

Titre: Metformin plus insulin for preexisting diabetes or gestational diabetes in early pregnancy (MOMPOD)

Auteurs: Boggess KA et coll

Source: JAMA 2023;330:2182-90

Type d'étude : ERC placebo, multicentrique (17 centres), 04/2019 à 11/2021 (pause 4/2020 à 9/2020)

Pays: États-Unis

Buts : Étudier l'impact de la metformine (MTF) **ajoutée à l'insuline** sur la morbidité/mortalité néonatale chez des femmes avec DB type 2 ou DG précoce

Méthodologie: Rando 1/1 électronique; Stratification par site, AG avant/après 18 sem et selon DB pré-grossesse ou non.

PEC : 4 glycémies/j; suivi aux 4sem téléphonique ou présentiel. Observance auto-rapportée mais les bouteilles de médicaments doivent être retournées par la patiente. Issues maternelles et néonatales colligées à partir du dossier. Mesures anthropométriques effectuées par une infirmière qualifiée. RV téléphonique 30j postpartum. MTF débuté à 500 bid x 1sem et ↑ 1000 bid; Cibles: AC <5,3 mmol/L; 1h PC <7,6 mmol/L ou 2h PC <6,7mmol/L

Issue primaire : issue composite **néonatale:** décès (>10sem), hypoglycémie < 2,2mmol/L ou utilisation de glucose IV, prématurité, macrosomie ou RCIU, poids <2500g, hyperbilirubinémie avec photothérapie ds les 72h, Ph AO <7,05, dystocie de l'épaule AVEC atteinte plexus brachial, fracture clavicule ou humérus, 3 manœuvres pour libérer l'épaule. Issues secondaires: hypoglycémie maternelle (<3,3 mmol/L) et masse grasseuse néonatale. Analyses de sous-groupes pré-spécifiées: obésité, DB2 vs DG, randomisation <18 sem>

Inclusions : 18-45 ans, âge gestationnel 10,0-22,6 sem, DB2 connu ou DG < 23 sem (selon 75g ou 50g+100g ou HbA1c ≥6,5% ou AC > 7mmol ou au hasard >11.1mmol/L, singleton.

Exclusions : ?

Statistiques : Per-protocole; alpha 0,05 et puissance 80%. Taille échantillon: 1200 basée sur une ↓ de 40% avec 25% de l'issue primaire de base, 10% perte. Un 1^{er} audit a révélé une issue primaire de 70% et 20% de perte : la taille de l'échantillon ↓ à 950 (↓ de 40% sur 50% de base) mais **étude cessée à 831**.

Régression logistique pour ajustement pour IMC de base, DB2 vs DG, randomisation <18 sem>.

Résultats: 2667 femmes éligibles, 831 randomisées, 794 incluses ds les analyses.

28% sous MTF et 30% placebo ont arrêté leur médication; Observance à 90% des pilules : 61% sous MTF et 59% sous placebo; 10% ont renvoyé les bouteilles. Diarrhées : 28% sous MTF vs 12% (p < 0,01).

Caractéristiques de base : 52% hispaniques, 14% caucasiennes, la grande majorité sous assurance fédérale ou de l'état, 78% DB2 connues, 45% sous médication avant la grossesse, 73% obèses, 58% randomisées avant 18 se, HbA1c moyenne de 7,7±2 à 11sem; **Plus** d'obésité (77% vs 69%) et d'HTAc (26% vs 22%) sous MTF.

Issue primaire : pas de différence statistiquement significative 71% vs 74% RCa 0,86 IC 95% 0,63 à 1,19

Seul paramètre de l'issue primaire statistiquement significatif : macrosomie : 26% vs 36%, Rca 0,63 IC 95% 0,46 à 0,86; Masse grasseuse néonatale sous MTF presque significative : -0,04, IC 95% -0,09 à +0,01.

Discussion des auteurs : Différences avec MITY: peu d'amélioration du contrôle sous MTF, absence de différence ds le gain de poids, la masse adipeuse foetale, nombre de césarienne, pas de surplus de RCIU. Du à l'ethnie? 20% DG précoce (vs 10%)? Accès aux soins, dose, type d'insuline?

Forces: la plus grande étude, ERC, diversité, généralisable aux EU

Limitations: COVID; arrêt à 75% d'enrôlement pour futilité de l'étude; + d'obésité ds MTF (mais ajustement); observance auto-proclamée; HbA1c chez 39% au suivi: ne peuvent pas se prononcer sur le contrôle du DB

Conclusion des auteurs : la MTF offre peu d'avantage. La diminution du taux de macrosomie doit être explorer ds d'autres études.

Discussion du groupe : Ceci est une MITY à saveur américaine qui ne répond pas aux questions soulevées par les études antérieures utilisant la MTF. L'issue composite ne suit pas les principes d'une issue composite, le taux d'observance est bas, le contrôle du DB n'est pas mesuré à l'aide de capteurs de glycémies en continu.

La conclusion est décevante. La diminution de la macrosomie sous MTF est bien objectivée, tant au point de vue clinique que physiologique. Le seul avantage de cette étude est de s'intéresser à une population hispanique. Validité interne modérée et externe faible.

Conclusions : Cette étude n'apporte pas grand-chose aux connaissances actuelles.