

CREMA



Drs Camille Leroquais & Thibault Corpataux
Supervision: Dres Barbara Broers & Mayssam Nehme
Service de médecine de premier recours - HUG

1

Vignette clinique

- Patiente de 45 ans, originaire des Philippines, employée de ménage et garde d'enfants
- Pas de comorbidité ni de traitement
- Diabète de type 2 dans la famille
- BMI 24 kg/m²
- Labo de dépistage: HbA1c 5.8%

2

Physiopathologie du pré-diabète (en bref !)

- Pré-diabète: peut régresser vers l'euglycémie OU évoluer vers un diabète de type 2
- Définition actuelle :
 - glycémie à jeun entre 5,6 et 6,9 mmol/l
 - **ou**
 - glycémie entre 7,8 et 11 mmol/l deux heures après une prise orale de 75g de glucose
 - **ou**
 - HbA1c entre 5,7 et 6,4 %

3

Conclusions principales de l'étude choisie

- La **metformine** en comparaison avec placebo ou avec régime alimentaire + exercice physique **standards** réduit ou retarde le risque de diabète de type 2 dans une population à risque de le développer.
- Cependant, la **metformine** comparée avec régime alimentaire + exercice physique **intensifs** ne réduit pas ou ne retarde pas le risque de diabète de type 2 dans la même population.
- Pas ou peu de données sur les outcomes de mortalité, de **complications** macro-vasculaires ou micro-vasculaires, ni en termes de qualité de vie.

4



Illustration: Tom Gauld / Edition Moderne

5

Design d'une étude idéale ? (PICOT)

- Question : "Bénéfice d'un traitement pharmacologique chez les patients en état de pré-diabète ?"
- Population: Adultes pré-diabétiques ambulatoires
- Intervention(s): Metformine (ou autre molécule)
- Comparatif(s): Vs Placebo ou Vs Exercice physique et hygiène alimentaire (dont les intensités sont à définir)
- Outcome(s): Développement d'un diabète de type 2, mortalité, autres
- Time-frame(s): Suivi de plus d'un an
- Modèle d'étude: avis d'experts, étude rétrospective, RCT prospectif, méta-analyse ?

6

Niveaux de preuve



7



Cochrane Database of Systematic Reviews

Metformin for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in persons at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus (Review)

Madsen KS, Chi Y, Metzendorf MI, Richter B, Hemmingsen B.

Metformin for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in persons at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 12. Art. No.: CD008558.

DOI: [10.1002/14651858.CD008558.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008558.pub2).

8

Types de méta-analyses et revue systématique

- Revues narratives = p.ex. pour un sujet de stratégie SMPR
- Revues systématiques = caractère exhaustif de la recherche
- **Critères pour qualification de systématique:**
 - explicite (question clairement définie)
 - rigoureuse (recherche de littérature exhaustive)
 - reproductible (méthodologie bien décrite)
 - Méta-analyse “poolée” ou non, basée sur les revues

9

Méthodologie - Critères d'inclusion

- **Essais randomisés contrôlés**
- Individus non diabétiques diagnostiqués d'une hyperglycémie intermédiaire ou d'un “prédiabète”
- Intervention : **monothérapie par metformine** (avec ou sans régime, exercice ou les deux, tant que les interventions concomitantes étaient les mêmes dans les groupes intervention et contrôle)
- Comparateur : **placebo, interventions non pharmacologiques, intervention pharmacologique** (sulfonylurées, inhibiteurs de l'alpha-gluconidase, thiazolidinedione, meglitinides, inhibiteurs de la SGLT2, analogues de la GLP-1, inhibiteurs de DPP-4, insuline)
- Durée de l'intervention > **un an**

10

Méthodologie - Critères d'exclusion

- Diagnostic de "syndrome métabolique"
 - Cohorte spéciale d'utilité clinique douteuse et d'entité pathologique distincte incertaine

11

Outcomes primaires

- Mortalité toute cause
- Incidence du diabète de type 2
- Effets indésirables graves

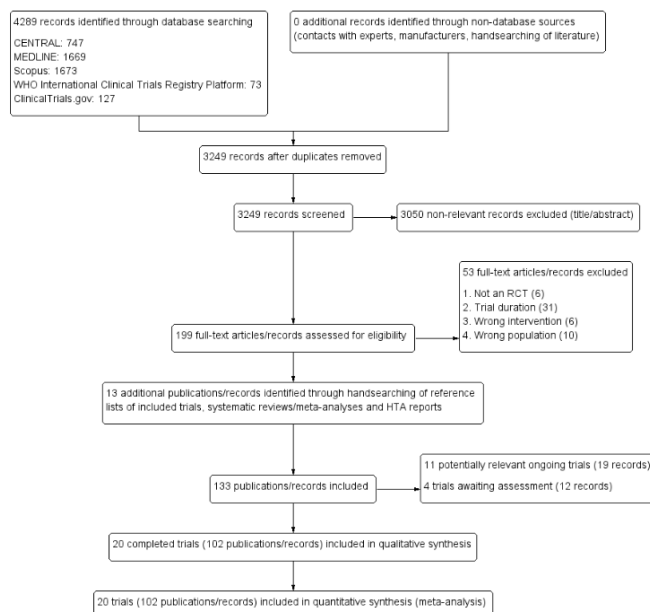
12

Outcomes secondaires

- Mortalité cardiovasculaire
- Infarctus du myocarde non fatal
- AVC non fatal
- Amputation d'une extrémité inférieure
- Cécité ou perte de vision sévère
- Maladie rénale terminale
- Effets indésirables non graves
- Hypoglycémie
- Qualité de vie liée à la santé
- Temps de progression vers le diabète de type 2
- Mesures de la glycémie
- Effets socio-économiques (coûts, absence au travail, consommation de médicaments,...)

13

Figure 1. Trial flow diagram (as of 29.05.2017, Mim)



14

Evaluation du risque de biais par les auteurs

- **Biais de sélection** (génération inadéquate de la randomisation, dissimulation de l'intervention inadéquate avant l'assignement), si haut risque : exclusion de l'étude
- Biais de performance **si étude non en double-aveugle** concernant l'allocation de l'intervention et l'outcome mesuré
- Données manquantes
- Rapport sélectif (biais de publication interne à l'étude)
- Outcomes évalués par le patient lui-même (effets indésirables non graves, qualité de vie,...)

15

Mesures de l'effet du traitement

- Différences moyennes standardisées (IC 95%)
- Hazard ratio (IC 95%) pour le calcul des données de temps jusqu'à un événement
- $HR = \text{Risque (instantané) groupe a (intervention)} / \text{Risque (instantané) groupe b (contrôle)}$
- Si $HR > 1$, l'intervention/exposition augmente le risque de survenue de l'outcome
- Si $HR < 1$, elle le diminue

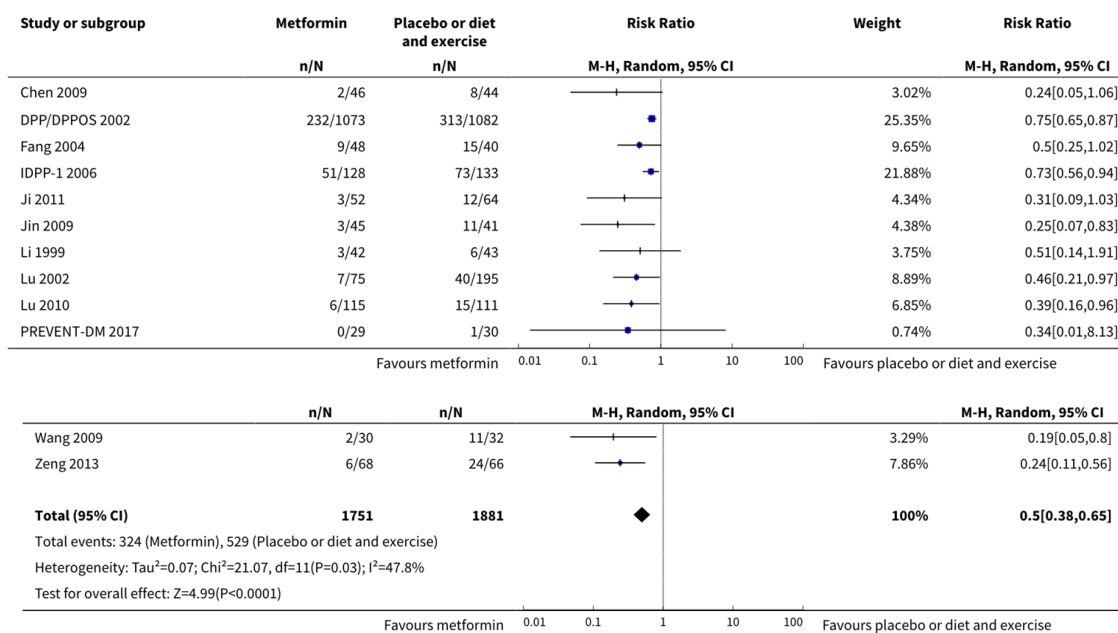
16

Résultats de la méta-analyse: développement d'un DMT2

- **Metformine VS placebo ou MHD** : 324 sur 1751 participants dans le groupe metformine VS 529 sur 1881 participants dans le groupe comparateur (**RR 0.50**, 95% CI 0.38 to 0.65; **P < 0.001**; total de 3632 participants dans 12 RCTs ; moderate-quality of the evidence)
- **Metformine VS MHD intensives** : 304 sur 1455 participants dans le groupe metformine VS 251 sur 1505 participants dans le groupe comparateur (**RR 0.80**, 95% CI 0.47 to 1.37; **P = 0.42**; total de 2960 participants dans 7 RCTs ; moderate-quality of the evidence)

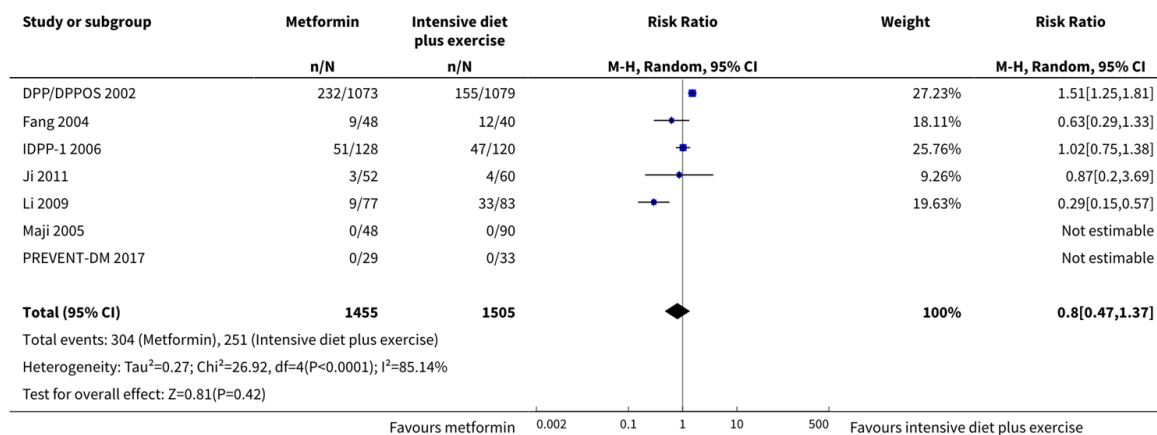
17

Analysis 1.2. Comparison 1 Metformin versus placebo or diet and exercise, Outcome 2 Incidence of type 2 diabetes.



18

Analysis 2.2. Comparison 2 Metformin versus intensive diet plus exercise, Outcome 2 Incidence of type 2 diabetes.



19

Définition MHD standards (Lu 2010)

The (nutritional) advice was: (1) variety of food, mainly cereals, with a combination of grains and grains; (2) eat **more vegetables, fruits** and potatoes; (3) daily intake of milk, beans and their preparation; (4) eat adequate amount of fish, poultry, eggs and lean meat; (5) reduce the amount of cooking oil, eat light diet with little salt, **not too greasy and salty**, including not too much smoke and animal oil food, daily adult salt to 6 g, eat less pickles, monosodium glutamate and other sodium-containing food; (6) reasonable allocation of three meals, snacks should be appropriate. Reduce calorie intake to maintain the ideal weight. **Patients with a BMI < 25kg/m² were advised 30 Kcal/kg per day, with emphasis on alcohol and sugary soft drinks: patients with a BMI ≥ 25kg/m² were encouraged to lose 0.5 g to 1.0 kg per month until ideal body weight.** Initiate, encourage family members to care, supervise the completion of dietary plan. At each follow-up, the participants were informed of dietary compliance.

The exercise advice was as follows: (1) exercise prescription should consider the patient's individual factors such as gender, age, height, weight and living habits comprehensively; (2) **principle of gradual progress and acting according to ability.** The formulation of exercise prescription should be based on the patient's disease degree, physical condition to develop a long-term plan, step by step, not subjective assumptions, eager for quick success and instant benefit. In the exercise prescription a clear purpose should be stated, and use the degree of realisation of this purpose to measure and modify the exercise prescription. Patients are required to engage in **continuous aerobic exercise**. Generally, after 30 minutes of exercise, blood glucose starts to supply energy to tissues, thus causing a drop in blood glucose. Moreover, studies have confirmed that the effect of moderate amount of exercise on blood glucose lasts for 12 months. 17 hours, so people with diabetes should exercise at least once a day, no less than 30 minutes at a time. According to the principles and contents of exercise prescription, the exercise group should take appropriate physical activities and adopt various forms according to the specific conditions of each person, such as walking, jogging, playing ball games, aerobics, taijiquan, etc. It is required that **the exercise program should be 1 exercise unit per day, lasting at least 30 minutes, and at least 5 days per week.** At each follow-up, participants were informed about exercise compliance and urged to stick to the prescribed exercise regimen.

20

Définition MHD intensives (Ji 2011)

“Intensive diet plus exercise ; based on individual dietary habits, calories are determined according to age, height, actual weight, activity intensity and season. Patients were given a **low-fat diet and a controlled diet**. Patients were instructed to have a balanced diet and exercise (**150 minutes per week**).”

21

Forces de l'étude

- Méthode “Cochrane” est systématique et reconnue
- Nombre de participants
- But d'une méta-analyse d'augmenter la puissance

22

Limitations de l'étude

- Une étude seule compte pour environ la moitié des participants totaux de la méta-analyse
- Biais d'ethnicité : majorité des participants originaires d'Asie
- Hétérogénéité des études (en particulier dans comparaison metformine VS MHD intensives)
- Exclusion des patients présentant un syndrome métabolique
- Diagnostic de diabète de type 2 plus élevé que celui estimé dans les études observationnelles (contrôles glycémiques plus réguliers)
- Quid de la vérification de l'adhérence aux MHD ?
- Critères diagnostic du prédiabète variant selon les études mais globalement proches des valeurs de la définition actuelle
- Doses de metformine différentes (de 38mg 1x/j à 1000mg 3x/j)
- Risque de biais présent pour chacune des publications, 4 études en double-aveugle sur les 20 sélectionnées, biais de publication, rapport sélectif des outcomes
- 3 études ayant reçu des fonds de compagnies pharmaceutiques

23

Dans le futur...

- Inclusion des patients pré-diabétiques sur la base de l'hémoglobine glyquée (très utilisée de nos jours)
- RCTs étudiant des molécules plus récentes (t.q. iSGLT2 & aGLP1)

24

Revenons à notre patiente...

- Que lui proposez-vous ?
- Activité physique et alimentation adaptée (si oui, quelle intensité ?)
- Metformine ? Autre substance ?
- Appareils connectés ? Podomètre ? Application de régime ? Groupe d'activité physique ou d'entraide ?
- Et si elle avait une HTA et/ou micro-albuminurie associées ?

25

Remerciements

- Prof Barbara Broers
- Dre Mayssam Nehme

26

Références

- **Metformin for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in persons at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus**, Kasper Madsen et al, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019
- **Systematic reviews: Brief overview of methods, limitations, and resources**, Jacqueline Owens, *Nurse Author & Editor*, 2021
- **EpiMed: L'épidémiologie expliquée aux cliniciens**, Chapitre 7, Omar Kherad et al, *RMS Editions / Médecine & Hygiène*, 2017