

En France, environ 25 % des patients atteints de diabète de type 2 sont traités par insulinothérapie [1]. L'insulinothérapie est recommandée plus ou moins rapidement selon les guidelines lorsque le contrôle glycémique est insuffisant sous antidiabétiques oraux ou lorsque ces derniers sont contre-indiqués [2]. Mais ce traitement est-il justifié en termes de prévention ou d'amélioration des complications micro- et macrovasculaires ? Il existe sur ce sujet deux essais cliniques randomisés UGDP et UKPDS 33, dont nous présentons ici une méta-analyse.

**Rémy Boussageon**

Département  
de médecine générale,  
Université Claude  
Bernard, Lyon

**Mots clés :** diabète  
de type 2, insuline,  
méta-analyse

**Abstract: Insulin and prevention of microvascular and macrovascular complications of type 2 diabetes**

*In France, about one quarter (25%) of patients with type 2 diabetes report using insulin. But where is the evidence supporting the efficacy of insulin therapy on macro and microvascular complications? In this article, we meta-analyzed the two available randomized clinical trials (UGDP and UKPDS 33). Overall, 1,325 patients were randomized to the insulin treatment group and 1101 to the diet or placebo treatment group. Insulin treatment did not significantly affect all-cause mortality (RR = 0.92; 95% CI: 0.80 to 1.07), cardiovascular mortality, and others patient-centered outcomes (such myocardial infarction or blindness). Given the absence of evidence of clinically efficacy and its potentially serious adverse effects, the risk-benefit ratio remains uncertain, or even unfavorable for prevention or treatment of increase in type 2 diabetes's micro and macrovascular complications.*

*Key words: Diabetes Mellitus, Type 2; Insulin; Meta-analysis*

# Insuline et prévention des complications micro- et macrovasculaires du diabète de type 2

## Le rapport bénéfice/risque est-il favorable ? Méta-analyse

L'intérêt de l'insulinothérapie dans le contrôle glycémique et la réduction de l'HbA1C, dans une approche fondée sur la cible (*treatment to target*) ne fait aucun doute. Mais qu'en est-il de son efficacité sur des critères cliniquement pertinents pour les patients (*patients relevant outcomes*) comme la cécité, la survenue d'infarctus du myocarde ou la prévention de la mortalité ? La question de l'insulinothérapie dans le diabète de type 2 (DT2) est controversée depuis de nombreuses années à cause des mécanismes physiopathologiques en jeu, insulino-résistance et hyperinsulinémie en particulier.

### Méthode

Pour répondre à cette question, nous présentons dans cet article, les résultats d'une méta-analyse d'essais cliniques randomisés concernant l'efficacité clinique de l'insuline chez les patients diabétiques de type 2. Il s'agit d'une analyse en sous groupe issue de la méta-analyse publiée dans le *British Medical Journal* en juillet 2011 [3]. Pour cette analyse restreinte à l'insulinothérapie, seuls deux essais cliniques

DOI : 10.1684/med.2012.0634



## Résultats

L'insulinothérapie n'a pas montré d'efficacité (figures 1 à 6) sur :

- la mortalité totale : risque relatif (RR) = 0,92 ; 95 % IC 0,80-1,07 ;
- la mortalité cardiovasculaire : RR 0,95 (0,77-1,18) ;
- la survenue d'infarctus du myocarde : RR 0,93 (0,78-1,10) ;
- la survenue de mort subite : RR 0,75 (0,45-1,27) ;
- la détérioration visuelle ou cécité : RR 0,90 (0,64-1,27) ;
- les amputations des membres inférieurs : RR 0,92 (0,48-1,74).

Il n'y a aucune hétérogénéité entre les deux études pour ces critères de jugement ( $I^2 = 0\%$ ).

## Discussion

**Ainsi, en 2012, il n'existe aucune preuve que l'insuline réduit la mortalité ou les principales complications liées au DT2**

randomisés (UGDP [4] et UKPDS 33 [5]) ont été sélectionnés. L'étude UGDP comportait 5 bras (insuline à dose standard  $n = 210$ , insuline à dose variable  $n = 204$ , tolbutamide, phénformine et placebo  $n = 205$ ). Pour cette analyse, nous avons regroupé les 2 bras « insuline ». L'étude *Veterans Affairs Diabetes Feasibility* [6] en revanche n'a pu être incluse car le groupe contrôle était traité par insuline. Au total 2 426 patients ont été inclus. Le suivi moyen est de 10 ans. Seuls les critères de jugement communs aux deux études ont pu être analysés.

Le manque d'études ayant évalué l'efficacité de l'insuline sur des critères cliniques empêche évidemment toute conclusion définitive. Étant donné la largeur des intervalles de confiance, un bénéfice de 20 % sur la mortalité totale n'est pas exclu. De plus, les deux études incluses pour cette méta-analyse concernent des patients jeunes dont le diabète est récent et les résultats observés ne peuvent pas être extrapolés aux patients plus âgés dont le diabète est ancien et mal contrôlé, ce qui est l'indication la plus courante de l'insulinothérapie.

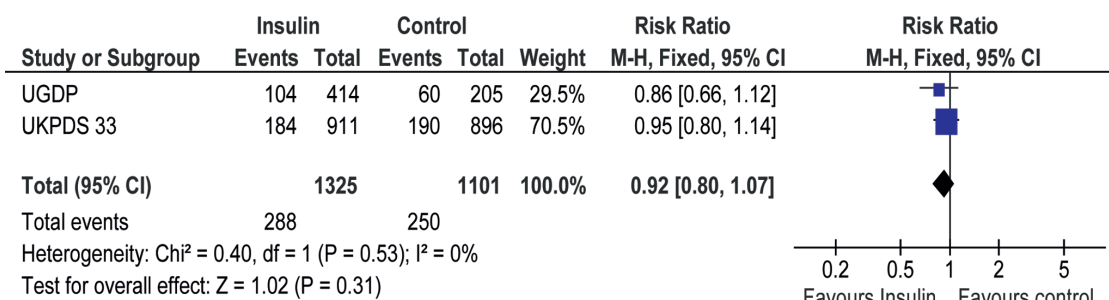


Figure 1. Mortalité totale.

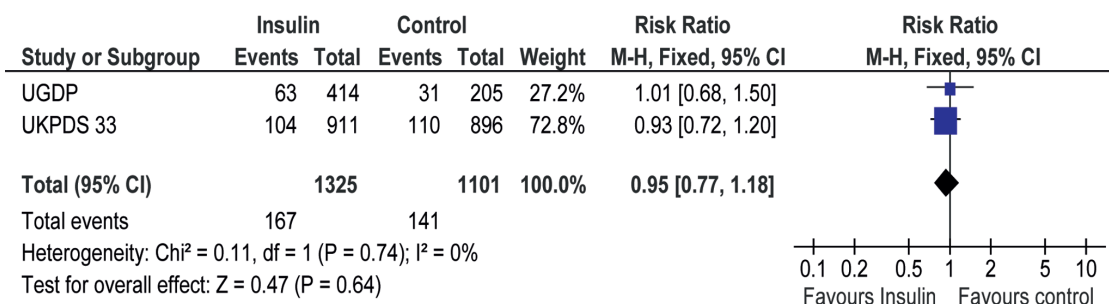


Figure 2. Mortalité cardiovasculaire.

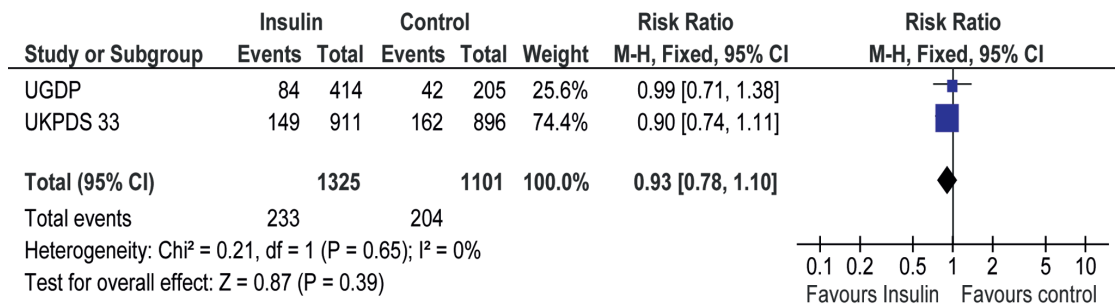


Figure 3. Infarctus du myocarde.

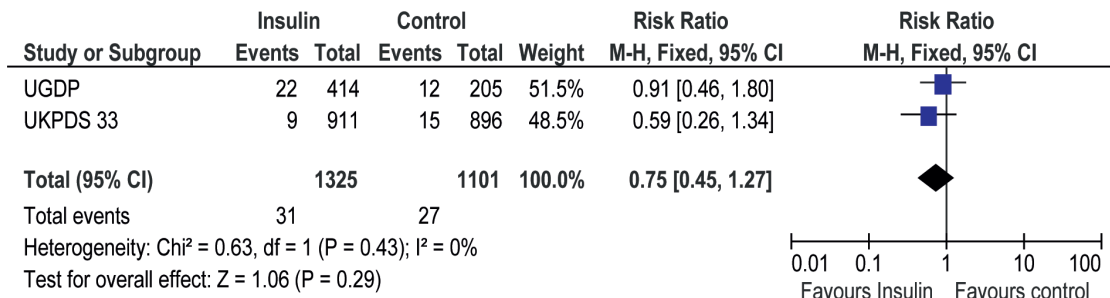


Figure 4. Morts subites.

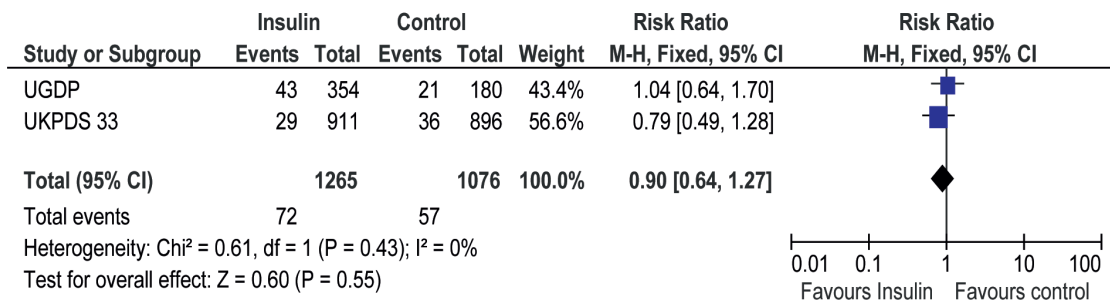


Figure 5. Détérioration visuelle ou cécité.

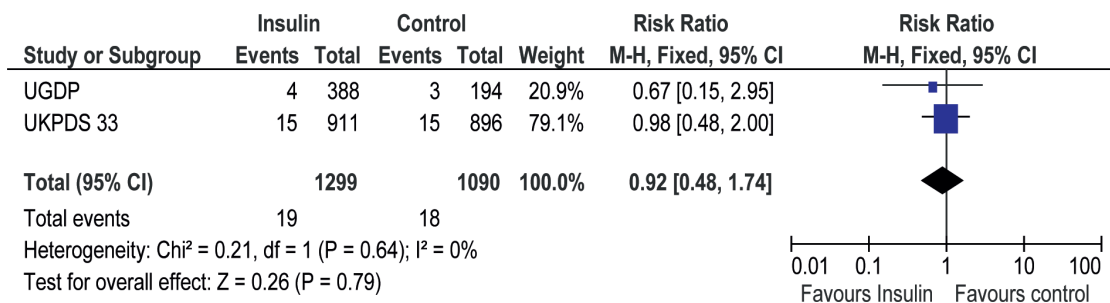


Figure 6. Amputations des membres inférieurs.

Mais l'hypothèse que l'insulinothérapie soit réellement inefficace sur les complications micro et macrovasculaires du DT2 est plausible : que l'insuline ne réduise pas les complications majeures liées au diabète de type 2 dans deux essais cliniques randomisés qui ont duré plus de 10 ans rend le doute légitime. C'est d'autant plus légitime que dans les 3 grands méga-essais cliniques récents (ACCORD [7], ADVANCE, VADT), l'insuline était fréquemment utilisée pour atteindre les cibles glycémiques et que ces essais n'étaient globalement pas concluants.

**L'hypothèse que l'insuline soit plus dangereuse que bénéfique est également à prendre au sérieux [8, 9]**

Dans notre méta-analyse sur l'insuline, un sur-risque de mortalité cardiovasculaire de 18 % n'est pas exclu. D'un point de vue physiopathologique, on comprend parfaitement que l'insuline soit le traitement du diabète de type 1. Mais dans le diabète de type 2 où l'insulinorésistance est le concept clé, la nécessité de l'insulinothérapie paraît moins évidente.

Les études observationnelles montrent que l'hyperinsulinémie est un facteur de risque cardiovasculaire [10], que l'insulinothérapie est associée à un sur-risque de mortalité [11], de maladie cardiovasculaire, en particulier en cas d'insuffisance cardiaque [12], voire de cancer [13]. Dans une étude rétrospective l'association avec la mortalité était même dose-dépendante : HR = 1,75 (IC95, 1,24-2,47) pour le groupe traité par des faibles doses, HR = 2,79 (IC95, 2,36-3,30) pour le groupe traité par des fortes doses, comparativement à un groupe non traité par insuline.

Dans l'étude ACCORD [7] où une surmortalité a été retrouvée dans le groupe traité intensivement par les antidiabétiques, 77,3 % des patients étaient traités par insuline dans le groupe « traitement intensif » versus 55,4 % dans le groupe traité de façon conventionnelle ( $p < 0,0001$ ). Néanmoins, ces associations statistiques ne prouvent pas la causalité directe de la toxicité de l'insuline et elles pourraient tout à fait s'expliquer par des facteurs de confusion, c'est-à-dire par le seul fait que les patients traités par insuline sont des patients à plus mauvais pronostic (sujets plus âgés, diabète ancien et moins bien contrôlé, polyopathologies, etc.).

### Les mécanismes physiopathologiques de ces excès de risque associés à l'insuline restent flous

Il est possible que les hypoglycémies (parfois sévères et mortelles) sous insuline jouent un rôle important par le biais d'activation adrénergique, de trouble de repolarisation cardiaque,

d'aggravation des mécanismes thrombogènes et inflammatoires, ainsi que des vasoconstrictions [9]. Les hypoglycémies liées à l'insuline sont la deuxième cause médicamenteuse d'hospitalisation aux urgences chez les sujets de plus de 65 ans [14] et sont associées à une augmentation de la mortalité totale, cardiovasculaire ainsi qu'à une aggravation des complications macro- et microvasculaires [15]. De plus, l'hyperinsulinémie a possiblement un effet pro-athérogène et pro-mitotique qui pourrait expliquer également le surrisque observé [9, 10]. La prise de poids sous insuline et ses conséquences éventuelles sont également bien connues.

## Conclusion

Selon les preuves disponibles en 2012, l'insulinothérapie dans le DT2 se justifie uniquement par la nécessité d'un contrôle glycémique dans une approche « glucocentrique » fondée sur les cibles biologiques (*treat to target model*). Néanmoins, dans une approche thérapeutique fondée sur la prévention de la survenue ou de l'aggravation des complications micro ou macrovasculaires cliniquement pertinentes (*risk reduction model*), l'insulinothérapie a un rapport bénéfice/risque incertain, voire défavorable en l'absence de preuves convaincantes issues d'essais cliniques randomisés de bonne qualité méthodologique.

Conflits d'intérêt : néant.

#### Références :

1. Ricci P, Blotière PO, Weill A, Simon D, Tuppin P, Ricordeau P, Allemand H. Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France ? BEH. 2010;42-43:425-31.
2. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjust-ment of Therapy. Diabetes Care. 2009;32:193-203.
3. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2011;343:d4169. doi: 10.1136/bmj.d4169.
4. UGDP. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. VIII. Evaluation of Insulin Therapy: Final Report. Diabetes. 1982;31(S5):1-81.
5. UKPDS 33; Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. Lancet. 1998;352:837-53.
6. Abraira C, Colwell J, Nuttall F, Sawin CT, Henderson W, Comstock JP, et al. Cardiovascular events and correlates in Veterans Affairs Diabetes Feasibility trial. Arch Intern Med. 1997;157:181-8.
7. The ACCORD study group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358:2545-59.
8. Currie CJ, Johnson JA. The safety profile of exogenous insulin in people with type 2 diabetes: justification for concern. Diabetes Obes Metab. 2012;14:1-4.
9. Rensing KL, Reuwer AQ, Arsenault BJ, von der Thüsen JH, Hoekstra JB, Kastelein JJ, Twickler TB. Reducing cardiovascular disease risk in patients with type 2 diabetes and concomitant macrovascular disease: can insulin be too much of a good thing? Diabetes Obes Metab. 2011;13:1073-87.
10. Ruige JB, Assendelft WJ, Dekker JM, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM. Insulin and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. Circulation. 1998;97:996-1001.
11. Gamble JM, Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Johnson JA. Insulin use and increased risk of mortality in type 2 diabetes: a cohort study. Diabetes Obes Metab. 2010;12:47-53.
12. Murcia AM, Hennekens CH, Lamas GA, Jiménez-Navarro M, Rouleau JL, Flaker GC, et al. Impact of diabetes on mortality in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction. Arch Intern Med. 2004;164:2273-9.
13. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulphonylureas or insulin. Diabetes Care. 2006;29:254-8.
14. Pogach L, Aron D. Balancing hypoglycemia and glycemic control: a public health approach for insulin safety. JAMA. 2010;303:2076-7.
15. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. N Engl J Med. 2010;363:1410-8.

## Insuline et prévention des complications micro- et macrovasculaires du diabète de type 2

- ▶ En France, environ 25 % des patients atteints de diabète de type 2 sont traités par insulinothérapie. Mais quelles sont les preuves disponibles de l'efficacité de l'insuline en termes de prévention ou d'amélioration des complications micro- et macrovasculaires qui justifient ce traitement ? Dans cet article, nous présentons une méta-analyse des deux essais cliniques randomisés disponibles (UGDP et UKPDS 33). Au total, 1 325 patients ont été traités par insuline et 1 101 par régime seul ou placebo (comprimé). L'insuline n'a pas modifié la mortalité totale (RR = 0,92 ; IC95 % [0,80-1,07]), ni la mortalité cardiovasculaire ni d'autres critères de jugement importants pour les patients (comme les infarctus du myocarde, la détérioration visuelle). Étant donné l'absence de preuve d'efficacité clinique et les effets indésirables potentiellement graves de l'insuline, son rapport bénéfice/risque est incertain, voire défavorable dans la prévention de la survenue ou de l'aggravation des complications micro- et macrovasculaires du diabète de type 2.