

Les sulfamidés hypoglycémiants en 2018 : généralités et spécificités

Martin Buyschaert

Sulfonylureas in 2018: generality and specificity

In patients with type 2 diabetes, sulfonylureas are a therapeutic option as dual antihyperglycemic therapy following metformin failure or as a tritherapy approach.

This paper sought to provide a state-of-the-art review on sulfonylureas in the year 2018, with their indications, benefits, and side effects, which differ depending on the agent used.

KEY WORDS

Sulfonylureas, glycemic control, mechanisms of action, side effects, cardiovascular, cancer

Les sulfamidés hypoglycémiants sont une option thérapeutique en bithérapie après échec de la metformine ou en trithérapie dans le diabète de type 2.

Le but de cet article est de proposer un état des lieux 2018 de cette classe de médicaments, avec leurs indications, avantages et effets secondaires éventuels, qui sont variables en fonction du sulfamidé utilisé.

Que nous apporte cet article ?

Les sulfamidés hypoglycémiants sont une classe bien connue de médicaments du diabète de type 2.

Cet article veut les revisiter à la lumière des données cliniques nouvelles et précise leur spécificité, et en particulier la place du gliclazide dans l'approche thérapeutique moderne du diabétique de type 2.

What does this article bring up for us?

Sulfonylureas are a well-known conventional treatment in type 2 diabetes.

This paper sought to highlight new clinical and scientific data in this field to better define the agents' current place in the management of type 2 diabetes. The specificity of gliclazide is discussed as well.

INTRODUCTION

Depuis la découverte par A. Loubatières en 1946 de l'effet hypoglycémiant d'un sulfonamide (le para-amino-benzène-sulfamido-isopropylthiodiazol [2254RP]), un traitement reconnu de la fièvre typhoïde, les sulfamidés hypoglycémiants (car le 2254RP était « un véritable » sulfamidé hypoglycémiant stimulant la sécrétion d'insuline) ont toujours occupé une place importante dans le traitement du diabète de type 2 (1). Cela étant, les sulfamidés hypoglycémiants (SH) de « première » génération (par exemple les carbutamide, tolbutamide ou chlorpropamide) ont définitivement cédé leur place aux SH plus performants de « seconde » génération indiqués dans le tableau 1 (1).

Aujourd'hui, les recommandations de l'Association Américaine du Diabète (ADA) incluent les SH dans l'algorithme thérapeutique du diabète de type 2, après échec des mesures hygiéno-diététiques conventionnelles combinées à l'administration de metformine (2).

Le but de cet article est dès lors de revisiter les SH en 2018 en général, avec leurs bénéfices et effets indésirables ainsi que leur impact (éventuel) sur les pathologies cardiovasculaires (CV) et le risque de cancer chez les sujets diabétiques de type 2. Nous discuterons également de certaines spécificités en termes de modes d'action et d'effets des différents SH actuellement disponibles, avec les implications pratiques et cliniques qu'elles sous-tendent.

Tableau 1 : Les sulfamidés hypoglycémiant de seconde génération*

| AGENT | MG/ COMPRIMÉ | DOSE (MG/JOUR) | DEMI- VIE (H) | DURÉE D'ACTION (H) | MÉTABOLITES | EXCRÉTION URINAIRE (%) |
|--|-----------------|-------------------|------------------|--------------------------|-------------|------------------------------|
| Glibenclamide (Daonil®/Euglucon®) | 5 | 1.25-15 | 4-11 | 20-24 | inactifs | 40 |
| Glipizide (Glibenese®/Minidiab®) | 5 | 2.5-20 | 2-4 | 6-16 | inactifs | 65-85% |
| Gliquidone (Glurenorm®) | 30 | 15-90 | 1.30 | +/- 7 | inactifs | 5 |
| Glimepiride (Amarylle®) | 2/3/4 | 1.0-6.0 | 5-8 | ±24 | actifs | 60 |
| Gliclazide (Diamicon®) | 80 | 40-320 | 10-12 | 12-20 | inactifs | 65 |
| gliclazide** à libération modifiée (MR) (Uni Diamicon®) | 30/60 | 30-120 | 12-20 | ±24 | inactifs | 65 |

*disponible en Belgique en 2018 ; adapté d'après les RCP (Résumé des caractéristiques du produit)

** une dose par jour

STRUCTURE ET MÉCANISME(S) D'ACTION

Les SH se caractérisent par la formule générale « R1-SO₂-NH-CO-NH-R2 » où les radicaux R1 et R2 diffèrent d'après les agents utilisés. Ils se distinguent, entre autres, par leur demi-vie plasmatique (Tableau 1). La structure de certains SH a d'ailleurs été modifiée pour permettre une durée d'action prolongée jusqu'à 24h (comme pour le gliclazide à libération modifiée [Uni Diamicon®]). Les SH sont transportés dans le plasma par les protéines. Leur déplacement par d'autres médicaments (sulfamidés non hypoglycémiant, anticoagulants coumariniques, fibrates) amplifie leur action hypoglycémiant. Métabolisés par le foie via le cytochrome P4502C9 (CYP 2C9) en métabolites inactifs ou actifs, ils sont éliminés par voie biliaire ou rénale. Un polymorphisme génétique peut contribuer à une variabilité individuelle de la réponse clinique. Par ailleurs, un traitement simultané par inducteurs ou inhibiteurs du CYP2C9 amène une modification des effets pharmacocinétiques des SH avec, pour les inhibiteurs, une augmentation du risque d'hypoglycémie (3).

Les SH se fixent sur les récepteurs SUR1 des cellules B des îlots de Langerhans et stimulent ainsi la sécrétion d'insuline par l'intermédiaire d'une fermeture des canaux potassiques (ATP sensibles) KIR 6.2. Il en résulte une accumulation intracellulaire de potassium et une dépolarisation membranaire qui activent les canaux calciques voltage-dépendants. L'influx subséquent de calcium dans les cellules B amène l'exocytose des granules d'insuline, de manière « non gluco-dépendante » (4,5). Cela étant, plus spécifiquement pour le gliclazide, la liaison aux

récepteurs SUR1 est très réversible, contrairement à celles d'autres SH, ce qui amène la sécrétion d'une quantité d'insuline adaptée à l'apport exogène de glucose.

Il existe également des canaux potassiques (KIR 6.2) sur d'autres cellules que les cellules B, en particulier les cardiomyocytes. Ils sont activés par la stimulation de récepteurs variants de SUR1 (SUR2A ou SUR2B). Les SH se distinguent par leur différence d'affinité et de spécificité pour ces récepteurs SUR. Certains, comme le gliclazide et le glipizide sont très spécifiques de SUR1 (vs. SUR2), ce qui pourrait rendre compte de leur sécurité cardiovasculaire (6,7). Quelques auteurs, comme Proks *et al.* (8), proposent ainsi une classification des SH en « SUR1 spécifiques » ou « non spécifiques ».

Enfin, les SH se caractérisent par des effets extra-pancréatiques comme une réduction de la clairance hépatique de l'insuline ou une inhibition (paracrine) de la sécrétion de glucagon par les cellules A des îlots, contribuant indirectement à leur effet hypoglycémiant chronique (4).

PROFIL THÉRAPEUTIQUE DES SULFAMIDÉS HYPOGLYCÉMIANTS

La metformine reste en 2018, en présence d'une sécrétion résiduelle d'insuline, le médicament de première ligne dans le traitement du patient diabétique de type 2, à condition qu'il n'y ait pas d'intolérance et/ou de contre-indication(s) (9). Cela étant, en particulier, lorsque le taux

d'HbA1c au diagnostic est supérieur à 9.0% ou en cas d'échec de la metformine en monothérapie, le recours à une « bithérapie » est aujourd'hui la règle. Eu égard aux recommandations de l'ADA, les SH sont, en prévention primaire, une des options proposées à associer à la metformine, à côté des glitazones (pioglitazone), des DPP-4 inhibiteurs (gliptines), des agonistes du GLP-1, des SGLT-2 inhibiteurs (gliflozines) ou encore d'une insuline basale. À un stade plus avancé de la maladie, s'il y a échec d'une bithérapie, une « trithérapie » associant [metformine/SH/DPP-4 inhibiteurs ou SGLT-2 inhibiteurs] ou [metformine/SH et agonistes du GLP-1] est une approche validée (répondant d'ailleurs aux critères de remboursement INAMI en Belgique), en favorisant cependant en prévention cardiovasculaire secondaire des agents ayant démontré un effet de cardioprotection (2).

L'effet hypoglycémiant des SU est puissant et rapide. Ceci amène logiquement à initier ce traitement en titrant la posologie, avec une augmentation progressive des doses après 2 à 4 semaines, afin d'éviter la survenue, par surdosage, d'une hypoglycémie. Les SH, en monothérapie ou en traitement additionnel, réduisent habituellement la glycémie à jeûn de 20 à 40 mg/dl et le taux d'HbA1c de 1 à 2% (9). Une réduction importante de l'HbA1c a été retrouvée dans plusieurs études d'optimisation glycémique et a été associée, à terme, à une réduction du risque microvasculaire (11-13). En parallèle, le faible coût des SH (< 10 euros/mois) par rapport aux autres classes récentes de médicaments reste un argument sociétal patent régulièrement mentionné dans les arbres décisionnels des sociétés savantes ou par les organismes d'assurance.

L'efficacité des SH peut s'éémousser au long cours. Ce phénomène (5 à 10% des patients/an) a été considéré comme conséquence d'un déclin progressif « naturel » des cellules B et/ou d'un « épuisement » de leur capacité d'insulinosécrétion lié à leur stimulation chronique par les SU (4,14,15). Des études comme ADVANCE n'ont cependant pas objectivé un tel déclin « avec le temps » de la fonction des cellules B (12).

L'insuffisance rénale modifie la pharmacocinétique des SU, augmentant le risque d'hypoglycémies. En pratique, le glibenclamide est contre-indiqué en présence d'une néphropathie au stade 3 avec eGFR<60 ml/min/1.73 m². Dans ces conditions, les doses des autres SH, à l'exception de la gliquidone, doivent aussi être réduites. Les SH sont *a priori* contre-indiqués lorsque la filtration glomérulaire est inférieure à 30 ml/min/1.73 m², sauf la gliquidone qui n'est pas éliminée par voie rénale (16).

EFFETS SECONDAIRES GÉNÉRAUX

Un traitement par SH s'accompagne habituellement d'un certain gain pondéral (1 à 4 kg), bien qu'il n'ait pas été observé pour le gliclazide dans l'étude ADVANCE (1,10,12). L'effet indésirable principal est l'hypoglycémie, avec ses conséquences en termes de qualité de vie et d'événements collatéraux, en particulier les complications CV, neurologiques et/ou les chutes (10). Environ 20% des patients/an sous SH présentent des hypoglycémies légères à modérées : dans une méta-analyse récente, des glycémies inférieures à 3.1 et 2.8 mmol/l ont été constatées respectivement chez 10.1 et 5.9% des sujets traités par SH. Une hypoglycémie plus sévère a été observée chez 0.8% des malades. Le risque est cependant très variable en fonction du médicament utilisé (17). Il est augmenté de 52% pour le glibenclamide vs. les autres SH (18). À l'opposé, un risque moindre d'hypoglycémies sous gliclazide par rapport aux autres SH a été rapporté (7,19,20). Quoi qu'il en soit, le clinicien doit intégrer dans son approche thérapeutique les différents facteurs qui augmentent potentiellement le risque d'hypoglycémies comme l'âge, une alimentation inadaptée, l'activité physique, une consommation d'alcool, une insuffisance rénale et hépatique ou des interférences médicamenteuses. Dans certaines de ces situations, en particulier chez les patients âgés fragiles, d'autres options thérapeutiques doivent être raisonnablement considérées dans le cadre d'une personnalisation des objectifs et des traitements comme d'ailleurs recommandé de manière péremptoire par l'ADA (« patient-centered-approach ») (2,10).

ET SUR LE PLAN CARDIOVASCULAIRE ?

En 2018, il persiste une controverse importante quant à la sécurité CV des SH, certaines études rapportant une augmentation de risque (21-27) et d'autres, à l'opposé, l'absence d'un tel effet indésirable (28-32). Le débat est essentiel sachant la mise à disposition aujourd'hui d'autres médicaments hypoglycémiantes neutres ou même à plus-value cardiovasculaire.

C'est l'UGDP (*University Group Diabetes Program*) qui en 1970, pour la première fois, mettait en évidence, chez des sujets diabétiques de type 2, une augmentation des décès CV sous tolbutamide (un SH de première génération) par rapport au placebo (33). Bien que l'étude ait été très critiquée en raison de lacunes méthodologiques, d'autres essais plus récents ont cependant corroboré les conclusions de l'UGDP. C'est le cas entre autres de Schramm *et al.* qui observent eux-aussi une augmentation de tels événements CV sous SH (en général) par rapport à la metformine (24). C'est aussi le cas de Li *et al.*, plus spécifiquement chez la femme diabétique (26) et, très récemment, de Bain *et al.* (34). Deux mécanismes physiopathologiques peuvent rendre compte de cette augmentation potentielle de risque CV. Il y a d'une part l'absence de préconditionnement ischémique qui fait suite à la fermeture des canaux potassiques des cardiomyocytes lors d'un traitement par SH non SUR1

spécifiques (4,10,21). Il y a d'autre part les conséquences CV de l'hypoglycémie, avec, entre autres, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme et des arythmies ventriculaires éventuelles (1).

À l'opposé de ces données *a priori* préoccupantes, les études UKPDS et, plus récemment, ADVANCE n'ont, elles, fait état d'aucune complication CV chez les patients traités par SU par rapport aux contrôles (11,12). De plus, une méta-analyse par Monami *et al.* de 62 essais a conclu à un risque (odd ratio) d'événement CV pour les SH vs. comparateurs de 1.08 (95% CI [0.83-1.08]) (30). L'absence de risque CV a encore été corroboré en 2013 par Nagendran *et al.* (OR 1.06 [0.89-1.26]) (31). Il est possible que l'impact CV des SH soit « à géométrie variable » en fonction de l'agent utilisé (32). Dans ce contexte, il est intéressant de mentionner que plusieurs études avaient déjà montré que le gliclazide était associé à un risque moindre ou à une absence de risque par rapport à d'autres SH, en particulier le glibenclamide. Le risque de décès, toutes causes confondues, et de mortalité CV sous gliclazide était de 0.65 (0.53-0.79) et de 0.60 (0.45-0.84) par rapport au glibenclamide dans une étude récente de Simpson *et al.* (35). Une fixation spécifique du gliclazide sur les récepteurs SUR1 des cellules B pourrait expliquer l'absence rapportée d'effets secondaires CV, comme d'ailleurs mentionné par Schramm (7,24).

Au vu de ces données, il y a encore en 2018 une certaine équivoque dans la relation SH/CV avec néanmoins des résultats cliniques rassurants pour certains agents SUR1 spécifiques. L'étude CAROLINA actuellement en cours compare le devenir CV des patients traités soit par glimépiride, soit par linagliptine et devrait, demain, lever l'ambiguïté actuelle (29).

SULFAMIDÉS HYPOGLYCÉMIANTS ET CANCERS

Il est établi que le diabète de type 2 est associé à une augmentation de risque de cancers. Plusieurs études ont suggéré que les SH, via la stimulation de l'insulino-sécrétion et de l'hyperinsulinisme subséquent qu'ils amènent, pourraient contribuer à cette morbidité (contrairement à la metformine qui l'atténue) (36-40). Dans une méta-analyse récente, Bowker *et al.* (36) et Singh *et al.* (39) confirment de fait une augmentation de 11 à 30% de risque de cancers sous SU vs. metformine.

Une palette d'autres essais ne confirme cependant pas ces observations (41-44), et ce tant pour le risque de cancer en général (42) que, plus spécifiquement, pour les cancers d'organes comme le poumon (43) ou la vessie (44). Monami *et al.* mentionnent une éventuelle variabilité d'effets en fonction du SU (45,46). Globalement, la littérature actuelle est néanmoins rassurante dans le champ d'une probable « non-relation ».

CONCLUSIONS

Les SH ont aujourd'hui une place dans l'algorithme thérapeutique proposé par l'ADA dans le cadre d'une bithérapie en association avec la metformine, ou en cas d'échec, en trithérapie, en prévention primaire. Leur efficacité hypoglycémiante, couplée à leur faible coût, est pour l'ADA un argument qui peut justifier ce choix (47). Cela étant, eu égard aux effets secondaires, les cliniciens qui privilégieraient cette option s'orienteront, dans le cadre d'une approche personnalisée sachant les différences entre les SH disponibles, vers les SH de seconde génération et, parmi eux, vers les sulfamidés dont l'effet hypoglycémiant est associé à la plus grande sécurité en termes d'événements secondaires, y compris cardiovasculaires. C'est une ligne de force qui balise leur utilisation actuelle.

RÉFÉRENCES

1. Buysschaert M. Diabétologie Clinique. 4e Edition, De Boeck, Louvain-la-Neuve, Paris ; 2011.
2. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. Diabetes Care. 2018 Jan ; 41(Suppl 1): S73-S85. doi: 10.2337/dc18-S008.
3. Aquilante CL. Sulfonylurea pharmacogenomics in Type 2 diabetes: the influence of drug target and diabetes risk polymorphisms. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2010 Mar;8(3):359-72. doi: 10.1586/erc.09.154.
4. Thulé PM, Umpierrez G. Sulfonylureas: a new look at old therapy. Curr Diab Rep. 2014 Apr;14(4):473. doi: 10.1007/s11892-014-0473-5.
5. Gribble FM, Reimann F. Sulphonylurea action revisited: the post-cloning era. Diabetologia. 2003 Jul;46(7):875-91.
6. Song DK, Ashcroft FM. Glimépiride block of cloned beta-cell, cardiac and smooth muscle K(ATP) channels. Br J Pharmacol. 2001 May;133(1):193-9.
7. Singh AK, Singh R. Is gliclazide a sulfonylurea with difference? A review in 2016. Expert Rev Clin Pharmacol. 2016 Jun;9(6):839-51. doi: 10.1586/17512433.2016.1159512.
8. Proks P, Reimann F, Green N, et al. Sulfonylurea stimulation of insulin secretion. Diabetes. 2002 Dec;51 Suppl 3:S368-76.
9. Buysschaert M, Djrolo F, Amoussou Guenou, J. et al. La metformine revisitée et consolidée en 2016 : un point de vue consensuel de l'Afrique à l'Europe. MMM. 2016 ; 10. Doi : 10.1016/S1957-2557(16)30034-7
10. Cefalu WT, Buse JB, Del Prato S, et al. Beyond metformin: safety considerations in the decision-making process for selecting a second medication for type 2 diabetes management: reflections from a diabetes care editors' expert forum. Diabetes Care. 2014 Sep;37(9):2647-59. doi: 10.2337/dc14-1395.

11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):837-53.
12. ADVANCE Collaborative Group., Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2560-72. doi: 10.1056/NEJMoa0802987.
13. Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, et al. Long-term Benefits of Diabetes Care. 2016 May;39(5):694-700. doi: 10.2337/dc15-2322.
14. Sawada F1, Inoguchi T, Tsubouchi H, et al. Differential effect of sulfonylureas on production of reactive oxygen species and apoptosis in cultured pancreatic beta-cell line, MIN6. *Metabolism*. 2008 Aug;57(8):1038-45. doi: 10.1016/j.metabol.2008.01.038.
15. Nichols CG1, Remedi MS. The diabetic β -cell: hyperstimulated vs. hyperexcited. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Oct;14 Suppl 3:129-35. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01655.x.
16. Arnouts P, Bolignano D, Nistor I, et al. Glucose-lowering drugs in patients with chronic kidney disease: a narrative review on pharmacokinetic properties. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Jul;29(7):1284-300. doi: 10.1093/ndt/gft462.
17. Schopman JE1, Simon AC, Hoefnagel SJ, et al. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014 Jan;30(1):11-22. doi: 10.1002/dmrr.2470.
18. 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 Feb;30(2):389-94.
19. Mbanya JC, Al-Sifri S, Abdel-Rahim A, et al. Incidence of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes treated with gliclazide versus DPP-4 inhibitors during Ramadan: A meta-analytical approach. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 Aug;109(2):226-32.
20. Chan SP, Colagiuri S. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and hypoglycemic safety of gliclazide versus other insulinotropic agents. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 Oct;110(1):75-81. doi: 10.1016/j.diabres.2015.07.002.
21. Riddle MC. Editorial: sulfonylureas differ in effects on ischemic preconditioning--is it time to retire glyburide? *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Feb;88(2):528-30.
22. Evans JM1, Ogston SA, Emslie-Smith A, et al. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. *Diabetologia*. 2006 May;49(5):930-6.
23. Simpson SH, Majumdar SR, Tsuyuki RT, et al. Dose-response relation between sulfonylurea drugs and mortality in type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study. *CMAJ*. 2006 Jan 17;174(2):169-74.
24. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J*. 2011 Aug;32(15):1900-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehr077.
25. Phung OJ1, Schwartzman E, Allen RW, et al. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2013 Oct;30(10):1160-71. doi: 10.1111/dme.12232.
26. Li Y, Hu Y, Ley SH, et al. Sulfonylurea use and incident cardiovascular disease among patients with type 2 diabetes: prospective cohort study among women. *Diabetes Care*. 2014 Nov;37(11):3106-13. doi: 10.2337/dc14-1306.
27. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral anti-diabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ*. 2009 Dec 3;339:b4731. doi: 10.1136/bmj.b4731.
28. Danchin N, Charpentier G, Ledru F, et al. Role of previous treatment with sulfonylureas in diabetic patients with acute myocardial infarction: results from a nationwide French registry. *Diabetes Metab Res Rev*. 2005 Mar-Apr;21(2):143-9.
29. Rosenstock J, Marx N, Kahn SE, et al. Cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes and the sulphonylurea controversy: rationale for the active-comparator CAROLINA trial. *Diab Vasc Dis Res*. 2013 Jul;10(4):289-301. doi: 10.1177/1479164112475102.
30. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Oct;15(10):938-53. doi: 10.1111/dom.12116.
31. Nagendran J, Oudit GY, Bakal JA, et al. Are users of sulphonylureas at the time of an acute coronary syndrome at risk of poorer outcomes? *Diabetes Obes Metab*. 2013 Nov;15(11):1022-8. doi: 10.1111/dom.12126.
32. Rados DV, Pinto LC, Remonti LR, et al. Correction: The Association between Sulfonylurea Use and All-Cause and Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis of Randomized Clinical Trials. *PLoS Med*. 2016 Jun 24;13(6):e1002091. doi: 10.1371/journal.pmed.1002091.
33. Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE, et al. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes*. 1970;19:Suppl:789-830.
34. Bain S, Druyts E, Balijepalli C, et al. Cardiovascular events and all-cause mortality associated with sulphonylureas compared with other antihyperglycaemic drugs: A Bayesian meta-analysis of survival data. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Mar;19(3):329-335. doi: 10.1111/dom.12821.
35. Simpson SH, Lee J, Choi S, Vandermeer B, et al. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Jan;3(1):43-51. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70213-X.
36. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, et al. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care*. 2006 Feb;29(2):254-8.

RÉFÉRENCES

37. Chang CH, Lin JW, Wu LC, et al. Oral insulin secretagogues, insulin, and cancer risk in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jul;97(7):E1170-5. doi: 10.1210/jc.2012-1162.
38. Buysschaert M, Buysschaert B, Preumont V. Diabète, cancer et metformine: un modèle de relation triangulaire. XXXIIIe Journées Nicolas Guéritée, Paris, novembre 2013.
39. Singh S1, Singh H, Singh PP, et al. Antidiabetic medications and the risk of colorectal cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013 Dec;22(12):2258-68. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0429.
40. Bo S, Castiglione A, Ghigo E, et al. Mortality outcomes of different sulphonylurea drugs: the results of a 14-year cohort study of type 2 diabetic patients. *Eur J Endocrinol.* 2013 Jun 7;169(1):117-26. doi: 10.1530/EJE-13-0299.
41. Yang X, So WY, Ma RC, et al. Use of sulphonylurea and cancer in type 2 diabetes-The Hong Kong Diabetes Registry. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010 Dec;90(3):343-51. doi: 10.1016/j.diabres.2010.08.022.
42. Tsilidis KK, Capothanassi D, Allen NE, et al. Metformin does not affect cancer risk: a cohort study in the U.K. *Clinical Practice Research Datalink analyzed like an intention-to-treat trial.* *Diabetes Care.* 2014 Sep;37(9):2522-32. doi: 10.2337/dc14-0584.
43. Nie SP1, Chen H, Zhuang MQ, et al. Anti-diabetic medications do not influence risk of lung cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(16):6863-9.
44. Mamtani R, Pfanzelter N, Haynes K, et al. Incidence of bladder cancer in patients with type 2 diabetes treated with metformin or sulphonylureas. *Diabetes Care.* 2014 Jul;37(7):1910-7. doi: 10.2337/dc13-1489.
45. Monami M, Balzi D, Lamanna C, et al. Are sulphonylureas all the same? A cohort study on cardiovascular and cancer-related mortality. *Diabetes Metab Res Rev.* 2007 Sep;23(6):479-84.
46. Monami M, Lamanna C, Balzi D, et al. Sulphonylureas and cancer: a case-control study. *Acta Diabetol.* 2009 Dec;46(4):279-84. doi: 10.1007/s00592-008-0083-2.
47. Buysschaert M, Buysschaert B. *Sulphonylureas : basic aspects and clinical use.* In: Sadikot Textbook of Diabetes by Tripathi and Saboo, 2018, chapter 43.

CORRESPONDANCE

Pr. (ém.) MARTIN BUYSSCHAERT

Université catholique de Louvain
Academic hospital Saint-Luc
Department of Endocrinology
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Brussels
Belgium
Phone: +32 2 7645474
martin.buysschaert@uclouvain.be