

Sécurité cardiovasculaire des inhibiteurs de la DPP-4 comparée à celle des sulfamides hypoglycémiant

Pr ANDRÉ J. SCHEEN^a

Rev Med Suisse 2018; 14: 1468-72

Après la metformine, le choix entre un sulfamide hypoglycémiant ou un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (iDPP-4 ou gliptine) se pose souvent en pratique clinique. Cet article compare la sécurité cardiovasculaire des deux classes à partir de méta-analyses d'essais cliniques randomisés et d'études observationnelles. Les deux types d'approches montrent une meilleure sécurité cardiovasculaire avec les iDPP-4 qu'avec les sulfamides. Cependant, il existe une certaine hétérogénéité, sans doute expliquée par des différences dans les molécules étudiées, en particulier dans la classe des sulfamides, où ceux de dernière génération (gliclazide, notamment) paraissent avoir un meilleur profil de sécurité. L'étude CAROLINA, en cours, compare la sécurité cardiovasculaire du glimépiride et de la linagliptine, avec des résultats attendus en 2019.

Cardiovascular safety of DPP-4 inhibitors compared to that of sulfonylureas

After metformin monotherapy, the choice between a sulfonylurea and a dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor may be critical in clinical practice. This article compares the cardiovascular safety of these two pharmacological classes based on meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. Both approaches show a better cardiovascular safety with DPP-4 inhibitors than with sulfonylureas. However, some heterogeneity exists, most probably explained by differences between the molecules, especially among sulfonylureas as those of last generation (more particularly gliclazide) seem to have a better safety profile. The ongoing head-to-head prospective trial CAROLINA compares the cardiovascular safety of glimepiride and linagliptin in high-risk patients, with results expected in 2019.

INTRODUCTION

Depuis 2008, démontrer la sécurité cardiovasculaire (CV) des médicaments antidiabétiques est devenu un objectif prioritaire dans le domaine du diabète de type 2.¹ De nombreuses études cliniques récentes ont comparé l'incidence des événements CV majeurs par rapport à un placebo chez des patients à haut risque CV.² La sécurité CV des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (iDPP-4), encore appelés gliptines, a été démontrée récemment dans de grands essais prospectifs dans lesquels une non-infériorité vis-à-vis d'un placebo a été rapportée chez des

patients diabétiques de type 2 avec antécédents de maladie CV.^{3,4} Par contre, la sécurité CV des sulfamides hypoglycémiant (SU) reste controversée alors qu'ils sont couramment utilisés depuis plus d'un demi-siècle en clinique,^{5,6} et on ne dispose pas d'un grand essai contrôlé objectivant la sécurité CV des SU chez des patients à haut risque CV.⁷ Dès lors, les opinions varient dans la littérature internationale, certains auteurs plaidant pour l'abandon des SU, notamment au profit des gliptines dépourvues de prise de poids et de risque hypoglycémique,⁸ alors que d'autres considèrent que les SU gardent une place de choix en pratique clinique,^{9,10} en particulier dans les pays avec population à faible revenu.¹¹

Les études comparatives directes entre les iDPP-4 et les SU sont rares et s'intéressent principalement à la qualité du contrôle glycémique, aux variations pondérales et au risque d'hypoglycémie.¹² Le but de cet article est de résumer les quelques résultats ciblant la sécurité CV disponibles dans les essais cliniques randomisés et ceux, plus nombreux, récoltés dans des études observationnelles de vraie vie ayant comparé les iDPP-4 et les SU.

DONNÉES RECUEILLIES DANS DES ESSAIS CLINIQUES

Quelques essais cliniques randomisés ont rapporté le nombre d'événements CV chez les patients traités par iDPP-4 ou par SU. Même si le nombre d'événements est relativement limité dans chaque essai et qu'ils n'ont pas été évalués par un comité d'experts indépendants, les méta-analyses de l'ensemble de ces essais donnent des informations potentiellement intéressantes (tableau 1).

Dans une méta-analyse de 115 essais cliniques ayant comparé les SU à d'autres agents antihyperglycémiant, sept essais se sont spécifiquement centrés sur la comparaison entre SU et iDPP-4.¹³ Une réduction du risque d'événements CV majeurs a été rapportée chez les patients traités par gliptine en comparaison à ceux traités par SU, une différence principalement due à la survenue de moins d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques (tableau 1). Une telle diminution significative des événements CV majeurs a été retrouvée dans deux autres méta-analyses.^{14,15} Une autre, de huit essais, a montré l'image en miroir, à savoir un risque accru des infarctus du myocarde et, plus encore, des AVC ischémiques chez les patients sous SU par rapport à ceux sous iDPP-4 (tableau 1).¹⁶ Dans toutes ces méta-analyses, une tendance à la réduction de la mortalité CV et de la mortalité toutes causes a été rapportée, sans atteindre la signification statistique,¹³⁻¹⁵ sauf dans l'une d'entre elles¹⁶ (tableau 1).

^a Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques, CHU Liège, 4000 Liège et Unité de pharmacologie clinique, Centre interdisciplinaire de recherche du médicament (CIRM), Liège Université, 4000 Liège, Belgique andre.scheen@chuliege.be

TABLEAU 1

Événements cardiovasculaires majeurs sous inhibiteurs de la DPP-4 versus sulfamides dans les méta-analyses d'études de comparaison directe

Les résultats sont exprimés par l'odds ratio avec l'intervalle de confiance à 95%.
AVC: accidents vasculaires cérébraux; CV: cardiovasculaire; ND: non disponible.

Références	Etudes (N)	Événements CV majeurs	Infarctus du myocarde	AVC ischémiques	Mortalité CV	Mortalité globale
Méta-analyses des essais contrôlés randomisés						
Monami et coll. ¹³	7	0,54 (0,35-0,83)	0,58 (0,23-1,49)	0,22 (0,08-0,62)	0,67 (0,22-2,04)	0,71 (0,38-1,35)
Zhang et coll, 2014 ¹⁴	12	0,53 (0,38-0,87)	ND	ND	ND	ND
Bain et coll, 2017 ¹⁶	8	ND	0,39 (0,15-0,88)	0,11 (0,02-0,31)	0,23 (0,08-0,52)	0,49 (0,28-0,82)
Powell et coll, 2018 ¹⁵	3-8	0,54 (0,34-0,85)	ND	ND	0,65 (0,26-1,59)	0,78 (0,45-1,35)
Méta-analyses en réseau des essais cliniques						
Chou et coll, 2017 ¹⁷	10	ND	0,41 (0,24-0,71)	ND	ND	ND
Wu et coll, 2018 ¹⁸	ND	0,79 (0,62-1,00)	ND	ND	ND	ND
Lee et coll, 2017 ¹⁹	ND	ND	1,10 (0,82-1,40)	ND	0,85 (0,46-1,38)	0,98 (0,74-1,30)
Méta-analyses des études observationnelles de cohortes						
Wang et coll, 2017 ²¹	6 (+ 2 essais contrôlés)	0,71 (0,56-0,90) (non mortels)	ND	ND	0,58 (0,41-0,82)	0,72 (0,59-0,87)
Bain et coll, 2017 ¹⁶	4	ND	ND	ND	ND	0,63 (0,55-0,74)
Powell et coll, 2018 ¹⁵	1-4	0,68 (0,60-0,79)	ND	ND	0,57 (0,40-0,80)	0,69 (0,63-0,76)

Une méta-analyse en réseau a évalué les effets CV d'une thérapie à base de médicaments à effet incrétine en comparaison à un traitement par SU: les iDPP-4 ont été associés à un moindre risque d'infarctus du myocarde que les SU (odds ratio (OR): 0,48; intervalle de confiance (IC) 95%: 0,27-0,91), dans une proportion comparable à celle observée avec les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) (OR: 0,41; IC 95%: 0,24-0,71).¹⁷ Ces résultats ont été confirmés dans une autre méta-analyse en réseau; bien que les réductions des événements CV majeurs aient été moins marquées aussi bien avec les iDPP-4 (OR: 0,79; IC 95%: 0,62-1) qu'avec les agonistes des récepteurs du GLP-1 (OR: 0,76; IC 95%: 0,59-0,99) en comparaison avec les SU.¹⁸ Cependant, dans une autre méta-analyse en réseau, plus large évaluant le risque CV avec l'ensemble des médicaments antihyperglycémiant, aucune différence significative n'a été observée entre les iDPP-4 et les SU,

que ce soit pour les infarctus du myocarde, la mortalité CV et la mortalité toutes causes (**tableau 1**).¹⁹

DONNÉES RECUEILLIES DANS DES ÉTUDES OBSERVATIONNELLES

La majorité des études observationnelles ayant analysé l'association entre les SU et les événements CV sont entachées de différents biais. Ceux-ci doivent être pris en compte, avant de tirer des conclusions définitives, dans la comparaison entre SU et iDPP-4.²⁰ Cette réserve étant faite, trois méta-analyses d'études de cohorte ont rapporté une moindre incidence d'événements CV, de mortalité CV et de mortalité toutes causes chez les patients (la plupart déjà sous metformine) recevant un iDPP-4 par comparaison à ceux recevant

TABLEAU 2

Événements cardiovasculaires majeurs sous inhibiteurs de la DPP-4 en comparaison avec les sulfamides dans des études observationnelles européennes de cohortes

Les résultats sont exprimés par le hasard ratio avec l'intervalle de confiance à 95%.

AVC: accidents vasculaires cérébraux; CV: cardiovasculaire; ND: non disponible; *: ensemble des événements coronariens.

Références	Pays	Patients (n)	Événements CV majeurs	Infarctus du myocarde	AVC ischémiques	Mortalité CV	Mortalité globale
Gitt et coll, 2013 ²³	Allemagne	884	ND	0,75 (0,67-0,84)*	0,56 (0,47-0,68)	ND	ND
Enders et coll, 2016 ²⁴ (étude cas-témoin)	Allemagne	5147	0,83 (0,61-1,13)	ND	ND	ND	ND
Mogensen et coll, 2014 ²⁵	Danemark	36230	0,70 (0,56-0,85)	ND	ND	0,57 (0,40-0,80)	0,65 (0,54-0,80)
Ekström et coll, 2016 ²⁶	Suède	10923	0,70 (0,58-0,84)	0,66 (0,54-0,80)	0,82 (0,53-1,25)	0,34 (0,17-0,68)	0,79 (0,60-1,04)
Morgan et coll, 2014 ²⁷	Royaume-Uni	41847	0,58 (0,43-0,78)	ND	ND	ND	0,74 (0,58-0,93)
Yu et coll, 2015 ²⁸	Royaume-Uni	11807	0,62 (0,40-0,98)	ND	ND	ND	0,53 (0,29-0,97)
Zghebi et coll, 2016 ²⁹	Royaume-Uni	7770	0,78 (0,55-1,11)	ND	ND	ND	ND
Gordon et coll, 2017 ³⁰	Royaume-Uni	9511	0,61 (0,39-0,98)	0,52 (0,27-0,99)	0,72 (0,37-1,41)	ND	ND

un SU, toutes les différences étant statistiquement significatives (**tableau 1**).^{15,16,21}

Cet article se limitera aux études européennes, tout en sachant que les résultats ont été corroborés par d'autres obtenus dans des études asiatiques ou américaines, comme discuté dans une revue récente.²² Parmi les huit études observationnelles répertoriées, deux ont été réalisées en Allemagne, deux en Scandinavie et quatre en Grande-Bretagne (**tableau 2**).²³⁻³⁰ Les résultats sont consistants et montrent chaque fois une moindre incidence des événements CV majeurs (7 études: -17 à -42%), de la mortalité CV (2 études: -43 à -66%) et de la mortalité toutes causes (4 études: -21 à -47%) chez les patients traités par iDPP-4 par rapport à ceux traités par SU. Les réductions concernent aussi bien les infarctus du myocarde (4 études: -25 à -48%) que les AVC ischémiques (4 études: -18 à -44%). Elles ont été observées chez des patients traités en monothérapie ou en combinaison avec d'autres agents antihyperglycémiants, le plus souvent la metformine.

ESSAIS CLINIQUES RANDOMISÉS LINAGLIPTINE VERSUS GLIMÉPIRIDE

Un premier essai de deux ans a démontré la non-infériorité de la linagliptine par rapport au glimépiride, pris comme SU de référence, en ce qui concerne la réduction du taux d'hémoglobine glyquée, critère de jugement principal. Dans cet essai, la linagliptine a été associée à significativement moins d'événements CV (évalués en aveugle par un comité indépendant) en comparaison avec le glimépiride, mais avec un taux d'événements relativement faible dans les deux groupes (12 vs 26 patients; risque relatif (RR): 0,46; IC 95%: 0,23-0,91; p = 0,0213).³¹ Au vu de ces premiers résultats encourageants, un grand essai prospectif à visée CV, appelé CAROLINA (CARDIOVASCULAR Outcome Trial of LINAGliptin Versus Glimépiride in Type 2 Diabetes; NCT01243424), a été initié. Cet essai, toujours en cours et dont les résultats sont attendus en 2019, compare la linagliptine versus le glimépiride chez 6041 patients avec un diabète de type 2 relativement récent, mais avec un risque CV accru ou déjà avec antécédents CV.³² Il s'agit d'un essai important puisque le seul comparant un iDPP-4 et un SU dans un essai en tête à tête spécifiquement conçu pour étudier le risque CV en tant que critère d'évaluation primaire.

HÉTÉROGÉNÉITÉ PARMIS LES INHIBITEURS DE LA DPP-4

Les iDPP-4 actuellement commercialisés présentent des différences pharmacocinétiques, dont un métabolite actif pour la saxagliptine et une faible élimination rénale pour la linagliptine. Cependant, ces différences ne semblent pas avoir d'impact notable en ce qui concerne les effets pharmacodynamiques et l'efficacité clinique en termes de contrôle glycémique ou d'effets sur des facteurs de risque CV. Ainsi, dans les trois grands essais prospectifs à visée CV (SAVOR-TIMI 53 avec la saxagliptine, EXAMINE avec l'alogliptine et TECOS avec la sitagliptine), aucune différence significative n'a été rapportée dans l'incidence des événements CV majeurs, des infarctus du myocarde, des AVC ischémiques, de

la mortalité CV et de la mortalité totale entre les groupes traités par gliptine et ceux recevant un placebo (non-infériorité démontrée, mais pas de supériorité).³³ La seule différence concerne le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque qui était significativement accru dans SAVOR-TIMI 53 avec la saxagliptine, tendait à l'être, de façon non significative, avec l'alogliptine dans EXAMINE, mais était tout à fait comparable au placebo avec la sitagliptine dans TECOS. La question reste ouverte quant à savoir si cette différence est purement fortuite ou réellement due à une propriété propre à la saxagliptine.³³

HÉTÉROGÉNÉITÉ PARMIS LES SULFAMIDES

A l'évidence, l'hétérogénéité est plus importante dans la classe des SU qui ont d'ailleurs été classés en plusieurs générations successives. Les sulfamides se différencient par leurs structures chimiques, leurs propriétés pharmacocinétiques, leurs sélectivités tissulaires respectives, le fait d'avoir un métabolite actif ou non et leur élimination rénale. D'un point de vue clinique, la différence la plus tangible concerne le risque hypoglycémique. Comme discuté dans différentes revues, il paraît important de distinguer les SU de première génération (tolbutamide, chlorpropamide), qui sont associés à un risque CV accru, et ceux de deuxième ou troisième générations qui apparaissent bénéficier d'une plus grande sécurité d'emploi.^{5,6,34} Le glibenclamide est connu pour être associé à un risque accru d'hypoglycémie et pour interférer avec le préconditionnement ischémique du myocarde; il a été incriminé pour être associé à un risque accru d'événements CV en comparaison à d'autres SU de dernière génération.³⁵ Cependant, cette conclusion ne s'est pas vérifiée dans deux grandes études de cohorte récentes, l'une réalisée en Grande-Bretagne chez 17 604 patients chez lesquels un traitement par SU a été instauré avec un suivi moyen de 1,2 année,³⁶ l'autre rétrospective réalisée aux Etats-Unis chez 519 272 patients diabétiques de type 2 traités par différents SU dont le glibenclamide et le glipizide.³⁷

Plusieurs études suggèrent que le gliclazide, dont sa formulation à libération retardée, a un profil d'efficacité et de sécurité plus favorable que d'autres SU.^{38,39} Une revue systématique et méta-analyse des essais cliniques a comparé l'efficacité et la sécurité du gliclazide avec celles d'autres SU. La réduction du taux d'HbA_{1c} tendait à être légèrement supérieure avec le gliclazide qu'avec les autres SU (-0,12%; IC 95%: -0,25-0,01; p = 0,07), avec l'avantage d'un risque hypoglycémique significativement diminué (RR: 0,47; IC 95%: 0,27-0,79; p = 0,004).⁴⁰ Dans une méta-analyse en réseau de 18 études cliniques, le risque relatif de décès et de mortalité d'origine CV était significativement plus bas avec le gliclazide comparé au glibenclamide, mais non significativement différent comparé au glimépiride (**tableau 3**).³⁴ D'autres articles de revue récents ont résumé les données probantes suggérant que le profil de sécurité CV du gliclazide est meilleur que celui d'autres SU.^{38,39} Cependant, en l'absence d'un essai clinique randomisé en double aveugle spécifiquement dédié à cette comparaison, la question reste ouverte. Les études observationnelles disponibles ont d'ailleurs donné des résultats discordants. Ainsi, une étude canadienne a montré une augmentation du risque d'accidents coronariens aigus entraînant une hospitalisation ou un décès chez les patients traités par glibenclamide par rapport à ceux

TABLEAU 3

Événements coronariens et mortalité chez des patients diabétiques de type 2 traités par gliclazide ou d'autres sulfamides, dont le glibenclamide

Les résultats sont exprimés par les risques relatifs avec intervalle de confiance à 95%. ND: non disponible. SU: sulfamides; *: glimépiride, glibenclamide, glipizide, tolbutamide; **: sous réserve d'un nombre limité de patients et d'événements sous glibenclamide dans cette étude.

Références	Comparaison	Tout épisode coronarien aigu	Infarctus du myocarde	Mortalité cardiovasculaire	Mortalité totale
Méta-analyse des essais contrôlés randomisés					
Simpson et coll, 2015 ³⁴	Gliclazide vs glibenclamide	ND	ND	0,60 (0,45-0,84)	0,65 (0,53-0,79)
Études observationnelles					
Abdelmoneim et coll, 2014 ⁴¹	Gliclazide vs glibenclamide	0,88 (0,81-0,94)	ND	0,88 (0,74-1,05)	ND
van Dalem et coll, 2018 ⁴²	Gliclazide vs SU non-gliclazide*	ND	0,98 (0,67-1,43)	ND	1,03 (0,85-1,25)
	Gliclazide vs glibenclamide**	ND	0,58 (0,24-1,43)	ND	1,43 (0,77-2,70)

sous gliclazide (tableau 3).⁴¹ Par contre, une étude observationnelle néerlandaise a rapporté que les risques de survenue d'un premier infarctus du myocarde et de décès de toutes causes n'étaient pas différents entre les patients sous gliclazide par rapport à ceux traités par un autre SU ou par le glibenclamide (tableau 3).⁴²

CONCLUSION

Alors que la sécurité CV des iDPP-4 est de mieux en mieux connue, celle des SU reste controversée. L'analyse des données de la littérature comparant les deux classes de médicaments antihyperglycémiants plaident pour une meilleure sécurité des gliptines en comparaison à celle des SU, que ce soit dans les essais d'intervention contrôlés ou dans les études observationnelles de cohortes. Cependant, il existe une certaine hétérogénéité dans la classe des SU et le gliclazide pourrait avoir un profil de sécurité CV plus favorable. Les résultats de la seule grande étude prospective à visée CV comparant directement un SU (glimépiride) avec un iDPP-4 (linagliptine) chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque sont attendus avec intérêt et devraient être disponibles en 2019.

Conflit d'intérêts: L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article. Il déclare avoir reçu des honoraires comme orateur, membre d'un conseil scientifique ou investigateur clinicien de la part des firmes AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Janssen, Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo-Nordisk, Sanofi, et Servier.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines) améliorent le contrôle glycémique, sans faire prendre de poids et avec un risque minimal d'hypoglycémies, contrairement aux sulfamides
- Lalogliptine, la saxagliptine et la sitagliptine ont démontré leur sécurité cardiovasculaire chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque, données non disponibles pour les sulfamides
- Les méta-analyses des essais cliniques randomisés et des études observationnelles montrent une réduction des événements cardiovasculaires chez les patients traités par inhibiteurs de la DPP-4 versus sulfamides
- Chez un patient à haut risque cardiovasculaire, il est préférable de recourir à une gliptine plutôt qu'à un sulfamide
- Si un sulfamide doit être choisi, le gliclazide semble avoir le meilleur profil, en attendant les résultats de CAROLINA comparant le glimépiride avec la linagliptine

STRATÉGIE DE RECHERCHE DANS MEDLINE

- Une recherche a été réalisée dans Medline entre janvier 2005 et juin 2018 en utilisant les termes anglais correspondant à «inhibiteur de la DPP-4», «gliptine», «sulfamide» ou «sulfonylurée» combinés à «cardiovasculaire», «infarctus du myocarde», «accident vasculaire cérébral» ou «mortalité». Les listes des références des études originales, des revues narratives et des revues systématiques comparant les effets des iDPP-4 et des SU ont également été consultées.

1 Scheen AJ, Charbonnel B. Effects of glucose-lowering agents on vascular outcomes in type 2 diabetes: a critical reappraisal. *Diabetes Metab* 2014;40:176-85

2 Scheen AJ. Historique des études cardiovasculaires: de l'UGDP... aux dernières études. *Médecine des Maladies Métaboliques*, Paris: Elsevier, 2017;11:2515-2526.

3 Scheen AJ. The safety of gliptines: updated data in 2018. *Expert Opin Drug Safety* 2018;17:387-405.

4* Scheen AJ. Cardiovascular effects of new oral glucose-lowering agents: DPP-4 and SGLT-2 inhibitors. *Circ Res* 2018;122:1439-59.

5** Abdelmoneim AS, Eurich DT, Light PE, et al. Cardiovascular safety of sulphonylureas: over 40 years of continuous controversy without an answer. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:523-32.

6* Pop LM, Lingvay I. The infamous, famous sulphonylureas and cardiovascular safety: much ado about nothing? *Curr Diabetes Rep* 2017;17:124.

7 Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC, et al. Cardiovascular outcomes trials in type 2 diabetes: where do we go from here?

Reflections from a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care* 2018;41:14-31.

8 Genuth S. Should sulphonylureas remain

an acceptable first-line add-on to metformin therapy in patients with type 2 diabetes? No, it's time to move on! *Diabetes Care* 2015;38:170-5.

9 Abrahamson MJ. Should sulphonylureas remain an acceptable first-line add-on to metformin therapy in patients with type 2 diabetes? Yes, they continue to serve us well! *Diabetes Care* 2015;38:166-9.

10* Khunti K, Chatterjee S, Gerstein HC, et al. Do sulphonylureas still have a place in clinical practice? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; epub ahead of print.

11 Kalra S, Bahendeka S, Sahay R, et al. Consensus recommendations on

sulphonylurea and sulphonylurea combina-

tions in the management of type 2 diabetes mellitus – International Task Force. *Indian J Endocrinol Metab* 2018;22:132-57.

12 Scheen AJ. DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: a critical review of head-to-head trials. *Diabetes Metab* 2012;38:89-101.

13* Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulphonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:938-53.

14* Zhang Y, Hong J, Chi J, et al. Head-to-head comparison of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors and sulphonylureas – a meta-analysis from randomized

- clinical trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2014;30:241-56.
- 15* Powell WR, Christiansen CL, Miller DR. Meta-analysis of sulfonylurea therapy on long-term risk of mortality and cardiovascular events compared to other oral glucose-lowering treatments. *Diabetes Ther* 2018; epub ahead of print.
- 16* Bain S, Druyts E, Baliyepalli C, et al. Cardiovascular events and all-cause mortality associated with sulfonylureas compared with other antihyperglycaemic drugs: A Bayesian meta-analysis of survival data. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:329-35.
- 17 Chou CY, Chang YT, Yang JL, et al. Effect of long-term incretin-based therapies on ischemic heart diseases in patients with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7:15795.
- 18 Wu S, Cipriani A, Yang Z, et al. The cardiovascular effect of incretin-based therapies among type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* 2018;17:243-9.
- 19 Lee G, Oh SW, Hwang SS, et al. Comparative effectiveness of oral antidiabetic drugs in preventing cardiovascular mortality and morbidity: a network meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0177646.
- 20 Azoulay L, Suissa S. Sulfonylureas and the risks of cardiovascular events and death: a methodological meta-regression analysis of the observational studies. *Diabetes Care* 2017;40:706-14.
- 21 Wang F, He Y, Zhang R, et al. Combination therapy of metformin plus dipeptidyl peptidase-4 inhibitor versus metformin plus sulfonylurea and their association with a decreased risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus patients. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e7638.
- 22 Scheen AJ. Cardiovascular safety of DPP-4 inhibitors compared to sulfonylureas: results of randomized controlled trials and observational studies. *Diabetes Metab* 2018;in press.
- 23 Gitt AK, Bramlage P, Binz C, et al. Prognostic implications of DPP-4 inhibitor vs. sulfonylurea use on top of metformin in a real world setting – results of the 1 year follow-up of the prospective DiaRegis registry. *Int J Clin Pract* 2013;67:1005-14.
- 24 Enders D, Kollhorst B, Engel S, et al. Comparative risk for cardiovascular diseases of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors vs. sulfonylureas in combination with metformin: results of a two-phase study. *J Diabetes Complications* 2016;30:1339-46.
- 25 Mogensen UM, Andersson C, Fosbol EL, et al. Cardiovascular safety of combination therapies with incretin-based drugs and metformin compared with a combination of metformin and sulfonylurea in type 2 diabetes mellitus – a retrospective nationwide study. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:1001-8.
- 26 Ekström N, Svensson AM, Miftaraj M, et al. Cardiovascular safety of glucose-lowering agents as add-on medication to metformin treatment in type 2 diabetes: report from the Swedish National Diabetes Register. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:990-8.
- 27 Morgan CL, Mukherjee J, Jenkins-Jones S, et al. Combination therapy with metformin plus sulfonylureas versus metformin plus DPP-4 inhibitors: association with major adverse cardiovascular events and all-cause mortality. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:977-83.
- 28 Yu OH, Yin H, Azoulay L. The combination of DPP-4 inhibitors versus sulfonylureas with metformin after failure of first-line treatment in the risk for major cardiovascular events and death. *Can J Diabetes* 2015;39:383-9.
- 29 Zghebi SS, Steinke DT, Rutter MK, et al. Comparative risk of major cardiovascular events associated with second-line antidiabetic treatments: a retrospective cohort study using UK primary care data linked to hospitalization and mortality records. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:916-24.
- 30 Gordon J, McEwan P, Evans M, et al. Managing glycaemia in older people with type 2 diabetes: a retrospective, primary care-based cohort study, with economic assessment of patient outcomes. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:644-53.
- 31 Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;380:475-83.
- 32 Marx N, Rosenstock J, Kahn SE, et al. Design and baseline characteristics of the CARdiovascular Outcome Trial of LINAgliptin Versus Glimepiride in Type 2 Diabetes (CAROLINA(R)). *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:164-74.
- 33 Scheen AJ. Gliptines, sécurité cardio-vasculaire et insuffisance cardiaque: le point après l'étude TECOS. *Rev Med Suisse* 2015;11:1526-31.
- 34 Simpson SH, Lee J, Choi S, et al. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:43-51.
- 35 Ferrannini E, DeFronzo RA. Impact of glucose-lowering drugs on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Eur Heart J* 2015;36:2288-96.
- 36 Douros A, Yin H, Yu OHY, et al. Pharmacologic differences of sulfonylureas and the risk of adverse cardiovascular and hypoglycemic events. *Diabetes Care* 2017;40:1506-13.
- 37 Leonard CE, Brensinger CM, Aquilante CL, et al. Comparative safety of sulfonylureas and the risk of sudden cardiac arrest and ventricular arrhythmia. *Diabetes Care* 2018;41:713-22.
- 38 Singh AK, Singh R. Is gliclazide a sulfonylurea with difference? A review in 2016. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016;9:839-51.
- 39* Colagiuri S, Matthews D, Leiter LA, et al. The place of gliclazide MR in the evolving type 2 diabetes landscape: a comparison with other sulfonylureas and newer oral antihyperglycemic agents. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;143:1-14.
- 40 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;110:75-81.
- 41 Abdelmoneim AS, Eurich DT, Gamble JM, et al. Risk of acute coronary events associated with glyburide compared with gliclazide use in patients with type 2 diabetes: a nested case-control study. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:22-9.
- 42 van Dalem J, Brouwers M, Stehouwer CDA, et al. Risk of a first-ever acute myocardial infarction and all-cause mortality with sulfonylurea treatment: a population-based cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1056-60.

* à lire

** à lire absolument