

Metformine pour le diabète de grossesse ?

- **Question clinique** Quelles sont l'efficacité et la sécurité de la metformine (seule ou associée à l'insuline) versus insuline chez des femmes présentant un diabète de grossesse ?
- **Contexte** Un diabète de grossesse augmente les risques de complications périnatales¹. Le diagnostiquer et le traiter pourraient réduire le nombre de complications sévères². En cas de non atteinte d'un équilibre glycémique avec les mesures d'hygiène de vie (régime, exercices physiques), de l'insuline est généralement ajoutée. Ce traitement nécessite une éducation et peut aussi s'accompagner d'hypoglycémies et de prise de poids. Des antidiabétiques oraux tels que la metformine pourraient représenter une alternative utile. L'efficacité et la sécurité de la metformine en cas de diabète de grossesse restaient incertaines.

Analyse

I. Van Pottelbergh,
T. Poelman

Référence

Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al; MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2003-15.

Population étudiée

- 751 femmes enceintes âgées de 18 à 45 ans (âge moyen de 33 ans) présentant un diabète de grossesse, recrutées dans 10 centres urbains d'accouchement en Nouvelle Zélande et en Australie
- autres critères d'inclusion : un seul fœtus, grossesse de 20-33 semaines, glycémie capillaire à jeun > 97,2 mg/dl ou > 120,6 mg/dl en post-prandial à plusieurs reprises
- critères d'exclusion : diabète connu, anomalie fœtale ou retard de croissance, contre-indication pour la metformine, hypertension liée à la grossesse, pré-éclampsie, rupture de la poche des eaux.

Protocole d'étude

- étude randomisée, multicentrique, en **protocole ouvert**
- intervention : groupe metformine (n=373) versus groupe insuline (n=378)
- groupe metformine : metformine 500 mg une à deux fois par jour, avec augmentation par palier d'une à deux semaines, en fonction de la cible glycémique, jusqu'à un maximum de 2500 mg par jour ; en cas de non atteinte de la valeur cible, ajout d'insuline (46,3% des cas)
- valeurs glycémiques cibles : à jeun < 99 mg/dl, 2h après le repas < 126 mg/dl sur sang capillaire.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire composite pour des complications néonatales : hypoglycémie, détresse respiratoire dans les 24 heures post naissance, nécessité d'une photothérapie, traumatisme obstétrical infantile, score d'Apgar 5 minutes < 7, naissance prématurée (< 37 semaines)
- critères secondaires : anthropométrie néonatale, évolution pondérale chez la mère et chez l'enfant, complications hy-

- pertensives, glycémie, tolérance glucidique à 6 à 8 semaines, satisfaction maternelle par rapport au traitement
- analyse en intention de traiter modifiée.

Résultats

- critère primaire : pas de différence significative pour l'incidence de complications néonatales : groupe metformine 32%, groupe insuline 32,2% ; p=0,95 pour la différence
- hypoglycémie néonatale sévère (< 28,8 mg/dl) : moins sous metformine (p=0,008)
- naissance prématurée : davantage sous metformine (p=0,04)
- critères secondaires : dans le groupe metformine significativement : moins de prise de poids durant la grossesse, davantage de perte de poids en post-partum, plus de satisfaction pour le traitement
- pas de différence significative pour les effets indésirables.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que, chez des femmes présentant un diabète de grossesse, un traitement par metformine seule ou associée à de l'insuline ne provoque pas plus de complications qu'un traitement par insuline seule. Les patientes préfèrent un traitement par metformine.

Financement : Auckland Medical Research Foundation, National Women's Evelyn Bond Charitable Trust, Health Research Council of New Zealand et National Health & Medical Research Council of Australia.

Conflits d'intérêt : un des auteurs déclare des honoraires reçus de la firme Sanofi-Aventis.

1. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
2. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352:2477-86.
3. Rowan JA; MiG Investigators. A trial in progress: gestational diabetes. Treatment with metformin compared with insulin (the Metformin in Gestational Diabetes [MiG] trial). *Diabetes Care* 2007;30; Suppl 2:S214-9.
4. Charles B, Norris R, Xiao X, Hague W. Population pharmacokinetics of metformin in late pregnancy. *Ther Drug Monit* 2006;28:67-72.
5. Glueck CJ, Goldenberg N, Pranikoff J, et al. Height, weight, and motor-social development during the first 18 months of life in 126 infants born to 109

- mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued metformin through pregnancy. *Hum Reprod* 2004;19:1323-30.
6. Nicholson W, Bolen S, Witkop CT, et al. Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009;113:193-205.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Diabetes in pregnancy. Management of diabetes and its complications from pre-conception to the postnatal period. *NICE Clinical guideline* 63, March 2008.
8. Ecker JL, Greene MF. Gestational Diabetes - Setting limits, exploring treatments. *N Engl J Med* 2008;358:2061-3.
9. Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. SSMC Recommendations de bonne pratique: le diabète sucré de type 2. SSMC 2007.

Considérations sur la méthodologie

Le protocole en ouvert de cette étude est une faiblesse importante. Les auteurs en motivent le choix par l'impossibilité d'un (double) aveugle pour des raisons pratiques et éthiques. Les auteurs partent de l'hypothèse nulle d'une similitude de morbidité néonatale pour un traitement basé sur la metformine versus traitement par insuline, en fixant un seuil d'augmentation relative de la morbidité de 33% (passage de 30% à 40%, soit 10% en valeur absolue) pour exclure cette similarité. Le chiffre de 30% est issu d'un constat local sous traitement par insuline. L'augmentation en valeur absolue de 10% est fixée de façon arbitraire. Ce protocole, prépublié³, n'est pas clairement celui d'une étude de supériorité dans laquelle l'hypothèse nulle est l'absence de différence entre les deux traitements comparés (et non la similarité, terme qui évoque une étude d'équivalence). Dans leur discussion, les auteurs discutent d'un protocole de non infériorité établi a posteriori, avec un delta de 1,33 (les 33% d'augmentation relative de risque), montrant une non infériorité. Dans une étude de non infériorité, comme dans une étude d'équivalence, l'hypothèse nulle (à rejeter) est l'existence d'une différence. Cette analyse post-hoc semble donc bien être un rattrapage (trop) tardif d'un protocole initial inadéquat.

L'analyse proposée comme en intention de traiter par les auteurs est plutôt une analyse en intention de traiter modifiée, 10 femmes dans le groupe metformine et 8 femmes dans le groupe insuline dont les données ne sont pas connues sont exclues de l'analyse.

Mise en perspective des résultats

Le critère de jugement primaire composite rassemble des variables de pertinence clinique fort divergente. Il n'est donc pas possible de tirer de ce critère primaire des conclusions univoques. La metformine passe la barrière placentaire ce qui expose le fœtus à des concentrations sanguines en metformine semblables à celles de sa mère⁴. Selon les auteurs, des effets indésirables non identifiés de la metformine sur la croissance et le bien-être fœtaux pourraient se traduire par une fréquence accrue de naissances prématurées « iatrogènes ». Si le nombre de naissances prématurées (< 37 semaines) est significativement plus élevé dans le groupe metformine, cette observation ne concerne que des naissances prématurées « spontanées » c'est-à-dire sans cause connue, observation pouvant être liée au hasard ou indiquer un effet non connu de la metformine sur le travail.

Les auteurs prévoient de collecter, après 2 ans, les données de croissance et de développement psychomoteur des enfants nés dans le cadre de cette étude. Une précédente étude⁵ incluant 126 enfants dont la mère avait reçu de la metformine durant la grossesse en traitement d'un syndrome polykystique ne montrait, après 18 mois, aucune perturbation de la croissance, du développement moteur et social. L'étude analysée ici ne permet pas de conclure à une différence entre insuline et metformine pour le contrôle glycémique durant la grossesse ; en effet 46% des femmes sous metformine reçoivent aussi de l'insuline.

Autres études

Une synthèse méthodique récente⁶ n'a pas identifié, jusqu'en janvier 2007, d'autre étude comparant insuline et metformine pour traiter le diabète de grossesse. Trois RCTs qui se sont déroulées en Inde (n=23), au Brésil (n=70) et aux E.-U. (n=404) incluent des femmes enceintes de 22 à 25 semaines présentant un diabète de grossesse et traitées par glyburide versus insuline. Aucune étude n'est effectuée en aveugle. Aucune différence n'est identifiée entre les 2 traitements pour le contrôle glycémique maternel (N=2), le nombre de césariennes (N=2), le poids de naissance (N=3) et les autres variables néonatales (N=2).

Pour la pratique

Les effets à long terme de la metformine et des autres anti-diabétiques oraux sur l'enfant sont insuffisamment évalués. Les recommandations actuelles de traitement de diabète de grossesse se limitent au régime et aux exercices physiques avec, éventuellement, l'ajout d'insuline en cas de contrôle glycémique insuffisant. Cette prise en charge est recommandée par le guide de pratique de NICE concernant le diabète de grossesse⁷. Rappelons que celui-ci est un facteur prédictif fort d'un diabète de type 2 et qu'il doit donc inciter à une sensibilisation particulière de la patiente pour un style de vie sain, un bon contrôle pondéral et un suivi structure^{8,9}.

Conclusion de Minerva

Cette étude montre qu'un traitement avec de la metformine utilisée seule ou en association avec de l'insuline, ne provoque pas plus de complications périnatales qu'un traitement par insuline en cas de diabète de grossesse. L'effet à long terme de la metformine sur l'enfant n'est pas évalué. Des conseils de régime et d'activités physiques, avec ajout éventuel d'insuline restent donc le premier choix en cas de diabète de grossesse.

