

Comment utiliser la Metformine ?

JM Krzesinski, Professeur de néphrologie CHU Liège

La metformine est habituellement utilisée dans le traitement du diabète de type 2 avec obésité. Elle inhibe la lipogenèse, la néoglucogenèse et la glycogénolyse. Elle est aussi souvent prescrite au stade de l'intolérance au glucose ou dans l'hyperinsulinisme avec hypoglycémies réactionnelles.

Ce médicament a une biodisponibilité orale de 50 à 60 %.

Il n'a pas de métabolisation et sa fixation aux protéines plasmatiques est négligeable.

Son élimination se fait inchangée dans les urines (90 %) avec une demi-vie plasmatique de \pm 6 heures.

Effets indésirables de la metformine

En début de traitement et souvent proportionnels à la posologie, on peut observer des plaintes surtout digestives (10 à 25%) comme nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée. Peuvent se voir une perte d'appétit, une sensation de goût métallique dans la bouche, ou encore une rougeur cutanée

Ce médicament expose quelquefois le patient à un risque (rare, 5/100000 patient-années) de complication plus grave, celui de l'**acidose lactique (mortalité jusqu'à 30% des cas)**.

Il faut y penser chez un patient recevant ce traitement lors de l'apparition de certains signes :

- une respiration rapide et superficielle,
- une douleur musculaire ou à type de crampe,
- une bradycardie récente,
- une insomnie inhabituelle,
- une fatigue ou de la faiblesse inaccoutumée,
- une douleur abdominale inaccoutumée (après la douleur abdominale initiale du début du traitement).

La confirmation biologique repose sur une diminution du pH sanguin, une lactatémie supérieure à 5 mmol/l, une augmentation du trou anionique et du rapport lactates/pyruvates.

Devant toute suspicion d'acidose métabolique, il convient **d'arrêter immédiatement la metformine** et d'hospitaliser le malade d'urgence.

L'incidence de l'acidose lactique lors de la prise de metformine peut et doit être réduite par une évaluation des facteurs de risque associés, tels qu'un diabète mal équilibré, une cétose, un jeûne prolongé, l'éthylisme, une insuffisance hépatocellulaire, ainsi que toute affection associée à une hypoxie

Cette acidose est favorisée par la présence d'une insuffisance de filtration rénale de grade 3 (clairance de créatinine en dessous de 50 ml/min). Les infections, la prise d'autres médicaments qui limitent la sécrétion tubulaire proximale (furosémide, cimétidine par exemple), le stress sont des situations susceptibles de

contribuer à augmenter la glycémie mais aussi le risque de l'acidose lactique en présence de metformine et de pathologies sous-jacentes.

La metformine ne doit donc pas être prise dans les circonstances ci-après :

- un diabète de type 1 (l'insuline devrait toujours être utilisée) ;
- un taux de glucose sanguin très inconstant (les personnes touchées ne devraient pas limiter leur traitement à ce seul agent antidiabétique) ;
- une insuffisance rénale (GFR <50 ml/min);
- l'alcoolisme et/ou l'intoxication alcoolique aiguë ;
- une grave hépatopathie ;
- une allergie connue à la metformine ou à l'un des excipients ;
- des affections liées à un manque d'oxygène des cellules comme une insuffisance cardio-respiratoire ;
- des infections graves, des contusions ou une intervention chirurgicale programmée ;
- une déshydratation importante surtout si AINS et/ou ISRA associés;
- des examens radiologiques occasionnant l'usage de produits de contraste iodés.

Précautions d'emploi

Un dosage du taux de créatinine dans le sang est nécessaire avant le traitement puis tous les 3 à 6 mois durant le traitement, afin de vérifier la présence ou le développement d'une éventuelle insuffisance rénale.

Si un patient doit passer un examen radiologique qui nécessite l'administration d'un produit de contraste par voie intraveineuse, le traitement doit être interrompu dans les 48h qui précèdent puis repris au minimum 48 heures après. Il en est de même pour une intervention chirurgicale.

Dans l'état actuel des connaissances médicales, la metformine n'entraîne aucune malformation de l'embryon ou du fœtus dans l'espèce humaine mais est contre-indiquée en présence d'un allaitement.

Conclusions

La metformine a obtenu ses lettres de noblesse dans le cadre de troubles de la glycémie.

Elle expose à certains inconforts abdominaux fréquents et proportionnels à la dose. Une complication rare mais très dangereuse sur le plan vital est l'acidose lactique due le plus souvent à l'usage de la metformine dans des situations d'accumulation de la molécule avec un terrain de métabolisme anaérobique. Le respect de certaines règles de prescription permet d'éviter cette menace mais il faut être vigilant tout au long de la prescription.

Bibliographie

1. Gerson M. La metformine. *Médecine* 2006 347-349
2. Goodman and Gilman's The pharmaceutical basis of therapeutics, 2011; 12th edition chap 43 p 1258-1259
3. Almirall J et al. Metformin-associated lactic acidosis in type 2 diabetes mellitus. *NDT* 2008; 23: 2436-38