



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDIMOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE FES

DOSAGE DE LA METFORMINEMIE INTRA-ERYTHROCYTAIRE CHEZ LES
PATIENTS DIABETIQUES DE TYPE 2 AVEC OU SANS INSUFFISANCE
RENALE : ETUDE COMPARATIVE DES CONCENTRATIONS INTRA-
ERYTHROCYTAIRES ENTRE DEUX GROUPES DE PATIENTS DIABETIQUES

(À PROPOS DE 64 PATIENTS)

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur DIARRA Martin

Né le 08/09/1981 à KATI (MALI)

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : Endocrinologie et maladies métaboliques

Sous la direction de
Professeur AJDI FARIDA

Session Juin 2015

SOMMAIRE

I.	INTRODUCTION	8
II.	OBJECTIFS	11
III.	GENERALITES SUR LA METFORMINE.....	13
	1. Metformine	14
	2. Metformine et fonction rénale	30
	3. Metformine et acidose lactique	32
	4. Populations particulières	36
	5. Situations particulières	38
IV.	MATERIELS ET METHODES	41
V.	RESULTATS	44
VI.	COMMENTAIRE ET DISCUSSION.....	53
VII.	CONCLUSION	59
VIII.	LES RECOMMANDATIONS	61
IX.	REFERENCES.....	63
X.	ANNEXES	69

REMERCIEMENTS

A NOTRE MAÎTRE CHEF DE SERVICE LE PROFESSEUR

FARIDA AJDI

Vous nous avez confié ce travail et aidé à son élaboration

J'ai été profondément touchés par votre simplicité, votre abord facile, votre rigueur scientifique, votre grande culture générale et par la spontanéité avec laquelle vous m'aviez accepté dans votre prestigieuse formation.

Vos qualités professionnelles et humaines, votre gentillesse, et votre lucide compréhension sont pour nous un exemple à suivre.

Votre esprit de famille, de fraternité, de partage et de grande générosité font de vous une personnalité admirée et enviée de tous.

Votre porte est toujours ouverte pour nous accueillir, et nous faire profiter de votre savoir.

Veillez trouver ici l'expression de mes sentiments les plus distingués en symbole de ma reconnaissance.

Cher Maître, c'est donc avec une très grande chance, de fierté et de satisfaction que je fasse partie de votre prestigieuse équipe scientifique et comme premier médecin résident étranger. J'ose espérer cher Maître, que mes successeurs étrangers me dépasseront.....Merci infiniment.....

*AU PROFESSEUR
HANANE EL OUAHABI*

Vous avez effectivement participé à notre formation

Depuis que vous étiez résident au service

Veillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et notre reconnaissance.

A TOUS MES PROFESSEURS

*J'exprime aussi ma gratitude à tous mes professeurs de la Faculté de Médecine
de Fès qui ont contribué à ma formation*

*A L'AMBASSADE DE BELGIQUE AU MALI ET A LA
COOPERATION TECHNIQUE BELGE (CTB) BUREAUX DE
BAMAKO, BRUXELLES ET RABAT:*

*Pour la prise en charge financière de ma formation de spécialité en Endocrinologie,
Diabétologie et Maladies métaboliques.*

*A TOUS LES MEMBRES DE LA FONDATION AGAPE DE
TURIN EN ITALIE PAR SON RESPONSABLE DON GRIVA
GIOVANNI:*

*Pour la prise son soutien moral, financier et matériel tout au long de cette formation en
Endocrinologie, Diabétologie et Maladies métaboliques.*

*AUX SŒURS MISSIONNAIRES DE L'IMMACULEE REINE
DE LA PAIX (SMIRP) D'ITALIE AU MALI A KATI:*

*Pour les prières, leur franche et fructueuse collaboration tout au long de cette formation
en Endocrinologie, Diabétologie et Maladies métaboliques.*

INTRODUCTION- CONTEXTE

JUSTIFICATIF

Le diabète de type 2 et l'insuffisance rénale chronique sont des pathologies insidieuses qui évoluent à bas bruit. Dans le monde, le diabète constitue la principale cause de maladies rénales chroniques 44% aux Etats Unis, 25% en Australie et 40% en France [1,2]. Au Maroc, ces deux pathologies sont en pleine ascension et constituent un véritable problème de santé publique. La prévalence du diabète au Maroc atteint 9% de la population adulte de plus de 20 ans dont 50% restent non diagnostiqués [3]. Plusieurs facteurs semblent expliquer cette situation entre autres : la pauvreté et ses corollaires (sous-médicalisation, automédications, analphabétisme), la sédentarité, les mauvaises habitudes alimentaires parfois influencées par les réalités socioculturelles, les consanguinités, les difficultés de prise en charge adéquate du diabète notamment l'éducation thérapeutique. Le diabète est la première cause de maladies rénales chroniques au Maroc soit 32,8% selon le résultat de l'enquête sur la prévalence et les facteurs de risques de la maladie rénale chronique (MaReMar) la plus large enquête au niveau du continent africain et du monde arabe, réalisée au Maroc [4]. Selon la même enquête 2,9% de marocains sont touchés de maladies rénales chroniques.

La physiopathogénie du diabète de type 2 est principalement marquée par une insulino-résistance et un déficit d'insulinosécrétion. Sa prise en charge consiste d'une part à lutter contre cette insulino-résistance par les activités physiques, les mesures hygiéno-diététiques, les médicaments insulinosensibilisateurs, et d'autre part de palier au déficit de sécrétion d'insuline par des médicaments insulinosécréteurs.

Le traitement médical insulinosensibilisateur a toujours reposé sur deux familles de médicaments qui sont les biguanides et les glitazones ce dernier n'étant plus utilisé dans plusieurs pays notamment au Maroc. La metformine, biguanide découverte en 1957 est l'antidiabétique oral le plus prescrit au monde notamment au Maroc où elle est plus accessible gratuitement à toute la population diabétique dans les centres de santé. Insulinosensibilisateur par excellence, la metformine est

un médicament bien toléré [5]. Cependant, son utilisation impose un respect de ses différentes contre-indications notamment l'altération de la fonction rénale ou la méconnaissance de l'état de la fonction rénale ou encore par une clairance de la créatinine inférieure à 60ml/min [6]. La metformine est éliminée par le rein avec une clairance à 440-450 ml/min (soit normalement 4 à 5 fois celle de la créatinine). Le principal risque en cas d'insuffisance rénale est l'acidose lactique (AL) par accumulation ou intoxication à la metformine. En cas d'insuffisance rénale, son accumulation est proportionnelle au taux de créatininémie [7,8]. Le dosage de metformine est parfois indispensable. La concentration intra-érythrocytaire de metformine est le meilleur indicateur d'appréciation de la tolérance de ce médicament d'une part en terme de fréquence de survenue d'effets secondaires, et d'autre part en terme du risque de complications (rénale ou hépatique) et de surdosage. Sa demi-vie varie entre 9 heures et 17 heures.

Or, l'utilisation de la metformine pourrait être aussi bénéfique chez les patients diabétiques type 2 insuffisants rénaux insulino-résistants car elle améliore leur HbA1c diminuant ainsi le risque d'évènements cardiovasculaires, mais à quelle dose ? Très peu d'études ont été faites sur la metformine et insuffisance rénale, et plusieurs interrogations restent posées quant au rapport risque/bénéfice d'où l'intérêt de notre étude au Maroc dans cette population méditerranéenne pour déterminer et étudier la différence de concentrations intra-érythrocytaires de metformine chez les patients diabétiques de type 2 insuffisants rénaux et les non insuffisants rénaux.

OBJECTIF

Les objectifs de notre travail étaient de :

- Déterminer et d'étudier la différence de concentrations intra-érythrocytaires de metformine chez les patients diabétiques type 2 insuffisants rénaux et les non insuffisants rénaux.

- Déterminer la prévalence de l'acidose lactique dans cette population.

GENERALITES DE LA METFORMINE

1 – Metformine (GLUCOPHAGE®)

a- Historique

Les biguanides ont été introduits dans le traitement du diabète dans les années 1950. Ce sont des médicaments dérivés de l'alcaloïde d'une plante herbacée utilisée en pharmacopée traditionnelle depuis plusieurs siècles : *Galega officinalis*, encore appelée faux indigo ou rue-de-chèvre, ou lilas français. Les effets galactagogue et diurétique de la plante sèche étaient connus. La mise en évidence des propriétés antidiabétiques de son alcaloïde principal, la galéguine, a conduit à la synthèse de trois dérivés : phenformine, buformine et metformine. Les deux premiers biguanides ont été retirés du marché en raison de la survenue fréquente d'AL. La metformine a été mise au point en 1957 et représente aujourd'hui un des antidiabétiques oraux les plus prescrits dans le monde.

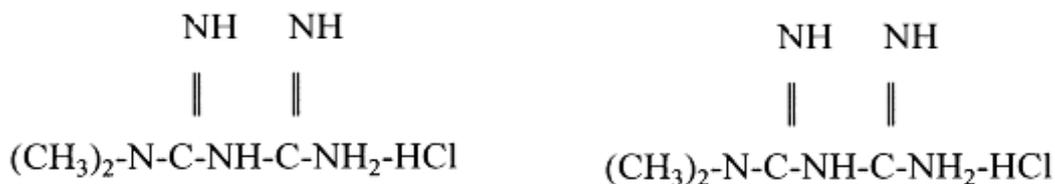
Pharmacologie

Dénomination commune : Metformine

Nom chimique : chlorhydrate de N,N-diméthyl-biguanide

Formule moléculaire et masse moléculaire : 165,6 Da

Formule développée :



La metformine est absorbée relativement lentement, durant une période pouvant atteindre plus de 6 heures.

Les résultats d'études menées chez des animaux à l'aide de la technique de marquage au C14 ont permis de constater que la metformine ne se concentrait pas

dans les cellules hépatiques et qu'elle n'était pas excrétée dans la bile; elle se concentre plutôt dans la muqueuse intestinale et les glandes salivaires.

On a pu démontrer que la concentration sanguine de metformine consécutive à l'administration de 2 grammes de ce médicament demeurait inférieure à 10 µg/ml, même à la concentration plasmatique maximale, obtenue 2 heures après l'absorption. Les analyses effectuées ont permis de constater que la metformine n'exerçait aucune action notable sur l'organisme autre que son activité métabolique particulière.

Chez l'animal sain, l'administration de metformine n'entraîne de réduction de la glycémie que lorsque la dose administrée est très près de la dose létale. La sensibilité à la metformine varie d'une espèce animale à l'autre. Les animaux atteints de diabète provoqué expérimentalement sont nettement plus sensibles à la metformine, à condition qu'il y ait toujours sécrétion d'insuline.

L'action anti-hyperglycémiant de la metformine s'exerce probablement par l'intermédiaire de l'insuline : l'emploi de la metformine se traduit par l'amélioration du coefficient K d'assimilation du glucose, de même que du coefficient d'efficacité insulinique.

Certains résultats semblent indiquer que la prise de metformine normalise la sécrétion de l'insuline chez le diabétique obèse atteint d'hyperinsulinémie, en même temps qu'elle normalise la glycémie.

Chez l'animal sain, l'administration de metformine n'a que peu d'effet sur les réserves hépatiques de glycogène. L'emploi de doses faibles ou modérées n'entraîne aucune modification de ces réserves, alors que celui de doses élevées se rapprochant de la dose létale occasionne une diminution de ces réserves, qui précède la chute de la glycémie. Cette réaction illustre le mécanisme de défense sous-tendant la mobilisation des réserves de l'organisme à des fins anti-hypoglycémiantes.

Chez l'animal diabétique dont les réserves hépatiques de glycogène sont appauvries, le contraire se produit : l'administration de metformine se traduit par l'accroissement de ces réserves. Employée *in vitro*, la metformine augmente également l'utilisation du glucose par le tissu musculaire, comme en témoignent les mesures réalisées à l'aide de l'appareil de Warburg après isolation de tissu musculaire; cette action se fait en aérobie. Même en concentration élevée, la metformine ne semble pas inhiber les processus respiratoires ni entraîner le métabolisme des glucides en anaérobie, contrairement au phénylbiguanide.

La metformine est éliminée dans les fèces et l'urine. Elle est rapidement excrétée par le rein sous forme inchangée. La clairance rénale de la metformine à 450 ml/min semble expliquer l'absence d'accumulation du médicament dans l'organisme. Les méthodes de dépistage fondées sur le radiomarquage ou le dépistage chimique n'ont pas permis de trouver de métabolites de la metformine. L'examen radiochromatographique des urines révèle de façon constante un seul pic de soluté pour lequel le rapport frontal (Rf) correspond toujours à celui de la metformine pure. L'administration de metformine pendant 10 jours consécutifs n'a donné lieu à aucun signe d'accumulation.

On a noté, chez certains animaux, une inhibition de la néoglycogénèse après stimulation de celle-ci par le jeûne ou encore par administration de cortisol, d'alcool ou d'autres substrats tels que l'alanine, le lactate et le pyruvate. Cependant, cet effet variait selon le type et la dose du biguanide administré, l'état nutritionnel de l'espèce animale étudiée et le modèle expérimental utilisé. On n'observe une inhibition de la néoglycogénèse qu'en présence d'insuline, et cette inhibition ne semble pas jouer un rôle important chez l'humain.

Chez l'humain et chez l'animal, placé dans certaines conditions expérimentales, une inhibition de l'absorption intestinale des glucides consécutive à l'administration de biguanides a été observée; cette inhibition n'était pas liée à un

phénomène de malabsorption. Une étude, entre autres, a permis de constater un allongement de 20 % du temps d'absorption du galactose chez des humains ayant reçu de la metformine. Une autre étude, toujours réalisée chez l'homme, n'a toutefois pas permis d'étayer ces résultats.

Des données récentes semblent indiquer que la plupart des effets des biguanides sur le métabolisme s'exercent par l'intermédiaire d'un seul mécanisme, soit l'inhibition de l'oxydation des acides gras et de la production de l'acétylcoenzyme A [6]. L'inhibition de la lipogenèse stimulée par l'insuline, un effet également observé, semble cependant attribuable à l'inhibition de l'acétylcoenzyme A carboxylase par les biguanides. Cet effet pourrait expliquer, du moins en partie, la perte de poids survenant chez le diabétique obèse qui reçoit un biguanide.

b- Formes posologiques, composition, conditionnement, stabilité et conservation

Chaque comprimé GLUCOPHAGE dosé à 500 mg, 850 mg et 1000 mg contient respectivement 500 mg, 500 mg, 850 mg et 1000 mg de chlorhydrate de metformine, de même que les ingrédients non médicinaux suivants : povidone et stéarate de magnésium. L'enrobage du comprimé contient de l'hydroxypropylméthylcellulose, du dioxyde de titane et du polyéthylèneglycol.

Les comprimés GLUCOPHAGE doivent être conservés à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) dans un contenant hermétique.

c- Indication et usage clinique

L'emploi de la metformine est indiqué pour la maîtrise de l'hyperglycémie en cas de diabète de la maturité (diabète de type 2), stable, léger et non susceptible d'entraîner une cétose, lorsqu'on ne peut rétablir l'équilibre glycémique par un

régime alimentaire approprié, l'exercice et une perte pondérale, ou lorsqu'on ne peut avoir recours à l'insulinothérapie.

L'utilisation de la metformine peut se révéler utile chez le diabétique obèse [9], dans le prédiabète ou le syndrome métabolique. Des études très prometteuses actuellement en cours pour son rôle dans la prévention et le traitement du cancer prostatique.

d- *Contre-indications* .

- Diabète sucré instable ou insulino-dépendant (type 1);
- Acidose métabolique aiguë ou chronique, notamment acidocétose diabétique compliquée ou non de coma (les cas d'acidocétose diabétique doivent être traités par administration d'insuline);
- Antécédents d'acidose lactique, peu importe les facteurs déclenchants;
- Altération de la fonction rénale ou méconnaissance de l'état de la fonction rénale, et créatininémie dépassant la limite supérieure de l'écart normal; néphropathie ou dysfonction rénale (évoquée par une créatininémie égale ou supérieure à 136 $\mu\text{mol/L}$ chez l'homme ou à 124 $\mu\text{mol/l}$ chez la femme, ou encore par une anomalie de la clairance de la créatinine [$<60\text{ml/min}$]), pouvant être due à diverses affections, notamment le collapsus cardiovasculaire (choc), l'infarctus aigu du myocarde ou la septicémie.
- Consommation abusive d'alcool aiguë ou chronique;
- Dysfonction hépatique grave (cet état ayant été lié à certains cas d'acidose lactique, on devrait généralement éviter d'administrer GLUCOPHAGE en présence de signes cliniques d'hépatopathie ou de résultats d'analyses de laboratoire témoignant d'une telle affection);

- Administration intravasculaire de produits de contraste iodés (il faut interrompre temporairement l'emploi de GLUCOPHAGE chez le patient qui fait l'objet d'examens radiologiques comportant l'administration intravasculaire de produits de contraste iodés, car l'emploi de telles substances peut entraîner une altération aiguë de la fonction rénale) ;
- Collapsus cardiovasculaire et états pathologiques compliqués d'hypoxémie tels que l'insuffisance cardiorespiratoire, qui sont souvent liés à une hyperlactacidémie;
- Présence de facteurs de stress tels qu'une infection grave, une blessure ou une intervention chirurgicale ainsi que pendant la phase de récupération postopératoire;
- Déshydratation grave;
- Hypersensibilité ou allergie connue au chlorhydrate de metformine ou aux ingrédients qui entrent dans la composition de GLUCOPHAGE.
- Grossesse et allaitement.

e- Posologie et administration

➤ Considérations posologiques

Il faut individualiser la posologie pour chaque patient diabétique et déterminer la dose minimale qui réduira la glycémie adéquatement dans chacun des cas, en visant des cibles glycémiques se rapprochant le plus possible de la normale. Il est recommandé d'instaurer le traitement à faibles doses que l'on augmentera graduellement par la suite pour réduire au minimum les symptômes gastro-intestinaux.

Au fil du temps, il est possible que les patients répondent de moins en moins bien au traitement par les hypoglycémifiants oraux en raison de l'aggravation de leur diabète. Il est donc essentiel de procéder régulièrement à des évaluations cliniques

et à des épreuves de laboratoire comportant un dosage de la glycémie et de l'hémoglobine glycosylée (HbA1C), afin de déterminer la posologie minimale efficace et de déceler tout échec primaire ou secondaire.

Lorsque la dose maximale ne suffit pas à abaisser adéquatement la glycémie, une autre option thérapeutique doit être envisagée.

La metformine est habituellement administrée à raison de 500 mg, 3 ou 4 fois par jour, ou de 850 mg, 2 ou 3 fois par jour ou 1000 mg, 2 ou 3 fois par. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 2,55 g. Dans la mesure du possible, on prendra le GLUCOPHAGE avec des aliments pour réduire au minimum les troubles gastriques tels que les nausées et les vomissements.

➤ Passage d'autres antidiabétiques à la metformine

Aucune période de transition n'est généralement nécessaire lors du passage d'hypoglycémiant oraux standard à GLUCOPHAGE, sauf dans le cas du chlorpropamide, qui impose une surveillance au cours des 2 premières semaines. En effet, la longue période de rétention du chlorpropamide dans l'organisme entraîne un chevauchement des effets médicamenteux et comporte un risque d'hypoglycémie.

➤ Dose oubliée

Le patient qui oublie de prendre ses comprimés de GLUCOPHAGE doit attendre l'heure habituelle de la dose subséquente. Il ne doit pas doubler la dose pour compenser la dose oubliée.

f- Surdosage

Il existe très peu de données sur le traitement du surdosage massif par metformine. On pourrait dans un tel cas s'attendre à des réactions indésirables de plus forte intensité qu'à la normale, notamment les suivantes : troubles épigastriques, nausées et vomissements suivis de diarrhée, somnolence, faiblesse,

étourdissements, malaises et céphalées. Si ces symptômes persistent, il faut prendre les mesures afin d'éliminer l'hypothèse d'une acidose lactique. Le surdosage commande l'arrêt du traitement et l'instauration des mesures de soutien appropriées. Des cas de surdosage de chlorhydrate de metformine ont été dénombrés. Une hypoglycémie a été signalée dans quelque 10 % des cas sans qu'un lien de causalité avec le chlorhydrate de metformine soit établi. La metformine se prête à la dialyse, sa vitesse d'élimination pouvant atteindre 170 ml/min dans des circonstances hémodynamiques favorables. La metformine ayant un faible poids moléculaire et une faible liaison protéique est un toxique facilement dialysable [7,10]. L'hémodialyse peut par conséquent être utile pour éliminer la metformine accumulée en cas de surdosage présumé.

g- Mode d'action et effets

La metformine est un dérivé de la famille des biguanides ayant un effet antihyperglycémiant, mais seulement chez l'humain et chez l'animal diabétique, et uniquement en présence de sécrétion d'insuline [11]. La metformine administrée seule aux doses thérapeutiques n'entraîne pas d'hypoglycémie chez l'humain ni chez l'animal non diabétique; un tel effet n'apparaît que lorsque la dose administrée est très près de la dose létale. La metformine n'exerce aucun effet sur les cellules bêta du pancréas.

Son mode d'action n'est pas entièrement élucidé, mais on a émis l'hypothèse qu'elle pourrait accroître le pouvoir d'action de l'insuline, ou encore favoriser la fixation de cette hormone sur les sites récepteurs périphériques [12]. Cette augmentation de la sensibilité à l'insuline semble découler d'un accroissement du nombre de récepteurs insuliniques à la surface des cellules [13].

La metformine est une petite molécule (poids moléculaire : 165 Da), très hydrosoluble. Après une absorption intestinale incomplète (estimée à 60 %), le pic

de concentration plasmatique est atteint en six heures. La molécule se distribue suivant un modèle bi-compartimental dans le secteur plasmatique et dans l'espace intracellulaire, notamment intra-érythrocytaire. Sa liaison protéique est faible, inférieure à 20 %. Elle est absorbée relativement lentement, durant une période pouvant atteindre plus de 6 heures. Elle est excrétée dans l'urine à une clairance rénale élevée d'environ 450 ml/min. La première phase d'élimination de la metformine est courte, la demi-vie du médicament variant entre 1,7 heure et 5 heures. La phase terminale d'élimination, durant laquelle est éliminée de 4% à 5% de la dose absorbée, est longue, la demi-vie variant alors entre 9 heures et 17 heures. En cas d'insuffisance rénale, son accumulation est proportionnelle au taux de créatininémie [7,8]. En fonction des techniques, la concentration plasmatique thérapeutique de metformine est inférieure à 2-4 mg/L. La metformine n'est pas métabolisée par le foie. Elle se concentre principalement dans la muqueuse intestinale et les glandes salivaires.

L'emploi de certains médicaments peut entraîner la potentialisation des effets de la metformine.

La metformine a montré son efficacité sur la réduction de la mortalité et la diminution des complications cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2 avec surcharge pondérale [14]. Ses effets sont multiples : elle favorise l'action hypoglycémiante de l'insuline par réduction de l'insulinorésistance ; elle augmente l'utilisation et le stockage du glucose dans le muscle sous forme de glycogène; elle diminue l'absorption intestinale de glucose, la production intestinale de glucose et la glycogénolyse hépatique [15,16]. Ces actions sont liées à des effets cellulaires complexes et encore mal compris : la molécule agit au niveau des mitochondries où elle induit une inhibition incomplète du complexe 1 de la chaîne respiratoire et diminue ainsi la consommation d'oxygène de l'hépatocyte ; elle active l'AMP protéine kinase (AMPK). La phosphorylation de l'AMPK supprime la production de

glucose dépendant du glucagon et augmente la captation du glucose dans le muscle et l'hépatocyte [16]. Elle induit une augmentation de la phosphorylation oxydative et de la bêta-oxydation des acides gras. Par ailleurs, la metformine modifie l'ouverture du pore de transition mitochondrial et cette action prévient l'apoptose cellulaire induite par l'hyperglycémie [16,17]. La captation cellulaire de la metformine est assurée dans la cellule hépatique par un transporteur cationique, l'*organic transporter 1* (OCT1) et dans les cellules rénales par l'OCT2. La distribution tissulaire de l'OCT1 est quasi identique à celle de la metformine. L'affinité de l'OCT1 pour la phenformine et la buformine est plus élevée que pour la metformine et cette différence dans la capacité de transport intracellulaire pourrait en expliquer la moindre toxicité [18]. Les polymorphismes génétiques de l'OCT1 modifient à la fois les effets hypoglycémiantes de la metformine et ses caractéristiques pharmacocinétiques [19,20].

h- Effets secondaires

La metformine est un médicament bien toléré [5].

- En l'absence de surdosage ou d'intoxication, les effets secondaires de la metformine sont le plus souvent mineurs, à type de troubles digestifs très courants (> 1/10) surtout au début du traitement : dyspepsie, nausées, vomissements, diarrhées, ballonnements, flatulence et anorexie. Ils sont généralement transitoires et disparaissent spontanément avec le temps. Il peut parfois se révéler utile de réduire temporairement la dose administrée et à l'heure des repas pour les atténuer.
- Des cas exceptionnels de pancréatite et de rhabdomyolyse ont été rapportés dont l'imputabilité est le plus souvent douteuse. Bien qu'exceptionnelle, la toxicité hépatique de la molécule est avérée avec plusieurs cas de cytolysse hépatique ou d'hépatite avec ictère cholestatique. L'hypoglycémie est rare car,

au contraire des autres antidiabétiques oraux, la metformine ne modifie pas la sécrétion d'insuline [21].

- Pour ce qui est des patients dont le diabète est équilibré grâce à la prise de GLUCOPHAGE, la survenue de symptômes gastro-intestinaux vagues ne devrait pas être imputée au traitement antidiabétique, à moins que la possibilité d'une affection intercurrente ou d'une acidose lactique n'ait été exclue. L'acidose lactique est un effet indésirable très rare (1/10 000 et cas isolés), mais grave, qui entraîne la mort dans environ 50 % des cas [22].
- Des effets sur les organes de sens sont courants ($\geq 1/100$). Au cours de la mise en route du traitement, il est fréquent que les patients se plaignent d'une altération du goût, comme la perception d'un goût métallique.
- Au niveau cutanéomuqueux les effets sont très rares ($< 1/10\ 000$ et cas isolés). Dans le cadre d'essais cliniques comparatifs, la fréquence d'éruption cutanée ou de dermatite était comparable à celle obtenue avec un placebo lors de la prise de GLUCOPHAGE seul, et à celle obtenue avec une sulfonylurée lors de la prise d'une association GLUCOPHAGE-sulfonylurée. La survenue de réactions cutanées telles qu'un érythème, du prurit ou de l'urticaire a été très rarement signalée.
- Au niveau hématologique, dans le cadre d'essais cliniques comparatifs d'une durée de 29 semaines, la concentration sérique de vitamine B12 a baissé sous la normale sans entraîner de symptôme chez environ 9 % des patients qui avaient reçu GLUCOPHAGE seul et chez 6 % de ceux qui recevaient l'association GLUCOPHAGE-sulfonylurée, sans que la concentration sérique d'acide folique ne diminue considérablement. Cependant, seulement 5 cas d'anémie mégaloblastique ont été rapportés chez les patients prenant de la metformine (aucun cas de la sorte dans le cadre des essais réalisés aux États-Unis), alors que la fréquence de neuropathie n'a pas augmenté.

Il arrive rarement que l'administration prolongée de metformine entraîne une diminution de l'absorption de la vitamine B12 et une baisse de la concentration sérique de cette vitamine ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1000$). On recommande toutefois de prendre cette éventualité en considération chez les patients souffrant d'une anémie mégaloblastique.

- Des effets au niveau hépatique sont très rares ($< 1/10\ 000$ et cas isolés). La présence d'une anomalie fonctionnelle hépatique ou d'une hépatite ayant cédé à l'arrêt du traitement par la metformine a été documentée dans quelques cas isolés.

i- Interactions médicamenteuses

L'emploi de certains agents antidiabétiques, particulièrement les sulfonylurées, peut potentialiser les effets de GLUCOPHAGE. L'administration simultanée de GLUCOPHAGE et d'une sulfonylurée peut occasionner une réaction hypoglycémique, surtout chez le patient qui prend d'autres médicaments ayant eux-mêmes le pouvoir de potentialiser les effets des sulfonylurées, par exemple les sulfamides à action prolongée, les tuberculostatiques, la phénylbutazone, le clofibrate, les inhibiteurs de la monoamine-oxydase, les salicylates, le probénécide et le propranolol [23].

Dans le cadre d'études sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques, les caractéristiques pharmacocinétiques du propranolol et de l'ibuprofène n'ont pas été altérées par la prise simultanée de metformine par le volontaire sain.

La metformine se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion négligeable, aussi la probabilité qu'elle interagisse avec les médicaments qui se lient fortement à ces protéines, comme les salicylates, les sulfamides, le chloramphénicol

et le probénécide, est moins grande que dans le cas des sulfonylurées, qui se lient fortement à ces protéines.

➤ Glyburide :

Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques à des patients atteints de DNID, l'emploi concomitant de metformine et de glyburide n'a entraîné aucune modification de la pharmacocinétique ou de la pharmacodynamique de la metformine. On a cependant observé des diminutions hautement variables de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques du glyburide en fonction du temps (ASC) et de la concentration maximale (C_{max}) de cette substance. Étant donné que l'étude comportait l'administration de doses uniques et compte tenu de l'absence de corrélation entre la concentration sanguine de glyburide et les effets pharmacodynamiques de ce produit, la portée clinique de l'interaction observée est nébuleuse.

➤ Furosémide :

Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques à des volontaires sains, l'emploi concomitant de metformine et de furosémide s'est traduit par des altérations des paramètres pharmacocinétiques de ces 2 produits. D'une part, l'emploi du furosémide a entraîné une augmentation de 22 % des C_{max} plasmatique et sanguine de metformine et de 15 % de l'ASC relative à la concentration sanguine de ce produit, sans que l'élimination rénale de la metformine ne soit altérée significativement. D'autre part, la prise de metformine a occasionné des diminutions respectives de 31 % et de 12 % de la C_{max} et de l'ASC habituellement observées après l'administration de furosémide seul, tandis que la demi-vie de ce produit a diminué de 32 % sans que l'élimination rénale du furosémide ne soit altérée significativement. Il n'existe

aucune donnée relative à l'interaction consécutive à l'administration concomitante de metformine et de furosémide sur une longue période.

➤ Nifédipine :

Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques à des volontaires sains, l'emploi concomitant de metformine et de nifédipine a entraîné des augmentations respectives de 20 % et de 9 % de la C_{max} plasmatique de metformine et de l'ASC ainsi qu'un accroissement de la quantité de metformine excrétée dans les urines, sans que le délai d'obtention de la C_{max} (T_{max}) et la demi-vie de ce produit ne soient altérés. Il semble que l'emploi de la nifédipine favorise l'absorption de la metformine. Quant à la metformine, son emploi n'a que des effets minimes sur la pharmacocinétique de la nifédipine.

➤ Agents cationiques :

En théorie, les médicaments cationiques (p. ex., amiloride, digoxine, morphine, procaïnamide, quinidine, quinine, ranitidine, triamtérène, triméthoprime et vancomycine) qui sont éliminés par l'intermédiaire des tubes urinifères peuvent interagir avec la metformine en concurrençant celle-ci pour l'accès au réseau de transport tubulaire du rein. Une interaction semblable entre la metformine et la cimétidine à prise orale s'est produite chez des volontaires sains qui participaient à des études sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration concomitante de doses uniques et de doses multiples de ces 2 agents. Ainsi, une élévation de 60 % des concentrations maximales plasmatique et sanguine globale de la metformine ainsi qu'une augmentation de 40 % des ASC relatives aux concentrations plasmatique et sanguine globale de metformine ont été observées. Aucune modification de la demi-vie d'élimination n'a été relevée dans le cadre de l'étude qui comportait l'emploi de doses uniques La metformine est sans effet sur la pharmacocinétique de la cimétidine.

Il est donc recommandé de surveiller attentivement l'état du patient et d'adapter avec soin la dose de GLUCOPHAGE ou de l'autre agent pris simultanément si celui-ci est un médicament cationique excrété par l'intermédiaire des tubes urinaires.

➤ Autres médicaments :

L'emploi d'autres médicaments tend à accroître la glycémie et peut entraîner une perte de l'équilibre glycémique. Parmi ces agents, mentionnons les diurétiques thiazidiques et d'autres types, les corticostéroïdes, les dérivés de la phénothiazine, les produits employés dans le traitement des troubles de la thyroïde, les œstrogènes, les associations œstroprogestatives, les contraceptifs oraux, la phénytoïne, la niacine, les agents sympathomimétiques, les inhibiteurs calciques, l'isoniazide et les agonistes des récepteurs bêta-2 [24,25]. Les *inhibiteurs de l'ECA* peuvent quant à eux diminuer la glycémie. Il convient de surveiller étroitement l'état du patient qui reçoit l'un de ces agents et GLUCOPHAGE afin de préserver l'équilibre glycémique.

On a fait état d'une augmentation de 20 % de la vitesse d'élimination de la phenprocoumone, un anticoagulant, quand cet agent est administré en concomitance avec GLUCOPHAGE. Par conséquent, les personnes qui prennent de la phenprocoumone ou un autre anticoagulant antivitamine K doivent faire l'objet d'une surveillance étroite si elles reçoivent également GLUCOPHAGE. Chez ces personnes, l'arrêt du traitement par GLUCOPHAGE peut en outre provoquer un allongement important du temps de Quick, donc un accroissement du risque d'hémorragie.

➤ Aliments et plantes médicinales : Aucune interaction n'a été établie.

➤ Effets sur les résultats des examens du laboratoire

La réalisation d'examens radiologiques comportant l'administration intravasculaire de produits de contraste iodés peut entraîner une altération aiguë de

la fonction rénale et a été associée à l'apparition d'une acidose lactique chez des patients qui recevaient de la metformine.

➤ Effets sur le mode de vie

Il faut conseiller aux patients qui reçoivent du GLUCOPHAGE d'éviter toute consommation excessive d'alcool aiguë ou chronique, car la prise d'alcool entraîne la potentialisation des effets de la metformine sur le métabolisme du lactate.

j- Toxicologie

➤ Toxicité chez l'humain

Aucun effet indésirable sur la fonction hépatique ou rénale, sur le système hématopoïétique ou sur les vaisseaux sanguins n'a été rapporté chez l'humain à la suite de l'administration de metformine.

La fréquence déclarée d'acidose lactique est très faible chez les personnes qui reçoivent de la metformine. L'administration successive de phenformine et de metformine a permis de mettre au jour une différence fondamentale entre ces 2 biguanides quant à leur effet sur la lactacidémie [26]. Dans certains cas, une hyperlactacidémie est survenue après l'administration de phenformine chez des patients dont la lactacidémie était demeurée normale au cours d'un traitement par la metformine. Dans d'autres cas, l'hyperlactacidémie observée pendant un traitement par la phenformine a régressé lorsqu'on a remplacé ce médicament par la metformine. La prise de metformine peut elle aussi provoquer une hausse de la lactacidémie, mais cette hausse sera moins significative sur le plan clinique que celle entraînée par l'emploi de phenformine.

➤ Effets tératogènes

Des études de tératologie ont été menées chez des rates albinos, qu'on avait réparties en 3 groupes.

On n'a relevé aucune malformation congénitale, même chez les petits des rates traitées à des doses élevées. Le nombre d'animaux était le même dans chacun des groupes étudiés.

Les taux de décès étaient à peu près les mêmes pour les 2 groupes ayant reçu de la metformine et pour le groupe témoin. Le nombre de naissances vivantes était cependant légèrement plus faible dans les 2 groupes traités que dans le groupe témoin. De plus, la fréquence des portées de plus de 10 ratons vivants était un peu plus élevée dans ces groupes que dans le groupe témoin. Au moment du sevrage, le poids des ratons nés de mères traitées par la metformine était en outre inférieur au poids des ratons issus du groupe témoin.

Les différences observées n'étaient pas significatives sur le plan statistique. Il n'y avait aucune différence entre les groupes quant à la mortalité. Le nombre de décès survenus après la naissance était légèrement plus élevé dans les groupes traités par la metformine que dans le groupe témoin, mais la mortalité moyenne ne différait pas de façon significative entre ces groupes ($p < 0,05$) [27].

2- Metformine et fonction rénale

Une partie substantielle de la dose de GLUCOPHAGE administrée étant excrétée par le rein, le risque d'accumulation de la metformine et d'acidose lactique augmente avec la gravité de l'atteinte fonctionnelle rénale. En conséquence, le patient dont la créatininémie dépasse la limite supérieure de l'écart normal pondéré en fonction de l'âge ne devrait pas recevoir GLUCOPHAGE [2]. Chez le patient âgé, il faut adapter soigneusement la dose administrée afin de déterminer la dose minimale permettant d'obtenir l'équilibre glycémique souhaité, car le vieillissement est associé au ralentissement de la fonction rénale. Il faut surveiller régulièrement la fonction rénale du patient âgé qui reçoit GLUCOPHAGE et, en général, ne pas pousser l'adaptation posologique jusqu'à administrer la dose maximale [28].

Avant d'entreprendre le traitement par GLUCOPHAGE, puis tous les 6 mois par la suite, il faut vérifier que la fonction rénale du patient est normale.

Une évaluation plus fréquente de la fonction rénale s'impose si l'on s'attend à l'installation d'une atteinte rénale, et le traitement doit être interrompu en présence de signes d'une telle atteinte.

Une insuffisance rénale joue très fréquemment le rôle de déclencheur de l'AL en cas d'intoxication accidentelle car elle provoque l'accumulation du médicament. Il s'agit d'une insuffisance rénale chronique qui aurait dû constituer une contre-indication au traitement ou d'une insuffisance rénale aiguë, parfois précipitée par une déshydratation ou un traitement néphrotoxique associé.

On doit être particulièrement attentif à l'apparition potentielle d'une insuffisance rénale, par exemple, après l'instauration d'un traitement par un antihypertenseur, un diurétique ou un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).

a- Emploi concomitant de médicaments pouvant entraîner une altération de la fonction rénale ou de l'élimination de la metformine

L'emploi concomitant de médicaments tels que les agents cationiques excrétés par l'intermédiaire des tubes urinifères peut entraîner une diminution de la fonction rénale, une altération notable des paramètres hémodynamiques, ou encore nuire à l'élimination de GLUCOPHAGE. Il faut donc employer ces agents avec prudence.

b- Examens radiologiques comportant l'emploi de produits de contraste iodés (p. ex., urographie intraveineuse, cholangiographie intraveineuse, angiographie et scintigraphie ou tomодensitométrie)

L'injection intravasculaire de produits de contraste iodés peut entraîner une insuffisance rénale aiguë et a été liée à l'installation d'une acidose lactique chez des patients qui recevaient de la metformine [29]. Par conséquent, il faut suspendre l'administration de GLUCOPHAGE au moment ou avant de réaliser une telle injection et pendant les 48 heures qui suivent, pour ne reprendre le traitement antidiabétique qu'après une nouvelle évaluation de la fonction rénale et la confirmation du bon fonctionnement de l'appareil rénal.

3- Metformine et acidose lactique (AL)

L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave, qui survient à la suite de l'accumulation de metformine. L'AL se définit par l'élévation de la concentration sanguine de lactate (> 5 mmol/l), la diminution du pH sanguin, le déséquilibre électrolytique comportant une augmentation de la valeur du trou anionique et l'élévation du rapport lactate/pyruvate. Cette complication entraîne la mort dans environ 50 % des cas. Elle peut également survenir en présence d'un certain nombre d'affections, dont le diabète sucré, ou de tout état caractérisé par une hypoperfusion et une hypoxémie tissulaires notables. L'AL est beaucoup plus rare qu'avec la phenformine. Quand l'emploi de metformine est mis en cause, la concentration plasmatique de ce médicament se révèle généralement supérieure à 5 $\mu\text{g/ml}$.

Le mécanisme de survenue d'une AL chez les patients traités par metformine est complexe et multifactoriel. D'une part, la metformine induit une baisse de l'absorption intestinale de glucose qui est alors métabolisé en lactate au niveau

splanchnique ; et d'autre part, il inhibe la néoglucogenèse hépatique empêche. Enfin et surtout l'inhibition du complexe 1 de la chaîne respiratoire accélère la glycolyse, oriente le métabolisme vers l'anaérobie avec une baisse de la consommation d'oxygène (VO₂) et une production de lactate.

Chez les patients qui reçoivent de la metformine, la fréquence déclarée d'AL est très faible et touche principalement des patients diabétiques atteints d'insuffisance rénale notable, souvent associée à des troubles médicaux ou chirurgicaux multiples et multi médicamenteux. Le risque d'AL est plus élevé chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive. Chez les patients âgés de ce groupe, il faut surveiller de près la fonction rénale. Il ne faut pas entreprendre un traitement par metformine chez les patients de 80 ans et plus, à moins que les valeurs de la clairance de la créatinine ne démontrent que la fonction rénale est normale. Le risque d'AL augmente avec la gravité de la dysfonction rénale et l'âge du patient. Une insuffisance rénale joue très fréquemment le rôle de déclencheur de l'AL en cas d'intoxication accidentelle car elle provoque l'accumulation du médicament. Il s'agit d'une insuffisance rénale chronique qui aurait dû constituer une contre-indication au traitement ou d'une insuffisance rénale aiguë, parfois précipitée par une déshydratation ou un traitement néphrotoxique associé. Par ailleurs, l'existence d'une insuffisance hépatique associée majeure considérablement l'hyperlactatémie. L'acidose est ainsi induite par l'accumulation aiguë d'anions endogènes dont une partie est liée à l'insuffisance rénale, mais la plus grande part secondaire à l'hyperlactatémie elle-même. Chez le patient qui reçoit du GLUCOPHAGE, ce risque peut toutefois être considérablement atténué par une surveillance régulière de la fonction rénale et par l'emploi de la dose minimale efficace du médicament. De plus, il faut interrompre sans délai l'administration de GLUCOPHAGE en présence de toute affection liée à l'hypoxémie, à la déshydratation ou à la sepsie. Comme l'atteinte fonctionnelle hépatique peut se traduire par une

diminution notable de la capacité d'éliminer le lactate, il faut en général éviter d'administrer la metformine en présence de signes cliniques d'hépatopathie ou de résultats d'analyses biologiques évocateurs d'une telle affection. Il faut conseiller au patient qui reçoit du GLUCOPHAGE d'éviter toute consommation excessive d'alcool aiguë ou chronique, car la prise d'alcool entraîne la potentialisation des effets de la metformine sur le métabolisme du lactate. En outre, il faut renoncer temporairement à employer du GLUCOPHAGE avant tout examen radiologique comportant l'injection intravasculaire de produits de contraste radiomarqués ou toute intervention chirurgicale. Souvent, l'installation de l'acidose lactique est discrète et s'accompagne seulement de symptômes vagues comme des malaises, des myalgies, une gêne respiratoire, une augmentation de la somnolence et des troubles abdominaux imprécis. Une acidose plus marquée peut être liée à une hypothermie, à une hypotension artérielle et à des bradyarythmies résistant aux médicaments. Le patient et son médecin devraient être conscients de la gravité éventuelle de tels symptômes, et le patient devrait être averti qu'il doit immédiatement aviser son médecin de la survenue de ces symptômes. Il faut arrêter l'administration de GLUCOPHAGE jusqu'à ce que la situation ait été éclaircie. Le dosage des électrolytes, des cétones, de la glycémie et, s'il y a lieu, la détermination du pH sanguin et le dosage du lactate, voire de la metforminémie, peuvent être utiles dans ces circonstances. Quelle que soit la dose administrée de GLUCOPHAGE, il est peu probable que les symptômes gastro-intestinaux, fréquents au début du traitement, soient liés au traitement une fois la glycémie du patient équilibrée. L'apparition tardive de tels symptômes peut être due à une acidose lactique ou à une autre affection grave. La présence d'une concentration plasmatique de lactate à jeun dépassant la limite supérieure de l'écart normal, mais inférieure à 5 mmol/L, ne témoigne pas nécessairement d'une acidose lactique imminente et peut être imputable à d'autres causes, notamment au mauvais équilibre du diabète, à

l'obésité, à une activité physique vigoureuse ou à des problèmes techniques relatifs au dosage du lactate. En l'absence de signes d'acidocétose (cétonurie ou cétonémie), la présence d'une acidose métabolique chez tout patient diabétique doit faire soupçonner celle d'une acidose lactique. Elle constitue une urgence médicale qui exige un traitement en milieu hospitalier. Il faut interrompre l'emploi de GLUCOPHAGE immédiatement et appliquer les mesures de soutien générales sans tarder en présence d'une telle acidose. Comme la metformine se prête à la dialyse (la vitesse d'élimination atteignant 170 ml/min dans des circonstances hémodynamiques favorables), il est recommandé de recourir sans délai à l'hémodialyse afin de corriger l'acidose et d'éliminer la metformine accumulée. Cette démarche permet souvent de faire rétrocéder les symptômes et d'obtenir un rétablissement rapide. Les acidoses de sévérité majeure sont observées lorsqu'il existe une dysfonction multiviscérale concomitante et ou une septicémie. En cas d'hypoglycémie, L'AL peut précipiter par la perfusion de sérum glucosé.

Les principes du traitement de l'AL reposent sur la correction de l'acidose métabolique, l'épuration de la metformine et le traitement d'une éventuelle pathologie intercurrente. L'épuration extrarénale est la technique de référence en cas d'acidose métabolique par intoxication médicamenteuse surtout si elle est associée à une insuffisance rénale et à une inflation volémique. L'utilisation d'un tampon bicarbonate permet de corriger l'acidose tout en limitant la surcharge hydrosodée [30,31]. La metformine est facilement dialysable. L'hémodiafiltration continue permet également une épuration significative de la metformine à condition d'utiliser un débit d'ultrafiltration élevé. L'existence d'une hyperkaliémie associée et menaçante doit faire préférer l'hémodialyse. La durée de l'épuration doit être prolongée. La metformine intra-érythrocytaire permet de mieux apprécier l'accumulation du médicament et son épuration.

Le pronostic vital des patients avec AL reste controversé. Le traitement préventif est essentiel. Il repose sur le respect des règles de prescription et impose aux médecins traitants et aux patients la plus grande vigilance quant à la survenue d'événements intercurrents pouvant induire une accumulation.

4– Populations particulières

➤ Femmes enceintes :

L'innocuité de GLUCOPHAGE n'a pas été établie chez la femme enceinte. Administrée à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour (environ 2 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain et calculée à partir de la surface corporelle), la metformine n'a aucun effet tératogène sur les petits de la rate et de la lapine. La détermination des concentrations fœtales de metformine a permis de constater que la barrière placentaire s'oppose partiellement au passage de ce produit. Étant donné que les résultats des études chez les animaux ne permettent pas toujours de prévoir les effets d'un produit chez l'humain, l'emploi de GLUCOPHAGE n'est pas recommandé chez la femme enceinte.

Des données récentes incitent à penser que le déséquilibre de la glycémie gestationnelle est lié à une plus grande fréquence d'anomalies congénitales; les spécialistes s'entendent donc pour dire que l'on devrait recourir à l'insulinothérapie pendant la grossesse afin de maintenir la glycémie le plus près possible de la normale. Le traitement par metformine chez les femmes avec syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) réduit le développement du diabète gestationnel chez ces femmes [32].

➤ Femmes allaitantes :

Les résultats d'études ayant porté sur l'emploi de la metformine chez la rate en lactation indiquent que ce produit est excrété dans le lait en concentration comparable à la concentration plasmatique de metformine. Aucune étude semblable

n'a été effectuée chez la mère qui allaite, mais il convient d'employer la metformine avec prudence chez ce type de patiente et de prendre en considération l'importance du traitement pour la mère avant de décider d'interrompre l'allaitement ou le traitement.

➤ Enfants :

L'innocuité et l'efficacité de la metformine n'ont pas été établies chez l'enfant.

➤ Personnes âgées :

Les essais cliniques comparatifs ayant porté sur l'emploi de metformine ne comprenaient pas assez de participants âgés pour que l'on puisse vérifier si la réponse thérapeutique chez ce type de patient diffère de celle qui est observée chez le patient plus jeune, bien que les comptes rendus d'autres essais cliniques ne fassent état d'aucune différence sur ce plan [28]. On sait que la metformine est excrétée en grande partie par le rein, aussi il ne faut utiliser ce produit que chez le patient dont la fonction rénale est normale, étant donné que le risque d'effet indésirable grave est plus grand en présence d'atteinte rénale. Comme le vieillissement est lié au ralentissement de la fonction rénale, il faut employer GLUCOPHAGE avec plus de prudence à mesure que le patient vieillit. Il importe de déterminer soigneusement la dose administrée en se fondant sur la surveillance régulière et minutieuse de la fonction rénale. En général, il ne faut pas pousser l'adaptation posologique jusqu'à administrer la dose maximale de GLUCOPHAGE au patient âgé.

5– Situations particulières

➤ Perte de l'équilibre glycémique :

Une perte temporaire de l'équilibre glycémique peut survenir à la suite d'une exposition à un facteur de stress tel que la fièvre, une blessure, une infection ou une intervention chirurgicale chez le patient dont le diabète était équilibré grâce à un traitement antidiabétique quelconque. Dans un tel cas, il peut se révéler nécessaire de suspendre la prise de metformine pour administrer temporairement de l'insuline. On pourra poursuivre l'emploi de GLUCOPHAGE une fois l'épisode aigu terminé.

La capacité des antidiabétiques oraux de ramener la glycémie au taux cible diminue chez bien des patients après une certaine période. Ce phénomène, qui peut être attribuable à l'évolution de la maladie sous-jacente ou à une diminution de la sensibilité au médicament, est appelé échec secondaire et diffère de l'échec primaire qui est dû à l'inefficacité du traitement initial.

En cas d'échec secondaire pendant l'emploi de GLUCOPHAGE, il convient d'envisager une autre option thérapeutique.

➤ Taux de vitamine B12 :

Des troubles de l'absorption de la vitamine B12 ont été signalés chez certains patients. Par conséquent, le dosage sérique de cette substance est conseillé, au moins tous les 1 ou 2 ans, chez le patient qui reçoit de la metformine pendant une longue période.

Dans le cadre d'essais cliniques comparatifs d'une durée de 28 semaines, on a observé une diminution sous la normale du taux de vitamine B12 sérique auparavant normal chez environ 7% des participants qui recevaient GLUCOPHAGE, sans relever d'autres manifestations cliniques. Une telle diminution, probablement imputable à une altération de l'absorption de cette vitamine par l'intermédiaire du facteur intrinsèque, est cependant très rarement liée à l'anémie et semble céder rapidement à l'arrêt du traitement par GLUCOPHAGE ou à la prise de suppléments de vitamine

B12. Il est conseillé d'évaluer les paramètres hématologiques tous les ans, ainsi que d'explorer et de traiter toute anomalie apparente chez le patient qui prend GLUCOPHAGE. Il semble que certaines personnes (dont l'apport en vitamine B12 ou en calcium est insuffisant ou qui absorbent mal une de ces substances) soient prédisposées à la baisse du taux de vitamine B12 sous la normale.

➤ Fonction hépatique, biliaire et pancréatique :

Comme l'altération de la fonction hépatique a été liée à certains cas d'acidose lactique, on devrait généralement éviter d'administrer la metformine en présence de signes cliniques d'hépatopathie ou de résultats d'analyses de laboratoire témoignant d'une telle affection.

➤ Hypoglycémie :

Le risque d'hypoglycémie est nul chez le patient qui prend seulement la metformine dans des circonstances normales, mais l'hypoglycémie peut survenir si l'apport énergétique est insuffisant, si le patient se livre à des exercices épuisants sans s'assurer d'un apport calorique supplémentaire ou s'il prend simultanément un autre agent antidiabétique ou de l'alcool [33].

Le patient âgé, affaibli ou malnutri, ainsi que celui qui est atteint d'insuffisance surrénalienne ou hypophysaire ou qui présente une intoxication alcoolique, est particulièrement vulnérable aux effets des hypoglycémifiants. Il peut être difficile de dépister les cas d'hypoglycémie chez la personne âgée et chez celle qui prend des bêtabloquants.

Les patients devraient être avisés de ne pas conduire un véhicule et de ne pas opérer de machinerie lorsqu'il existe un risque d'hypoglycémie.

➤ Considérations périopératoires :

L'emploi de metformine doit être temporairement suspendu avant toute intervention chirurgicale (à l'exception des interventions mineures n'exigeant pas de restriction de l'apport liquidien ou alimentaire). Il faut suspendre l'emploi de

GLUCOPHAGE deux jours avant l'intervention chirurgicale pour le reprendre seulement après que le patient a recommencé à se nourrir et que le bon fonctionnement de ses reins a été vérifié.

MATERIELS

ET METHODES

Il s'agit d'une étude descriptive et comparative sur une période de 02 ans, entre janvier 2013 et Décembre 2014, incluant 64 patients diabétiques de type 2 répartis en deux groupes, sous Metformine seule ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux (ADO) et ou insuline. Tous les patients étaient vus pour la première fois dans le service d'Endocrinologie, de Diabétologie et de Maladies métaboliques du CHU Hassan II de Fès au Maroc pour plusieurs motifs (déséquilibre du diabète, éducation thérapeutique, chirurgies).

Le premier groupe était composé 32 patients présentant une altération de la fonction rénale incluant tous les stades de l'insuffisance rénale avec une limite de clairance de créatinine inférieure ou égale à 80 ml/min. Le second groupe était également composé de 32 patients ne présentant pas d'insuffisance rénale avec une clairance de créatinine strictement supérieure à 80 ml/min. La clairance de la créatinine a été estimée à l'aide de la formule simplifiée de MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease).

L'exploitation des dossiers a permis de recueillir les données de l'anamnèse, de l'examen clinique, des résultats des bilans biologiques notamment la clairance de la créatinine, la concentration intra-érythrocytaire de la metformine, le PH sanguin et la lactatémie. Une concentration intra-érythrocytaire de Metformine élevée ($>1,65$ $\mu\text{g/ml}$), un PH sanguin bas (<7) et une lactatémie élevée (>5 mmol/l) étaient considérés comme pathologiques.

Le dosage sanguin de la Metformine comprenant les concentrations plasmatique et intra-érythrocytaire était systématique chez tous les patients à jeun avant la prise de la Metformine du matin. Cette concentration de Metformine est appelée concentration résiduelle.

Le PH sanguin et la lactatémie n'étaient pas réalisés systématiquement sauf devant l'association des signes cliniques digestifs d'acidose lactique (AL) : diarrhées,

vomissements, douleurs abdominales. Ceci à cause de la précarité de réactifs disponibles au laboratoire et du faible niveau socioéconomique de nos patients.

L'analyse statistique a été réalisée par un logiciel Epi Info version 7. Le seuil de significativité est considéré positif si le p est inférieur à 0,05.

RESULTATS

1 – Répartition des patients en fonction de l'âge, du sexe, et clairance de la créatinine (Figure 1)

L'âge moyen chez nos patients était de 53 ± 15 ans avec des extrêmes entre 18 et 75 ans.

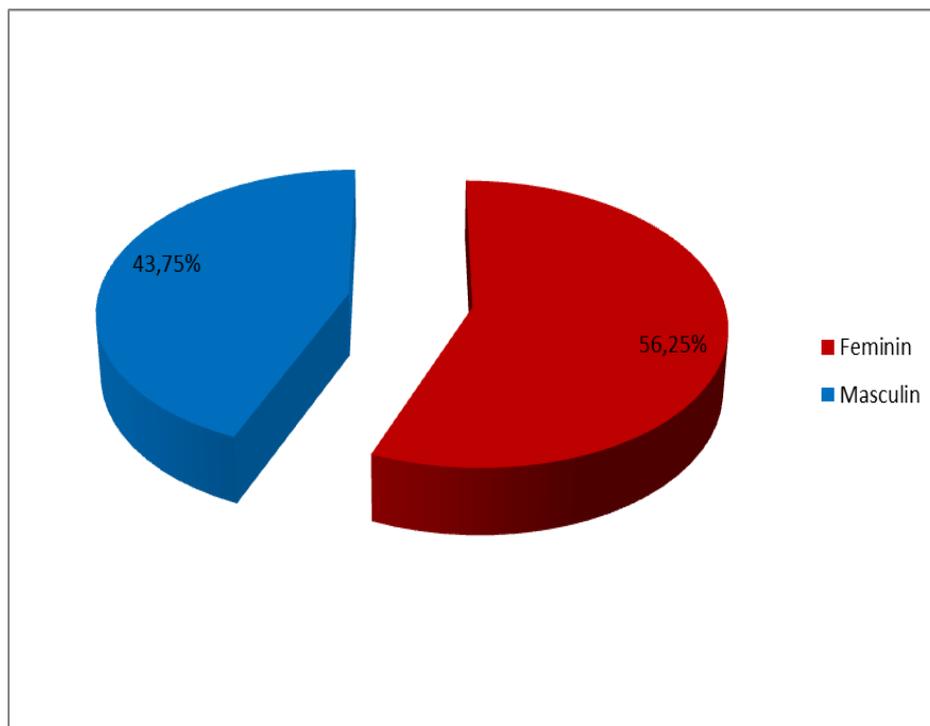


Fig.1

Le sexe féminin était le plus représenté soit 56,25%, avec un sexe ratio de 0,78.

L'insuffisance rénale était présente dans la moitié des cas soit 50% dont 3,1% entre 15– 30 ml/min, 78,1% entre 30– 60 ml/min, et 18,8% entre 60– 80 ml/min. Aucun des patients n'avait une insuffisance rénale terminale.

2- Concentration intra-érythrocytaire de Metformine en fonction de la clairance de la créatinine (Figure 2)

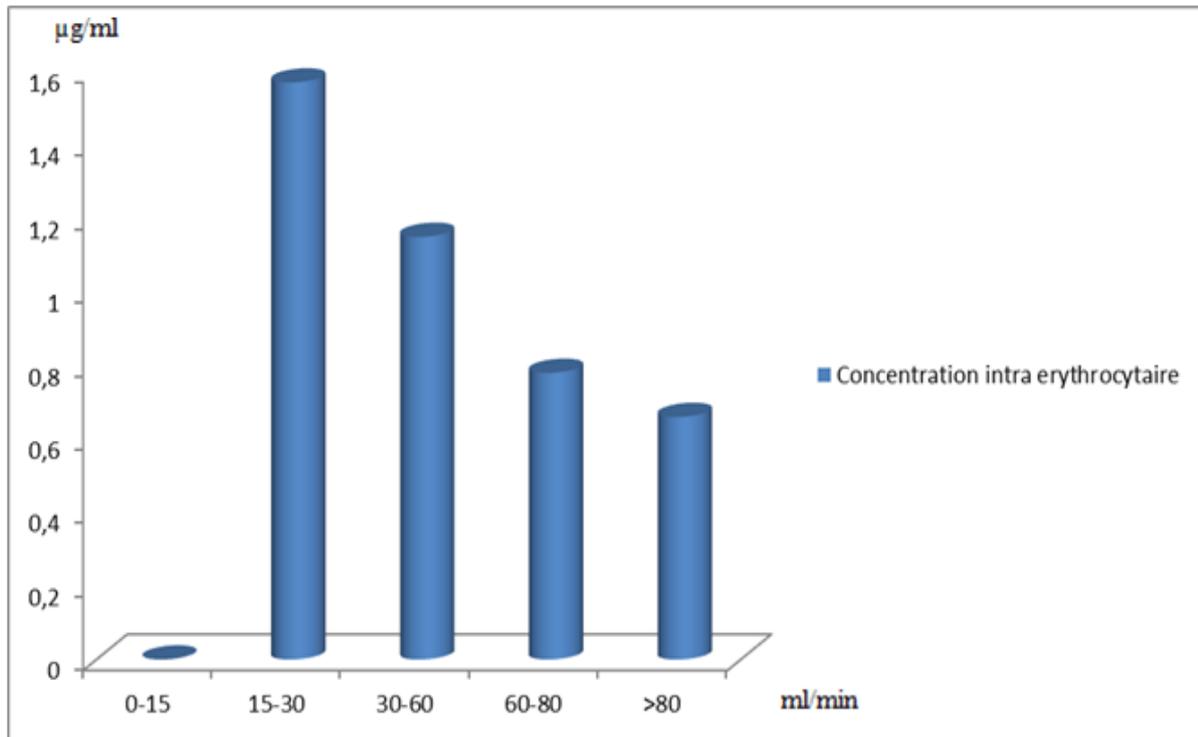


Fig.2

La concentration intra-érythrocytaire de Metformine s'élevait avec le stade de l'insuffisance rénale sans dépasser la normale.

3- Concentration intra-érythrocytaire de Metformine en fonction de l'âge (Figure 3)

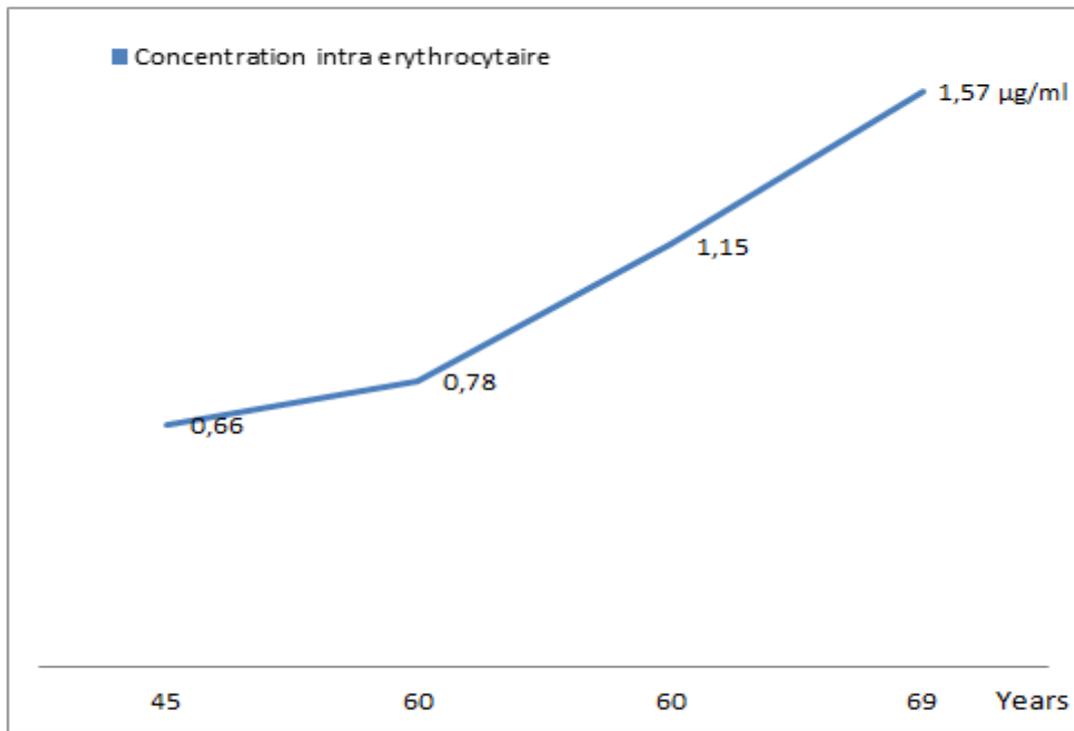


Fig.3

La concentration intra-érythrocytaire de Metformine s'élevait avec l'âge.

4- Concentration intra-érythrocytaire de Metformine, dose de journalière de Metformine en fonction de la clairance de la créatinine (Figure 4)

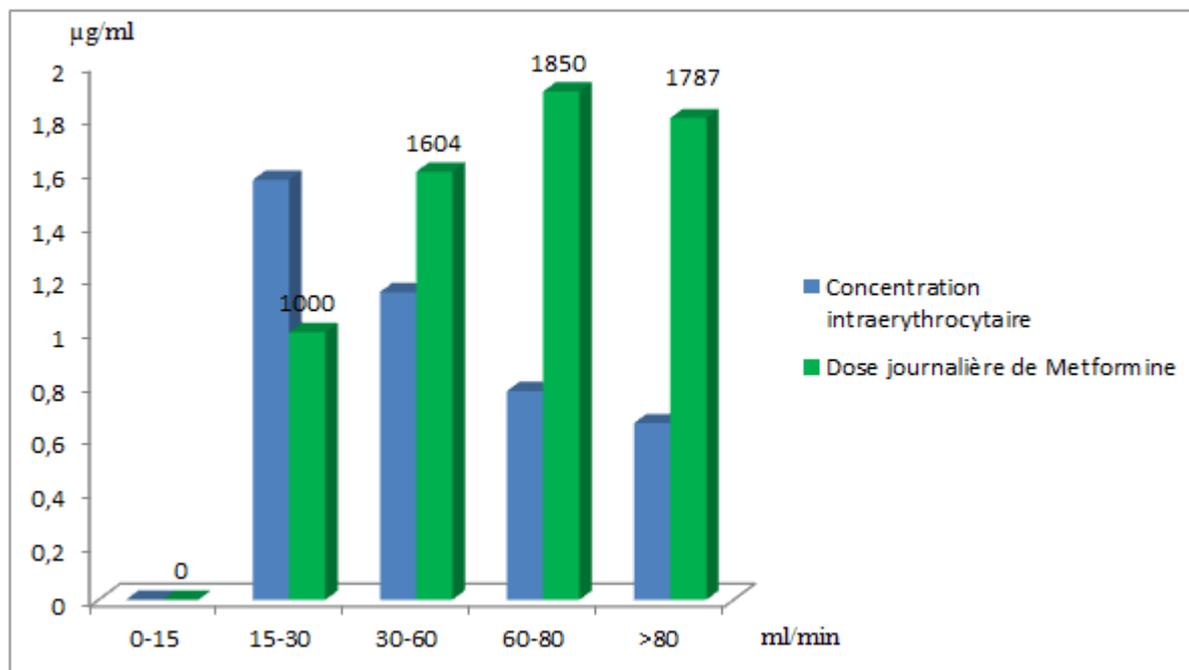


Fig.4

La concentration intra-érythrocytaire de Metformine la plus élevée était retrouvée à la posologie la plus faible de Metformine (1 gramme/j) et pour une clairance de créatinine entre 15-30 ml/min.

5- Répartition des patients en fonction de la survenue de l'acidose lactique (AL)

Une seule patiente a présenté une acidose lactique soit 0,01% des cas.

6- Concentration intra-érythrocytaire de Metformine, taux de l'HbA1c, en fonction de la clairance de la créatinine (Figure 5)

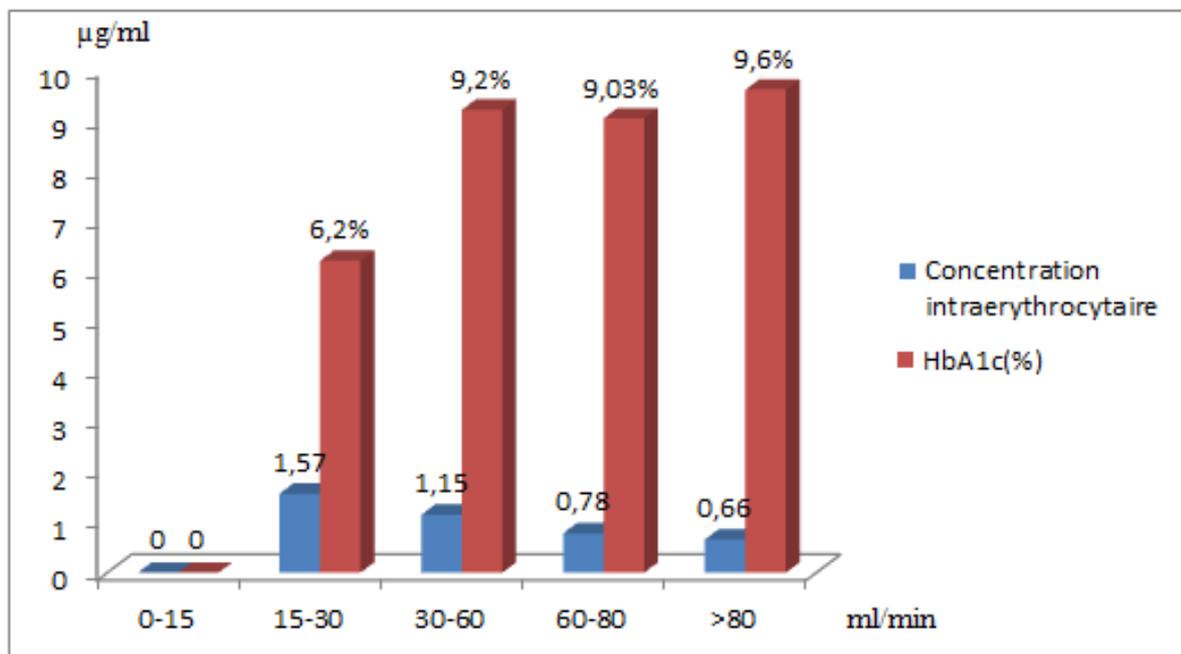


Fig.5

L'HbA1c était plus élevée (9%) pour des concentrations intra-érythrocytaires de Metformine normalement basses et pour une clairance de créatinine >30 ml/min.

L'HbA1c était normale (6,2%) pour une concentration intra-érythrocytaire de Metformine normalement élevée et pour une clairance de créatinine entre 15-30 ml/min.

7-Concentration intra-érythrocytaire de Metformine, taux de triglycérides, en fonction de la clairance de la créatinine

(Figure 6)

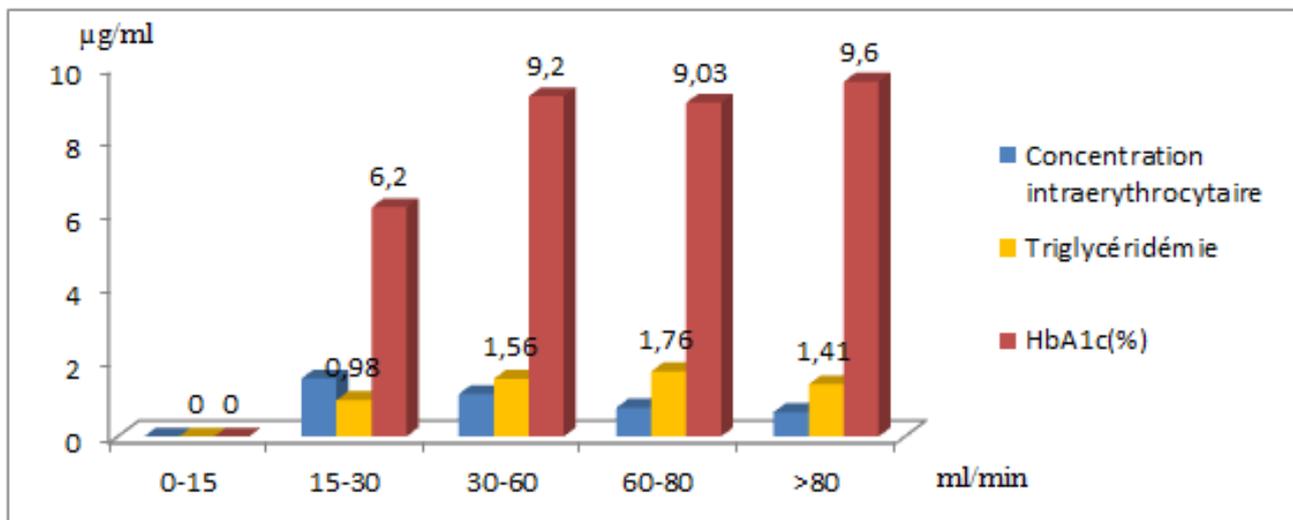


Fig.6

Le taux de triglycérides était élevé pour des concentrations intra-érythrocytaires de Metformine normalement basses et pour une clairance de créatinine entre 30-80 ml/min.

8- Concentration intra-érythrocytaire de Metformine, Tour de taille (TT) en fonction de la clairance de la créatinine (Figure 7)

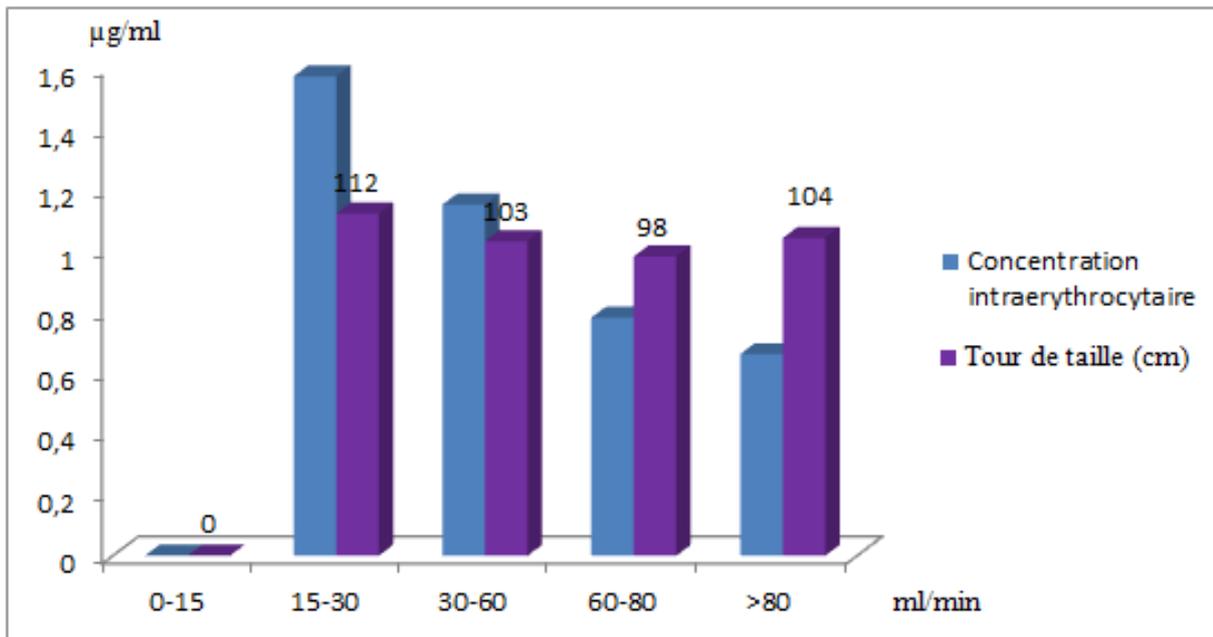


Fig.7

L'obésité abdominale ou centrale était présente dans 73,44% des cas. Le TT était plus élevé pour une concentration intra-érythrocytaire de Metformine et une clairance de créatinine entre 15-30 ml/min.

9- Concentration intra-érythrocytaire de Metformine,
Ancienneté du traitement par Metformine ou du Diabète, en
fonction de la clairance de la créatinine (Figure 8)

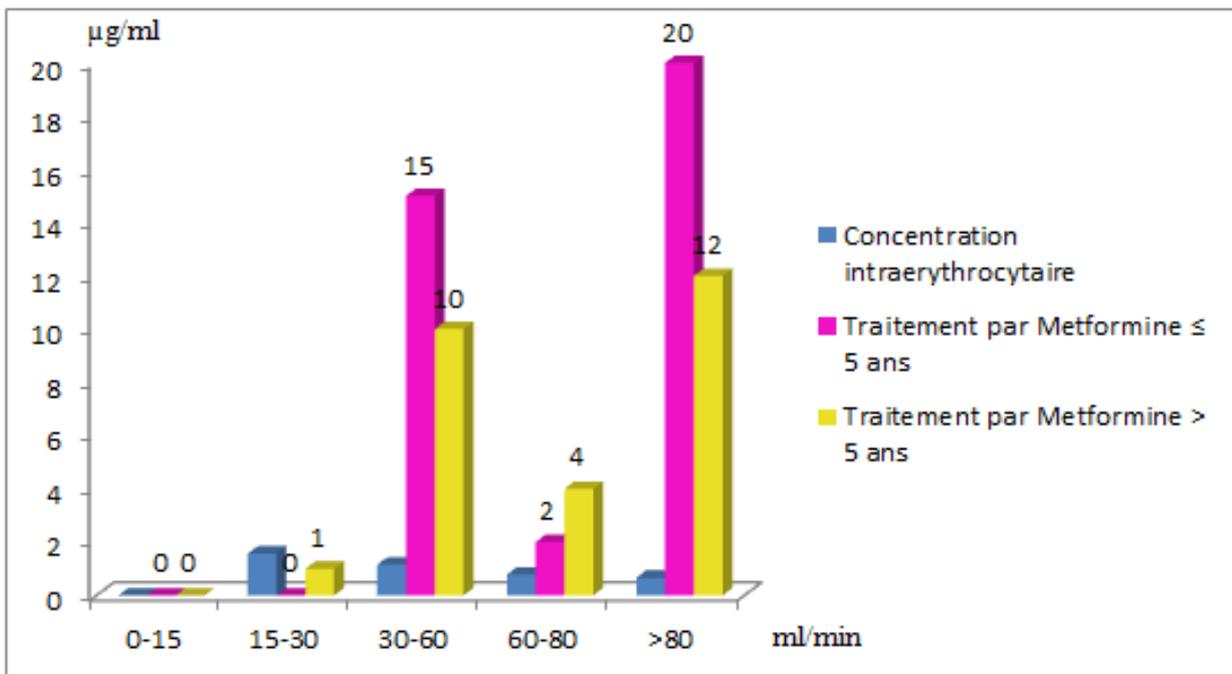


Fig.8

L'ancienneté du traitement par Metformine et ou du Diabète inférieure ou égale à 5 ans était présente dans 57,8% des cas. La concentration intra-érythrocytaire de Metformine était normalement basse pour des patients dont l'ancienneté du traitement par Metformine et ou du Diabète était inférieure ou égale à 5 ans.

COMMENTAIRE ET DISCUSSION

Dans notre étude, l'âge moyen de nos patients était 53 ± 15 ans, ceci s'explique par la prévalence élevée du diabète de type 2 chez la population adulte de plus de 20 ans. Le sexe féminin était beaucoup plus représenté soit plus de la moitié des cas (56,25%, avec un sexe ratio de 0,78) du fait de sa forte prévalence démographique mais aussi de l'incidence élevée du diabète de type 2 chez les femmes du fait de leur inactivité physique, les habitudes culinaires et ou alimentaires inadéquates influencées par certaines considérations socioculturelles.

Les concentrations intra-érythrocytaires de metformine étaient en général normales dans les deux groupes de population diabétique. Cependant, on remarque que les concentrations sont plus élevées tout en restant normales pour une clairance de créatinine entre 15 et 80 ml/min comparativement à celle supérieure à 80 ml/min et avec une différence significative entre deux groupes de clairance (de 15-30 ml/min et 30-60 ml/min) malgré une posologie plus réduite avec $p=0,02$. Ceci concorde avec les résultats de J.D Lalau et al., à la seule différence qu'ils n'ont retrouvé aucune significativité [34]. En cas d'insuffisance rénale, son accumulation est proportionnelle au taux de créatininémie [7,8]. La metformine est éliminée par le rein avec une clairance à 440-450 ml/min (soit normalement 4 à 5 fois celle de la créatinine).

Le déséquilibre du diabète était plus présent dans les deux groupes de patients avec une moyenne de l'HbA1c à $9,09 \pm 1,9$ dans le groupe avec insuffisance rénale contre $9,17 \pm 1,7$ dans le groupe sans insuffisance rénale. Il y'avait pas de différence significative entre les deux moyennes d'HbA1c avec $p=0,26$. Ce déséquilibre glycémique dans notre étude confirme les données de l'étude menée dans la population Maghrébine (Maroc, Algérie, Tunisie) où les patients diabétiques n'étaient pas bien équilibrés avec une HbA1c $>9\%$ [35]. Par ailleurs, nous remarquons un meilleur équilibre du diabète (HbA1c : 6,2%) et un taux normal de triglycéride pour une clairance de créatinine entre 15 et 30 ml/min où la

concentration intra-érythrocytaire est la plus élevée mais normale. Ce taux inférieur d'HbA1c pourrait s'expliquer par la sous-estimation de l'HbA1c ou l'acharnement thérapeutique à ce stade d'insuffisance rénale.

Les biguanides ont été introduits dans le traitement du diabète dans les années 1950 [22,10]. Ce sont des médicaments dérivés de l'alcaloïde d'une plante herbacée utilisée en pharmacopée traditionnelle depuis plusieurs siècles : *Galega officinalis*. Les effets galactagogue et diurétique de la plante sèche sont connus depuis le moyen âge [36,11]. La mise en évidence des propriétés antidiabétiques de son alcaloïde principal a donné naissance à trois dérivés : phenformine, buformine et metformine. La metformine a été mise au point en 1957 et représente aujourd'hui un des antidiabétiques oraux les plus prescrits dans le monde, avec plus de 25 millions de patients traités au États-Unis en 2000 [37].

La metformine a montré son efficacité sur la réduction de la mortalité et la diminution des complications cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2 avec surcharge pondérale [14].

La metformine est un médicament généralement bien toléré [5]. En l'absence de surdosage ou d'intoxication, les effets secondaires sont plus souvent digestifs (> 1/10). Dans notre étude, les troubles gastro-intestinaux étaient rarement rapportés du fait très probablement de l'atteinte progressive de la dose thérapeutique de metformine chez nos patients.

Le risque d'accumulation de la metformine et d'acidose lactique (AL) augmente avec la gravité de l'atteinte fonctionnelle rénale. L'AL une complication rare mais grave entraînant la mort dans environs 50% des cas [22, 37]. Cependant, plusieurs cas d'AL induite par la metformine ont été rapportés en l'absence d'insuffisance rénale préalable [38]. L'AL est beaucoup plus rare qu'avec la phenformine, avec une prévalence 10 à 20 fois plus faible [26,29]. La phenformine et la buformine ont été retirés du marché en raison de la survenue d'AL mortelles

dont la fréquence était chiffrée entre 40 et 65 cas sur 100 000 patients par an [22]. Chez les patients qui reçoivent de la metformine, la fréquence déclarée d'acidose lactique est très faible (environ 0,03 cas par 1000 années-patients, et environ 0,015 décès par 1000 années-patients) et touche principalement des patients diabétiques atteints d'insuffisance rénale notable, notamment de néphropathie et d'hypoperfusion rénale organiques, souvent associée à des troubles médicaux ou chirurgicaux multiples et à l'emploi concomitant de plusieurs médicaments [39]. Un seul cas d'acidose lactique avec des signes digestifs a été observé dans notre étude (0,01%) chez une patiente âgée, cardiaque et hypertendue sur une concentration intra-érythrocytaire de metformine élevée presque trois fois la normale (3XN) avec une fonction rénale altérée à 43 ml/min. Plusieurs cas d'AL induite par la metformine ont été rapportés en l'absence d'insuffisance rénale préalable [38]. Le mécanisme de survenue d'une AL chez les patients traités par metformine est complexe et multifactoriel. L'effet de la metformine sur la VO₂ a été récemment confirmé dans une étude clinique réalisée chez 24 patients présentant une AL grave. La VO₂ calculée à partir des mesures de différence artérioveineuse et d'index cardiaque était très significativement diminuée à l'admission et était inversement corrélée à la lactatémie [40].

Le pronostic vital des patients avec AL reste controversé. En l'absence de dysfonction viscérale aiguë, le pronostic d'une intoxication par la metformine est bon, avec une mortalité inférieure à 3 % [37]. Dans la série de Fourrier et al., les patients diabétiques sans co-morbidité majeure et ayant présenté une intoxication volontaire et aiguë par la metformine ont toujours survécu [41]. Les facteurs biologiques de mauvais pronostic sont discutés. Dell'Aglio et al., ont trouvé une mortalité nulle lorsque le pH était supérieur à 6.9, la lactatémie inférieure à 25 mmol/l et le taux de metforminémie inférieur à 50 mg/l [42]. La série rapportée par Lalau et Race, a montré l'inverse où la metforminémie était trois fois plus élevée

chez les survivants (20,6 mg/l contre 6,3 mg/l), faisant évoquer par l'auteur un rôle protecteur éventuel de la metformine [43,44]. Fourrier et al., ont trouvé une mortalité qui atteint 50 % des cas de surdosage accidentel et la concentration de metformine n'avait pas de valeur pronostique.

Des cas de surdosage de metformine ont été dénombrés, certains impliquant l'ingestion de plus de 50 g ; environ 32% des cas de surdosage de metformine s'accompagnaient d'une acidose lactique [22]. L'ingestion à titre suicidaire d'une forte dose de metformine est une éventualité rare. En 2006, 300 cas avaient été répertoriés aux États-Unis dont neuf seulement avaient été mortels [42]. Des intoxications accidentelles ont également été rapportées chez l'enfant. Dans la série de 55 cas publiée par Spiller et al., aucun cas d'AL n'a été rapporté, aucun enfant n'a présenté d'hypoglycémie et les signes cliniques étaient limités à des troubles digestifs bénins [45].

La metformine se prête facilement à la dialyse. Le retour à la concentration thérapeutique est observé après 15 heures d'épuration cumulée [27]. La série publiée par Fourrier et al., montrait qu'une durée cumulée minimale de 15 heures de dialyse était nécessaire pour obtenir la normalisation de la metforminémie plasmatique pour 85 % des patients. Plusieurs résultats témoignent de la distribution bi-compartimentale de la molécule avec un secteur plasmatique accessible à une épuration rapide, et un secteur intracellulaire où la metformine est moins accessible à l'épuration [7,46]. Aussi plusieurs données pharmacocinétiques justifient pleinement de réaliser le dosage de la metformine intra-érythrocytaire pour mieux apprécier l'accumulation du médicament et son épuration ; elles expliquent aussi probablement pourquoi la concentration plasmatique de metformine n'a qu'une mauvaise valeur pronostique [8]. L'hémodialyse peut par conséquent être utile pour éliminer la metformine accumulée en cas de surdosage présumé. En conséquence, le patient dont la créatininémie dépasse la limite supérieure de l'écart normal pondéré

en fonction de l'âge ne devrait pas recevoir la metformine [6]. Chez le patient âgé, il faut adapter soigneusement la dose administrée afin de déterminer la dose minimale permettant d'obtenir l'équilibre glycémique souhaité, car le vieillissement est associé au ralentissement de la fonction rénale.

CONCLUSION

En pratique, la metformine occupe toujours une grande place dans le traitement des patients diabétiques de type 2 avec ou sans insuffisance rénale car elle améliore l'HbA1c et le syndrome métabolique réduisant ainsi le risque d'évènements cardiovasculaires. L'administration de la metformine ne doit pas être une contre-indication formelle en cas d'insuffisance rénale avec une clairance de créatinine < 60 ml/min car sa concentration intra-érythrocytaire n'augmente que si la clairance de créatinine est entre 15 et 30 ml/min et reste normale $< 1,65$ μ g/ml. L'acidose lactique bien que rare, est une complication plus grave voire mortelle de son accumulation. Cependant, une adaptation progressive des doses de metformine avec surveillance des signes digestifs, de la fonction rénale et de sa concentration intra-érythrocytaire paraissent incontournables. D'où l'importance d'autres études à haute échelle incluant une grande population de diabétiques insuffisants rénaux pour confirmer nos résultats afin de parvenir à une nouvelle Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de la Metformine à la posologie de 1000 mg/j pour des clairances de la créatinine entre 25– 30 ml/min.

LES RECOMMANDATIONS

Au terme de notre travail nous formulons les recommandations suivantes :

Aux Autorités Nationales de la Santé, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche scientifique du Maroc: Promouvoir des études de Pharmacologie-Pharmacovigilance à haute échelle, sur une grande population de diabétiques insuffisants rénaux, en collaboration avec les départements nationaux en charge pour confirmer les résultats de notre première étude. Ce qui permettra d'élaborer au plan national, une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) sur l'usage de la Metformine à la dose de 1000 mg/j chez les diabétiques insuffisants rénaux avec une clairance de la créatinine entre 25- 30 ml/min.

Aux prescripteurs (médecins généralistes, médecins spécialistes): Les sensibiliser par rapport à bonne tolérance de la Metformine en général lorsque la dose thérapeutique est atteinte progressivement et lorsque les contre-indications formelles sont respectées.

REFERENCES

- 1- Jungers P, Choukroun G, Robino C, Massy ZA, Taupin P, Labrunie M et al. Epidemiology of end stage renal disease in the Île-de-France area: a prospective study in 1998. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(12):2000-6.
- 2- Halimi S, Zmirou D, Benhamou PY, Balducci F, Zaoui P, Maghlaoua M et al. Huge progression of diabetes prevalence and incidence among dialysed patients in mainland France and overseas French territories. A second national survey six years apart (UREMIDIAB 2 study). *Diab Metab* 1999; 25(6):507-12.
- 3- http://www.lmlcd.com/index.php?option=com_content&view=article&id=213&Itemid=128. Ligue Marocaine de Lutte contre le Diabète. Dernière mise à jour le 27 février 2015.
- 4- http://www.aujourd'hui.ma/maroc/societe/maladies-renales-chroniques-2-9-des-marocains-sont-touchees--101764#.VPYXjHyG_Fw. Ministère de la santé : Aujourd'hui.ma | 19-03-2013 12:00:00.
- 5- Bailey CJ, Path MRC, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996;29:574-9.
- 6- Canadian Diabetes Association 2003 Clinical Practice Guidelines. Nephropathy. *Canadian Journal of Diabetes* 2003:S66-71).
- 7- Sirtori CR, Franceschini G, Galli-Kienle M, Cighetti G, Galli G, et al. Disposition of metformin (N.N-dimethylbiguanide) in man. *Clin Pharmacol Ther* 1978;24:683-93.
- 8- Lalau JD, Lacroix C. Measurement of metformin concentration in erythrocytes: clinical implications. *Diabetes Obesity Metab* 2003;5:93-8.
- 9- Vague P. Effet d'une dose unique de metformine sur la tolérance au glucose des sujets normaux ou obèses. *Le diabète* 1970;18:35-39.
- 10- Scheen AJ. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharm* 1996;30:359-71.

- 11- Lefebvre P, *et al.* Le mécanisme d'action des biguanides. Biguanides et sécrétion insulinaire. *Congrès International de Diabétologie de Rémini* 1968.
- 12- Hermann LS. Metformin: A review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Diabète et Métabolisme* 1979;3:233-245.
- 13- Holle A, *et al.* Biguanide treatment increases the number of insulin receptor sites on human erythrocytes. *The New Engl J Med* 1981;305(10):563-566.
- 14- Derot M, *et al.* Retrospective study of the cardiovascular fate of 190 patients treated for 5 years or more with biguanides alone. *Abstracts, 11th Annual Meeting, Munich* Sept. 1975.
- 15- Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its antidiabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem J* 2000;348:607-14.
- 16- Demaille D, Guigas B, Chauvin C, Batandier C, Fontaine E, Wiernsperger N, *et al.* Metformin prevents high glucose endothelial cell death through a mitochondrial permeability transition dependent process. *Diabetes* 2005;54:2179-87.
- 17- Dykens JA, Jamieson J, Marroquin L, Nadanaciva S, Billis PA, Will Y. Biguanide-induced mitochondrial dysfunction yields increased lactate production and cytotoxicity of aerobicallypoised HepG2 cells and human hepatocytes in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008;233:203-10.
- 18- Wang DS, Kusuhara H, Kato Y, Jonker JW, Schinkel AH, Sugiyama Y. Involvement of the organic transporter 1 in the lactic acidosis induced by metformin. *Mol Pharmacol* 2003;63:844-8.

- 19– Shu Y, Sheardown SA, Brown C, Owen RP, Zhang S, Castro RA, et al. Effect of genetic variation in the organic transporter OCT1 on metformin action. *J Clin Invest* 2007;117: 1422–31.
- 20– Shu Y, Brown C, Castro RA, Shi RJ, Lin ET, Owen RP, et al. Effect of genetic variation in the organic transporter OCT1 on metformin pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83:273–80.
- 21– Spiller HA, Quadrani DA. Toxic effects from metformin exposure. *Ann Pharmacother* 2004;38:776–80.
- 22– Sanofi–aventis Canada : monographie de produit, chloridrate de metformine (Glucophage®) antiabétique oral. Date de révision : 28 octobre 2009.
- 23– Sterne JM, *et al.* Oral hypoglycemic agents: Clinical Pharmacology and Therapeutic Use. *Drugs* 1977;14:41–56.
- 24– Chan JCN, *et al.* Drug-induced disorders of glucose metabolism. Mechanisms and management. *Drug Safety* Août 1996;15(2):135–157.
- 25– Le Jeune C, *et al.* Les effets hyperglycémians des médicaments. *Sem Hop Paris* Janvier 1994;100–107.
- 26– Benoit R, *et al.* Acidose lactique et phenformine. *L'Union Médicale du Canada* 1976;105:1810–1814.
- 27– Pelletier G, *et al.* Étude de toxicité chronique de N.N. Diméthylbiguanide chez le rat. Centre de Recherche Laval, Québec. Ref. Laboratoires Franca Inc. (non publié).
- 28– Laurendeau E, *et al.* Traitement du diabète sucré chez des patients âgés, hospitalisés avec le N.N. Diméthylbuguanide (GLUCOPHAGE®). Hôpital Notre–Dame de la Merci, Montréal, 1970. Ref. Laboratoires Franca Inc. (non publié).

- 29- Cohen Y, *et al.* Étude autoradiographique chez la souris d'un antidiabétique oral, le N.N. Diméthylbiguanide, marqué au C14. *Thérapie* 1961;XVI:109-120.
- 30- Lalau JD, Westeel PF, Debussche X, Dkissi H, Tolani M, Coevoet B, et al. Bicarbonate haemodialysis: an adequate treatment nfor lactic acidosis in diabetics treated by metformin. *Intensive Care Med* 1987;13:383-7.
- 31- Guo PY, Storsley LJ, Finkle SN. Severe lactic acidosis treated with prolonged hemodialysis: recovery after massive overdoses of metformin. *Semin Dial* 2006;19:80-3.
- 32- Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve-Smith L. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 2002;77(3):520-525.
- 33- Duval D. Contribution à l'étude de l'action hypoglycémiante des biguanides. Thèse de doctorat en médecine, Paris, 1960.
- 34- C. Briet, M. Saraval, M. Demazeau, F. Deliencourt, L. Hary, JD Lalau. Concentration de metformine érythrocytaire et altération de la fonction rénale *Diabetes & Metabolism , Volume 36, Supplement 1 , Mars 2010 , page A37.*
- 35- Diabcare North Africa 2008. A survey-study of diabetes, management, complications and psychosocial aspect of diabetic patients in North African counties.
- 36- Goetz P, Le Jeune R. Galega officinalis. *Phytotherapie* 2008;6:39-41.
- 37- F. Fourriera, A. Seidowsky. Intoxication par la metformine : mécanismes de toxicité et prise en charge. *Réanimation* (2010) 19, 539-544.

- 38– Bruijstens LA, van Luin M, Buscher–Jungerhans PMM, Bosch FH. Reality of severe metformin–induced lactic acidosis in the absence of chronic renal impairment. *Nether J Med* 2008;66:185–90.
- 39– Daubresse JC, *et al.* Acidose lactique et thérapeutique par biguanides. *Méd et Hyg* 1975;1168).
- 40– Protti A, Russo R, Tzagliablue P, Vecchio S, Singer M, Rdiger A, *et al.* Oxygen consumption is depressed in patients with lactic acidosis due to biguanide intoxication. *Crit Care* 2010;14(1):R22.
- 41– Seidowsky A, Nseir S, Houdret N, Fourrier F. Metformin associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study. *Crit Care Med* 2009;37:2191–6.
- 42– Dell’Aglio D, Perino LJ, Kazzi Z, Abramson J, Schwartz MD, Morgan BW. Acute metformin overdose: examining serum PH, lactate level and metformin concentration in survivors versus non survivors: a systematic review of the literature. *Ann Emerg Med* 2009;54:818–23.
- 43– Lalau JD, Race JM. Metformin and lactic acidosis in diabetic human. *Diabetes Obes Metab* 2000;2:131–7.
- 44– Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin therapy: searching for a link with metformin in reports of “metformin–associated lactic acidosis”. *Diabetes Obes Metab* 2001;3:195–201.
- 45– Spiller HA, Weber JA, Winter ML, Klein–Schwartz W, Hofman M, Gorman SE, *et al.* Multicenter case series of pediatric metformin ingestion. *Ann Pharmacother* 2000;34:1385–8.
- 46– Berger W, *et al.* Problèmes d’actualité concernant le mécanisme d’action des biguanides. *Journées de Diabétologie de l’Hôtel–Dieu Paris* 1975;239–258.

ANNEXES

Dosage de la Metforminémie intra-érythrocytaire chez les patients diabétiques de type 2 avec ou sans insuffisance rénale : Etude comparative des concentrations intra-érythrocytaires entre deux groupes de patients diabétiques

Fiche d'enquête

IP : -----

1- Identité

Nom /-----/

Prénom /-----/ Sexe: • M • F

Pays /...../

Ville d'origine /____ /

Age : -----

ans

Niveau scolaire : -----

Jamais scolarisé : •

Profession: -----

Niveau socio-économique : -----

Couverture sociale : -----

2- Antécédents

HTA : • oui • non ; Traitement : -----

Dyslipidémie : • oui • non ; Type : ----- Traitement : -----

Maladie rénale : • oui • non ; Type : ----- Traitement : -----

Cardiopathie : • oui • non ; Type : ----- Traitement : -----

Hépatopathie : • oui • non ; Type : ----- Traitement : -----

Corticothérapie au long cours : • oui • non ; Prise d'AINS : • oui • non

Habitudes toxiques : • oui • non ; Type de toxique : -----

Chirurgie : • oui • non ; Type : -----

3- Histoire du diabète de type 2

Année de découverte : -----

Circonstance de découverte : -----

4- Examen cliniques

Poids : ----- kg ; Taille : ----- cm ; IMC : ----- kg/m² ; Tour de Taille : -----
----- cm

TA : ----- mmHg T° : ----- °C FC : -----

Btts/min

5- Examens paracliniques

Créatinine : ----- mg/l ; Clairance de créatinine (MDRD) : ----- ml/min ; Urée : -
----- g/l

GOT/ GPT : ----- UI/l ; Acide urique : ----- mg/l ; Vitamine B12 : ----- ;

CPK : -----

CT : ----- g/l ; TG : ----- g/l ; LDLc : ----- g/l ; HDLc : ----- g/l ; GAJ : ----- g/l ;

HbA1c : -----%

6- Traitement

- Metformine • oui • non ; Posologie : ----- mg/j ; • ≤5 ans • >5 ans
- Metformine + Sulfamide hypoglycémiant • oui • non
- Metformine + Sulfamide hypoglycémiant + Insuline • oui • non
- Metformine + Insuline • oui • non
- Metformine + Sulfamide hypoglycémiant + Autre • oui • non

7- Effets secondaires de Metformine

Diarrhées : • oui • non ; Vomissements : • oui • non

Nausées: • oui • non ; Epigastralgies : • oui • non

Douleurs abdominales : • oui • non ; Gout métallique : • oui • non

8- Complications du diabète de type 2

- Aigues : Hypoglycémies : • oui • non ; DAC : • oui • non

- Dégénératives :

Ophthalmopathie : • oui • non ; Type : ----- ;

Depuis : ----- ans

Néphropathie : • oui • non ; Type : ----- ;

Depuis : ----- ans

Insuffisance rénale : • oui • non ; Stade : ----- ;

depuis : ----- ans

Clairance créatinine actuelle : ----- ml/min

Neuropathie : • oui • non ; Type : ----- ;

depuis : ----- ans

IDM : • oui • non ; Type : ----- ; depuis : ---
--- ans

Insuffisance cardiaque : • oui • non ; depuis : ----- ans

AOMI : • oui • non ; depuis : ----- ans

9- Dosage Metforminémie

C_{max} : Plasmatique ----- µg/ml ; C_{max} : Intra-érythrocytaire : -----
--- µg/ml

C_{min} : Plasmatique ----- µg/ml ; C_{max} : Intra-érythrocytaire : -----
--- µg/ml

10- Autres dosage

PH sanguin : ----- ; Lactatémie : -----

Ajustement posologique de Metformine • oui • non ; Type : -----