

INSULINE GLARGINE ET CANCER : une tempête dans un verre d'eau ?

A.J. SCHEEN (1), P.J. LEFEBVRE (2)

RÉSUMÉ : L'insuline glargine est largement utilisée comme insuline dite «basale» dans le traitement du diabète de type 1 et de type 2. Cet analogue de l'insuline a été incriminé récemment comme pouvant être associé à un risque accru de cancer, en particulier de cancer du sein, chez les patients diabétiques de type 2. Le but du présent article est de tenter de faire une synthèse de l'état de la question au vu des données disponibles actuellement. Nous présenterons d'abord un résumé des observations publiées, puis nous procéderons à une analyse critique de ces données à vrai dire peu convaincantes, avant de terminer par quelques recommandations pratiques.

MOTS-CLÉS : *Analogues de l'insuline - Cancer - Etudes observationnelles - Insuline glargine*

INSULIN GLARGINE AND CANCER : A STORM IN A GLASS OF WATER ?
SUMMARY : Insulin glargine is widely used as basal insulin in the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. However, this insulin analogue has been recently suspected to be associated with an increased risk of cancer, especially breast cancer, in patients with type 2 diabetes. The present article aims at briefly presenting the state of the art based upon currently available data. We will first summarize the observations reported in recent publications, then we will present a critical analysis of these in fact non-conclusive findings, and finally we will conclude with some practical recommendations.
KEYWORDS : *Insulin analogues - Cancer - Insulin glargine - Observational studies*

INTRODUCTION

Le diabète est une maladie potentiellement grave puisqu'un mauvais contrôle de la glycémie au long cours expose le patient à des complications sévères, essentiellement vasculaires, de type micro- et macro-angiopathique (1). Dès lors, il convient de mettre tout en œuvre pour offrir le meilleur traitement possible aux personnes atteintes par cette maladie, bien entendu sans augmenter, dans toute la mesure du possible, les risques collatéraux. Hélas, le bon contrôle glycémique expose souvent le patient à un risque accru d'hypoglycémies, incommodes et, parfois, dangereuses (2). Le but du traitement est donc de trouver un juste équilibre entre un contrôle glycémique correct, suffisamment bon pour éviter les complications tardives, et un risque hypoglycémique minimal, compatible avec une bonne qualité de vie et une sécurité satisfaisante (1).

Le traitement par insuline est connu pour augmenter le risque hypoglycémique, chez les patients atteints d'un diabète de type 1 ou de type 2 (2). Les raisons en sont multiples. Une d'entre elles est que les insulines humaines utilisées sont caractérisées par une pharmacocinétique imparfaite. C'est ce qui a, notamment, motivé le développement d'analogues de l'insuline, dotés d'une cinétique soit ultra-rapide, couvrant mieux les repas, soit très prolongée, couvrant les péri-

odes de jeûne, notamment la nuit (3). L'insuline glargine (Lantus®) est une insuline basale largement utilisée, aussi bien dans le diabète de type 1 que dans le diabète de type 2 (4). Nous en avons présenté les caractéristiques principales dans la rubrique «Le médicament du mois» lors de sa mise sur le marché belge en 2004 (5). L'insuline basale est celle qui est mise en premier dans l'algorithme décisionnel thérapeutique publié récemment, soit associée aux antidiabétiques oraux (notamment la metformine), soit intégrée dans un schéma insulinaire intensifié de type basal-bolus (6).

Début juillet 2009, plusieurs études ont été publiées dans la revue européenne *Diabetologia* dont certaines suggèrent une association possible, dose-dépendante, entre l'utilisation d'insuline, en particulier l'insuline glargine, et un risque accru de cancer en général ou, plus spécifiquement, entre l'usage de l'analogue de l'insuline glargine seule et un risque accru de cancer du sein (7). La relation insuline-cancer est suspectée depuis quelques années (7), et nous avons eu l'occasion de l'analyser dans un éditorial récent (8). Aussi, plutôt que l'insuline en elle-même, c'est la révélation d'un possible accroissement du risque avec l'insuline glargine qui a suscité le plus d'émotion dans le milieu diabétologique et dans la grande presse. Elle a également aussitôt alimenté une vive controverse dans la littérature scientifique, une réévaluation en urgence du rapport efficacité/sécurité de cet analogue de l'insuline par les agences du médicament, aux Etats-Unis (Food and Drug Administration, FDA) et en Europe (Agence européenne du médicament, EMEA), et une mise au point de diverses associations scientifiques (ALFEDIAM, dénommée dorénavant Société Francophone du Diabète, Ameri-

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU de Liège.

(2) Professeur émérite, Université de Liège, Consultant, Président sortant de l'International Diabetes Federation.

can Diabetes Association ou ADA, Association Européenne pour l'Etude du Diabète ou EASD) ou de patients diabétiques (Association Belge du Diabète, ABD, par exemple). Nous présentons ici, de façon succincte, l'état de la question.

RÉSUMÉ DES PUBLICATIONS RÉCENTES

Le numéro de *Diabetologia*, disponible *online* depuis début juillet 2009, comprend quatre études observationnelles réalisées dans autant de régions d'Europe : Allemagne (9), Suède (10), Grande-Bretagne (11), et Ecosse (12). Il comprend également un essai clinique contrôlé randomisé réalisé aux Etats-Unis (13), dont une analyse *post-hoc* consacrée à la problématique du cancer vient d'être dévoilée (14). Enfin, l'ensemble des données est analysé, de façon synthétique et critique, dans un excellent éditorial, d'une longueur inhabituelle (dix pages !) compte tenu de l'importance de la problématique (7). Il convient d'emblée de souligner que toutes ces études observationnelles sont des études rétrospectives et de relativement courte durée, inférieure à celle généralement demandée pour juger de la survenue éventuelle de cancers.

Dans le *registre allemand* (9), un total de 127.031 patients ont été suivis pendant une durée moyenne de 1,63 années (9). Une association positive entre l'incidence de cancer et la dose journalière d'insuline a été observée pour tous les types d'insuline. Alors que les patients sous insuline glargine ont une tendance à présenter moins de cancers que ceux sous insuline humaine, l'ajustement pour les différences de doses (jugé nécessaire en raison d'une dose quotidienne de glargine nettement plus basse que celle d'insuline humaine) montre des résultats opposés, avec un risque calculé significativement supérieur avec la glargine ($p < 0,0001$): le hasard ratio (HR) ajusté est de 1,09 (intervalle de confiance à 95% ou IC 95% 1,00 à 1,19) pour une dose journalière de 10 IU, 1,19 (IC 95% 1,10 à 1,30) pour une dose de 30 IU, et 1,31 (IC 95% 1,20 à 1,42) pour une dose de 50 IU, en comparaison avec l'insuline humaine. Malheureusement, dans ce travail, il n'y a pas d'information précise donnée quant au type de cancer impliqué.

Dans le *registre suédois* (10), 114.841 personnes diabétiques traitées par insuline ont été évaluées à la demande de l'EASD qui avait eu, préalablement, connaissance des résultats du registre allemand. Après ajustement pour l'âge et, si approprié, pour le sexe, les utilisateurs d'insuline glargine (sans autre insuline) présentent un risque relatif (RR) accru de cancers par

rapport à ceux traités par d'autres types d'insuline. Cette différence n'est statistiquement significative que pour le cancer du sein (RR = 1,99; IC 95% 1,31-3,03). En effet, le RR est 0,93 (IC 95% 0,61-1,40) pour les cancers digestifs, 1,27 (IC 95% 0,89-1,82) pour le cancer de la prostate et 1,07 (95% CI 0,91-1,27) pour tous les autres types de cancers. Le risque pour le cancer du sein chez les femmes persiste après ajustement pour d'autres facteurs confondants connus pour ce type de cancer (indice de masse corporelle, grossesses, utilisation d'oestrogènes, ...) avec un RR de 1,97 (IC 95% 1,29-3,00). Par contre, et c'est plutôt rassurant, l'analyse ne montre aucune différence significative dans l'incidence des cancers entre les deux cohortes les plus importantes de ce registre, à savoir celle traitée par insuline glargine plus une autre insuline (rapide) et celle traitée par d'autres insulines que l'insuline glargine.

Dans le *registre anglais* (11), 62.809 patients diabétiques de type 2 ont été divisés en 4 groupes selon leur traitement : metformine seule, sulfamide seul, combinaison metformine + sulfamide, ou insuline (11). Dans ce dernier sous-groupe, les résultats ont été analysés en fonction du type d'insuline. Par rapport à la metformine seule, molécule qui est associée au risque de cancer le plus faible, le HR ajusté est de 1,08 (IC 95% 0,96-1,21) pour le groupe metformine + sulfamide, 1,36 (IC 95% 1,19-1,54) pour le groupe sulfamide seul, et 1,42 (IC 95% 1,27-1,60) pour le groupe sous insuline, quel qu'en soit le type. L'ajout de metformine à l'insuline réduit très significativement le risque de cancer (HR 0,54, IC 95% 0,43-0,66). En comparaison à la metformine seule, l'insulinothérapie est associée à un risque accru de cancer colorectal (HR 1,69) ou pancréatique (HR 4,63), mais pas de cancer du sein ou de la prostate. Le risque de cancer sous insuline basale humaine *versus* insuline glargine est de 1,24 (IC 95% 0,90-1,70). Cette étude donne donc surtout des informations intéressantes concernant l'usage de la metformine (7), mais ne montre aucune augmentation du risque de cancer avec l'analogue glargine (que du contraire !).

Dans le *registre écossais* (12), deux cohortes ont été analysées séparément, l'une de 36.254 patients, déjà sous insuline depuis au moins 4 mois, et l'autre de 12.852 patients chez lesquels l'insulinothérapie a été initiée durant la période d'observation. Dans la première cohorte, les sujets traités par glargine ($n = 3.959$) ont la même incidence de cancers que ceux ne recevant pas d'insuline glargine (HR 1,02, IC 95% 0,77-1,36; $p = 0,9$). Cependant, le groupe de sujets

sous glargine seule (n = 447) a une incidence de cancers plus élevée que celle du groupe, beaucoup plus large (n = 32.295), des sujets traités par d'autres insulines (HR 1,55, IC 95% 1,01-2,37, p = 0,04). Ce résultat doit, cependant, être enregistré avec circonspection, compte tenu de l'effectif très limité de patients sous glargine seule. Par contre, la tendance est inverse si l'on considère les sujets traités par glargine + une autre insuline (n = 3.512) (HR 0,81, IC 95% 0,55-1,18, p = 0,26). Ces différentes valeurs de HR sont peu affectées après ajustement. En ce qui concerne le cancer du sein, les personnes traitées par glargine présentent seulement une tendance (non significative) à une augmentation (HR 1,49, IC 95% 0,79-2,83); à nouveau, la différence n'est significative que dans le petit sous-groupe de patientes traitées par glargine seule (HR 3,39, IC 95% 1,46-7,85, p = 0,004), effet considéré par les auteurs comme reflétant un biais de sélection plutôt qu'un effet propre de l'insuline glargine. Dans la seconde cohorte des personnes diabétiques de type 2 nouvellement traitées par insuline, aucune différence significative entre celles traitées par glargine et celles recevant d'autres insulines n'a été enregistrée, que ce soit pour l'ensemble des cancers ou pour les cancers du sein.

Dans un *essai clinique contrôlé américain* visant à analyser l'effet de l'insuline glargine sur l'évolution de la rétinopathie (13), une analyse *post-hoc* a été réalisée de façon à évaluer aussi l'influence de cet analogue de l'insuline sur le risque de cancer (14). Au total, 1.017 patients ont été randomisés en deux groupes, traités soit par insuline glargine, soit par insuline NPH, avec un suivi moyen de 4 années. Le nombre total de néoplasies a été comparable dans les deux groupes (57 vs 62 patients) avec un RR pour la glargine de 0,90 (IC 95% 0,64-1,26) par rapport à l'insuline NPH. Si l'on considère uniquement ce qui a été répertorié comme néoplasies malignes potentiellement en relation avec le traitement (20 vs 31 patients), le RR pour la glargine *versus* insuline NPH est de 0,63 (IC 95% 0,36-1,09). La tendance est la même pour ce qui concerne l'incidence de cancer du sein, mais avec un nombre de cas limité. Dans cet essai prospectif avec la plus longue durée de suivi disponible (4 ans), il n'existe donc aucun signe pouvant suggérer un risque accru de néoplasie avec l'insuline glargine.

A l'évidence, l'analyse de l'ensemble des données disponibles apporte deux informations importantes : d'une part, les résultats sont loin d'être reproductibles entre les différents registres et, même au sein d'un même registre, entre les différents sous-groupes considérés (par

exemple, les raisons d'une différence de risque de cancer entre les personnes utilisant l'insuline glargine seule et celles utilisant l'insuline glargine en association avec une autre insuline sont assez obscures); d'autre part, les résultats ne permettent, en aucune façon, de tirer de conclusion ferme, comme le reconnaissent d'ailleurs les auteurs de chacune des études présentées (Tableau I). Cette conclusion est synthétisée dans l'éditorial, remarquablement complet, du même numéro de *Diabetologia*, de la façon suivante: «There is no evidence of an overall increase in the rate of cancer development in patients on insulin glargine» (7).

ANALYSE CRITIQUE

La première question à laquelle on peut tenter de répondre est de savoir si une augmentation éventuelle du risque de cancer lors d'un traitement par insuline glargine repose sur un quelconque substratum biologique et donc reconnaît un rationnel d'un point de vue scientifique ? L'insuline est connue pour être un facteur de croissance, mais de puissance relativement limitée suite à une différence d'affinité considérable de l'hormone vis-à-vis du récepteur à l'insuline par rapport au récepteur à l'IGF-1 («Insulin Growth Factor-1») (8). L'insuline glargine, suite à la modification de la séquence de ses acides aminés constitutifs, a une affinité plus importante que l'insuline humaine pour le récepteur à l'IGF-1 lors de tests effectués *in vitro* (15). Certaines données animales ont fait état d'un risque accru de mitogénicité suite à la stimulation de ce facteur de croissance. Cependant, toutes les données humaines disponibles jusqu'à la publication des études allemandes et suédoises susmentionnées étaient rassurantes (15).

La deuxième question importante est de savoir si les observations disponibles actuellement, et résumées ci-dessus, peuvent être considérées

TABLEAU I. Risque relatif (RR), avec intervalle de confiance à 95 % (IC 95%) de développer un cancer chez les patients traités par insuline glargine par comparaison à un traitement par insuline humaine ou par insulines diverses dans quatre enquêtes observationnelles et dans un essai clinique contrôlé, tous publiés *online* dans la revue *Diabetologia* de juillet 2009 (adapté de la référence 17). N : nombre total de patients évalués

	N	RR (IC 95%)
Études observationnelles		
Registre allemand (9)	127.031	0,86 (0,79-0,94)
Registre suédois (10)	114.841	1,07 (0,91-1,27)
Registre anglais (11)	62.809	0,81 (0,59-1,11)
Registre écossais (12)	49.106	1,02 (0,77-1,36)
Essai clinique randomisé		
Rosenstock et al. (13,14)	1.017	0,63 (0,36-1,09)

comme suffisamment solides pour étayer l'hypothèse. Depuis la publication *online* des études dans *Diabetologia*, diverses voix, parmi les ténors de la diabétologie et de l'épidémiologie, se sont élevées pour insister sur les limitations de telles études observationnelles et, finalement, sur l'absence d'évidences scientifiques plaidant pour une association entre insuline glargine et cancer en pratique clinique (16, 17). La médecine factuelle est essentiellement basée sur le résultat d'essais cliniques contrôlés, plus rigoureux sur le plan méthodologique que les études observationnelles qui exposent à un nombre de biais, parfois importants, qu'il n'est pas toujours possible de gommer, même par des analyses statistiques plus ou moins sophistiquées (18). Dans le cas particulier des registres analysés *a posteriori*, les caractéristiques des patients recevant l'un ou l'autre type de traitement (en l'occurrence ici, l'insuline glargine, seule ou en association avec une autre insuline, *versus* une autre insuline ou une combinaison d'autres insulines) peuvent être très différentes. A titre d'exemple, dans la problématique des cancers hormono-dépendants comme le cancer du sein, on sait que l'interférence de l'obésité, souvent associée au diabète de type 2, joue un rôle important. Le fait d'ajuster pour l'indice de masse corporelle ne garantit pas d'annuler le rôle de ce facteur puisque, par exemple, cette manœuvre ne tient pas compte de la durée de l'obésité et donc de la longueur de l'exposition à une hyperoestrogénémie. Un autre biais potentiel pourrait résulter du fait que le changement de traitement conduisant au passage à l'insuline et, en l'occurrence, à l'introduction de l'insuline glargine, serait lié à une maladie sous-jacente méconnue et aux perturbations métaboliques qu'elle entraîne. Dans ce cas de figure, ce n'est pas l'insuline qui provoquerait le cancer, en réalité ce serait le cancer qui conduirait à l'ajustement thérapeutique et à la prescription d'insuline, comme souligné dans un commentaire récent (17).

Enfin, une troisième interrogation concerne le pourquoi une telle «bombe» a été lancée alors que les données observationnelles qui la sous-tendent sont aussi fragiles ? Bien sûr, on peut avancer l'argument de la santé publique (19). Mais alors, pourquoi toutes les voix qui ont suivi ces publications vont-elles dans le sens du maintien de la glargine dans l'arsenal thérapeutique, «comme si de rien n'était»? La recherche d'un effet d'annonce d'une nouvelle sensationnelle, bien que non étayée par des preuves intangibles, peut sans doute être évoquée. La revue *Diabetologia* est pourtant réputée pour son sérieux. De plus, lors de la soumission initiale de l'étude

allemande il y a un an, le comité éditorial avait pris la précaution, à la demande de l'EASD, d'attendre la «confirmation» par des données obtenues dans d'autres populations européennes (dont notamment l'étude suédoise) avant la publication définitive (7), comme rappelé par E. Gale, Editeur en Chef de *Diabetologia*, dans une correspondance récente au *Lancet* (19). Enfin, on ne peut s'empêcher de penser que certains veulent bloquer la progression commerciale de cette insuline «moderne», nettement plus onéreuse que la traditionnelle insuline lente «NPH», pour un bénéfice escompté parfois jugé trop faible en regard du surcoût qu'elle entraîne (20). Le fait que la polémique soit née en Allemagne, pays qui a connu, il y a peu, une polémique assez véhémente quant au remboursement des analogues de l'insuline, n'est peut-être pas tout à fait une coïncidence. N'est-il pas étonnant que, de toutes les agences ayant émis un avis officiel jusqu'à présent, l'agence allemande soit la seule à avoir émis un avis aussi négatif vis-à-vis de la glargine au vu des données pourtant non concluantes disponibles (21). Par ailleurs, le haro est mis sur la seule insuline glargine, alors que la problématique plus générale liée à l'insulinothérapie elle-même (7, 8) qui, finalement dans l'étude allemande, apporte des données plus convaincantes avec un effet dose-dépendant, est quasi mise sous l'éteignoir à la fois dans la presse médicale et dans la presse grand public ! N'oublions pas que, dans cette étude (9), ce n'est finalement qu'après un ajustement (discutable) pour les doses d'insuline que le risque de cancer attribué à la glargine apparaît ! Et le tableau I démontre, sans ambiguïté, que sans cet artifice de calcul, l'excès de risque de la glargine n'apparaît dans aucune des études parues dans ce numéro de *Diabetologia* et qu'au contraire, globalement, la tendance est plutôt en faveur de cet analogue de l'insuline. Quant aux données concernant le cancer du sein, force est de reconnaître que celles disponibles actuellement sont trop disparates – et par ailleurs controversées (17, 19) – pour être un tant soit peu convaincantes !

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Au vu de l'ensemble des données disponibles, quelles recommandations peut-on donner aux médecins et aux patients ? Il faut, à l'évidence, se méfier d'effets d'annonce qui sont susceptibles d'avoir davantage de conséquences délétères que d'effets positifs d'un point de vue santé publique. Dans le même ordre d'idées, rappelons l'histoire des statines, un moment

aussi incriminées par certains dans un risque potentiellement accru de cancer (22). Combien de patients, notamment coronariens ou à haut risque cardio-vasculaire, n'ont-ils pas été privés d'un traitement par statine qui les aurait pourtant bien protégés sur le plan vasculaire suite à la peur (non justifiée) d'une exposition à un risque majoré de néoplasie ? Paradoxalement, des données, plus récentes, suggèrent que les statines pourraient, au contraire, exercer un effet protecteur vis-à-vis de la survenue de certains cancers (22) !

L'histoire ne doit pas se répéter. L'insuline glargine offre des avantages incontestables chez toute une série de patients diabétiques, qu'ils soient de type 1 ou de type 2, notamment en termes de stabilité glycémique et de réduction du risque d'hypoglycémie (2-5). Priver les patients de ces avantages démontrés en raison de la suspicion, très mal étayée, à vrai dire, d'un risque accru de cancer ne paraît pas raisonnable. Les différents organismes réglementaires (FDA, EMEA), les sociétés scientifiques (ADA, EASD, ALFEDIAM) et les associations de patients (ABD) l'ont bien compris. Tous ont délivré un message concordant et rassurant à cet égard. Il n'y a pas de raison fondamentale de modifier les prescriptions d'insuline glargine suite aux données récemment publiées dans la revue *Diabetologia*.

Tout traitement pharmacologique, en particulier s'il est innovant, doit être évalué sur son rapport «bénéfices/risques». Cette évaluation doit se faire à la fois à l'échelle d'une population (c'est le rôle des agences réglementaires et elles viennent de confirmer un ratio favorable) et à l'échelle individuelle (c'est le rôle de chaque médecin vis-à-vis de son patient). Il est évidemment hors de question de minimiser les risques iatrogènes liés aux médicaments. Ce serait faire fi d'un historique, hélas, empreint de nombreux échecs. Mais, il ne faudrait pas non plus tomber dans l'excès inverse et rejeter tout nouveau médicament à la moindre suspicion (justifiée ou non) d'effet indésirable, sous peine de condamner, à court terme, toute innovation dans le domaine du développement pharmaceutique ! De grâce, ne jetons pas le bébé avec l'eau du bain ... sans avoir au préalable les données probantes indispensables permettant une juste appréciation du rapport global bénéfices/risques offert par le médicament (8, 23).

CONCLUSION

Le traitement pharmacologique du diabète de type 2 a été confronté à de nombreux aléas, à

tel point que, il y a une dizaine d'années déjà, nous avons rédigé un éditorial intitulé : «Le traitement pharmacologique du diabète de type 2 est-il maudit ?» (24). Depuis lors, le milieu diabétologique a encore dû faire face à la vive controverse concernant la rosiglitazone en 2007 (23) et au retrait du marché du rimonabant fin 2008. Dans un éditorial du *Lancet*, il y a un an, nous avons décrit la vie tumultueuse d'un médicament, en prenant l'exemple des antidiabétiques oraux, allant de l'enthousiasme initial aux déceptions, voire suspicions ultérieures, pour se terminer parfois par une condamnation définitive amenant au retrait du médicament (25). Voici maintenant, en 2009, une nouvelle polémique, concernant l'insuline glargine cette fois.

Force est de reconnaître, comme plusieurs l'ont déjà fait avant nous (16,17), que les évidences en faveur d'un risque accru de cancer avec l'insuline glargine par comparaison à l'insuline humaine et aux autres insulines sont extrêmement ténues. Les données rétrospectives disponibles sont inconsistantes et non concluantes. Hélas, le débat risque cependant de durer longtemps encore (19), en raison même du type d'effet indésirable incriminé. En effet, le cancer a une connotation émotionnelle indiscutable. Ensuite, par définition, le risque de cancer est très difficile à évaluer dans des essais cliniques contrôlés, les seuls à avoir une rigueur méthodologique irréprochable. On ne peut réellement appréhender ce risque que dans des études épidémiologiques de longue durée, avec tous les aléas et risques de biais déjà discutés. Comme pour les statines, il faudra sans doute attendre plusieurs années, et le résultat d'études bien conduites, avant de pouvoir définitivement disculper le médicament. Ceci ne doit pas empêcher d'utiliser l'insuline glargine à bon escient, en évaluant pour chaque patient le rapport bénéfice/risque.

BIBLIOGRAPHIE

1. Numéro spécial.— Le diabète sucré dans tous ses états. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 269-631 (accessible online sur le site : <http://www.rmlg.ulg.ac.be>).
2. Radermecker RP.— Le risque hypoglycémique chez le patient diabétique : implications thérapeutiques. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 461-465.
3. Oiknine R, Bernbaum M, Mooradian AD.— A critical appraisal of the role of insulin analogues in the management of diabetes mellitus. *Drugs*, 2005, **65**, 325-340.
4. Dunn CJ, Plosker GL, Keating GM, et al.— Insulin glargine: an updated review of its use in the management of diabetes mellitus. *Drugs*, 2003, **63**, 1743-1778.
5. Scheen AJ.— Insuline glargine (Lantus®). *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 110-114.

6. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al.— Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*, 2009, **52**, 17-30.
7. Smith U, Gale EAM.— Does diabetes therapy influence the risk of cancer ? *Diabetologia*, 2009, **52**, 1699-1708.
8. Lefèbvre P.— Insulin and cancer : Should one worry ? *Arch Physiol Bioch*, 2008, **114**, 1-2.
9. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, et al.— Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia*, 2009, **52**, 1732-1744.
10. Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, et al.— Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies—a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia*, 2009, **52**, 1745-1754.
11. Currie CJ, Poole CD, Gale EA.— The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2009, **52**, 1766-1777.
12. Colhoun HM, SDRN Epidemiology Group.— Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland : a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia*, 2009, **52**, 1755-1765.
13. Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, et al.— Similar progression of diabetic retinopathy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes : a long-term, randomised, open-label study. *Diabetologia*, 2009, **52**, 1778-1788.
14. Rosenstock J, Fonseca V, Mc Gill JB, et al.— Similar risk of malignancy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: findings from a 5 year randomised, open-label study. *Diabetologia*, 2009, **52**, 1971-1973.
15. Le Roith D.— Insulin glargine and receptor-mediated signalling: clinical implications in treating type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*, 2009, **23**, 593-599.
16. Garg SK, Hirsch IB, Skyler JS.— Insulin glargine and cancer—An unsubstantiated allegation. *Diabetes Technol Ther*, 2009, **11**, 473-476.
17. Pocock SJ, Smeeth L.— Insulin glargine and malignancy : an unwarranted alarm (comment). *Lancet*, 2009, **52**, 511-513.
18. Numéros spéciaux.— De la médecine factuelle aux recommandations thérapeutiques. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 201-477.
19. Gale EAM.— Insulin glargine and cancer : another side to the story ? (letter) *Lancet*, 2009, **374**, 521.
20. Scheen AJ.— De la plus-value thérapeutique au surcoût d'un nouveau médicament : à propos d'un hiatus croissant. *Rev Med Suisse*, 2005, **1**, 1931-1932.
21. Tuffs A.— German agency suspects that insulin analogue glargine increases risk of cancer. *BMJ*, 2009, **339**, b2774.
22. Friis S, Olsen JH.— Statin use and cancer risk: an epidemiologic review. *Cancer Invest*, 2006, **24**, 413-424.
23. Scheen AJ.— Rosiglitazone : to be or not to be ? *Diabetologia*, 2009, **52**, 1448-1450.
24. Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— Le traitement pharmacologique du diabète de type 2 est-il maudit ? *Méd Hyg*, 1998, **56**, 1539-1540.
25. Scheen AJ.— Exenatide once weekly in type 2 diabetes. *Lancet*, 2008, **372**, 1197-1198.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. A.J. Scheen, Service de Diabétologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.