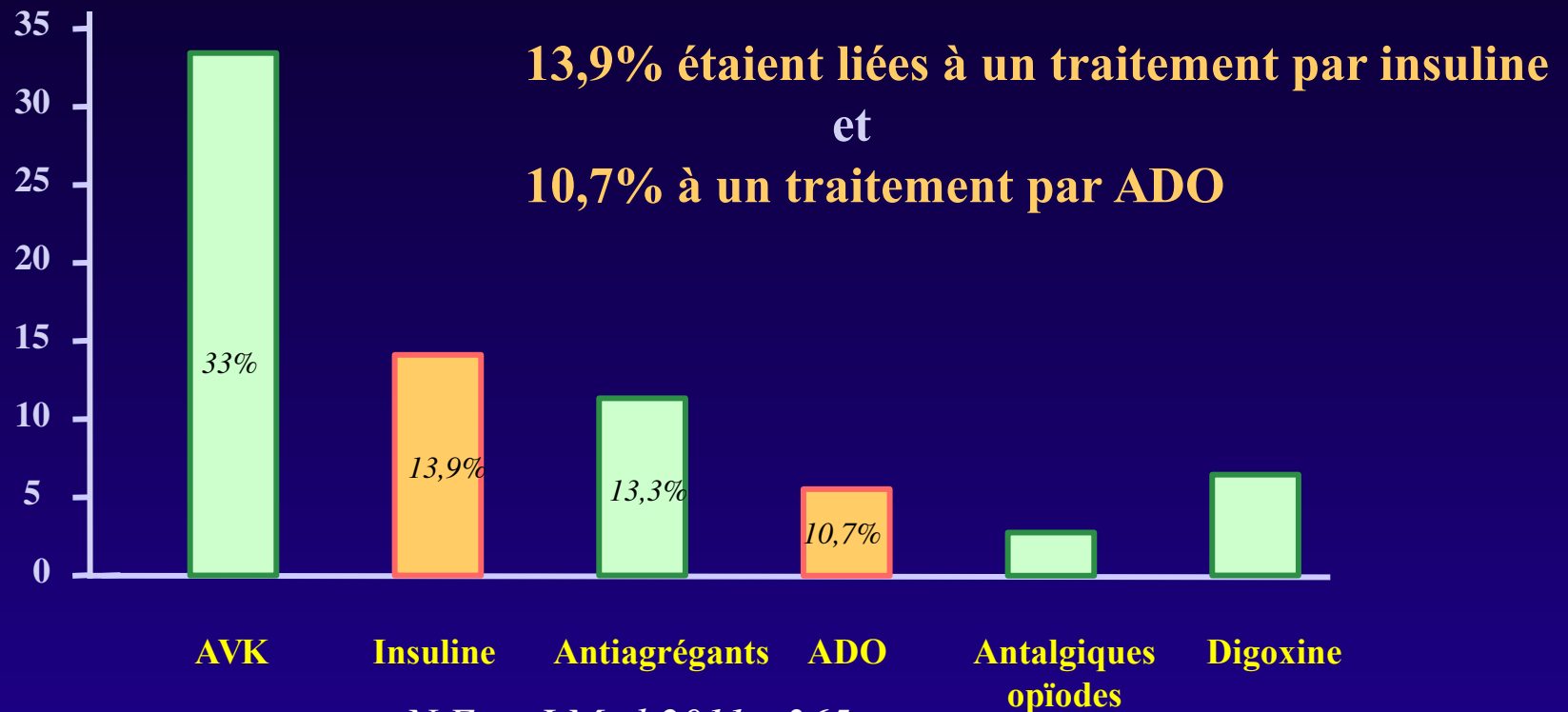
15% des diabétiques de type 2 avaient de plus de 80 ans
Les hypoglycémies sont plus fréquentes chez les très âgés



Hospitalisation lié aux accidents iatrogènes

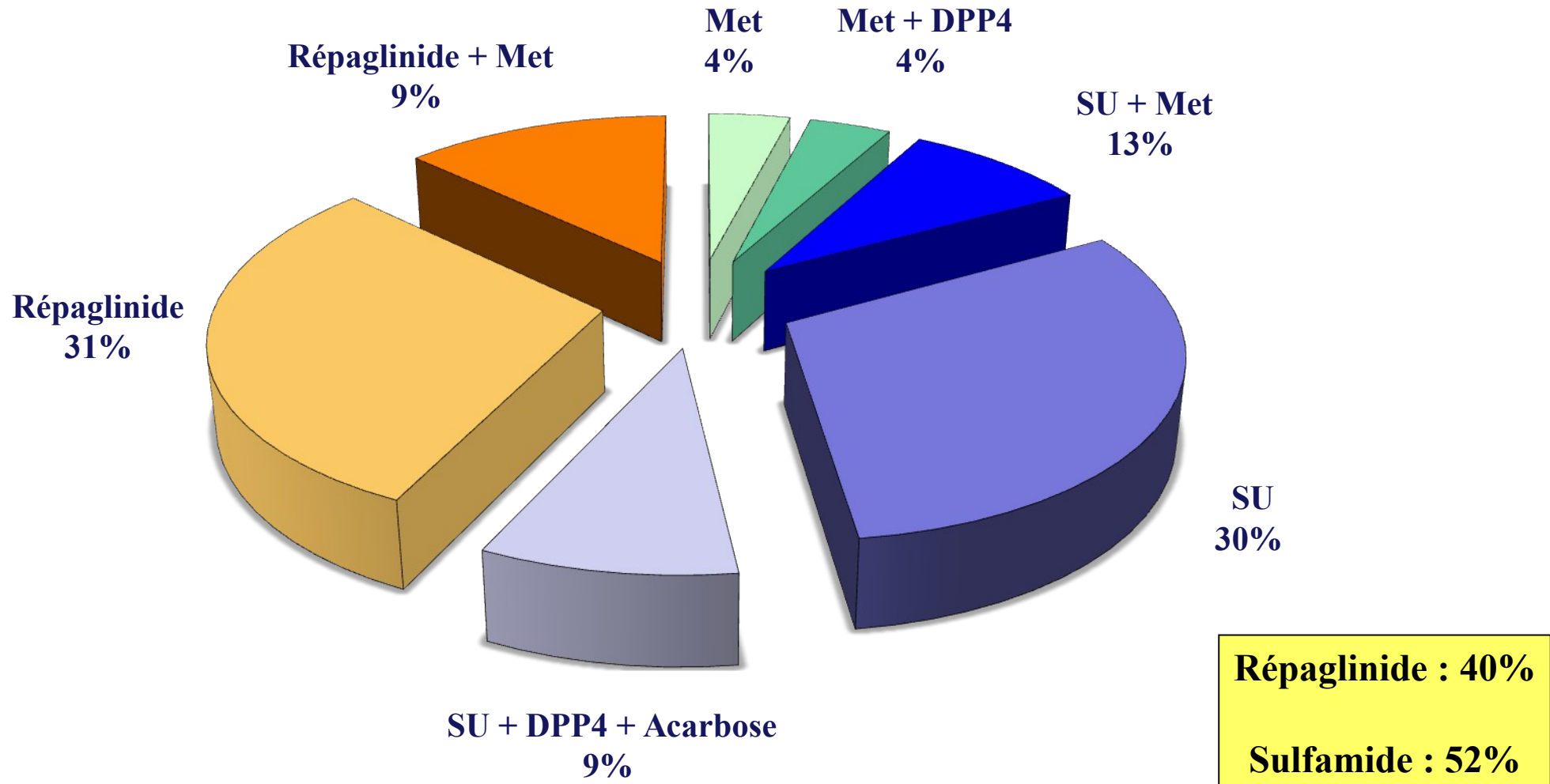
Une étude américaine estime à 99 600 hospitalisations pour effets secondaires des traitements entre 2007 et 2009 chez les plus de 65 ans

Responsabilité des différents médicaments dans l'hospitalisation %



N Eng J Med 2011 ; 365 :

Les antidiabétiques oraux responsables des hypoglycémies sévères

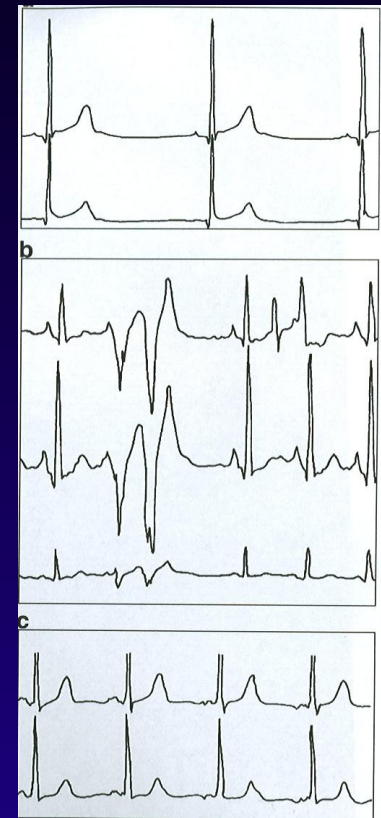


Conséquences des hypoglycémies

- **Chutes**
- **Modification du comportement**
- **Altération de la qualité de vie**
- **Troubles du rythme cardiaque, IDM, AVC**
- **Retentissement sur les fonctions cognitives**
- **Crainte dans l'intensification du traitement**
- **Décès multiplié par 3 à 5 ans en cas hypoglycémies sévères**

Gill G V Diabetologia 2009; 52 : 42

McCoy RG Diabetes Care 2012 ; 35 : 1897



Utiliser un IDPP4

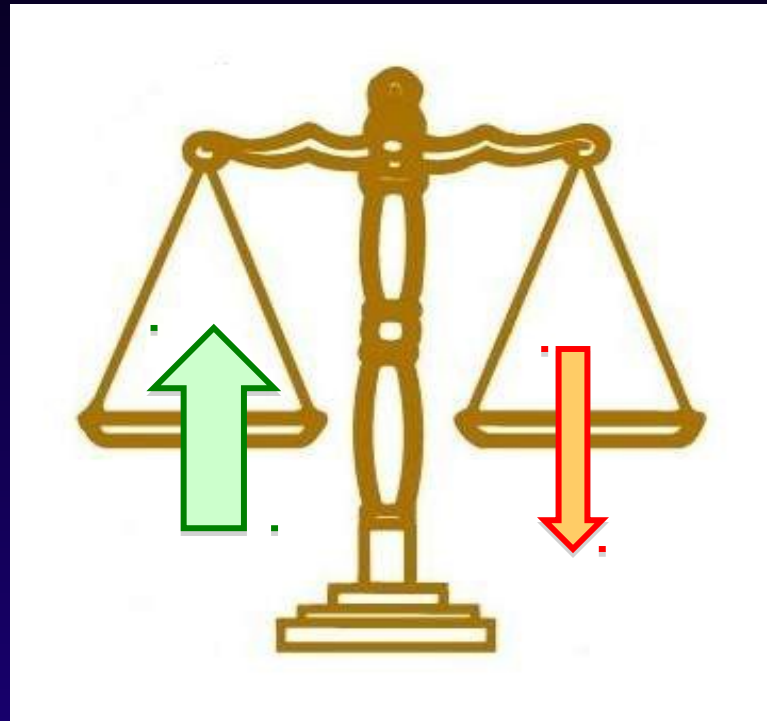
Avantages

Per os

**Pas de titration
Neutre sur le poids
Pas d'hypoglycémie**

**Utilisable en cas
d'insuffisance
Rénale avec titration**

Pas d'effets secondaires



Inconvénients

Coût

**Pas de perte de poids
Sécurité
Cardiovasculaire
en cours d'évaluation
études SAVOR
et EXAMINE
rassurantes**

**Insuffisance cardiaque
dans SAVOR ?**

**Ce type d'intensification du traitement est très bien adapté
chez les malades fragiles à risque hypoglycémique
ou si l'HbA1c est proche des objectifs**

Prise alimentaire

*Inhibiteurs
DPP-IV*

Analogues
Du GLP-1

GLP-1



DPP-IV



Pancréas

Stimule l'insuline
Inhibe le glucagon
Augmente la masse
Cellulaire bêta



Estomac

Ralentit
la vidange



Cerveau

Réduit la
prise alimentaire



Perte de poids

Inhibiteurs de la Dipeptidyl Peptidase IV (DPP-IV)

- Les taux de GLP1 sont proches de la physiologie
- Pas d'effet sur la vidange gastrique,
la prise alimentaire et la satiété
- Effet neutre sur le poids
- Par voie orale
- Pas d'effet secondaire

Les différents inhibiteurs de la DPP-IV

Sitagliptine : MSD

Vildagliptine : Novartis

Saxagliptine : BMS-AstraZeneca

Linagliptine : Boehringer Ingelheim

Alogliptine : Takeda

Denagliptine :



Sitagliptine

AMM européenne 03/2007

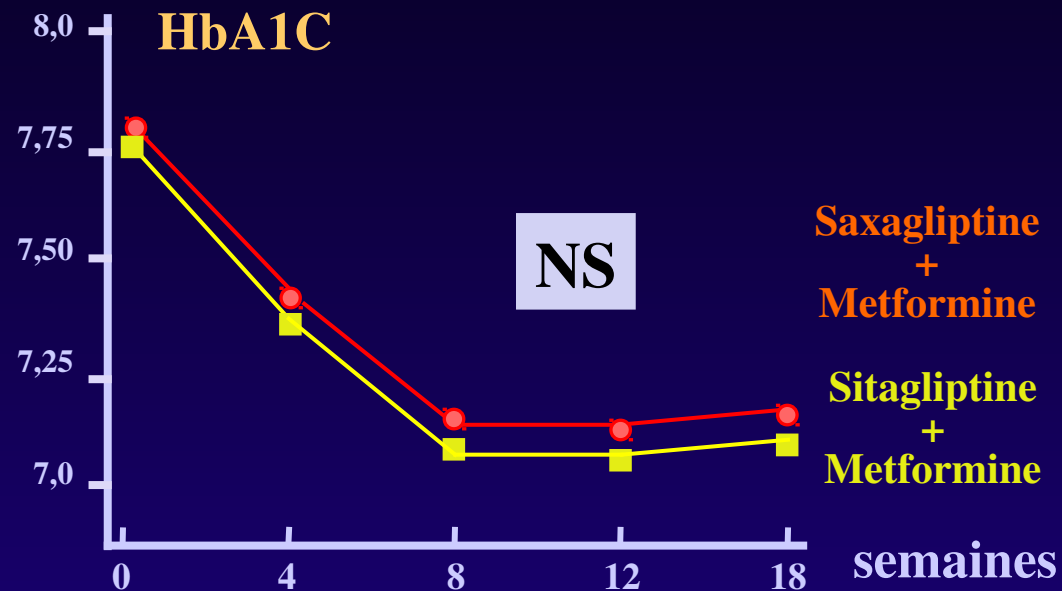
- **En association avec la metformine et/ou les glitazones**
- **Baisse de 0,6 à 1 % d'HbA1C**
- **Hypoglycémie rare, effet neutre sur le poids**
- **Précaution : Plus de 75 ans et Clairance < 50 ml/min**

Comparaison directe entre 2 gliptines

Une seule étude disponible

SITAgliptine (100 mg/j) vs SAXAgliptine (5 mg/j)

Patients DT2 en échec de metformine

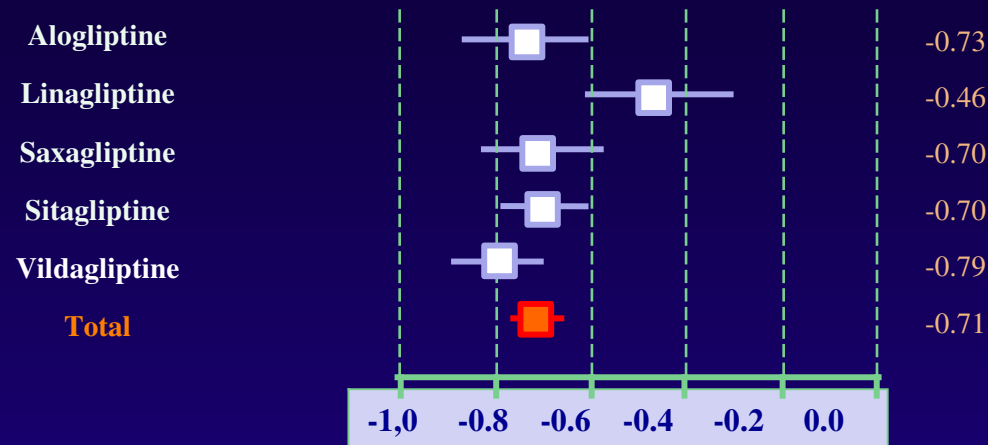


**Aucune différence d'efficacité reconnue
entre les différentes gliptines à l'heure actuelle**

Méta-analyse récente sur l'efficacité des IDPP4

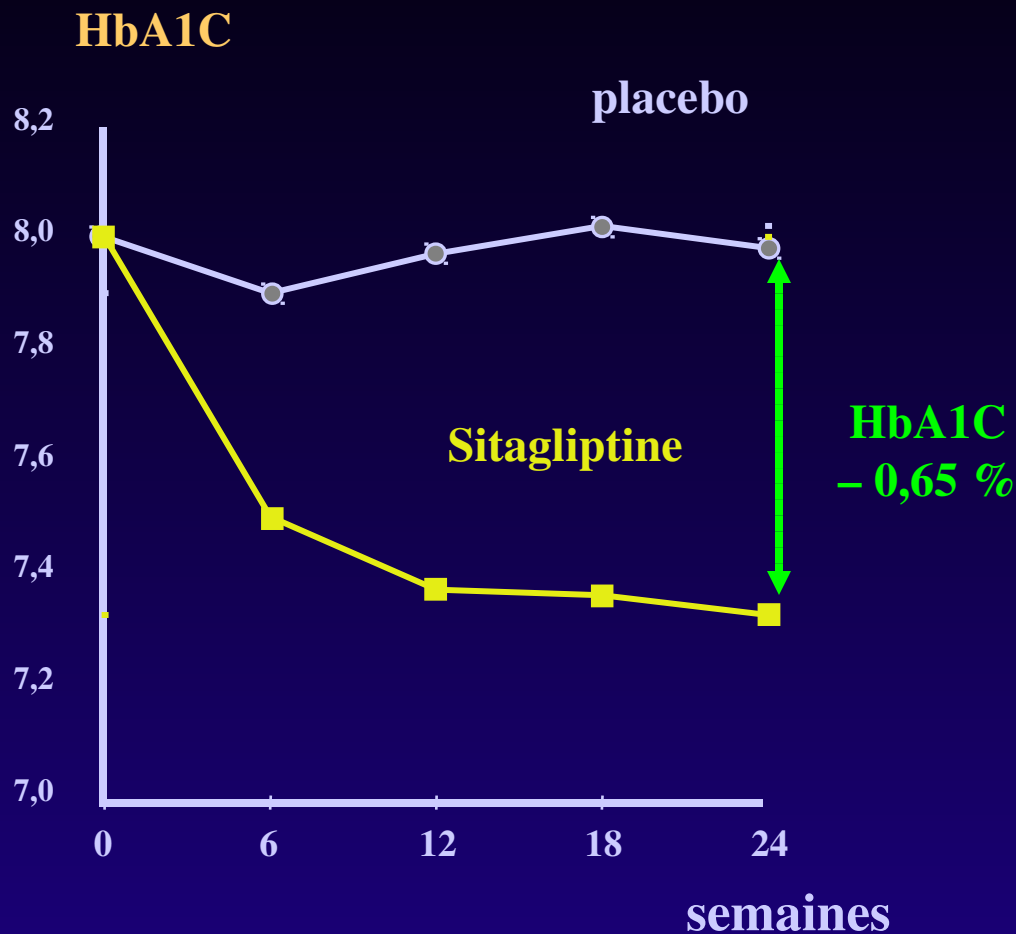
78 études contrôlées et randomisées incluant 20 503 patients

Réduction de l'HbA1c à la fin du traitement ajustée au niveau de l'HbA1c initiale

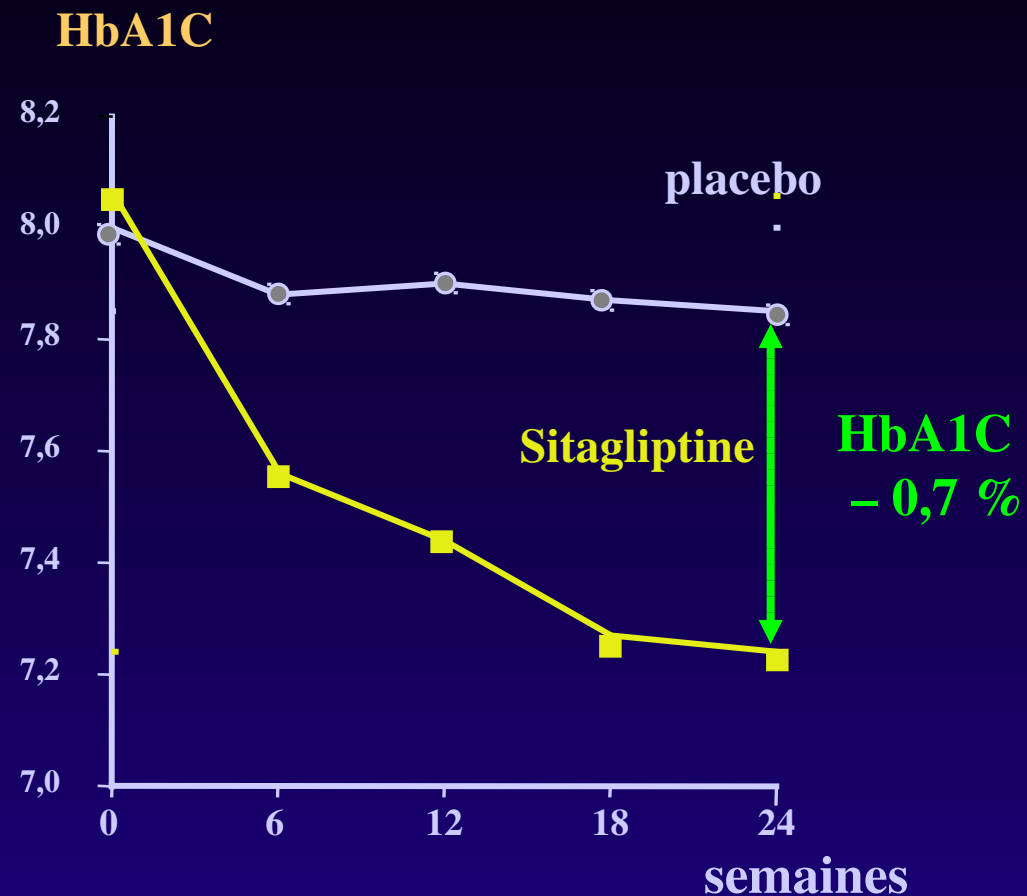


Adapted from Esposito K, et al. Endocrine 2014;46:43–51

La Sitagliptine en addition à la metformine ou la pioglitazone



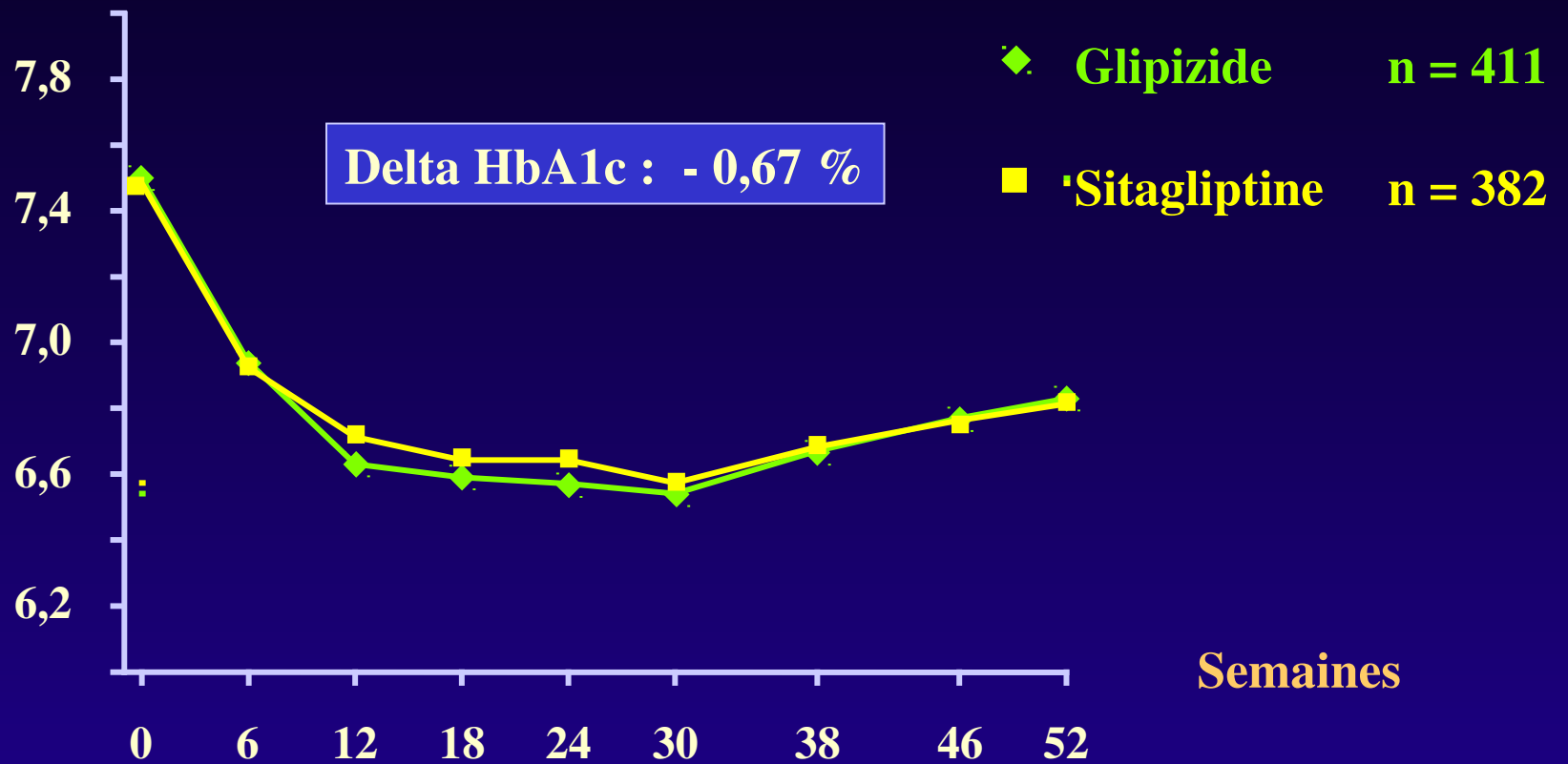
Addition à la metformine



Addition à la pioglitazone

Sitagliptine 100 mg en une prise quotidienne : une efficacité glycémique similaire au glipizide en addition à la metformine

HbA1C

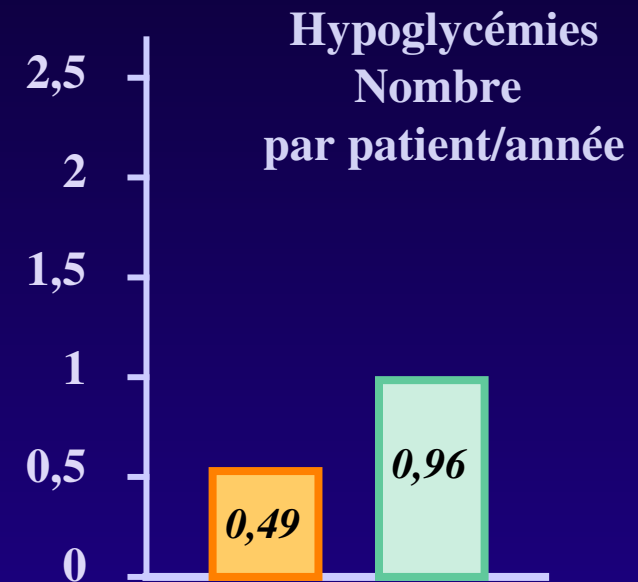
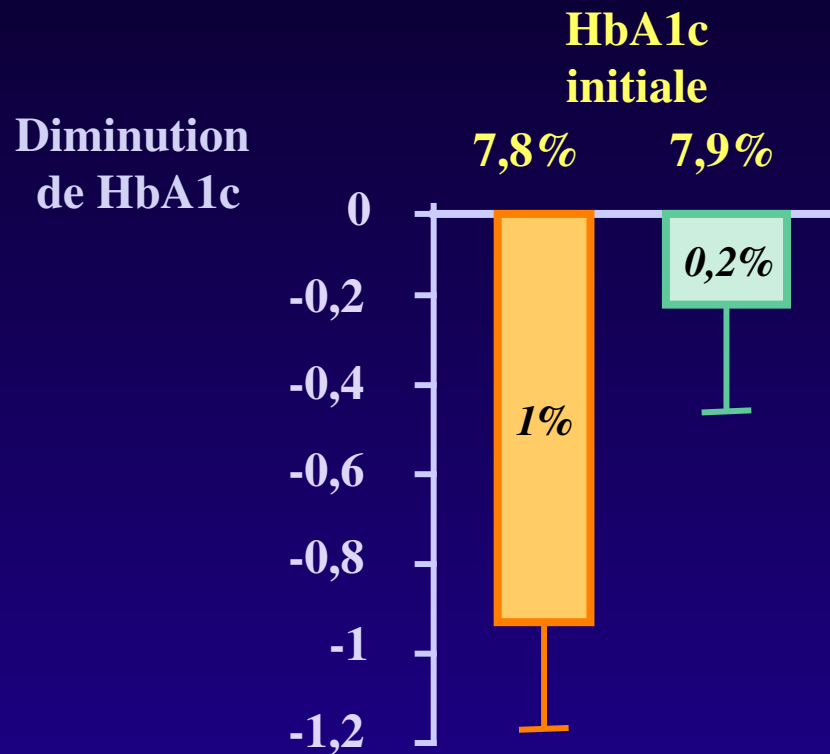


Vildagliptine chez le patient de plus de 75 ans avec insuffisance rénale modérée à sévère analyse d'une sous-population

*Poursuite du traitement antérieur
Insuline et/ou ADO*



Vildagliptine (50 mg/j) n=49
Placebo n=55



Schweizer A & Dejager S : *Diabetes Ther.*
2013. 4:257-267.

La sécurité des Incrétines

- Sécurité cardiovasculaire

- Hypoglycémies

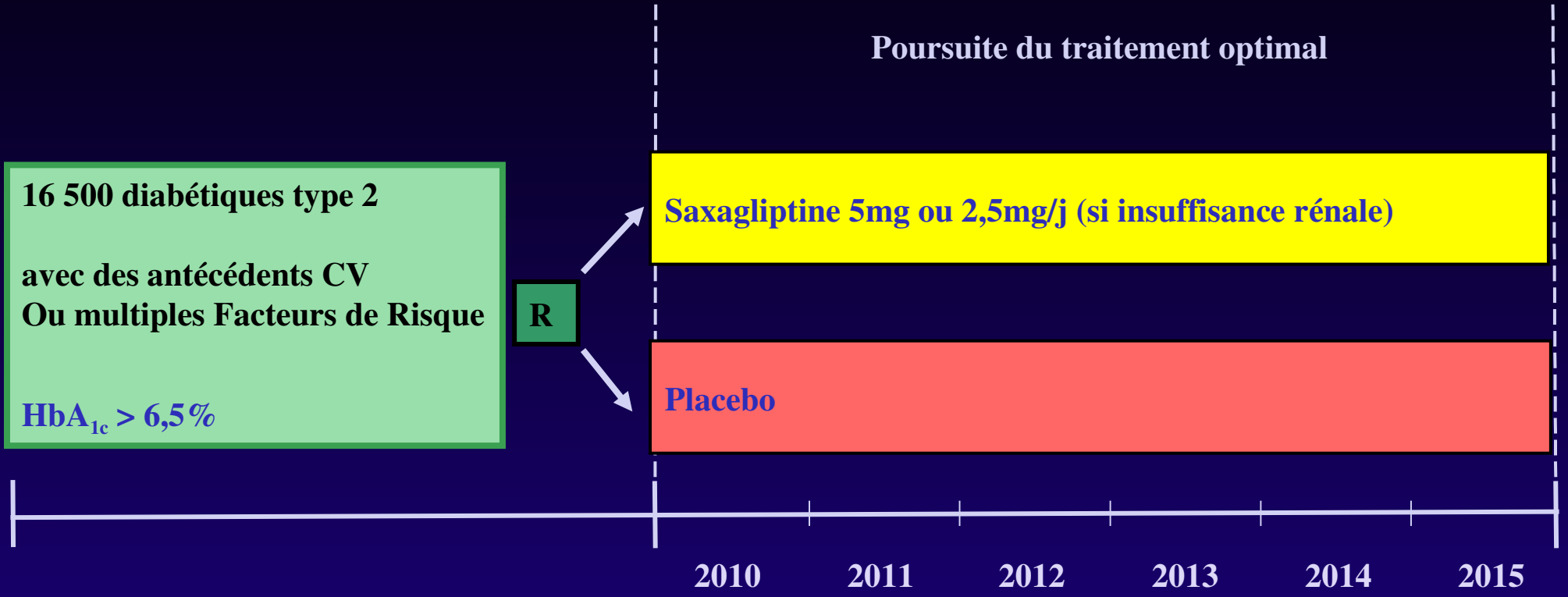
- Effets secondaires digestifs

- Pancréatites et cancer du pancréas

- Pathologies thyroïdiennes

Etude SAVOR

Etude de morbi-mortalité en cours avec la Saxagliptine



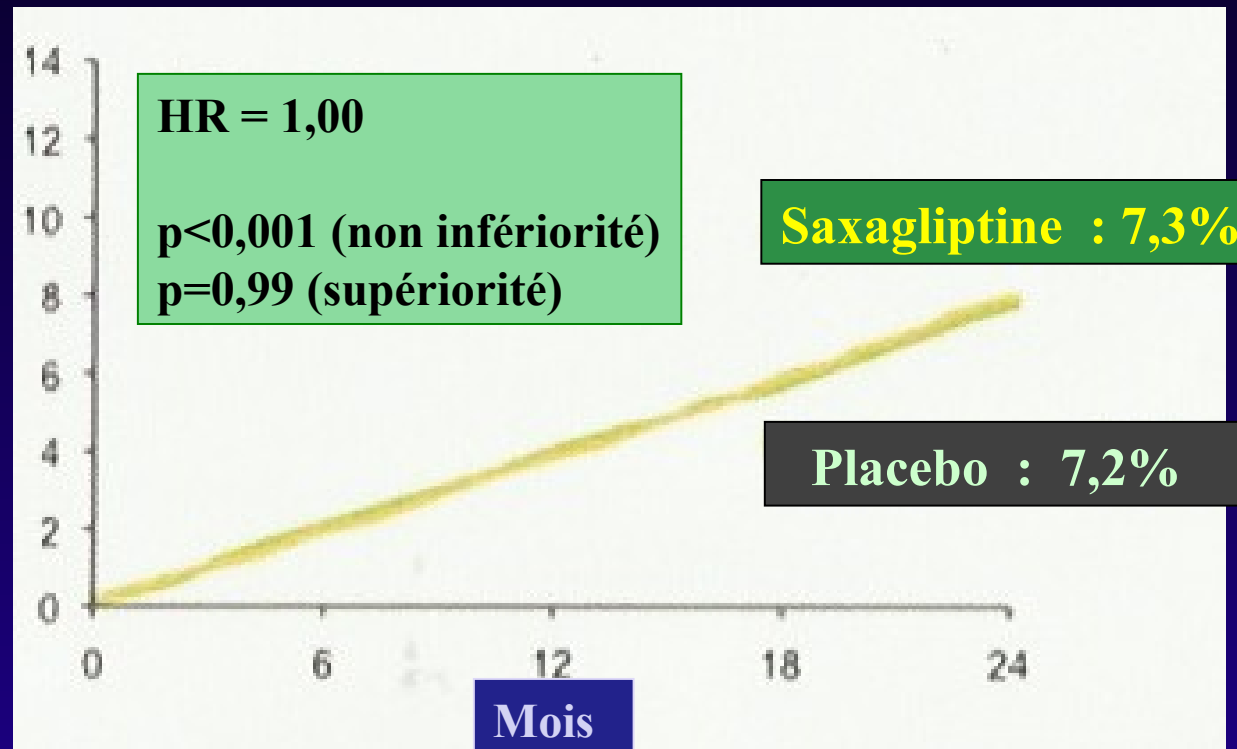
Critère composite CV :
Survenue du 1er événement
décès d'origine CV, IM non fatal, AVC non fatal

durée
4 ans

Résultats de l'étude SAVOR

Critère primaire : incidence de

Décès cardiovasculaires
Infarctus, AVC Ischémique
%

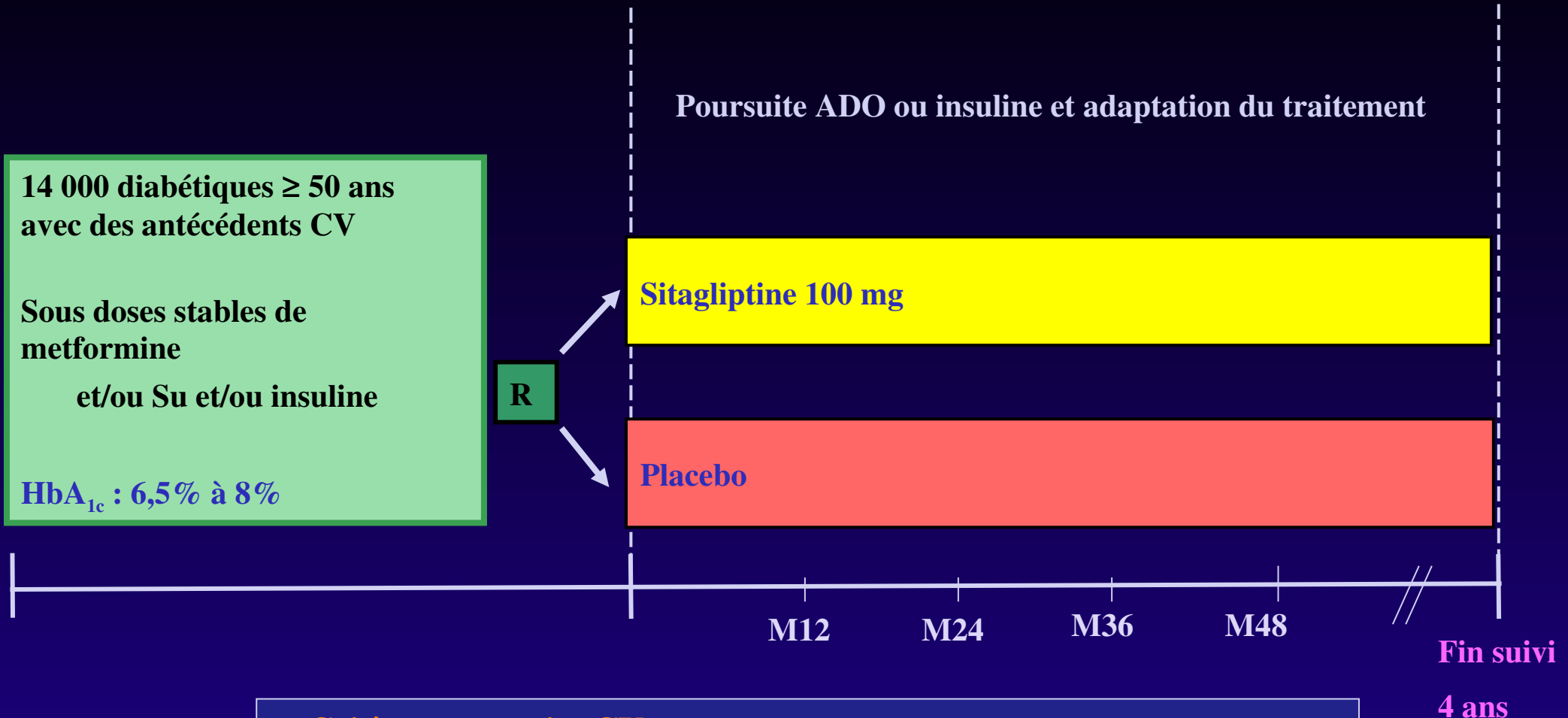


Résultats de l'étude SAVOR

	Placebo N=8212	Saxagliptine N=8280	p
Décès cardiovasculaires	2,9%	3,2%	ns
Infarctus	3,4%	3,2%	ns
AVC Ischémique	1,7%	1,9%	ns
Hospitalisation pour revascularisation coronaire	5,6%	5,2%	ns
Hospitalisation pour Insuffisance cardiaque	2,8%	3,5%	p=0,007
Mortalité totale	4,2%	4,9%	ns

Etude TECOS

Etude de morbi-mortalité en cours avec la Sitagliptine



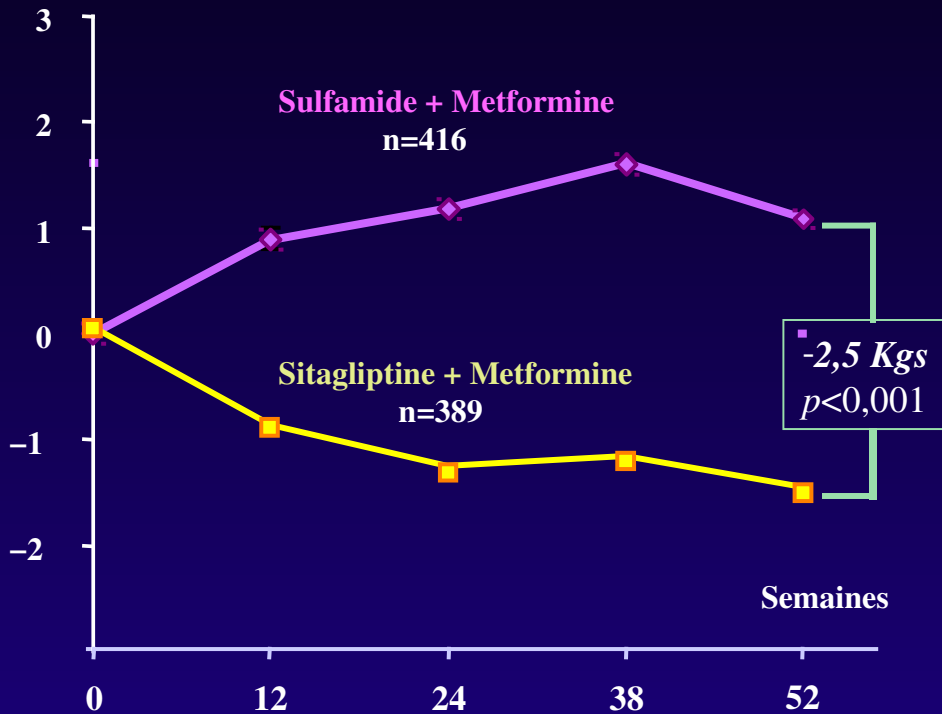
Critère composite CV :
délai de survenue du 1er événement
décès d'origine CV, IM non fatal, AVC non fatal, angor instable

La sécurité des Incrétines

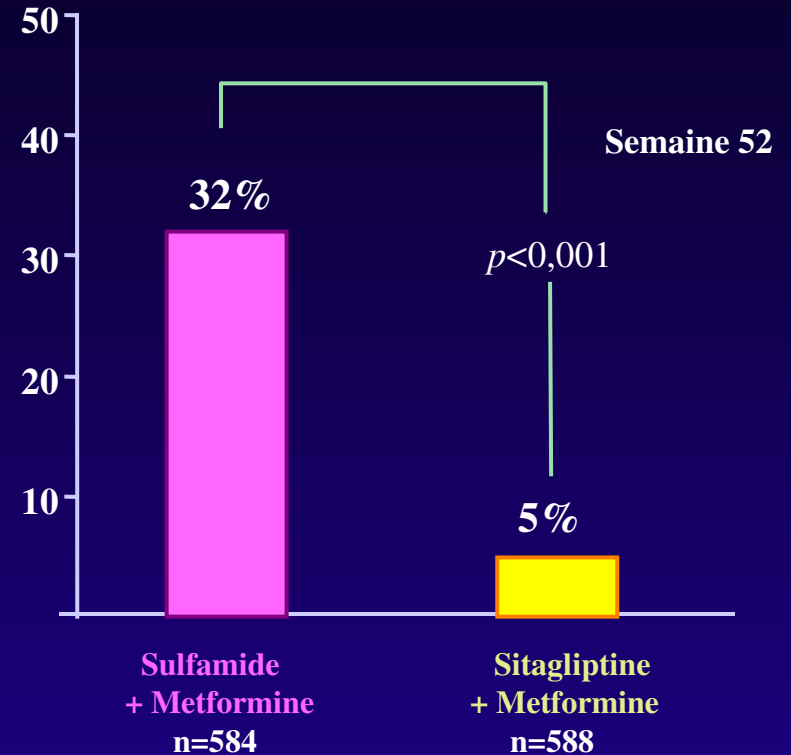
- Sécurité cardiovasculaire
- Hypoglycémies et prise de poids
- Effets secondaires digestifs
- Pancréatites et cancer du pancréas
- Pathologies thyroïdiennes

Comparaison de l'association Sulfamide ou Sitagliptine à la metformine

Evolution du Poids Kgs



% de malades avec plus de une hypoglycémie



La sécurité des Incrétines

- Sécurité cardiovasculaire
- Hypoglycémies
- Effets secondaires digestifs
- Pancréatites et cancer du pancréas
- Pathologies thyroïdiennes

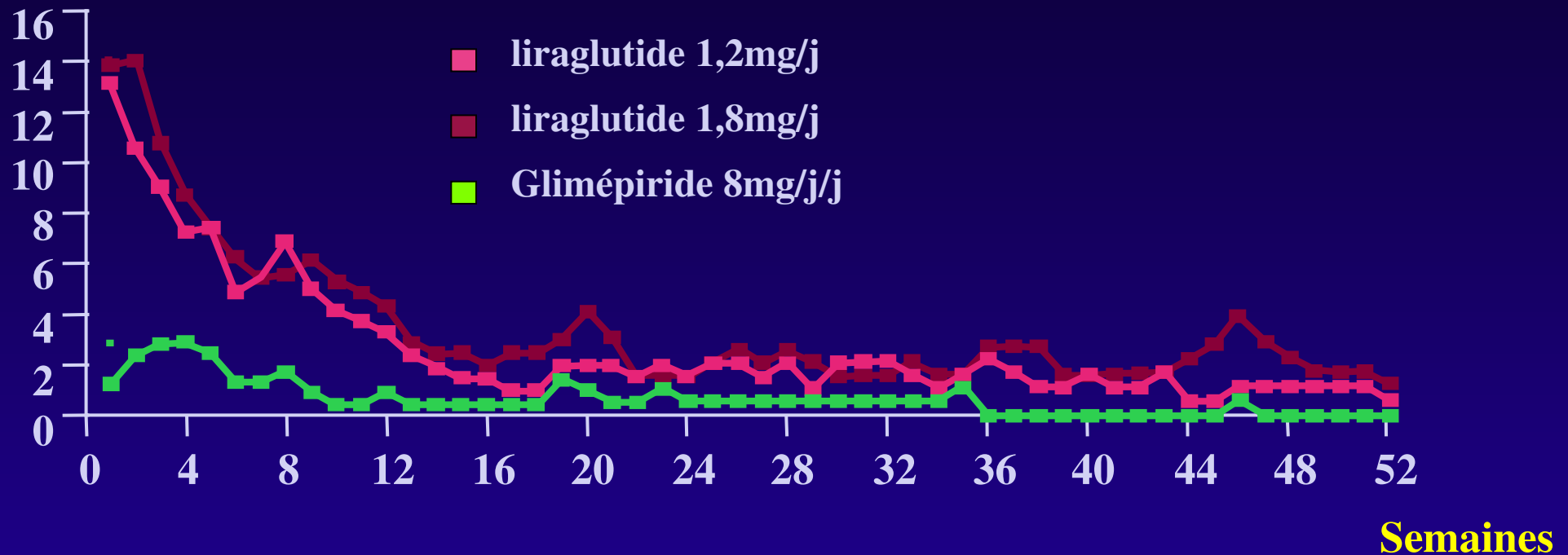
Effets secondaires digestifs

Ne s'observent qu'avec les analogues du GLP1

Intéressent 29% des malades de LEAD 3 traités par Liraglutide

Mais effet indésirable passager

**% de patients
présentant des nausées**



La sécurité des Incrétines

- Sécurité cardiovasculaire
- Hypoglycémies
- Effets secondaires digestifs
- Pancréatites et cancer du pancréas
- Pathologies thyroïdiennes

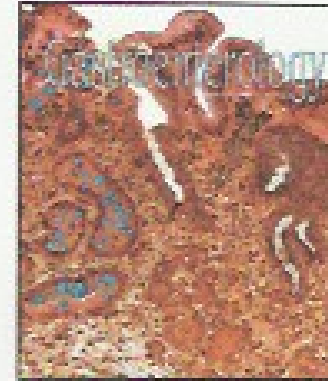
Des craintes alimentées par l'article de Butler

Paru dans **Gastroenterology** en 2011

Accepted Manuscript

Increased Incidence of Pancreatitis and Cancer Among Patients Given Glucagon Like Peptide-1 Based Therapy

Michael Elashoff, Aleksey V. Matveyenko, Belinda Gier, Robert Elashoff, Peter C. Butler



- A partir de la base de données de la FDA
- Comparaison des effets secondaires observés chez les patients traités par Exénatide ou Sitagliptine par rapport aux autres médicaments
- Cette étude retrouve chez les malades traités par ces incrétines une augmentation par un facteur 6 des cas de pancréatite
une majoration des cas de cancer du pancréas : $p < 0,008$

Diabète et pancréatites

- **Le diabète de type 2 multiplie par 3 le risque de pancréatite aiguë**
Obésité, lithiases, hypertriglycéridémie....
- **Au cours des études de suivi du Liraglutide :**
Très rares cas de pancréatite : < 0,2%
Une relation avec le médicament ne peut être affirmé
- **Dans l'étude Evidence dans la vraie vie :**
3152 patients traités par liraglutide et suivis 1 an :
Événements pancréatiques : 8 cas
 - 1 cas avec antécédent de pancréatite à l'inclusion**
 - pancréatite aiguë (3 cas)**
 - pancréatite chronique (2 cas)**
 - augmentation lipasémie (2 cas)**
 - cancer du pancréas (1 cas)**



Pancreatic Safety of Incretin-Based Drugs — FDA and EMA Assessment

Amy G. Egan, M.D., M.P.H., Eberhard Blind, M.D., Ph.D., Kristina Dunder, M.D., Pieter A. de Graeff, M.D., B. Timothy Hummer, Ph.D., Todd Bourcier, Ph.D., and Curtis Rosebraugh, M.D., M.P.H.

- Au vu des résultats de ces analyses indépendantes, les deux agences concluent **que les affirmations portant sur un lien de causalité** entre les traitements incrétine et l'incidence des pancréatites et/ou de cancer du pancréas, **sont incompatibles** avec les données actuellement disponibles.
- Il est également important de souligner que ces deux agences ne sont pas parvenues à l'heure actuelle à des conclusions définitives, bien que l'ensemble des données disponibles soient rassurantes, elles **continuent de surveiller ce risque** jusqu'à ce qu'elles aient des données supplémentaires

La sécurité des Incrétines

- Sécurité cardiovasculaire
- Hypoglycémies
- Effets secondaires digestifs
- Pancréatites et cancer du pancréas
- Pathologies thyroïdiennes

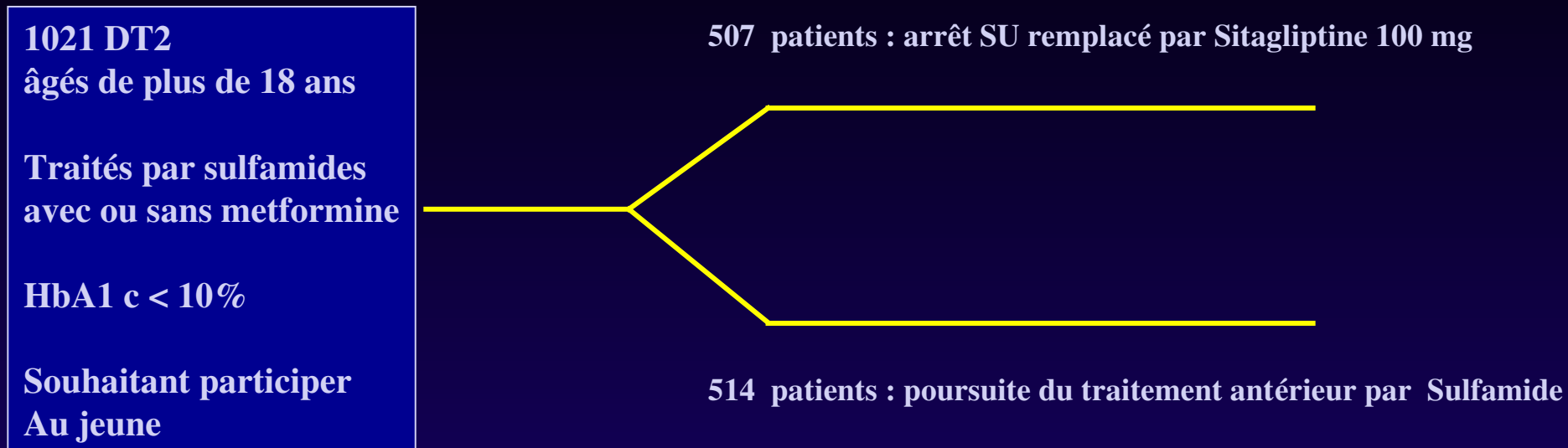
Pathologie thyroïdienne

- **Le Taux global des événements tous confondus :**
 - 33,5 événements pour 1000 patients années sous Liraglutide**
 - 30 événements pour 1000 patients années sous Placebo**
- **Augmentation de la calcitonine chez 1% des patients**
 - Aucun argument pour craindre l'apparition d'un CMT**
 - Pas de récepteurs thyroïdien au GLP1 chez l'homme**
 - Pas de nécessité de surveiller la calcitonine**
- **Dans l'étude Evidence dans la vraie vie :**
 - 3152 patients traités par liraglutide et suivis 1 an**
 - Événements thyroïdiens 3 cas de tumeurs thyroïdiennes**

Au cours de Ramadan

	Risque d'hyperglycémie sévère	Risque d'hypoglycémie sevère
DT1	Multiplié par 3	Multiplié par 4,7
DT2	Multiplié par 5 Abus alimentaires	Multiplié par 7,5 Pas de modification des traitements

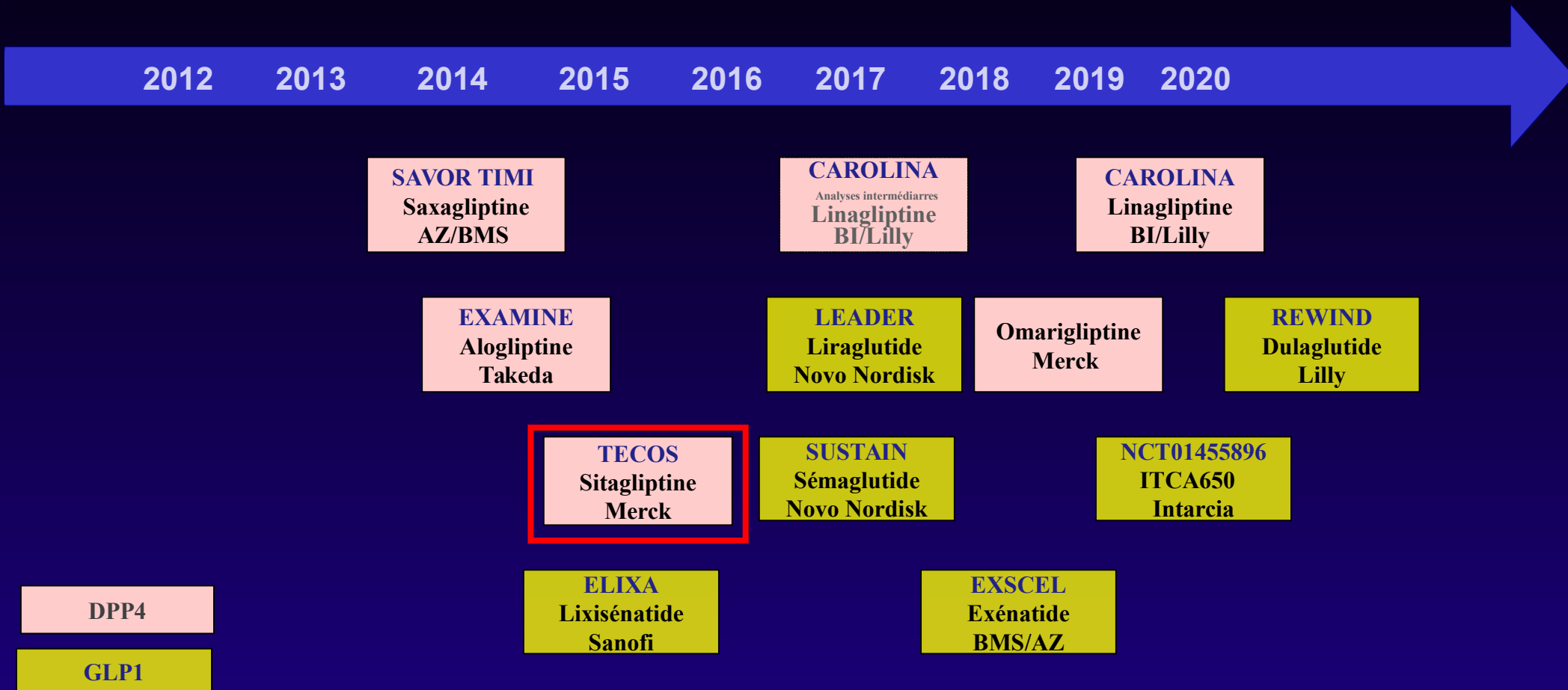
Incidence des hypoglycémies au cours du Ramadan chez des DT2 traités par Sitagliptine ou Sulfamlide



Proportion des patients ayant présenté au moins une hypoglycémie symptomatique au cours Ramadan	Groupe Sulfamide	Groupe Sitagliptine
	13,2 %	6,7 %

Diminution du risque d'hypoglycémie symptomatique de 49% : p<0,001

Etudes de Safety des incrétines bientôt disponibles



Quelles sont les options thérapeutiques pour améliorer l'équilibre glycémique en échec de monothérapie par Metformine ?

Le degré du déséquilibre glycémique

L'existence de signes d'insulinopénie

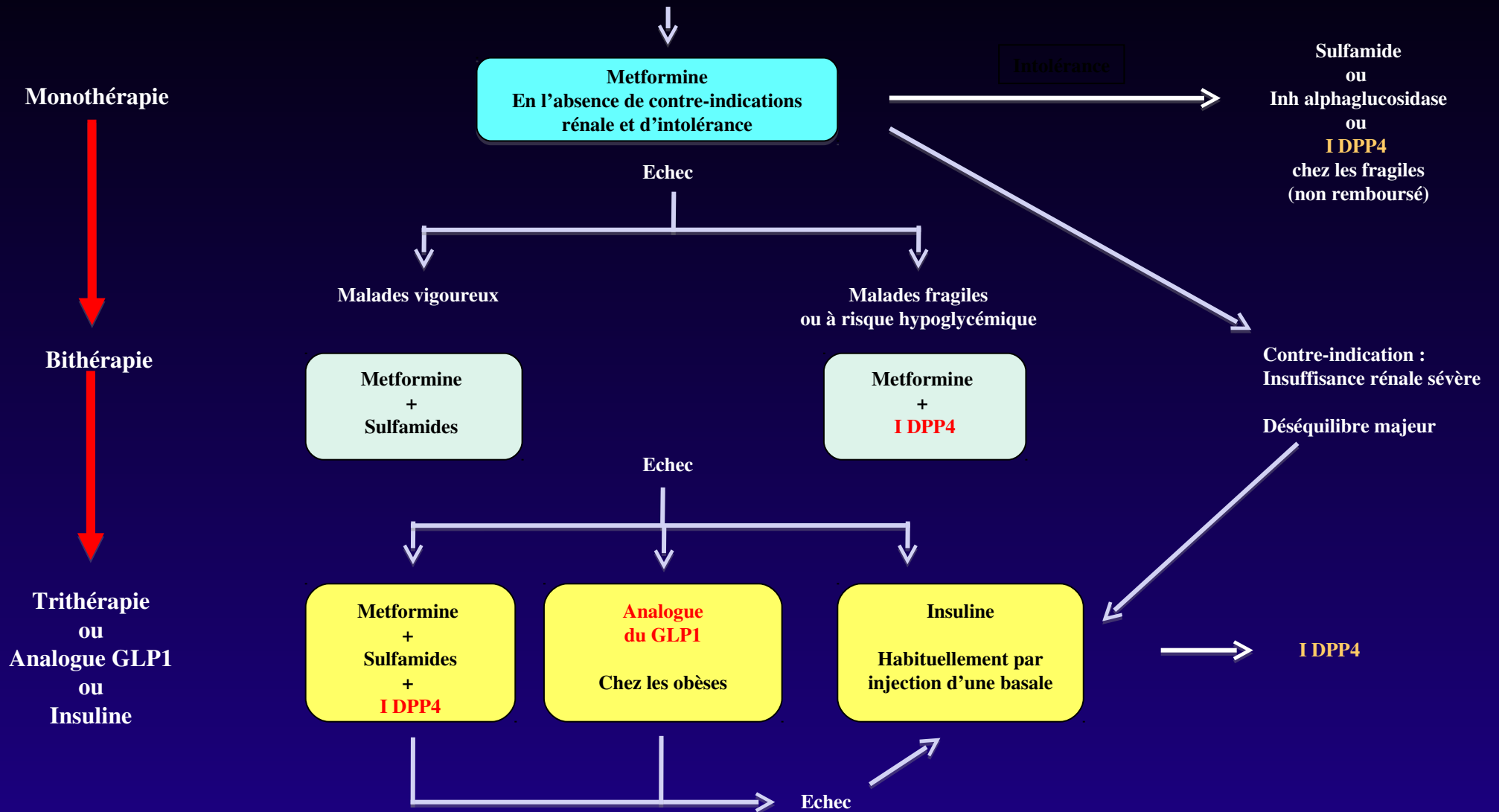
Le risque hypoglycémique

L'importance de l'obésité

ET

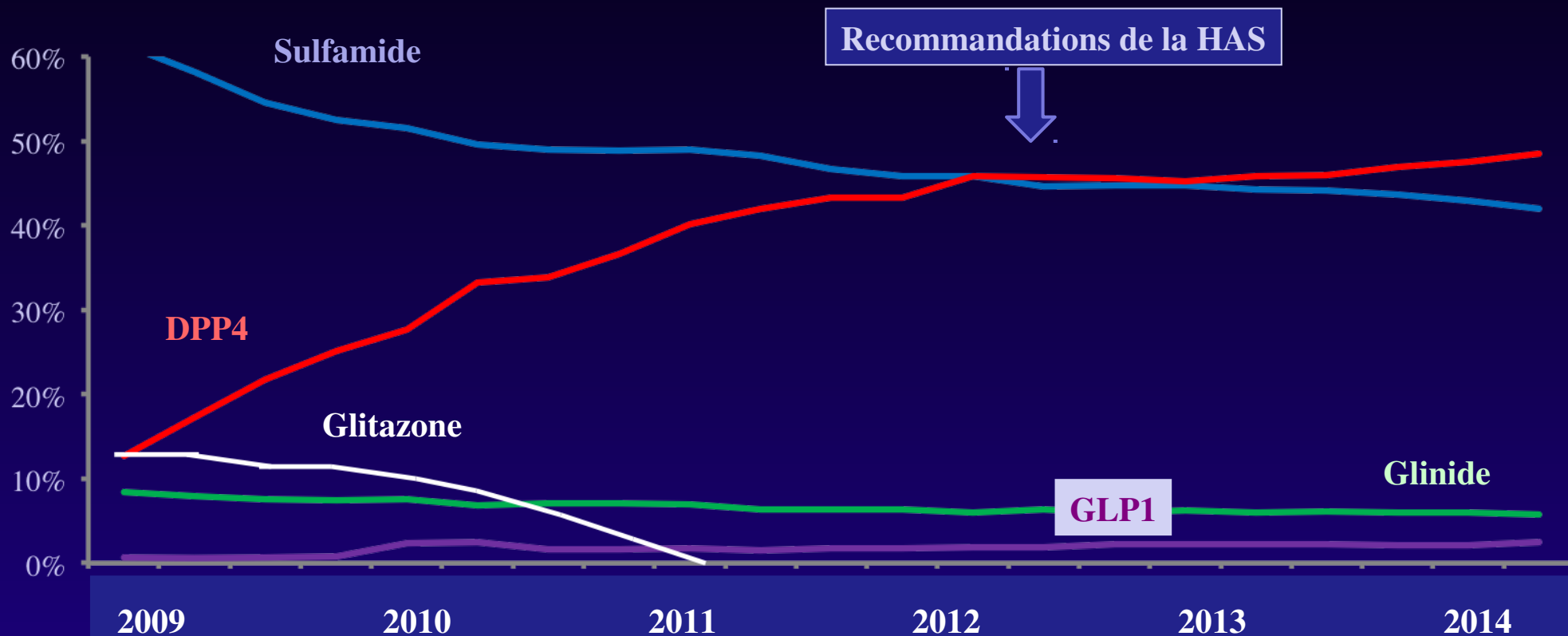
Le choix du malade.....

Alimentation équilibrée : attention à la dénutrition chez les sujets âgés
Activité physique : raisonnable et adaptée



Les médecins ne se sont pas trompés

Part de marché en France en association avec la Metformine



Take Home Message

- **Les incrétinomimétiques sont des médicaments hypoglycémiants innovants et efficaces**
- **Les analogues du GLP-1 peuvent induire des troubles digestifs en début de traitement**
- **Les hypoglycémies sont rares en l'absence d'association à des sulfamides ou à de l'insuline**
- **Il n'existe pas de preuves quant aux effets secondaires thyroïdiens ou pancréatiques**
- **Les études récentes démontrent la sécurité cardiovasculaire des DPP-IV
en dehors d'une augmentation des hospitalisations pour insuffisance
cardiaques dans l'étude SAVOR avec la Saxagliptine**
- **Les études en cours permettront de préciser la sécurité de ces médicaments**

Le temps passe et il faut conclure...



Merci de votre attention