

PaSAuRA

Le Bulletin des Centres de PharmacoSsurveillance
de la région Auvergne-Rhône-Alpes

N°8 – Mars 2023



Sommaire

PharmacoQuiz.....	1
Cas clinique	
Metformine et acidose lactique : quels messages clés ?...	2
Dossier thématique	
Metformine dans tous ses états	4
Grossesse et metformine	
Vers une évolution des recommandations ?	8
Décodeur	
La metformine diminue-t-elle le risque d'événements cardio-vasculaires liés au diabète ?	9
Alertes sanitaires.....	10
Réponse au PharmacoQuiz.....	11

Chères lectrices, chers lecteurs,

L'arsenal thérapeutique du diabète de type 2 a connu un véritable essor au cours des quinze dernières années avec l'arrivée des incrétinomimétiques, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (ou gliptines) et les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide 1 (GLP-1), puis celle des inhibiteurs des co-transporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2 ou gliflozines), dont les effets en termes de protection cardiovasculaire et rénale semblent peu à peu faire de l'ombre à la metformine, antidiabétique de référence depuis plusieurs décennies...

Mais ce biguanide a priori si connu l'est-il vraiment ? Nous vous proposons dans ce numéro spécial de faire un point sur sa place actuelle dans la prise en charge médicamenteuse du diabète de type 2. La metformine diminue-t-elle le risque d'évènements cardiovasculaires liés à cette pathologie ? Nous reviendrons par ailleurs sur sa sécurité d'utilisation, en ciblant spécifiquement le risque d'acidose lactique potentiellement fatale, dont les cas continuent de nous être déclarés : quels messages clés faire passer aux patients traités ? Nous aborderons également la question de la sécurité d'utilisation de la metformine chez la femme enceinte ou susceptible de l'être, à travers une synthèse des données bibliographiques récentes.

Nous remercions les Docteurs Guillaume Grenet et Thierry Vial pour leur aide dans la rédaction de ce numéro.

Bonne lecture !

Marine Auffret, Florelle Bellet, Chouki Chenaf et Charles Khouri

PharmacoQuiz

La question !

Dans le cadre de ses missions de formation et d'information, le Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (RFCRPV) propose tous les vendredis, via son compte Twitter® **@Reseau_CRPV**, un questionnaire à réponse unique, le **#PharmacoQuiz**, abordant des thématiques variées dans le domaine de la pharmacologie : des effets indésirables au bon usage des médicaments en passant par l'addictovigilance. La réponse détaillée est publiée le lundi suivant. Un outil novateur pour réviser de façon ludique la pharmacologie !

À propos de la metformine, quelle est la réponse EXACTE ?

1. Appartient à la classe des sulfamides
2. Est réservée à l'adulte
3. Est contre-indiquée en cas de DFG <30ml/min
4. Est métabolisée par le CYP3A4

Scan me



Pour plus d'infos
Découvrez notre
VLOG !

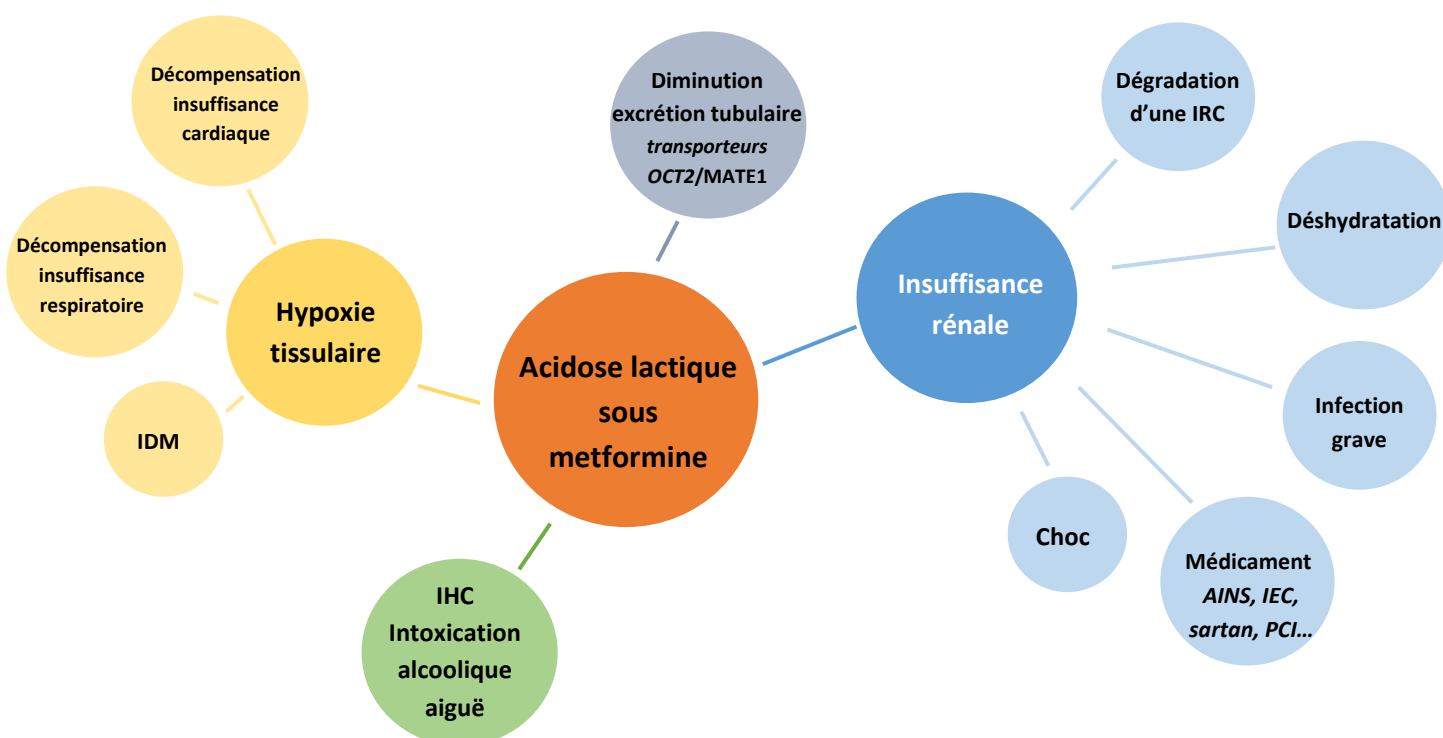
Monsieur Y., patient de 75 ans paraplégique urostomisé suivi pour un **diabète de type 2** traité par l'association **metformine (GLUCOPHAGE® 850 mg 1-0-1)** - gliclazide (30 mg 1-0-0) et une hypertension artérielle traitée par **ramipril**, est admis aux Urgences pour **altération de l'état général avec oligoanurie** depuis 24h. Celle-ci survient dans un **contexte d'anorexie et de diminution des apports hydriques** après une antibiothérapie par clindamycine pour une **infection** des tissus mous. Le bilan biologique d'entrée retrouve une **insuffisance rénale aiguë** avec créatinine sérique à 556 $\mu\text{mol/l}$ (vs. 66 $\mu\text{mol/l}$ habituellement) et DFG à 8 ml/min, une **acidose métabolique avec hyperlactatémie** (pH 7,14 ; lactates 6.9 mmol/l), une hyperkaliémie à 6,7 mmol/l, une hypoglycémie à 2,8 mmol/l et une **metforminémie à 10,4 mg/l** [VN<5]. Le patient est muté en **réanimation néphrologique** où il bénéficie d'un remplissage vasculaire, d'un traitement diurétique, d'un soutien par noradrénaline et d'une **épuration extrarénale par hémodialyse**. L'évolution clinico-biologique est favorable avec reprise d'une diurèse et normalisation de la fonction rénale en 11 jours.

Encore une acidose lactique évitable sous metformine !

L'acidose lactique est la complication majeure de l'intoxication aiguë par la metformine. Très rare, mais **potentiellement fatale (mortalité de 30 à 50%)**, elle survient le plus souvent dans des situations à l'origine d'une **altération de la fonction rénale** (médicament à élimination rénale exclusive) **et/ou d'une hypoxie tissulaire**. Outre la sensibilisation régulière des professionnels de santé sur ce risque connu, **une éducation des patients traités, ciblée sur les facteurs de risque d'acidose lactique et les premiers signes d'un surdosage en metformine, apparaît essentielle** afin de prévenir au maximum cet effet indésirable ou de ne pas retarder sa prise en charge. **L'arrêt de la metformine est la règle en cas d'affection aiguë, de déshydratation ou d'apparition de signes d'acidose lactique !**

Les messages clés !

Facteurs de risque d'acidose lactique sous metformine



Signes cliniques d'alerte



Adaptation posologique de la metformine à la fonction rénale

Adaptation posologique de la metformine selon la fonction rénale			
Débit de filtration glomérulaire (DFG)	Dose journalière totale <u>maximale</u> (à répartir en 2 à 3 prises quotidiennes)		Autres éléments à prendre en compte
	Exprimée en mg de <u>chlorhydrate</u> de metformine*	Exprimée en comprimé d' <u>embonate</u> de metformine* (STAGID® 700 mg)	
≥ 60 ml/min	3 000 mg	8 cp STAGID® 700 mg	Une diminution de la dose peut être envisagée selon la détérioration de la fonction rénale.
45-59 ml/min	2 000 mg	5 cp STAGID® 700 mg	Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'une acidose lactique doivent être passés en revue avant d'envisager l'instauration de la metformine. La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.
30-44 ml/min	1 000 mg	2 cp STAGID® 700 mg	
< 30 ml/min	La metformine est <u>contre-indiquée</u>		

Attention, il existe **deux sels différents de metformine**, sans équivalence de dose (1000 mg de chlorhydrate de metformine = 780 mg de metformine base vs. 700 mg d'embonate de metformine = 280 mg de metformine base)

Références bibliographiques :

1. Pampurik C, et al. Acidose lactique associée à la metformine : mythe ou réalité ? Rev Med Suisse. 2019 ;15 :422-6. | 2. Thammavaranucupt K, et al. Metformin-associated lactic acidosis and factors associated with 30-day mortality. PLoS One. 2022 Aug 30;17(8):e0273678. | 3. ANSM. Metformine et risque d'acidose lactique en cas d'insuffisance rénale (publié le 29/01/218 - MAJ le 06/01/2021) <https://ansm.sante.fr/actualites/metformine-et-risque-dacidose-lactique-en-cas-dinsuffisance-renale>

Dossier thématique

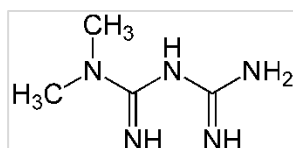
La metformine dans tous ses états !

Une histoire... moyenâgeuse !

La metformine est un médicament dérivé de la galéagine, alcaloïde principal du *Galega officinalis*, une plante herbacée utilisée dès le Moyen-Age pour ses propriétés diurétiques et galactogènes, et à partir du XIX^{ème} siècle pour ses effets antihyperglycémiants.



Galega officinalis



metformine

Les biguanides, dérivés de synthèse dont fait partie la metformine, ont été introduits dans le traitement du diabète dans les années 1950. Actuellement, seule la metformine reste commercialisée, la phenformine et la buformine ayant été retirées du marché en raison d'un risque important d'acidose lactique¹.

Pharmacologie

Sur le plan pharmacodynamique, la metformine exerce un effet antihyperglycémiant : *i)* en **diminuant la production hépatique de glucose**, via une **inhibition de la néoglucogenèse** et de la glycolyse ; et de façon plus marginale *ii)* en augmentant la sensibilité à l'insuline au niveau musculaire, et *iii)* en retardant l'absorption intestinale du glucose. **La metformine ne stimule pas la sécrétion d'insuline** et ne provoque par conséquent **pas d'hypoglycémie**.

Sur le plan pharmacocinétique, la metformine est absorbée de manière incomplète au niveau intestinal, avec un pic plasmatique atteint en 2,5 heures environ. Elle se distribue selon un modèle bicompartimental : dans le secteur plasmatique et

dans l'espace intracellulaire, en particulier intra-érythrocytaire. La metformine est transportée dans les hépatocytes par le transporteur OCT1, mais n'est pas métabolisée par le foie. Son élimination est rénale, par filtration glomérulaire et **sécrétion tubulaire active**. Elle est transportée par l'**OCT2** dans la membrane basolatérale, puis par le transporteur **MATE1** à travers la membrane apicale vers les urines. L'association de la metformine avec des médicaments modifiant l'activité de ces transporteurs rénaux (cimétidine, triméthoprim...) expose donc à un risque d'**interaction pharmacocinétique**³. Enfin, la demi-vie apparente d'élimination terminale du biguanide est d'environ 6,5 heures.

Place de la metformine dans le traitement du diabète de type 2

Le point de vue des diabétologues

En France

La place de la metformine dans la prise en charge du diabète de type 2 devrait être précisée dans l'actualisation, en cours, des recommandations de la Haute Autorité de Santé ⁴.

La Société Francophone du Diabète (SFD) positionne la metformine « à dose maximale tolérée » en traitement médicamenteux de 1^{ère} intention dans la prise en charge du diabète de type 2 dans son dernier référentiel de 2021, hors contre-indications, dont décompensation d'une insuffisance d'organe ⁵. En cas de maladie rénale chronique, insuffisance cardiaque et/ou maladie athéromateuse avérée, la SFD préconise une bithérapie associant la metformine à un inhibiteur du SGLT2 ou un agoniste du récepteur au GLP1. En cas de cirrhose, si la fonction hépatique reste conservée ou seulement légèrement altérée (Child-Pugh A), la metformine est également proposée en raison de son effet protecteur

suggéré vis-à-vis du risque de carcinome hépatocellulaire⁶. En cas de grossesse non programmée d'une patiente avec un diabète de type 2, la mise sous insuline doit être « la plus précoce possible, en maintenant, jusqu'à celle-ci, uniquement la metformine »⁷. L'adaptation posologique de metformine proposée en cas d'insuffisance rénale chronique rejoint celle du RCP : maximum 2g/j si DFG entre 45 et 59 mL/min/1,73m², maximum 1g/j si DFG entre 30 et 44 mL/min/1,73 m² 1 g/j, arrêt si DFG ≤ 29 mL/min/1,73m².

En Europe et aux USA

Les sociétés savantes européennes et nord-américaines en 2022 proposent d'une part, pour « le traitement de l'hyperglycémie », de conserver la metformine en 1ère intention; et d'autre part l'utilisation d'inhibiteurs du SGLT2 et/ou des agonistes du récepteur au GLP1 indépendamment de l'utilisation ou non de metformine, pour prévenir les complications réno-cardiovasculaires en cas d'antécédent de maladie rénale chronique, d'insuffisance cardiaque, de maladie cardiovasculaire avérée ou en présence de multiples facteurs de risque de maladie cardiovasculaire⁸.

Le point de vue des réanimateurs et toxicologues

Au-delà des troubles digestifs non rares mais bénins, justifiant un début du traitement à faible dose pour une augmentation progressive de la posologie, l'iatrogénie de la metformine est dominée par le risque d'acidose lactique, typiquement lors de son accumulation au cours d'une insuffisance rénale aiguë. Une série de cas récente du centre anti poison d'Angers rappelle l'importance du terrain et des circonstances dans l'évolution de ces intoxications, sévères surtout chez les patients avec un diabète de type 2 et/ou de plus de 60 ans traités au long cours.⁹ Les situations à risque de déshydratation ou d'insuffisance rénale aiguë (par exemple l'injection de produit de contraste iodé) ou l'apparition de troubles digestifs, voire de signes d'acidose, chez un patient traité doivent conduire

à une suspension immédiate de la metformine et une prise en charge médicale adaptée. Les sociétés savantes françaises de Réanimation de Langue Française (SRLF), de Médecine d'Urgence (SFMU), de Toxicologie Clinique (STC), de Toxicologie Analytique (SFTA) et le Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatriques (GFRUP) « suggèrent le recours à une épuration extra-rénale afin d'augmenter la clairance du toxique et/ou prévenir les complications en cas d'intoxications graves par metformine »¹⁰. De même, le groupe de travail international spécialisé dans les épurations extra rénales dans le traitement des intoxications (Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup) propose des critères d'indication de dialyse dans les intoxications à la metformine : essentiellement l'échec des traitements symptomatiques, mais également en fonction de la lactatémie, du pH, d'autant plus en cas de choc, trouble de la conscience, insuffisance rénale, hépatique¹¹. Il n'est pas proposé d'indication devant une augmentation de la concentration plasmatique de metformine asymptomatique et isolée cependant.

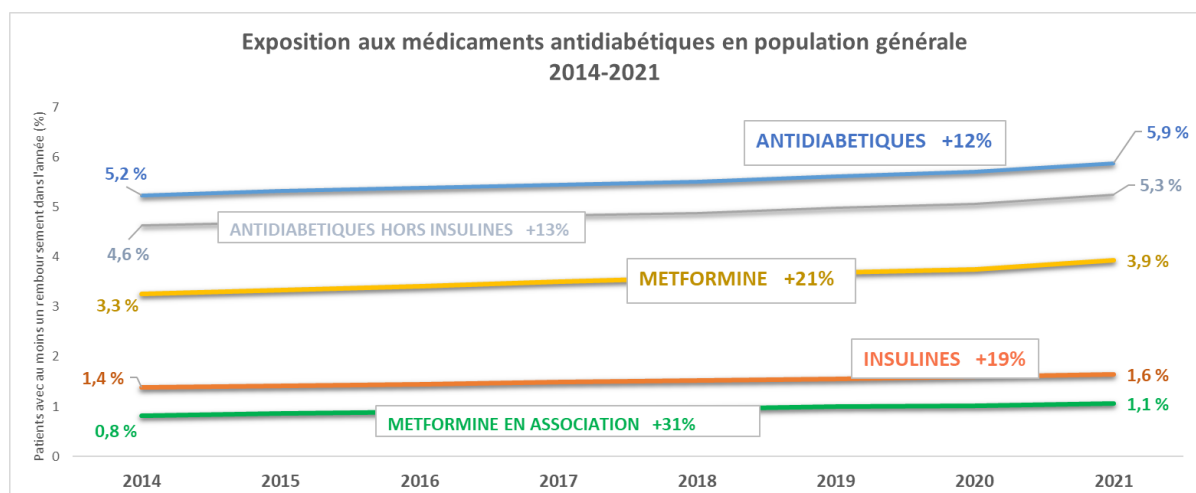
Autres indications...

Quelques utilisations de la metformine hors diabète de type 2 sont également suggérées, par exemple en association avec l'insuline dans le traitement du diabète de type 1, chez les patients présentant une résistance à l'insuline et/ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire¹².

En gynécologie, la metformine est en particulier utilisée en hors-AMM dans le traitement du syndrome des ovaires polykystiques avec irrégularités menstruelles, cette pathologie étant fréquemment associée à une insulino-résistance. On lui prête également un intérêt comme traitement adjuvant de la fertilité chez les patientes obèses, en prévention de l'hyperstimulation ovarienne.

D'autres propriétés font l'objet d'évaluations : effets neuroprotecteur, néphroprotecteur, antiprolifératif...¹³

Tendance d'utilisation en France



Données MEDIC'AM (codes ATC = A10 et ses déclinaisons)

Nombre de consommateurs ayant bénéficié d'au moins un remboursement dans l'année

ATC		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
A10	ANTIDIABETIQUES	3 461 300	3 532 933	3 587 262	3 638 223	3 692 869	3 770 156	3 842 283	3 978 461
A10A	INSULINES ET ANALOGUES	909 670	941 693	966 666	991 930	1 018 668	1 048 663	1 076 236	1 105 767
A10B	MEDICAMENTS HYPOGLYCEMIANTS, INSULINES EXCLUSES	3 059 721	3 123 919	3 174 209	3 222 160	3 272 505	3 348 042	3 412 952	3 552 108
A10BA02	METFORMINE	2 155 254	2 216 969	2 274 342	2 337 207	2 397 489	2 483 507	2 532 700	2 656 815
A10BD	METFORMINE EN ASSOCIATION	538 781	569 611	594 072	615 065	640 247	670 981	681 604	718 067

Références bibliographiques :

1. Foretz M, Viollet B. Les nouvelles promesses de la Metformine : vers une meilleure compréhension de ses mécanismes d'action. *Médecine/Sciences*. 2014;30(1):82-92. | 2. LaMoia TE, Shulman GI. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. *Endocr Rev*. 2021 Jan 28;42(1):77-96. | 3. Elsbey R, et al. Mechanistic in vitro studies confirm that inhibition of the renal apical efflux transporter multidrug and toxin extrusion (MATE) 1, and not altered absorption, underlies the increased metformin exposure observed in clinical interactions with cimetidine, trimethoprim or pyrimethamine. *Pharmacol Res Perspect*. 2017 Oct;5(5):e00357. | 4. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191108/fr/strategie-therapeutique-du-diabete-du-type-2-fiche-memo-et-parcours-de-soins-integres-note-de-cad战略 | 5. https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/reco_dt2_sfd_2021.pdf | 6. Boursier J, et al. Management of diabetes mellitus in patients with cirrhosis: An overview and joint statement. *Diabetes Metab*. 2021 Sep;47(5):101272. | 7. https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/reco_dt2_sfd_2021.pdf | 8. Melanie J. et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 1 November 2022; 45 (11): 2753–2786 | 9. Stevens, A, et al. D. Metformin overdose: A serious iatrogenic complication—Western France Poison Control Centre Data Analysis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019; 125: 466– 473 | 10. Mégarbane B. Management of pharmaceutical and recreational drug poisoning. *Ann Intensive Care*. 2020 Nov 23;10(1):157. | 11. Calello DP, et al. Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup. Extracorporeal Treatment for Metformin Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup. *Crit Care Med*. 2015 Aug;43(8):1716-30. | 12. Xu L, et al. A combination of metformin and insulin improve cardiovascular and cerebrovascular risk factors in individuals with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Sep;191:110073. | 13. Corcoran C, Jacobs TF. Metformin. 2022 May 2. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–.

En France, le traitement du diabète gestationnel ou du diabète de type 2 chez la femme enceinte repose classiquement sur l'insuline (1, 2). La survenue d'une grossesse reste néanmoins possible chez une femme traitée par metformine pour un diabète de type 2 ou dans son utilisation hors-AMM, le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Le RCP des spécialités à base de metformine a évolué en 2022, précisant qu'un grand nombre de données chez la femme enceinte (plus de 1 000 cas exposés) issues d'une étude de cohorte basée sur un registre et de données publiées (méta-analyses, études cliniques et registres) n'indiquaient aucune augmentation du risque d'anomalies congénitales, ou de la toxicité fœtale/néonatale après une exposition à la metformine dans la période périconceptionnelle et/ou pendant la grossesse ; ouvrant ainsi la possibilité de son utilisation pendant la grossesse lorsqu'elle est cliniquement justifiée, comme traitement d'appoint ou comme alternative à l'insuline.

On sait que la metformine passe la barrière placentaire avec des concentrations fœtales identiques et parfois supérieures aux concentrations plasmatiques maternelles (3). **Elle n'est pas tératogène chez l'animal** (4, 5). L'étude à laquelle font référence les RCP des spécialités à base de metformine est une **étude de sécurité post-AMM** (PASS, Post-Authorization Safety Study), financée par le laboratoire Merck (6, 7). Il s'agit d'une étude de cohorte réalisée à partir de registres finlandais (registre des naissances, des prescriptions médicales, des soins de santé...). Dans cette cohorte, 10 129 enfants exposés *in utero* à la metformine ou à l'insuline, quelle que soit l'indication (diabète gestationnel, diabète de type 2, SOPK) ont été inclus dont 3 967 exposés à la metformine seule. Ont été exclus les mères avec un diabète de type 1, celles recevant d'autres traitements du diabète et celles traitées par corticoïdes. Chez les enfants exposés à la metformine *in utero*, par comparaison à ceux exposés à l'insuline, les auteurs ne retrouvaient pas de risque augmenté de malformations congénitales majeures (OR 0,79 IC95% 0,63 – 0,99), de prématurité (OR 1,10 IC95% 0,91 – 1,31) ou d'hypoglycémie néonatale (OR 0,80 IC95% 0,72 – 0,89). Les données manquaient de puissance pour la mortalité néonatale (OR 1,30 IC95% 0,25 – 6,70) et l'hyperglycémie néonatale (OR 9,66 IC95% 0,72 – 130,37). Dans une seconde analyse, 3 964 enfants exposés *in utero* à la metformine ont été comparés à 82 675 enfants nés de mères présentant un diabète gestationnel sans prise en charge pharmacologique. Il n'était pas retrouvé de risque augmenté de petit poids de naissance pour l'âge gestationnel (OR 0,97 IC95% 0,75 – 1,37) ou de macrosomie (OR 0,91 IC95% 0,75 – 1,11) chez les enfants exposés à la metformine.

Les résultats de cette étude, malgré des limites méthodologiques (différences d'indication entre les groupes de comparaison, erreurs de classification possibles, restriction de l'analyse sur les naissances vivantes...), **sont rassurants quant à l'utilisation de la metformine pendant la grossesse**, et sont concordants avec ceux d'études antérieures (8-11) et d'une récente méta-analyse (12), notamment sur l'absence d'augmentation du risque malformatif.

Qu'en retenir pour la pratique clinique ?

En cas d'exposition pendant la grossesse à la metformine, ces données permettent de rassurer les futures mères. Elles ne remettent pas en cause les recommandations françaises actuelles sur la prise en charge du diabète gestationnel ou du diabète de type 2 pendant la grossesse, en faveur d'un relais par l'insuline. Mais cette modification du RCP laisse la porte ouverte à une éventuelle évolution de ces

recommandations ; d'autres pays, comme le Royaume-Uni, recommandant l'utilisation de la metformine au cours du diabète gestationnel (13).

Références bibliographiques :

1. CNGOF et SFD. Recommandations pour la pratique clinique - Le diabète gestationnel. 2010. http://www.cngof.net/Journees-CNGOF/MAJ-GO/RPC/RPC_DIABETE_2010.pdf (consulté le 26/01/2023) | 2. HAS. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 - Méthode « Recommandations pour la pratique clinique ». 2013. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_argu_diabete_type_2.pdf | 3 de Oliveira Baraldi C, et al. Metformin pharmacokinetics in nondiabetic pregnant women with polycystic ovary syndrome. *European journal of clinical pharmacology*. 2011;67(10):1027-33. | 4 Denno KM, Sadler TW. Effects of the biguanide class of oral hypoglycemic agents on mouse embryogenesis. *Teratology*. 1994;49(4):260-6. | 5 Tuchmann-Duplessis H, Mercier-Parot L. [Repercussions of a hypoglycemic drug, N-N-dimethylbiguanide HCl, on gestation and fetal development in rats]. *Comptes rendus hebdomadaires des seances de l'Academie des sciences*. 1961;253:321-3. | 6 Brand KMG, et al. Metformin in pregnancy and risk of adverse long-term outcomes: a register-based cohort study. *BMJ open diabetes research & care*. 2022;10(1). | 7 Brand KM, et al. Metformin in pregnancy and risk of abnormal growth outcomes at birth: a register-based cohort study. *BMJ open diabetes research & care*. 2022;10(6). | 8 Given JE, et al. Metformin exposure in first trimester of pregnancy and risk of all or specific congenital anomalies: exploratory case-control study. *Bmj*. 2018;361:k2477. | 9 Panchaud A, et al. Pregnancy outcomes in women on metformin for diabetes or other indications among those seeking teratology information services. *British journal of clinical pharmacology*. 2018;84(3):568-78. | 10 Scherneck S, et al. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: A prospective cohort study. *Reprod Toxicol*. 2018;81:79-83. | 11 Diav-Citrin O, et al. In-utero exposure to metformin for type 2 diabetes or polycystic ovary syndrome: A prospective comparative observational study. *Reprod Toxicol*. 2018;80:85-91. | 12. Abolhassani N, et al. Major malformations risk following early pregnancy exposure to metformin: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2023;11(1):e002919. | 13. NICE. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3/ifp/chapter/If-you-have-been-diagnosed-with-gestational-diabetes#treatment>

La metformine diminue-t-elle le risque d'événements cardiovasculaires liés au diabète ?

La metformine a connu un succès grandissant après la publication des résultats de l'étude UKPDS 34 en 1998 (1). Dans cette étude, une réduction des événements macro- et microvasculaires en relation avec le diabète (en incluant la mortalité) et de la mortalité toutes causes a été rapportée chez 342 patients diabétiques de type 2 (nouvellement diagnostiqués) en surpoids ou obèses (>120% du poids idéal théorique). Cet essai, bien que randomisé, ne comparait pas la metformine au placebo, mais au régime seul, n'était pas en double insu, et n'avait pas pour objectif d'évaluer l'efficacité spécifique de la metformine (plusieurs comparaisons avec des résultats discordants sur la mortalité). De plus, les résultats favorables d'UKPDS 34 n'ont pas été reproduits depuis (2). Une méta-analyse récente du groupe Cochrane a recensé tous les essais randomisés ayant eu pour objectif d'évaluer l'efficacité de la metformine dans le diabète de type 2 (3). Les auteurs n'ont retrouvé que peu d'études utilisant des critères de jugement cliniques importants pour les patients (décès, événements indésirables graves, qualité de vie, décès de cause cardiovasculaire...) évalués lors de comparaisons de la metformine à d'autres médicaments abaissant la glycémie, à un placebo ou à l'absence d'intervention. Près de 25 ans après l'étude UKPDS 34, il n'existe pas encore de démonstration claire d'une influence de la monothérapie par metformine sur les critères de jugement importants pour le patient, comparée à l'absence d'intervention, aux interventions visant à modifier le comportement alimentaire ou à d'autres médicaments réduisant la glycémie.

Cette question est d'autant plus prégnante depuis l'arrivée de nouveaux antidiabétiques tels que les analogues du GLP-1 et les inhibiteurs des SGLT2 (iSGLT2), qui ont fait la preuve de leur efficacité sur la réduction de la mortalité cardiovasculaire dans le cadre d'essais réalisés en add-on d'un traitement par metformine. Dans ce contexte, les préconisations des sociétés savantes ont évolué pour finalement proposer des indications d'un iSGLT-2 ou d'un agoniste du récepteur au GLP1 dans certains cas indépendamment de l'utilisation ou non de la metformine. Cependant la metformine reste encore positionnée comme le traitement pharmacologique de première intention chez les patients diabétiques de type 2, quand l'objectif est de réduire l'hyperglycémie. Les nouvelles recommandations des sociétés savantes nord-américaine et européenne ouvrent cependant la porte à plus de flexibilité dans le choix des premières lignes de traitements (4). Les recommandations françaises n'ont pour l'instant pas été modifiées mais affaire à suivre... (5)

Références bibliographiques :

1. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes, (UKPDS., 34), UK., Prospective Diabetes Study (UKPDS), Group. Lancet, 352 (1998), pp. 854-865 | 2. Cryer DR, et al. Comparative outcomes study of metformin intervention versus conventional approach the COSMIC Approach Study. Diabetes Care. 2005 Mar;28(3):539-43. | 3. Gnesin F, et al. Metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Jun 5;6(6):CD012906. | 4. Melanie J. Davies. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 1 November 2022; 45 (11): 2753-2786. | 5. HAS. Stratégie thérapeutique du diabète du type 2 : Fiche mémo et Parcours de soins intégrés - Note de cadrage (24/06/2020). https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191108/fr/strategie-therapeutique-du-diabete-du-type-2-fiche-memo-et-parcours-de-soins-integres-note-de-cadrage



Alertes des Autorités de Santé

En cliquant sur le nom du médicament, vous serez automatiquement dirigé vers la page du site ANSM

13/02/2023 – [Codéine-ibuprofène \(Antarène Codéine\)](#) : risque d'atteintes rénales, gastro-intestinales et métaboliques, graves, d'évolution parfois fatale, en cas d'abus et de dépendance à l'Antarène Codéine

23/01/2023 - [Amoxicilline – Amoxicilline / Acide clavulanique toutes formes orales, tous dosages](#) :
Persistance des tensions d'approvisionnement

18/11/2022 - [Xalkori \(crizotinib\)](#) : Troubles de la vision incluant un risque de perte de vision sévère et nécessité de surveillance des patients pédiatriques.

15/11/2022 – [Acétate de chlormadinone et acétate de nomégestrol](#) : Mesures pour réduire le risque de méningiome

03/11/2022 - [Imbruvica \(ibrutinib\)](#) : Risque accru d'événements cardiaques graves - nouvelles mesures de réduction des risques, incluant des recommandations de modifications de dose

21/10/2022 - [Haldol 2 mg/ml, solution buvable \(halopéridol\)](#) – Rappel de la dose unique maximale pouvant être administrée avec le dispositif compte-gouttes

12/10/2022 – [Klipal Codéine \(paracétamol/codéine\)](#) devient Klipal (paracétamol/codéine) et change d'excipients : attention aux erreurs médicamenteuses

06/10/2022 – [Topiramate \(Epitomax et génériques\)](#) : Risques chez les enfants exposés pendant la grossesse – modification des conditions de prescription et de délivrance

26/09/2022 – [Spécialités à base d'hydroxyéthylamidon](#) (HEA)▼ : suspension des autorisations de mise sur le marché (AMM)

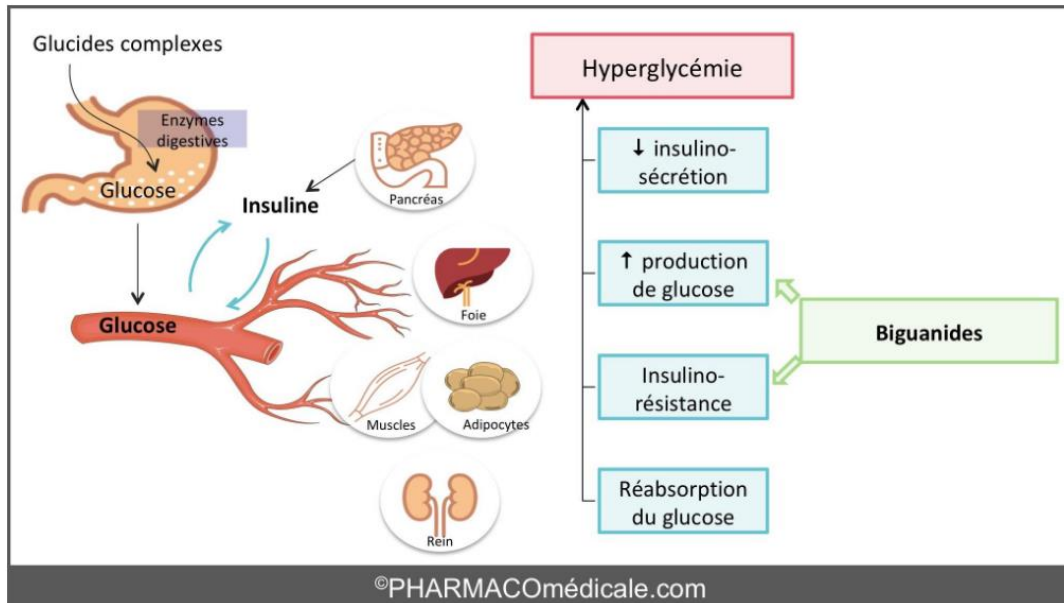
08/09/2022 – [Pholcodine](#) : Suspension des autorisations de mise sur le marché et retrait de toutes les boîtes de sirop contenant de la pholcodine en raison d'un risque d'allergie croisée avec les curares

La réponse !

La réponse exacte était la réponse 3.

1. La metformine est un **biguanide**.

Elle agit en améliorant la sensibilité à l'insuline (augmentation de l'utilisation périphérique du glucose) et en diminuant la production hépatique du glucose.



2. Elle peut être utilisée chez l'enfant de plus de 10 ans et l'adolescent en monothérapie ou en association avec l'insuline.
3. Une **adaptation de la dose** est nécessaire **selon la fonction rénale**. La metformine est **contre-indiquée** en cas de DFG < 30 ml/min.

DFG ml/min	Dose journalière totale maximale (à répartir en 2 à 3 prises quotidiennes)*	Autres éléments à prendre en compte
60-89	3 000 mg	Une diminution de la dose peut être envisagée selon la détérioration de la fonction rénale.
45-59	2 000 mg	Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'une acidose lactique (voir rubrique 4.4) doivent être passés en revue avant d'envisager l'instauration de la metformine.
30-44	1 000 mg	La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.
<30	-	La metformine est contre-indiquée.

* Dose calculée pour la metformine hydrochloride, à adapter selon la quantité de metformine base en fonction du sel utilisé.

4. Elle ne subit pas de métabolisme hépatique : la metformine est excrétée dans l'urine sous forme inchangée.

Pour une information éclairée sur le médicament,
pensez à nous déclarer vos effets indésirables !!

Pour contacter votre CRPV

Clermont-Ferrand :

Tél. : 04.73.75.48.31

Fax : 04.73.75.48.32

Mail : pharmacovigilance@chu-clermontferrand.fr

Grenoble :

Tél. : 04.76.76.51.45

Fax : 04.76.76.56.55

Mail : pharmacovigilance@chu-grenoble.fr

Lyon :

Tél. : 04.72.11.69.97

Fax : 04.72.11.69.85

Mail : centre.pharmacovigilance@chu-lyon.fr

Saint-Etienne :

Tél. : 04.77.12.77.37

Fax : 04.77.12.77.74

Mail : pharmacovigilance@chu-st-etienne.fr

Pour contacter votre CEIP-A

Clermont-Ferrand :

Tél. : 04.73.75.48.31

Fax : 04.73.75.48.32

Mail : addictovigilance@chu-clermontferrand.fr

Site Internet : www.addictauvergne.fr

Grenoble :

Tél. : 04.76.76.51.46

Fax : 04.76.76.56.55

Mail : addictovigilance@chu-grenoble.fr

Lyon :

Tél. : 04.72.11.69.97

Fax : 04.72.11.69.85

Mail : ceip.addictovigilance@chu-lyon.fr

Le comité de rédaction de ce bulletin appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance et à l'Association des CEIP-Addictovigilance

Suivez-nous sur Twitter **@reseau_crpv**



<https://www.rfcrpv.fr>

<http://www.addictovigilance.fr/>