

Dosages de metformine au CHU de Rouen. Analyse des pratiques entre 2012 et 2019

Baptiste Aubin

▶ **To cite this version:**

Baptiste Aubin. Dosages de metformine au CHU de Rouen. Analyse des pratiques entre 2012 et 2019. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03213777

HAL Id: dumas-03213777

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03213777

Submitted on 30 Apr 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN

UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2020 N°

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 26/10/2020

par

AUBIN Baptiste

Né le 19/02/1992 au Havre

Dosages de Metformine au CHU de Rouen :

Analyse des pratiques entre 2012 et 2019

Président du jury : *GARGALA Gilles, MCU-PH*

Membres du jury : *WILS Julien, MCU-PH*

GEULIN Didier, Pharmacien titulaire d'officine

LAMOUREUX Fabien, PH – Directeur de Thèse

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Benoit VEBER

Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle **APTER**	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc **BASTE**	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal **BENHAMOU**	HCN	Médecine interne
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mme Sophie **CANDON**	HCN	Immunologie
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE**	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas **CORNU**	HCN	Urologie
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mr Stéphane **DERREY**	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric **DI FIORE**	CB	Cancérologie
Mr Fabien **DOGUET**	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean **DOUCET**	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie

Mr Bernard **DUBRAY**	CB	Radiothérapie
Mr Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric **DURAND**	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
Mr Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
Mr Pierre **FREGER**	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Dominique **GUERROT**	HCN	Néphrologie
Mr Olivier **GUILLIN**	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier **HANNEQUIN**	HCN	Neurologie
Mr Claude **HOUDAYER**	HCN	Génétique
Mr Fabrice **JARDIN**	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY**	HCN	Dermato – Vénéréologie
Mme Bouchra **LAMIA**	Havre	Pneumologie
Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël **LECHEVALLIER**	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry **LEQUERRE**	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE**	HB	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand **MACE**	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David **MALTETE**	HCN	Neurologie
Mr Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle **MARIE**	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul **MARIE**	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato-gastro-entérologie

M. Benoit **MISSET** *(détachement)*	HCN	Réanimation Médicale Mr Jean-François
MUIR *(surnombre)*	HB	Pneumologie
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe **PEILLON**	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan **PREVOST**	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe **RICHARD** *(détachement)*	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace **ROMAN** *(disponibilité)*	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastrologie
Mme Céline **SAVOYE–COLLET**	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Thérapeutique
Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
Mr Christian **THUILLEZ** *(surnombre)*	HB	Pharmacologie
Mr Hervé **TILLY**	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles **TOURNEL**	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier **TROST**	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre **VANNIER** *(surnombre)*	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA**	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric **VERIN**	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ**	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure **WELTER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
Mr Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
Mr Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas **MOUREZ** *(détachement)*	HCN	Virologie
Mr Gaël **NICOLAS**	HCN	Génétique
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia **ROLLIN**	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu **SALAUN**	HCN	Pneumologie
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie
Mr David **WALLON**	HCN	Neurologie
Mr Julien **WILS**	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry **WABLE**	UFR	Communication
Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL**	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **ELOMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie Organique
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE** (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mme Isabelle **LEROUX - NICOLLET**	Physiologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy **BELLIEN** (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Camille **CHARBONNIER (LE CLEZIO)**	Statistiques
Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mme Dominique **DUTERTE- BOUCHER**	Pharmacologie
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL **GHARBI-HAMZA**	Chimie analytique
Mme Marie-Laure **GROULT**	Botanique

Mr Hervé **HUE**	Biophysique et mathématiques
Mme Hong **LU**	Biologie
M. Jérémie **MARTINET** (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine **MALLETER**	Toxicologie
Mme Sabine **MENAGER**	Chimie organique
Mme Tiphaine **ROGEZ-FLORENT**	Chimie analytique
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES UNIVERSITAIRES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**	Pharmacie officinale
Mme Caroline **BERTOUX**	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**	Anglais

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Alice **MOISAN**	Virologie
Mme Anaïs **SOARES**	Bactériologie
M. Henri **GONDE**	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Sophie **MOHAMED**	Chimie Organique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **ELOMRI**	Pharmacognosie
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mr François **ESTOUR**	Chimie organique
Mme Isabelle **LEROUX-NICOLLET**	Physiologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Rémi **VARIN**	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG)	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG)	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mme Laëtitia **BOURDON**	UFR	Médecine Générale
Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine Générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mr Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse **THUEUX**	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET**	UFR	Médecine générale
Mr Emmanuel **HAZARD**	UFR	Médecine Générale
Mme Marianne **LAINE**	UFR	Médecine Générale
Mme Lucile **PELLERIN**	UFR	Médecine générale
Mme Yveline **SEVRIN**	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su **RUAN** (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine **CLEREN** (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain **FRAINEAU** (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel **LETELLIER** (med)	Physiologie
Mme Christine **RONDANINO** (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET**	Sciences du langage, orthophonie
Mr Youssan Var **TAN**	Immunologie
Mme Isabelle **TOURNIER** (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle	*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*
CB - Centre Henri Becquerel	*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*
CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation	*SJ – Saint Julien Rouen*

LISTE DES ABREVIATIONS

ALAM :	Acidose Lactique Associée à la Metformine
SGLT :	Sodium Glucose coTransporteurs
GLUT :	GLUcose transporteurs
IRS :	Insulin Receptor Substrate
G6P :	Glucose 6 Phosphate
HK :	Hexokinase
ATP :	Adénosine Tri Phosphate
ADP :	Adénosine Di Phosphate
G1P :	Glucose 1 Phosphate
PEPCK :	Phosphoénolpryruvatecarboxykinase
PEP :	Phosphoénolpyruvate
GTP :	Guanosine Tri Phosphate
Acyl-CoA :	Acylcoenzyme A
Acétyl-CoA :	Acétylcoenzyme A
NAD ou NADH :	Nicotinamide Adénine Dinucléotide
UTP :	Uridine Tri Phosphate
UDP :	Uridine Di Phosphate
F6P :	Fructose-6-Phosphate
F-1,6-bP :	Fructose-1,6-biPhosphate
Mg :	Magnésium
O2 :	Dioxygène
FAS :	Fatty Acid Synthase
AMP :	Adénosine Mono Phosphate
PFK :	Phospho Fructo Kinase
AMPc :	AMP cyclique
AMPK :	Protéine Kinase active par l'AMP
CEA :	Charge Energétique Adénylique
DT2 :	Diabète de type II

HAS :	Haute Autorité de Santé
ECG :	Electro Cardio Gramme
IMC :	Indice de Masse Corporelle
Hb :	Hémoglobine
AVC :	Accident Vasculaire Cérébral
SHH :	Syndrome d'Hyperosmolarité Hyperglycémique
HbA1C :	Hémoglobine glyquée
GLP1 :	Glucagon-Like Peptide-1
GIP :	Glucose dependent Insulinotropic Peptide
DPP4 :	DiPeptidyl-Peptidase-4
SGLT2 :	Co-Transporteur du Sodium et du GLUcose, de type II
NPH :	Neutral protamine Hagedorn
UI :	Unité Internationnale
UKPDS :	United Kingdom Prospective Diabetus Study
LDL :	Low Density Lipoprotein
pKa :	Potentiel de la constante d'acidité Ka définit par la formule –log Ka
HPLC :	Chromatographie Liquide Haute Performance
IRA :	Insuffisance rénale aigue
AINS :	Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
ARA 2 :	Antagoniste du Récepteur de l'Angiotensine II
AOD :	Anticoagulants Oraux Directs
TP :	Taux de Prothrombine
pH :	Potentiel Hydrogène
IEC :	Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion

LISTE DES FIGURES, SCHEMAS ET TABLEAUX

Figure 1 : Régulation de la glycémie
Figure 2 : Molécule d'insuline
Figure 3 : Molécule de glucagon
Figure 4 : Ilot de Langerhans du pancréas
Figure 5 : Schéma d'une glande surrénale et des différentes hormones secrétées
Figure 6 : Schéma de différents transporteurs du glucose présents dans différentes cellules rénales
Figure 7 : Phosphorylation du glucose par les hexokinases
Figure 8 : Hydrolyse du G6P
Figure 9 : Molécule de glycogène et ses liaisons
Figure 10 : Etape limitante de la Glycogénolyse
Figure 11 : 2ème étape de la Glycogénolyse
Figure 12 : Pyruvate carboxylase
Figure 13 : Phosphoénolpyruvatecarboxykinase
Figure 14 : Fructose-1,6-biphosphatase
Figure 15 : Schéma général de la Néoglucogénèse
Figure 16 : ß-oxydation des acides gras
Figure 17 : Cycle de Krebs
Figure 18 : Chaine respiratoire mitochondriale
Figure 19 : Synthèse de l'UDP-Glucose
Figure 20 : Glycogène synthase
Figure 21 : Tronçon hexose de la glycolyse
Figure 22 : Tronçon triose de la glycolyse
Figure 23 : Etape oxydative
Figure 24 : Les étapes non oxydatives
Figure 25 : Cycle de Lardy
Figure 26 : Complexe multienzymatique FAS
Figure 27 : Exemple de la régulation du glycogène
Figure 28 : La phosphofructokinase 2
Figure 29 : Régulation de la PFK-2
Figure 30 : Les effets métaboliques de la protéine AMPK
Figure 31 : CEA de l'organisme et influence sur le métabolisme du glucose
Figure 32 : Schéma général de la régulation de la glycémie
Figure 33 : Critères biologiques de diagnostic de la HAS
Figure 34 : Objectif glycémique et taux d'hémoglobine glyquée selon la Société Francophone du Diabète en 2019
Figure 35 : Pyramide alimentaire
Figure 36 : Stratégie thérapeutique du diabète de type 2 selon la HAS
Figure 37 : Tableau des différents antidiabétiques disponibles en France
Figure 38 : Sécrétion de l'insuline humaine sur 24h chez un sujet sain

Figure 39 : Les insulines d'action rapide
Figure 40 : Les insulines d'action lente
Figure 41 : Les insulines d'action intermédiaire
Figure 42 : Les mélanges d'insuline
Figure 43 : Schéma basal/bolus
Figure 44 : Schéma en 2 injections
Figure 46 : La plante *Galega officinalis* et les molécules qui en sont issues
Figure 47 : Tableau récapitulatif des différents stades d'insuffisance rénale en fonction du débit de filtration glomérulaire (identique à la clairance de la créatinine)
Figure 48 : Courbe de pharmacocinétique, concentration plasmatique du médicament étudié en fonction du temps
Figure 49 : Mécanisme d'action de la metformine
Figure 50 : Recommandations d'utilisations de la metformine en pratique selon la revue médicale suisse en 2013
Figure 51 : Tableau des situations à l'origine d'une acidose lactique
Figure 52 : Schéma général de l'appareillage d'une dialyse
Figure 53 : Schéma des différentes méthodes d'échanges lors d'une dialyse
Figure 54 : Diagramme représentant le pourcentage de cas par intervalles de dosages
Figure 55 : Courbe représentant le nombre de dosages par intervalles thérapeutiques
Figure 56 : Schéma du nombre de dosages observés par intervalles thérapeutiques
Figure 57 : Diagramme représentant le pourcentage de dosages selon l'âge des patients
Figure 58 : Diagramme représentant le pourcentage de dosage selon le sexe des patients
Figure 59 : Diagramme du nombre de dosages toxiques selon la saison
Figure 60 : Schéma représentant les causes d'hospitalisations des 45 patients analysés
Figure 61 : Schéma du nombre de patient sous traitement de Metformine à l'entrée
Figure 62 : Schéma du nombre de patient sous traitement de Metformine à la sortie
Figure 63 : Schéma du nombre de patients ayant reçues une dialyse
Figure 64 : Courbe d'élimination de la Metforminémie chez le patient 1
Figure 65 : Courbe d'élimination de la Metforminémie chez le patient 3
Figure 66 : Courbe d'élimination de la Metforminémie chez le patient 4
Figure 67 : Courbe d'élimination de la Metforminémie chez le patient 5
Figure 68 : Courbe d'élimination de la Metforminémie chez le patient 7
Figure 69 : Courbe d'élimination de la Metformine en fonction du temps de dialyse

RESUME

Le diabète de type 2 (DT2) est une pathologie chronique grave, dont l'incidence est en augmentation dans le monde. Le médicament de première intention du DT2 est la metformine. Ce traitement présente un bénéfice clinique en termes de morbi-mortalité et d'équilibre glycémique. En revanche, la metformine expose les patients à un effet indésirable rare et grave, l'acidose lactique. La survenue de cet effet indésirable est généralement associé à des facteurs favorisants (infections, insuffisance rénale, déshydratation…).

Nous avons analysé les 1115 résultats de dosage sanguin de metformine effectués au CHU de Rouen entre 2012 et 2019. Nous avons ainsi pu étudier la proportion de cas sévères, les pratiques de leur prise en charge médicale et leur suivi thérapeutique. Les dosages de metformine ont été réalisés par HPLC-MS/MS au sein du laboratoire de Pharmacologie - Toxicologie du CHU de Rouen. Les données clinico-biologiques utilisées dans cette étude proviennent des déclarations de pharmacovigilance ainsi que des dossiers médicaux des patients hospitalisés au CHU de Rouen au cours de cette période.

Près de 20% des dosages réalisés apparaissaient supra-thérapeutiques (metforminémie>10 µg/mL), dont près de 6,3% étaient compatibles avec la survenue d'une toxicité (metforminémie>20 µg/mL). 45 patients présentant des dosages de metformine dans le sang>20 µg/mL et dont les données clinico-biologiques nous étaient accessibles (causes d'hospitalisations, réalisation ou non d'une épuration extra-rénale, pH sanguin, lactates, créatinémie…) ont été étudiés. Ces données ont démontré que les causes d'hospitalisations majeures associées à une metforminémie toxique sont une insuffisance rénale aigue (36/45 soit 80 %), parfois associée à une acidose lactique (27/45 soit 60 %). Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative concernant la sévérité des intoxications à la metformine selon le sexe, l'âge, la saison ou de corrélation permettant d'orienter la prise en charge des patients.

Cette étude confirme que les patients présentant des comorbidités sont plus à risque de faire des intoxications à la metformine. La dialyse apparait comme la prise en charge thérapeutique à privilégier devant un tableau d'acidose lactique associée à la metformine. A l'avenir, d'autres biomarqueurs, tels que des dosages érythrocytaires de la metformine pourraient permettre une meilleure prise en charge des patients prenant au long cours de la metformine. Une adaptation individualisée de la posologie de metformine grâce à un suivi thérapeutique pharmacologique personnalisé permettrait également de diminuer la fréquence de survenue des effets indésirables graves.

SOMMAIRE

Introduction
Partie 1 : Généralités sur la physiopathologie du diabète de type 2 et la Metformine

1. **Métabolisme physiologique du glucose et équilibre glycémique**
   - 1.1. Généralités
   - 1.2. Transport du glucose en entrée/sortie dans les cellules
   - 1.3. Les voies métaboliques utilisées lors d'un jeûne prolongé
     - 1.3.1. Glycogénolyse
     - 1.3.2. Néoglucogénèse
     - 1.3.3. Lipolyse
   - 1.4. Les voies métaboliques utilisées en période post prandiale
     - 1.4.1. Glycogénogénèse
     - 1.4.2. Glycolyse
     - 1.4.3. Voie des pentoses
     - 1.4.4. Lipogénèse
   - 1.5. Régulation des différentes voies métaboliques
   - 1.6. La protéine kinase activé par l'AMP (AMPK)
   - 1.7. La charge énergétique adénylique, CEA
2. **Définition du diabète de type 2 dit diabète non insulino dépendant**
   - 2.1. Physiopathologie
     - 2.1.1. Modification du métabolisme glucidique
   - 2.2. Symptômes du diabète de type II
   - 2.3. Diagnostic du diabète de type II
   - 2.4. Les complications possibles du diabète de type II
   - 2.5. Objectif glycémique et traitements du DT2
   - 2.6. Prise en charge médicamenteuse du DT2 en France
3. **La Metformine**
   - 3.1. Origine
   - 3.2. Formes galéniques disponibles sur le marché français
   - 3.3. Posologies usuelles
   - 3.4. Pharmacocinétique
   - 3.5. Pharmacodynamie
   - 3.6. Effets indésirables
   - 3.7. Contre-indications
   - 3.8. Précautions d'emploi
   - 3.9. Interactions médicamenteuses
   - 3.10. Surdosage et intoxications
   - 3.11. Grossesse et allaitement
   - 3.12. Conduite de véhicules
4. **Origine métabolique d'une acidose lactique associée à la Metformine (ALAM)**
5. **Traitement d'une acidose lactique liée à la Metformine**

Partie 2 : Analyse des pratiques au CHU de Rouen entre 2012 et 2019

6. Etudes des dosages de metformine au CHU de Rouen entre 2012 et 2019

6.1 Réalisation de l'étude

6.2 Matériel et méthodes

6.3 Objectifs de l'étude

7. Résultats de l'étude

7.1 Données issues de l'étude sur tous les dosages

7.2 Etude de la répartition des concentrations plasmatiques de metformine observées dans le sang en fonction de l'âge

7.3 Etude de la répartition des concentrations plasmatiques de metformine observées dans le sang en fonction du sexe

7.4 Détails sur les dosages supérieurs à 20 µg/mL de Metformine dans le sang

7.4.1 Survie/Mort des patients

7.4.2 Causes d'hospitalisations

7.4.3 Pharmacovigilance

7.4.4 Traitement à base de metformine

7.4.5 Réalisation d'une dialyse

7.5 Evolution de la metforminémie des patients

7.6 Etude de la répartition des dosages toxiques de metformine selon la saisonnalité

8. Discussions et comparaison avec les données issues de la littérature

Conclusion

Annexes

INTRODUCTION

Le diabète de type II est une pathologie insidieuse qui évolue lentement et silencieusement correspondant à une dégradation du métabolisme du glucose et provoquant une hyperglycémie permanente chez les malades. Au long terme, cette maladie a des conséquences gravissimes voir potentiellement létale (cécité, infarctus, infections…).

En France, la prévalence du diabète (type I et II confondus) est de 5% dans la population générale dont 90% de diabète de type II (1) ; mais de par le caractère silencieux de la pathologie, on estime qu'environ 30% des adultes diabétiques ne sont pas diagnostiqués.

L'incidence du diabète de type II augmente avec l'âge avec un pic entre 75 et 80 ans touchant aussi bien les hommes que les femmes. Malheureusement cette pathologie est diagnostiquée de plus en plus tôt chez des jeunes enfants ou adolescents à cause d'une alimentation trop grasse et/ou trop sucrée en association avec une augmentation de la sédentarité et une diminution des activités physiques.

Bien que le comportement alimentaire de chacun et la pratique sportive soient deux méthodes de prévention de la maladie importantes et primordiales, nous disposons en France, de plusieurs approches thérapeutiques afin d'équilibrer la pathologie et de diminuer les risques de complications.

Une des molécules actuellement recommandées dans cette indication est la Metformine. Ce médicament, utilisé depuis plus de 40 ans en France, est connu pour ses effets pharmacologiques au cours du diabète de type II. Normoglycémiante et protectrice vis-à-vis des complications cardiovasculaires, la Metformine apparait comme un antidiabétique de choix (2).

Néanmoins comme tout médicament, la Metformine expose aussi des patients, à des effets indésirables réversibles et bénins gastro-intestinaux mais aussi à un effet indésirable plus rare et grave voir létal, l'acidose lactique (3).

L'acidose lactique associée à la Metformine (ALAM) est définie par un pH artériel inférieur à 7,35 et une concentration de lactates supérieur à 5 mmol/L mais n'a pas de

signes spécifiques et est associée le plus souvent à d'autres comorbidités retardant ou masquant son diagnostic. Les déclarations de pharmacovigilance concernant l'ALAM furent le sujet de thèse d'une consœur en 2012 (BOULAY C. Les acidoses lactiques en cours de traitement par metformine : Bilan de pharmacovigilance en Haute-Normandie. Th D Pharm Orléans/Tours, 2012).

Nous nous sommes intéressés au suivi thérapeutique pharmacologique (STP) de la metformine entre 2012 et 2019 au CHU de Rouen, et plus particulièrement aux pratiques mises œuvres autour de quelques exemples de surdosages toxiques pouvant être à l'origine d'acidose lactique.

Ce travail de thèse a pour objectifs :

- D'un point de vue hospitalier, d'évaluer la fréquence des cas de surdosages en metformine entre 2012 et 2019 au CHU de Rouen, d'étudier les caractéristiques démographiques et clinicobiologiques des patients surexposés à ce médicament et de décrire les pratiques de leur prise en charge médicale.
- D'un point de vue officinal, notre objectif était de mieux connaître et d'identifier les risques de survenues d'acidoses lactiques afin d'optimiser le conseil pharmaceutique lors de la délivrance du médicament.

Partie 1 : Généralités sur la physiopathologie du diabète de type 2 et la Metformine

1 Métabolisme physiologique du glucose et équilibre glycémique

1.1 Généralités

L'équilibre glycémique repose sur l'alternance constante entre les besoins du corps utilisant le glucose sous forme d'énergie (période de jeûne) et l'apport excédentaire imposant son stockage pour une utilisation ultérieure (période postprandiale)(4).

La glycémie se définit précisément par le taux de glucose présent dans le sang. Une glycémie normale est comprise entre 0,7 g/L et 1,2 g/L à jeun, ou un taux inférieur à 1,4 g/L deux heures après un repas. Ce taux peut aussi être exprimé en mmol/L, en multipliant par 5,5 la glycémie exprimée en g/L.

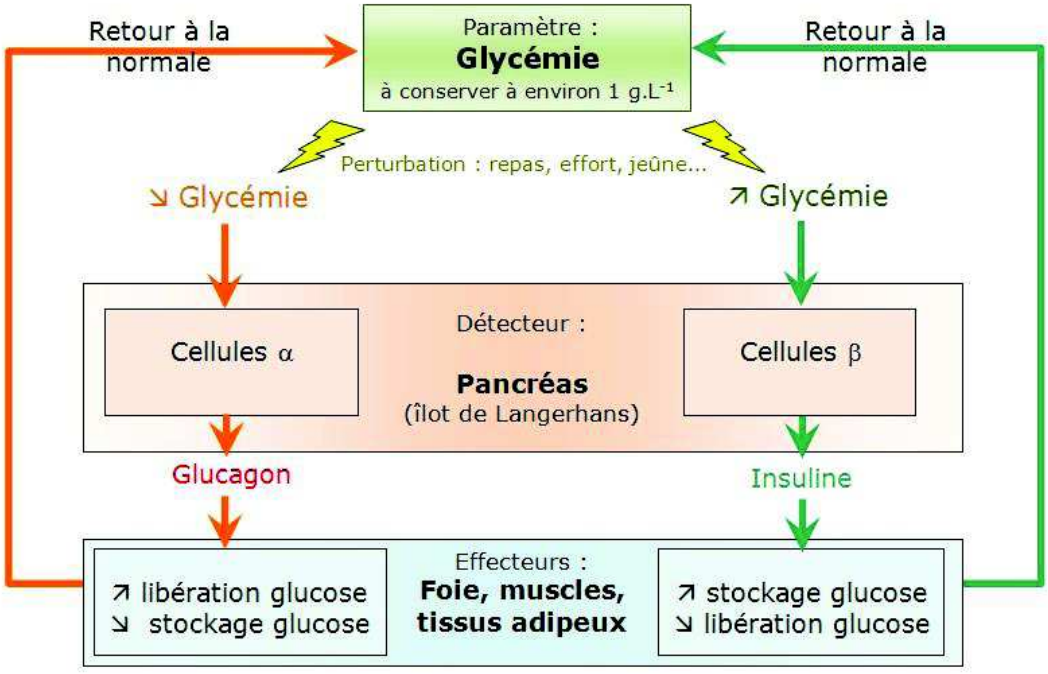


Figure 1 : Régulation de la glycémie.

Cet équilibre est maintenu principalement à l'aide de 2 hormones sécrétées par le pancréas :

- Une hormone hypoglycémiante, l'insuline.

- Une hormone hyperglycémiante, le glucagon (5).

L'insuline est sécrétée par les cellules ß des îlots de Langerhans du pancréas en réponse à une glycémie supérieure à 1,2 g/L, soit 6 mmol/L (correspondant à un apport sanguin de glucose). C'est une hormone constituée de deux chaines d'acides aminés reliées entre-elles par deux ponts disulfures. Elle joue un rôle important dans le stockage du glucose pour une utilisation ultérieure et permet la diminution de sa concentration sanguine. Lors d'un stimulus elle se manifeste sous forme d'un pic de sécrétion puis sous forme d'une sécrétion continue et moindre pendant 1 à 2 heures (6).

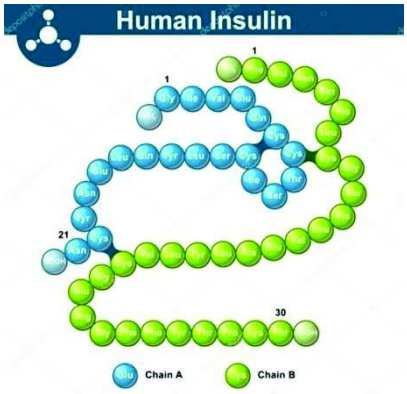


Figure 2 : Molécule d'insuline.

Le glucagon est sécrété par les cellules α des îlots de Langerhans du pancréas en réponse à une glycémie inférieure à 4 mmol/L (correspondant à un manque de glucose sanguin). C'est une hormone constituée d'une seule chaine d'acides aminés. Elle joue un rôle dans l'utilisation immédiate du glucose et dans l'augmentation de sa concentration sanguine (7).

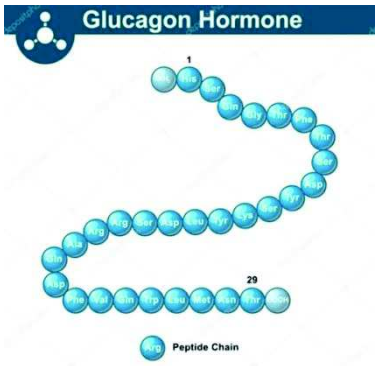


Figure 3 : Molécule de glucagon.

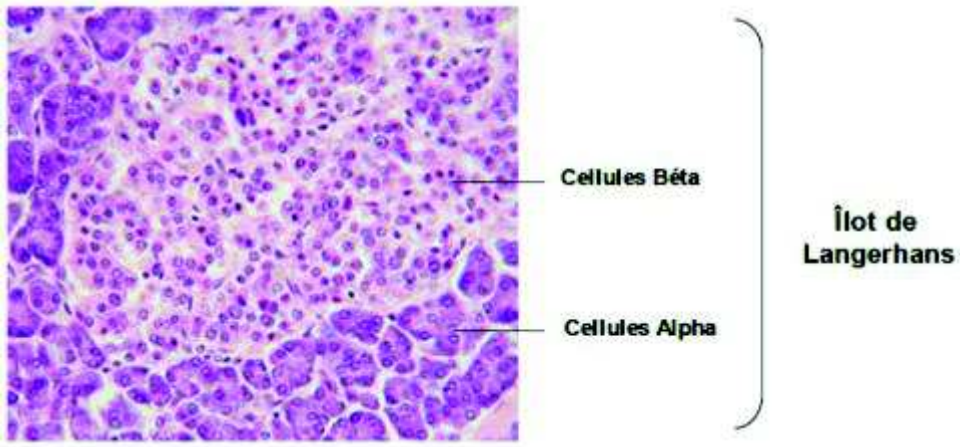


Figure 4 : Ilot de Langerhans du pancréas.

C'est au niveau du foie et de ses hépatocytes qu'a lieu la majeure partie de la régulation métabolique du glucose. Le foie est capable de stocker l'excès de glucose dans l'organisme (période postprandiale), mais il est aussi capable de libérer du glucose lorsque l'organisme en a besoin (période de jeûne) et permettre sa distribution dans l'organisme (8).

Les muscles et le tissu adipeux n'interviennent que minoritairement dans cette régulation.

Les muscles squelettiques peuvent stocker du glucose mais contrairement au foie, ils ne peuvent pas le libérer. Ils ne l'utilisent que pour leurs propres besoins énergétiques.

Le tissu adipeux fournit des acides gras qui vont venir alimenter le métabolisme énergétique et ainsi épargner le glucose.

Cette homéostasie permanente est maintenue à l'aide de l'insuline et du glucagon qui agissent sur les hépatocytes, mais aussi grâce à deux autres hormones hyperglycémiantes : l'adrénaline et le cortisol (4)(9).
L'adrénaline est l'hormone « du stress et de l'effort ». Elle est sécrétée par les cellules chromaffines des médullo-surrénales en réponse à une stimulation du système nerveux sympathique sous l'influence de l'hypothalamus.
Le cortisol est une hormone glucocorticoïde. Elle est sécrétée par la zone fasciculée des corticosurrénales depuis des dérivés du métabolisme du cholestérol en réponse à une stimulation de l'hypophyse et une sécrétion d'ACTH.

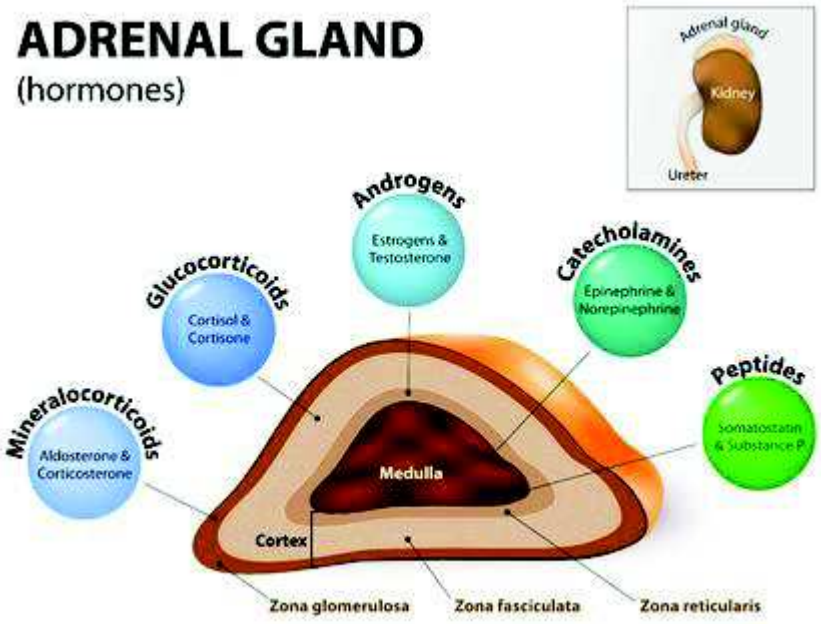


Figure 5 : Schéma d'une glande surrénale et des différentes hormones sécrétées.

1.2 Transport du glucose et entrée/sortie dans les cellules

Le glucose traverse les membranes cellulaires par 2 types de transports différents :

- Un transport actif secondaire dépendant du gradient de concentration du sodium Na^+ par les symports SGLT1 et SGLT2 (Sodium Glucose coTransporters). C'est un co-transport qui utilise le gradient de concentration du sodium généré par l'ATPase Na^+/K^+ (entrée de 2 K^+ et sortie de 3 Na^+), afin de faire rentrer du Na^+ dans la cellule en même temps qu'une molécule de glucose. Ce transport se fait contre le gradient de concentration du glucose et consomme de l'énergie. Les transporteurs SGLT sont particulièrement retrouvés au niveau des entérocytes (10)(11).

- Un transport passif assuré par les transporteurs GLUT (GLUcose Tranporters). Le glucose peut entrer et sortir des cellules de façon passive sans consommation d'énergie, en suivant son gradient de concentration. Ces transporteurs GLUT sont retrouvés dans toutes les cellules et sont différenciés selon leur localisation et leur substrat spécifique (10)(11).
GLUT-1 est ubiquitaire mais surtout présent dans les erythrocytes.
GLUT-2 se retrouve principalement dans les hépatocytes, les cellules pancréatiques ß, les cellules rénales et les entérocytes, il assure un transport bi-directionnel.
GLUT-3 est essentiellement retrouvé dans les neurones.
GLUT-5 est spécifique à un autre sucre, le fructose (12).

GLUT-4, est quant à lui le transporteur insulino-dépendant du glucose retrouvé essentiellement dans le foie, les muscles squelettiques et le tissu adipeux. GLUT-4 se différencie des autres transporteurs GLUT car lorsque le niveau d'insuline est bas, il est stocké dans des vésicules intracellulaires. Lorsque l'insuline est libérée par les cellules pancréatiques, elle se fixe sur ses récepteurs IRS-1 (Insulin Receptor Substrate), entrainant une augmentation de la synthèse des transporteurs GLUT-4 ainsi que la fusion des vésicules qui les contiennent, avec la membrane cytoplasmique afin de faire rentrer le glucose dans les cellules (13)(14).

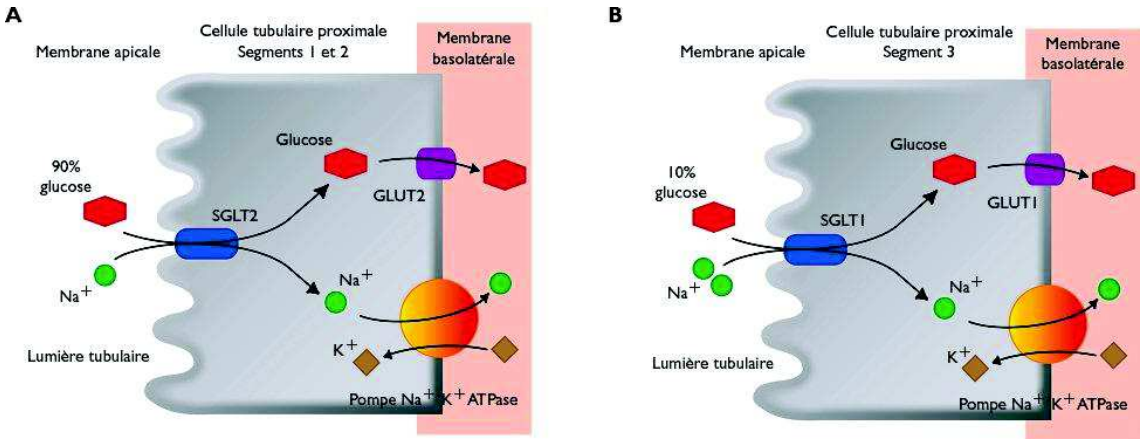


Figure 6 : Schéma de différents transporteurs du glucose présents dans les cellules rénales.

L'entrée du glucose dans les cellules nécessite la phosphorylation du glucose en glucose-6-phosphate (G6P). Cette forme se retrouve piégée dans les cellules, les transporteurs ne pouvant pas la prendre en charge. Cette réaction est réalisée par les hexokinases (HK), enzymes qui sont couplées aux récepteurs GLUTs. Ces kinases transfèrent un phosphate de l'ATP (Adénosine Tri Phosphate) au glucose et donne du G6P et de l'ADP (Adénosine Di Phosphate), en utilisant le magnésium comme cofacteur (15)(16)(17).

GLUT 1 est couplé à HK 1 ; GLUT 4 est couplé à HK 2 ; GLUT 2 couplé à HK 4 aussi nommée la Glucokinase.

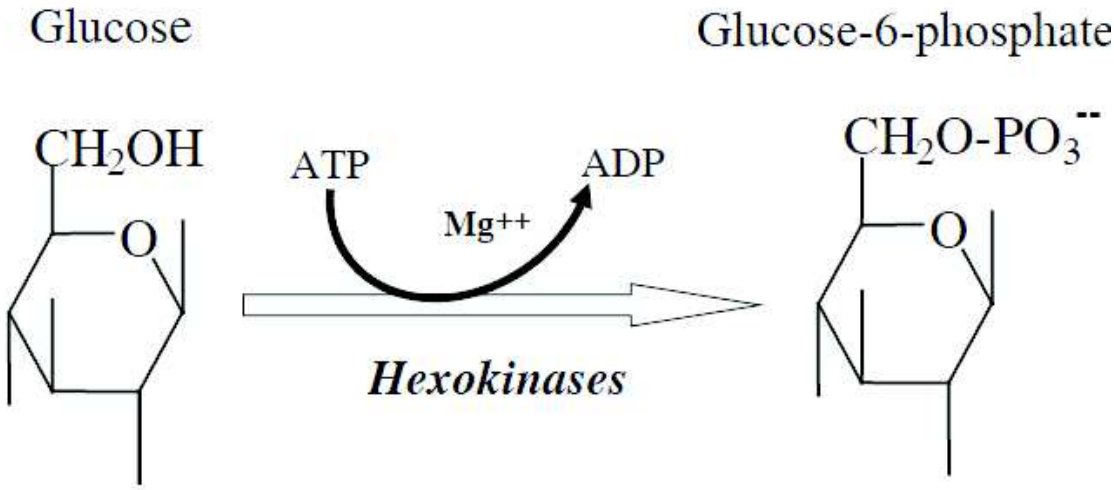


Figure 7 : Phosphorylation du glucose par les hexokinases.

La glucokinase se différencie des autres hexokinases car elle n'est pas inhibée par le G6P, produit de la réaction qu'elle catalyse (16).

Pour sortir des cellules, le glucose doit être déphosphorylé. Cette réaction est catalysée par une enzyme : la glucose-6-phosphatase. Cette enzyme est retrouvée majoritairement dans le foie, mais aussi dans les reins et les intestins. C'est elle qui permet au foie d'être le seul organe capable de libérer du glucose et qui explique son importance dans la régulation de l'homéostasie du glucose (18)(19).

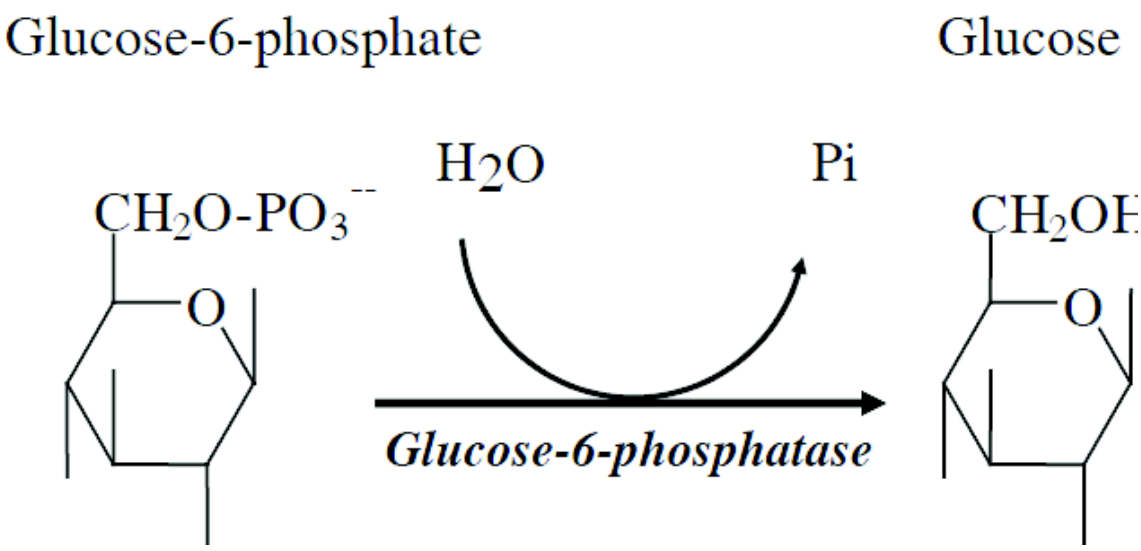


Figure 8 : Hydrolyse du G6P.

1.3Voies métaboliques utilisées lors d'un jeûne prolongé

Notre organisme dispose de trois voies métaboliques pour apporter de l'énergie en période de jeûne:

- 2 sont issues du métabolisme des glucides, la glycogénolyse et la néoglucogénèse.
- 1 est issue du métabolisme des lipides, la lipolyse.

1.3.1 Glycogénolyse

Le glycogène est une molécule constituée de plusieurs chaines de molécules de glucose, reliées entre elles par des liaisons α-1,4. Ces chaines sont reliées entre elles par des branchements avec des liaisons α-1,6.

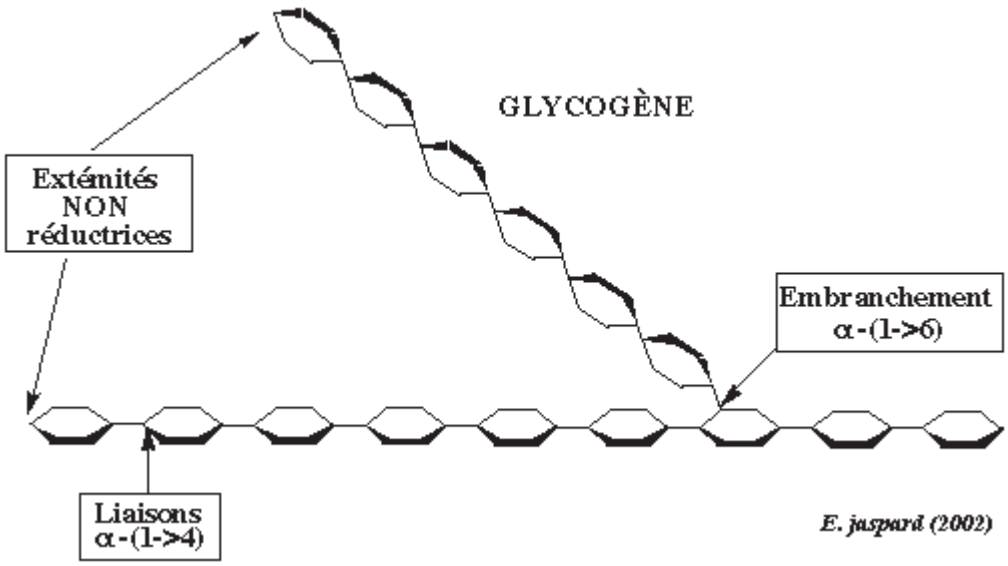


Figure 9 : Molécule de glycogène et ses liaisons.

La glycogénolyse regroupe l'ensemble des réactions aboutissant à la libération du glucose à partir du glycogène stocké dans le foie, afin de le rendre ensuite disponible pour l'organisme à travers la circulation sanguine.

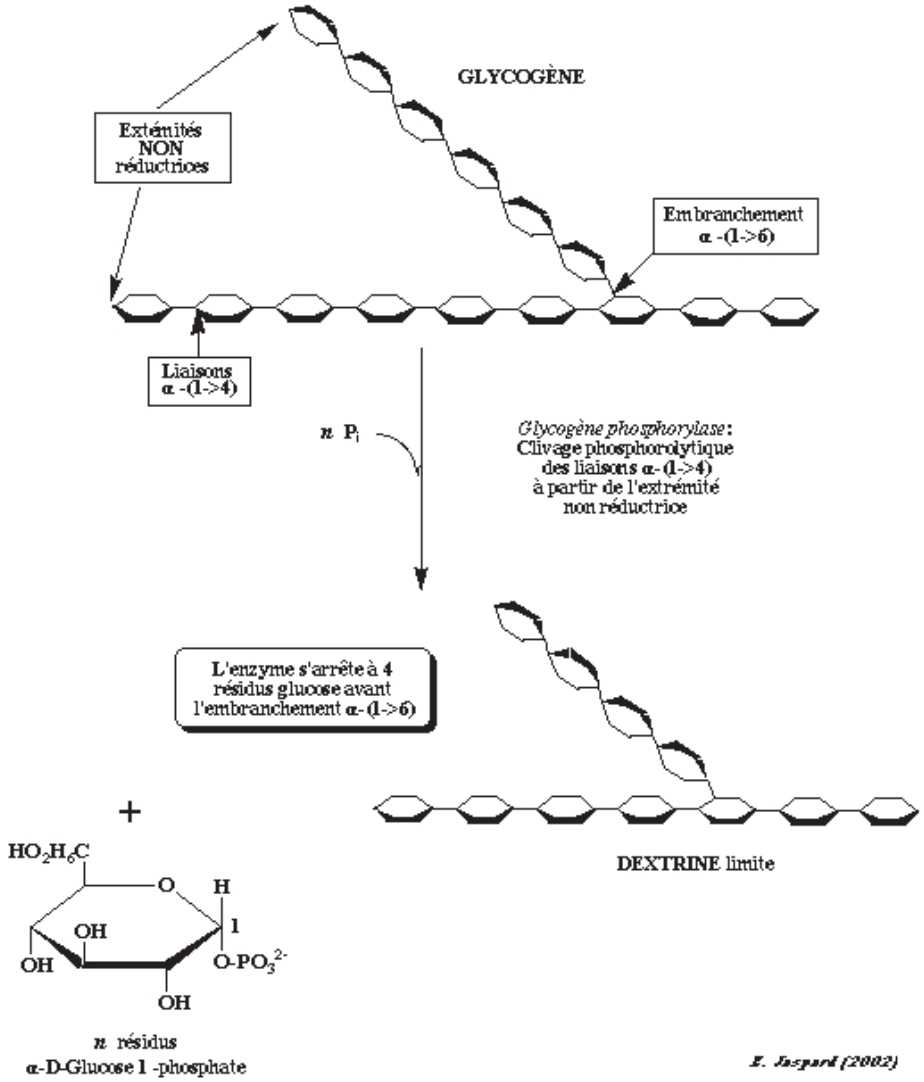


Figure 10 : Etape limitante de la Glycogénolyse.

Le clivage d'une molécule de glucose depuis l'extrémité libre de la chaine de glycogène par la glycogène phosphorylase est irréversible et permet l'obtention de glucose-1-phosphate (G1P).

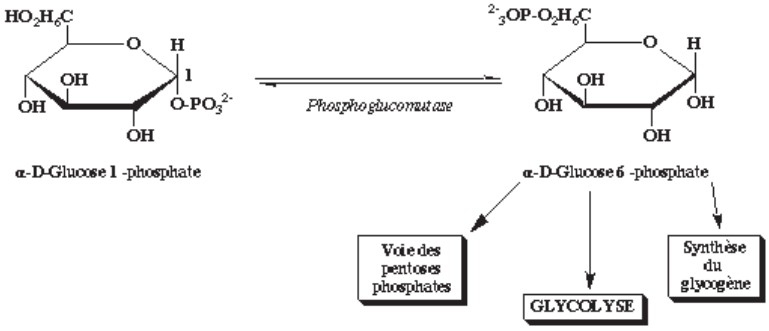


Figure 11 : 2ème étape de la Glycogénolyse.

La phosphoglucomutase transforme le G1P en G6P qui peut être transformé en glucose par la glucose-6-phosphatase et ainsi servir de substrat énergétique ou de réactif pour d'autres réactions métaboliques (20).

Contrairement aux cellules hépatiques, les muscles squelettiques peuvent eux aussi utiliser leurs réserves de glycogène pour réaliser la glycogénolyse mais sont dépourvus de la glucose-6-phosphatase, ces molécules de glucose ne peuvent donc pas être redistribuées aux autres organes (12).

1.3.2 Néoglucogénèse

Quand les réserves de glycogène s'épuisent et que le glucose n'est plus fourni en quantité suffisante, l'organisme va mettre en place la néoglucogénèse. Cette réaction métabolique majoritairement hépatique, consiste en la création de glucose depuis des résidus non glucidiques tels que certains acides aminés (alanine, sérine, aspartate cystéine…), le lactate, le glycérol et le pyruvate.
Certains acides aminés sont transformés en pyruvate comme l'alanine, la sérine et la cystéine ou directement en oxaloacétate pour l'aspartate. Ils proviennent du catabolisme des protéines et ne sont utilisés qu'en dernier recours (12).

La néoglucogénèse repose sur 3 enzymes principales qui permettent de contourner des étapes irréversibles de la transformation du glucose en pyruvate : la pyruvate carboxylase, la phosphoénolpyruvatecarboxykinase et la fructose-1.6-biphosphatase (18).

La pyruvate carboxylase catalyse la formation de l'oxaloacétate depuis le pyruvate en présence de bicarbonates et d'ATP. Cette réaction a lieu dans les mitochondries, le pyruvate y est importé via un symport à proton.

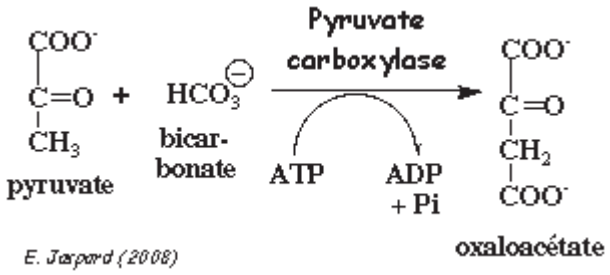


Figure 12 : Pyruvate carboxylase.

La phosphoénolpryruvatecarboxykinase ou PEPCK catalyse la formation du phosphoénolpyruvate ou PEP depuis l'oxaloacétate en présence de GTP. Il s'agit d'une enzyme localisée dans les mitochondries mais aussi dans le cytosol.

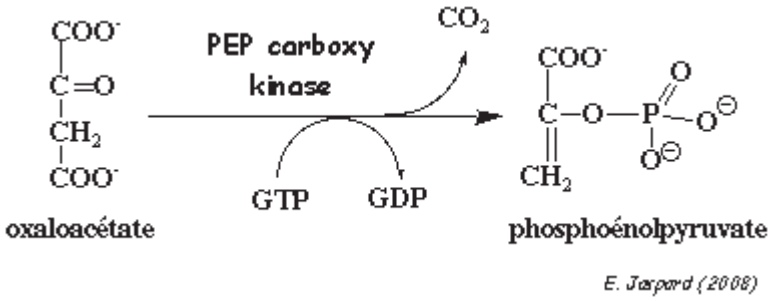


Figure 13 : Phosphoénolpyruvate carboxykinase.

La fructose-1,6-biphosphatase est l'enzyme clef de la néoglucogénèse, elle catalyse l'hydrolyse du fructose-1,6-biphosphate en fructose-6-phosphate.

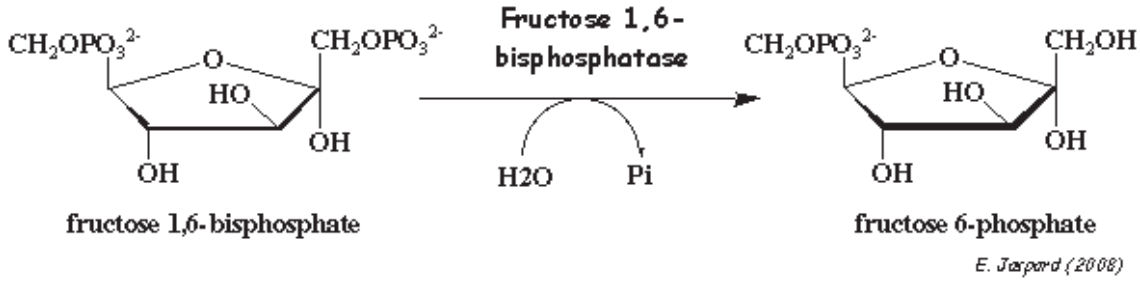


Figure 14 : Fructose-1,6-biphosphatase.

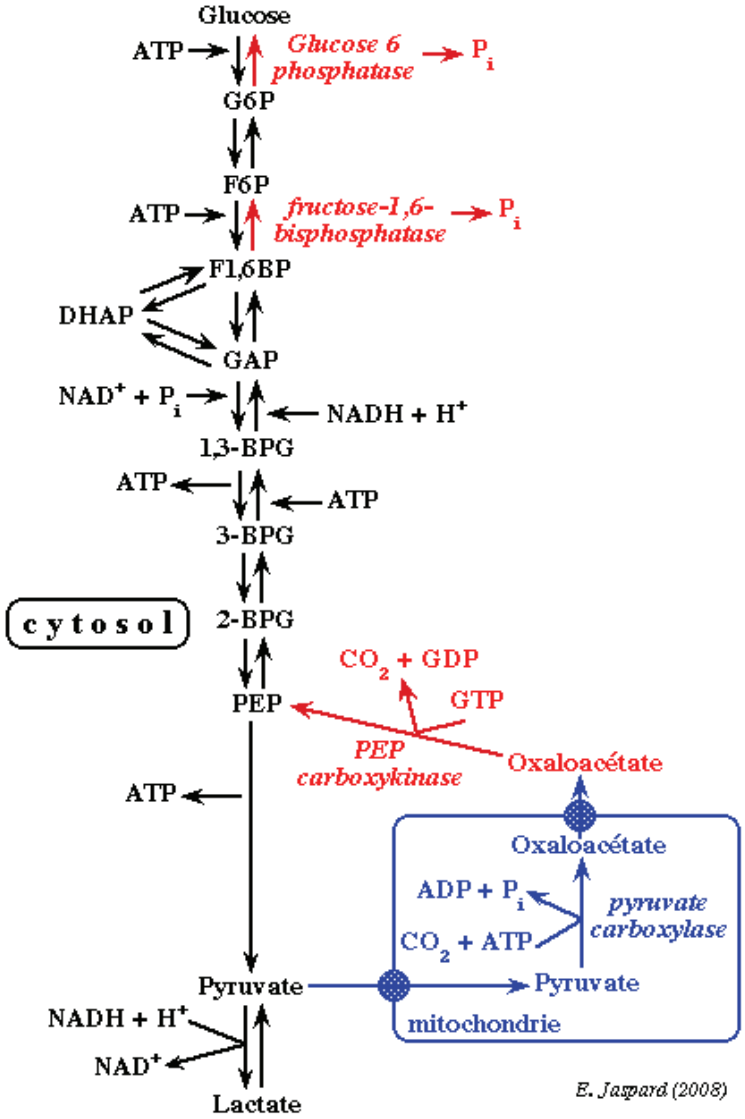


Figure 15 : Schéma général de la Néoglucogénèse.

1.3.3 Lipolyse

La lipolyse regroupe l'ensemble des réactions métaboliques consistant à hydrolyser les tryglycérides (esters d'acides gras et de glycérol) en ATP, qui sert de substrat énergétique.
On distingue 4 phases principales :

- L'hydrolyse des tryglycérides en acide gras et glycérol
- La ß-oxydation, de l'acyl-coenzyme A (Acyl-CoA) en acétyl-coenzyme A (Acétyl-CoA).
- Le cycle de Krebs, de l'acétate au bicarbonate.
- La chaine respiratoire mitochondriale, de l'ADP à l'ATP à l'aide des coenzymes transporteurs d'hydrogènes (NADH).

La lipolyse permet l'obtention d'Acétyl-CoA entrant dans le cycle de Krebs et permettant l'obtention de coenzyme (NADH) nécessaire à la chaine respiratoire mitochondriale. La chaine respiratoire est une chaine de transport d'électrons oxydant les coenzymes issus du cycle de Krebs. Cette oxydation permet l'obtention d'un gradient de concentration de protons, qui est nécessaire à l'activation des ATP synthases, phosphorylant ainsi l'ADP en ATP (12)(21).

La lipolyse permet aussi la libération de glycérol qui est un substrat de la néoglucogénèse hépatique fournissant du glucose.

Les schémas ci-dessous présentent les trois dernières étapes de la lipolyse.

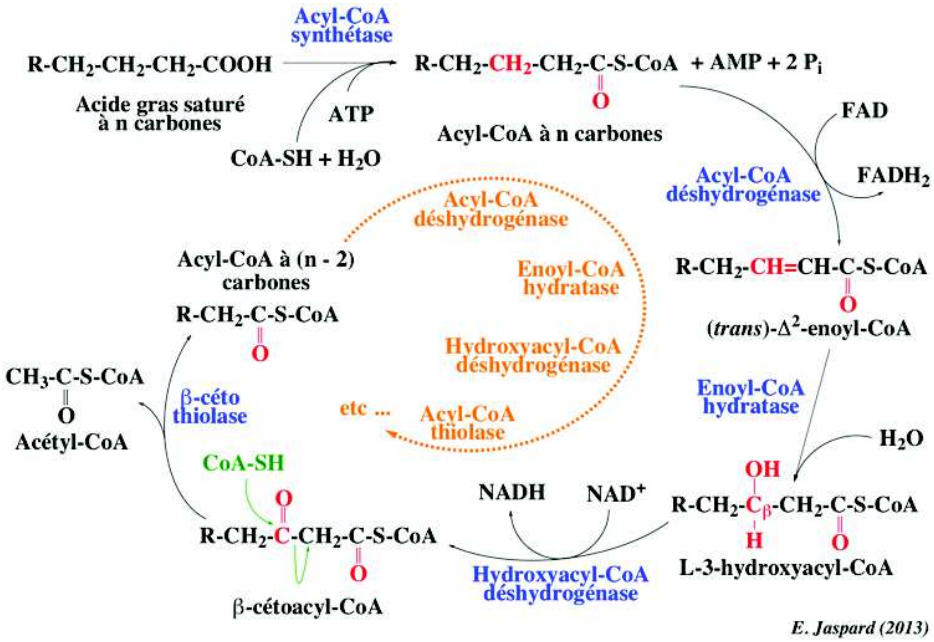


Figure 16 : ß-oxydation des acides gras.

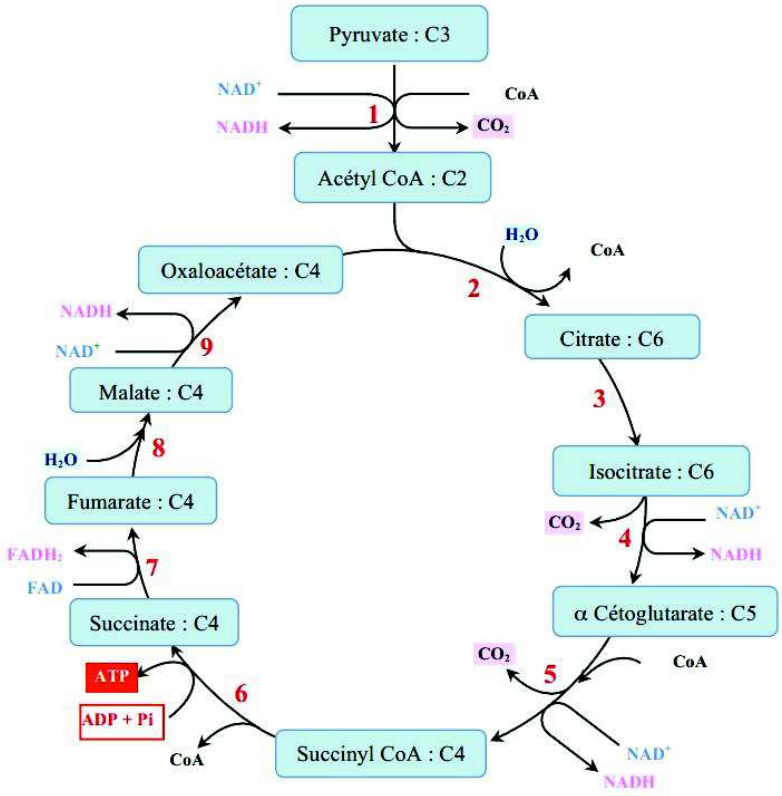


Figure 17 : Cycle de Krebs.

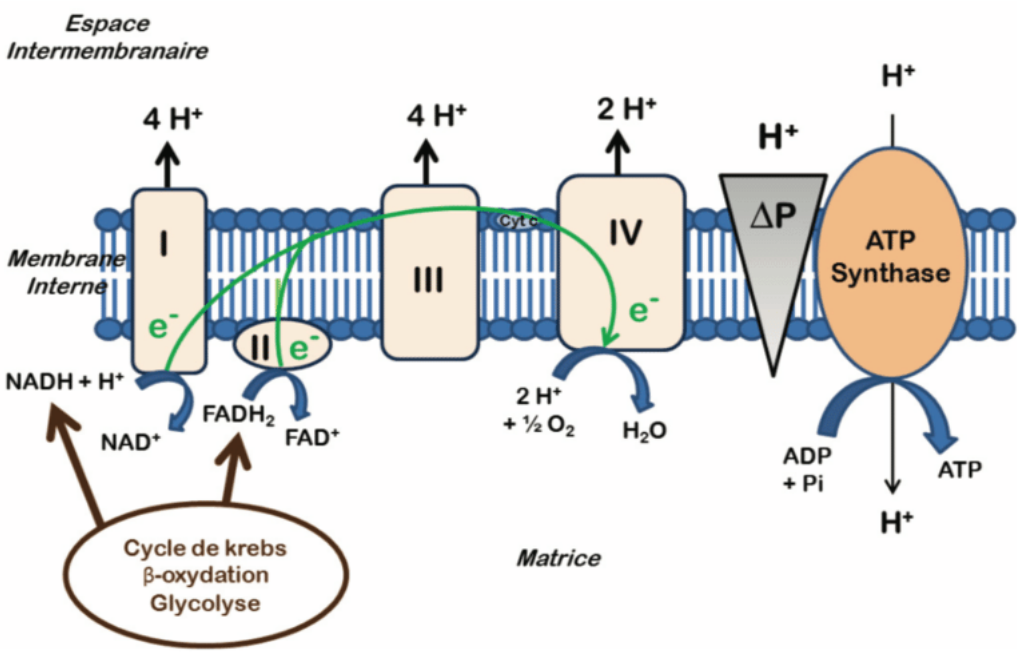


Figure 18 : Chaine respiratoire mitochondriale.

1.4 Les voies métaboliques utilisées en période post prandiale

1.4.1 Glycogénogénèse

La glycogénogénèse repose sur 2 enzymes permettant d'associer plusieurs molécules de glucose afin de former le glycogène. C'est un polymère de glucose retrouvé majoritairement dans les cellules hépatiques et plus minoritairement dans les cellules musculo-squelettiques (12)(22).

- L'Uridine-Di-Phosphate glucose pyrophosphorylase catalyse la transformation du Glucose-1-Phosphate et de l'UTP (UridineTriPhosphate) en UDP-Glucose.

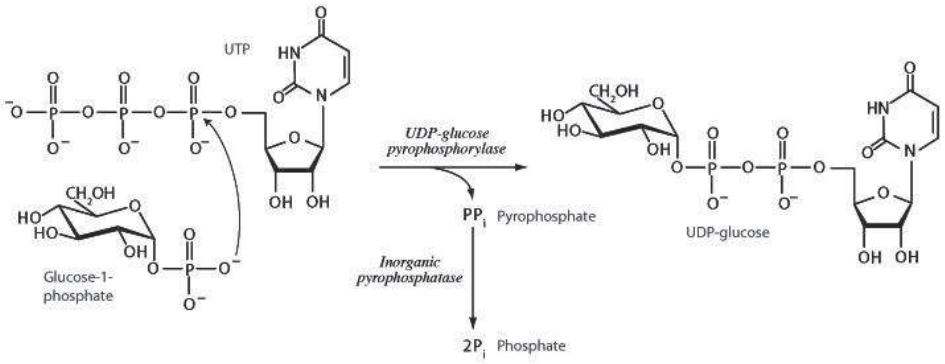


Figure 19 : Synthèse de l'UDP-Glucose.

- La glycogène synthase catalyse le transfert du groupement glucose de l'UDP-Glucose à l'extrémité d'une branche d'une molécule de glycogène en formant une liaison α-1,4 et en libérant de l'UDP.

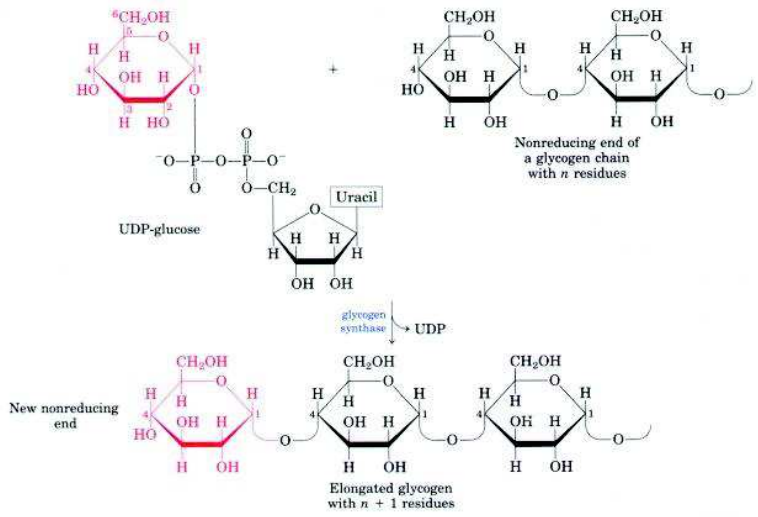


Figure 20 : Action de la glycogène synthase.

1.4.2 Glycolyse

La glycolyse regroupe les étapes de la transformation du glucose en pyruvate. C'est la voie principale d'utilisation du glucose afin de fournir de l'énergie. Elle peut être divisée en deux « tronçons » (12)(23)(24)(25) :

- Le « tronçon hexoses », du glucose au glycéraldéhyde-3-phosphate et dihydroxyacétone phosphate.

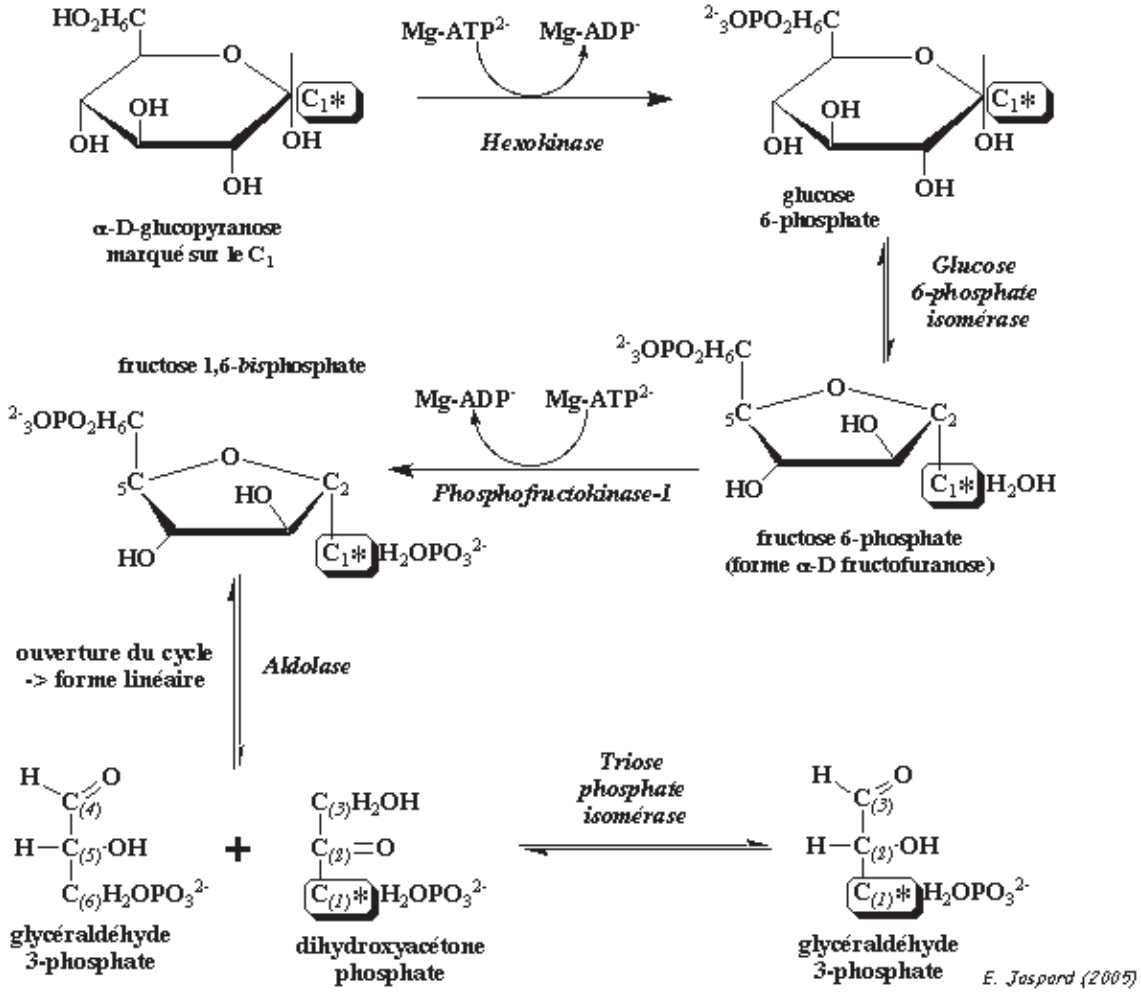


Figure 21 : Tronçon hexose de la glycolyse.

Ce tronçon hexose est composé d'une étape clef de la glycolyse qui est la transformation du Fructose-6-Phosphate (F6P) en Fructose-1,6-biPhosphate (F-1,6-bP) par la phosphofructokinase-1 en présence de magnésium (Mg) et d'ATP.

- Le « tronçon trioses », du glycéraldéhyde-3-phosphate au pyruvate.

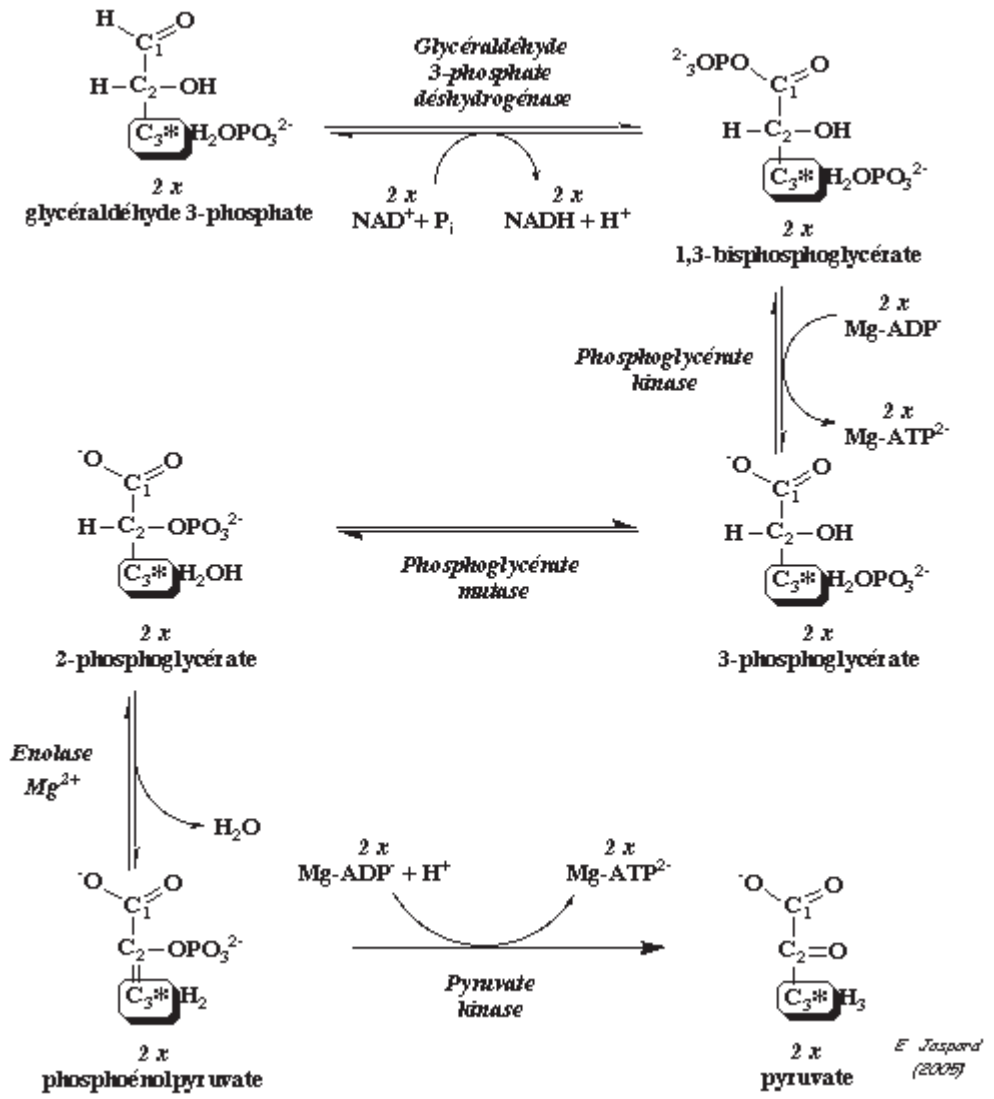


Figure 22 : Tronçon triose de la glycolyse.

Le tronçon triose est composé de la seconde étape clef de la glycolyse qui est la transformation du phosphoénolpyruvate en pyruvate par la pyruvate kinase en présence de magnésium et d'ADP.

Le pyruvate peut entrer à son tour dans différentes voies métaboliques par la suite :

- La fermentation lactique (en milieu anaérobie, c'est-à-dire sans consommation de dioxygène O_2) : le pyruvate est transformé en acide lactique par oxydation de NADH (dans les muscles par exemple). L'acide lactique peut circuler dans le

sang, être capter par le foie et retransformer en pyruvate par réduction du NADH en NAD^+. C'est le cycle des Cori. Ce pyruvate peut être ensuite transformé en glucose par la néoglucogénèse (25).

- Le cycle de Krebs (en milieu aérobie c'est-à-dire en consommant du dioxygène O2) : le pyruvate est transformé en acétyl-CoA avec l'obtention de NADH qui servira de coenzyme à la chaine respiratoire pour la synthèse d'ATP.

1.4.3 Voie des pentoses

La voie des pentoses est une voie alternative à la glycolyse qui est empruntée minoritairement par le Glucose-6-Phosphate. Cette voie sert à la synthèse du Ribose-5-Phosphate, précurseur de nos nucléotides, mais aussi à la formation de NADPH. Ce cofacteur est nécessaire à la synthèse des acides gras et du cholestérol. On peut décomposer la voie des pentoses en 3 étapes (26)(12) :

- Une réaction oxydative en plusieurs étapes catalyse la transformation du G6P en Ribulose-5-Phosphate avec formation de NADPH.

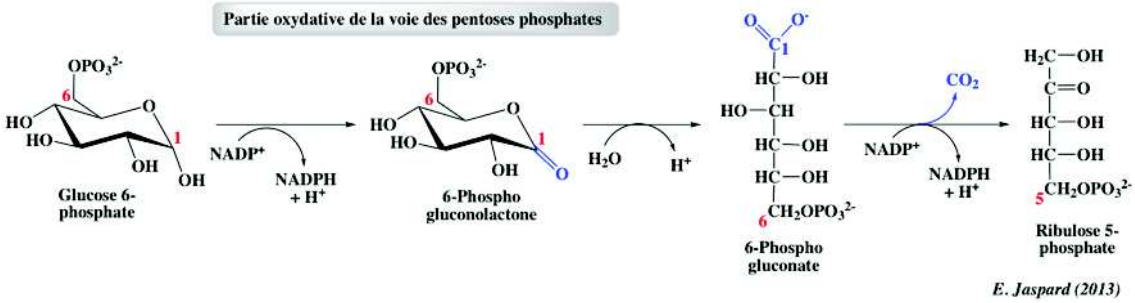


Figure 23 : Etape oxydative de la voie des pentoses.

- Une étape non oxydative regroupant des réactions d'isomérisations et d'épimérisations qui aboutissent à la formation du Ribose-5-Phosphate.

- Une autre étape non oxydative regroupant deux types d'enzymes que sont les transaldolases et transcétolases. Ceci permet l'obtention de dérivés de la glycolyse (Fructose-6-Phosphate et Glycéraldéhyde-3-Phosphate).

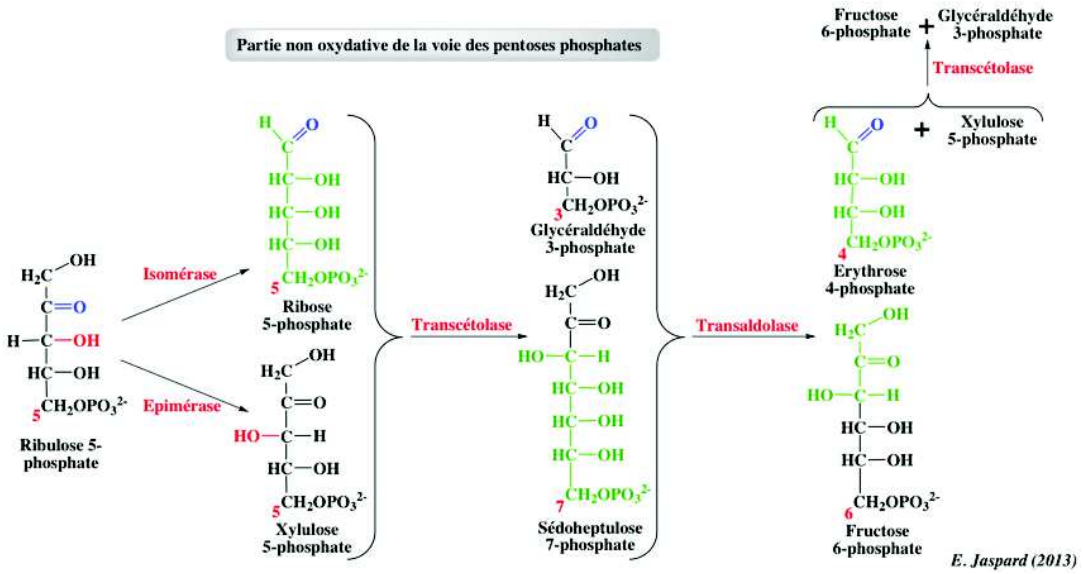


Figure 24 : Les étapes non oxydatives de la voie des pentoses.

1.4.4 Lipogénèse

La lipogénèse regroupe les différentes réactions métaboliques aboutissant à la formation des acides gras. Elle se déroule dans le foie et le tissu adipeux. Les premières étapes sont identiques à celles de la glycolyse jusqu'à l'obtention du pyruvate qui est le substrat de départ de la synthèse des acides gras (27)(28)(29).

Le pyruvate est transformé en acétyl-CoA par le complexe multi enzymatique de la pyruvate déshydrogénase tout en formant du NADH. Le cycle de Krebs intervient ensuite avec la transformation de l'acétyl-CoA en citrate puis isocitrate. L'isocitrate déshydrogénase qui catalyse la transformation de l'isocitrate en α-cétoglutarate tout en formant du NADH est alors inhibée avec l'accumulation d'ATP au fur et à mesure de l'enchainement du cycle de Krebs et quand le rapport NADH/NAD^+ augmente. Dès lors, le citrate sort de la mitochondrie et sous l'action de la Citrate lyase forme de l'oxaloacétate et de l'acétyl-Coa cytoplasmique. L'oxaloacétate se transforme en malate puis en pyruvate ce qui alimente de nouveau le cycle de Lardy, augmentant encore la concentration d'acétyl-Coa extra mitochondrial.

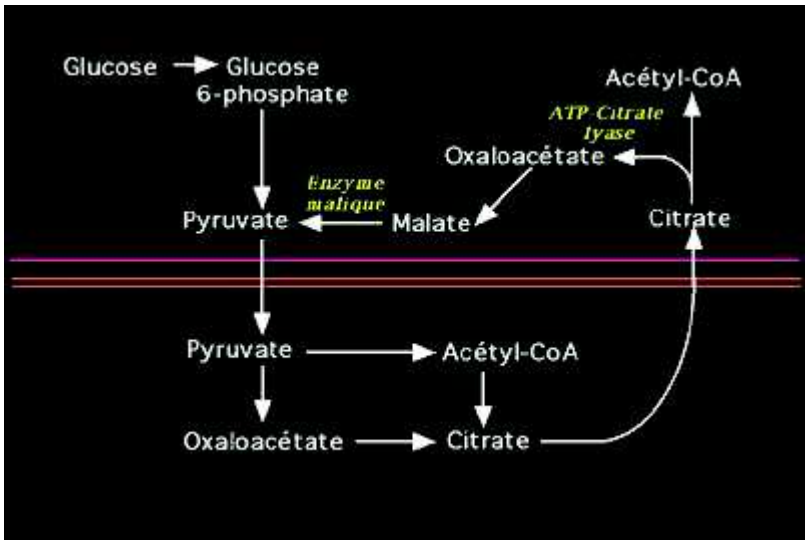


Figure 25 : Cycle de Lardy.

L'acétyl-CoA est ensuite transformé en malonyl-CoA par l'acétyl-CoA carboxylase, enzyme clef de la lipogénèse. Le malonyl-CoA subit l'action du complexe multienzymatique FAS (Fatty Acid Synthase) catalysant 6 réactions différentes dans un cycle qui se répète afin d'obtenir le palmityl-CoA, précurseur de tous les autres acides gras.

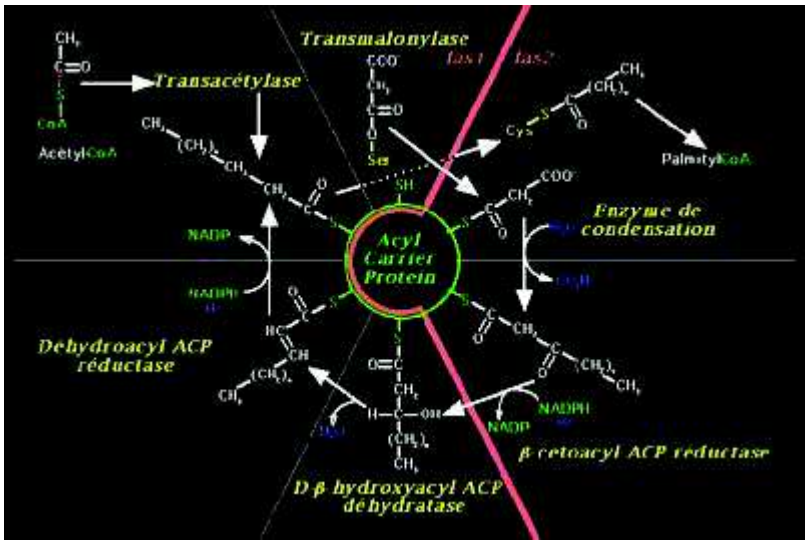


Figure 26 : Complexe multienzymatique FAS.

1.5 Régulation des différentes voies métaboliques

Diverses substances précédemment décrites interviennent dans la régulation de la glycémie : le glucagon, l'adrénaline et l'insuline.
Par exemple, au cours de la régulation du métabolisme du glycogène :

Le glucagon et l'adrénaline activent les adénylates cyclases qui transforment l'ATP en AMP, permettant ainsi l'augmentation de la concentration en AMP cyclique. L'AMP cyclique active à son tour les protéines kinases A. Ces mêmes enzymes phosphorylent et activent la phosphorylase kinase. La phosphorylase kinase est une enzyme responsable de la phosphorylation d'autres enzymes comme la glycogène synthase permettant son inactivation (30)(12)(20).

L'insuline quant à elle, active les protéines phosphatases. Ces protéines ont le rôle d'enlever les groupements phosphates des enzymes, ce qui oriente le métabolisme dans le sens inverse des kinases et permet d'inhiber leurs actions.

D'une manière générale, les enzymes soumises à l'action du glucagon et de l'adrénaline nécessitent l'activation des kinases et l'ajout de groupement phosphate pour être actives. Tandis que celles soumises à l'action de l'insuline nécessitent l'activation des phosphatases et l'absence de groupement phosphate pour être actives. Les activateurs d'une voie sont les inhibiteurs de l'autre voie et inversement.

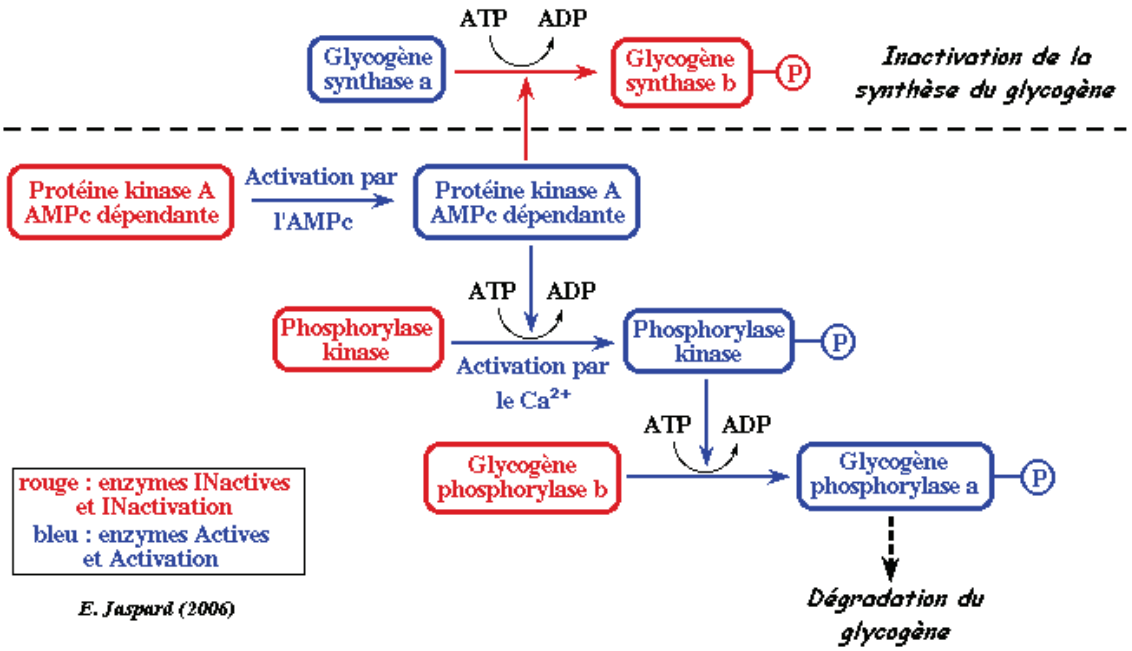


Figure 27 : Exemple de la régulation du glycogène (20)(31).

Le carrefour des autres voies métaboliques, notamment de la glycolyse ainsi que de la néoglucogénèse, est l'étape de transformation du fructose-6-phosphate en fructose-1,6-biphosphate par la phosphofructokinase 1.

La régulation de cette enzyme permet l'orientation vers la production de glucose ou sa dégradation. La phosphofructokinase 1 est régulée par le produit de la phosphofructokinase 2, le fructose-2,6-biphosphate (32)(18)(19).

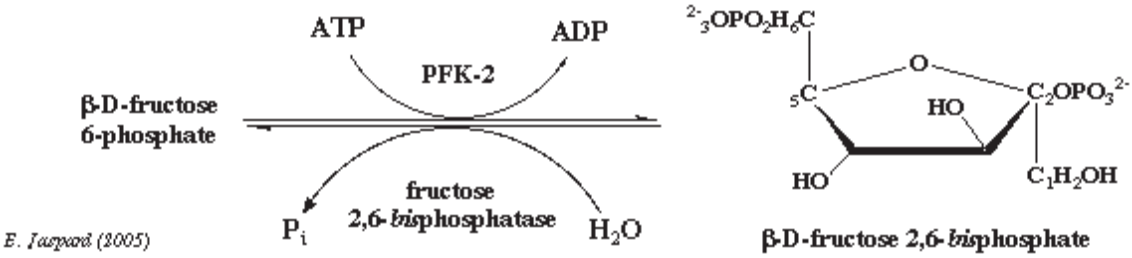


Figure 28 : La phosphofructokinase 2.

Le fructose-2,6-biphosphate est un activateur de la PFK-1 et donc de la glycolyse. Mais aussi un inhibiteur de la fructose-1,6-biphosphatase et donc de la néoglucogénèse. Ce qui en fait un élément clef dans la régulation du métabolisme du glucose.

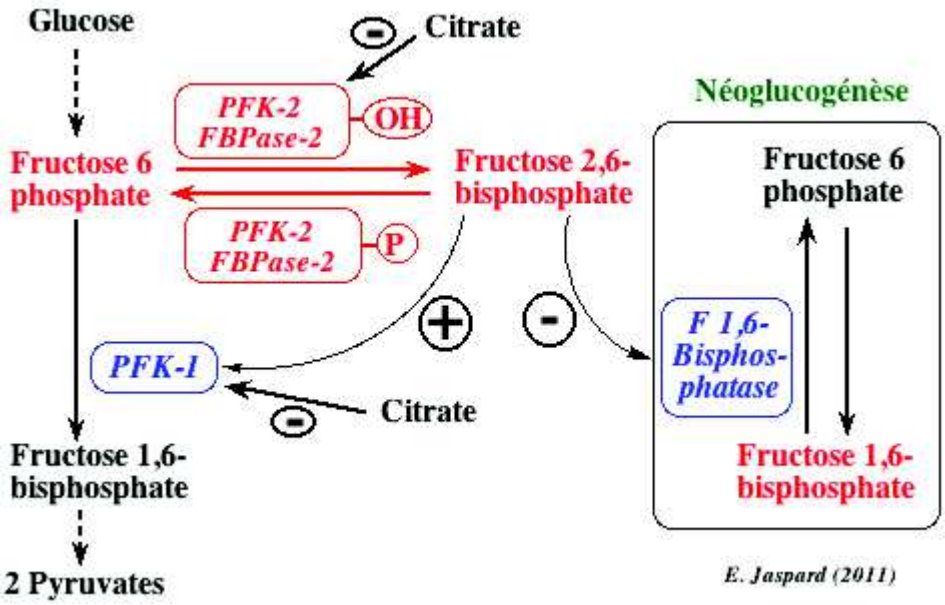


Figure 29 : Régulation de la PFK-2.

PFK-2 est inhibée par le citrate mais aussi par le glucagon. En effet, comme détaillé précédemment pour le glycogène, le glucagon active la protéine kinase A, AMPc dépendante, qui à son tour provoque la phosphorylation de la PFK-2. Cette phosphorylation a pour conséquence l'inactivation de PFK-2, une diminution de la synthèse de fructose-2,6-biphosphate, une inhibition de la PFK-1 et donc le ralentissement de la glycolyse (32).

Globalement et dans la majorité des cas, le produit de la réaction catalysée par l'enzyme agit comme un inhibiteur de celle-ci (le Glucose-6-Phosphate inhibe l'Hexokinase, l'ATP inhibe la Pyruvate kinase…)(32).

1.6 La protéine kinase activée par l'AMP, AMPK

La régulation du métabolisme énergétique et donc du glucose, est liée aux besoins énergétiques des cellules d'un organisme. Les cellules maintiennent en permanence une

balance énergétique stable par un équilibre entre les concentrations en ATP et en ADP avec un rapport de 10/1 (33)(34).

Cette homéostasie énergétique est maintenue malgré des perturbations (déficit d'apport en glucose, besoins énergétiques accrus…)à l'aide de différents moyens comme l'enzyme AMPK. Cette enzyme ubiquitaire, est le centre d'activation et d'inhibition des différentes voies métaboliques permettant de maintenir l'équilibre énergétique. On la retrouve dans le métabolisme des lipides, des glucides mais aussi dans celui de la synthèse protéique (34).

Le schéma ci-dessous détaille les voies métaboliques activées en rouge et inhibées en bleu lors de l'activation d'AMPK.

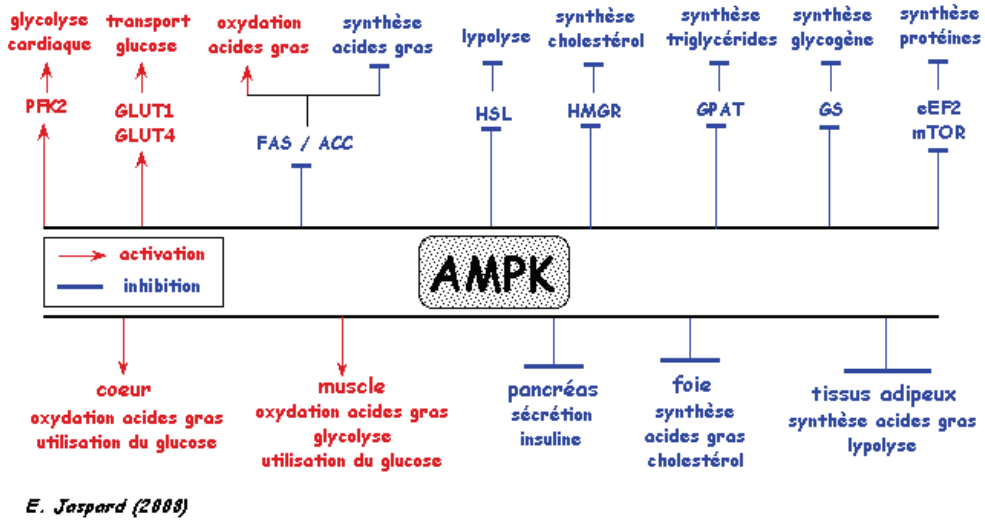


Figure 30 : Les effets métaboliques de la protéine AMPK.

1.7 La charge énergétique adénylique(CEA)

La charge énergétique adénylique de la cellule est une mesure à un instant t de l'énergie disponible dans une cellule, un tissu ou un organisme. Ce paramètre est définit par Daniel Atkinson et Gordon Walter comme étant le rapport entre les concentrations en ATP additionnées à la moitié de la concentration en ADP, le tout sur la somme des concentrations en ATP, ADP et AMP (32):

[ATP] + ½ [ADP]) / ([ATP] + [ADP] + [AMP]

La CEA est sensible et tend à diminuer lorsque l'organisme subit un stress (sport par exemple) qui correspond à une consommation d'ATP et donc d'énergie. Ce paramètre peut être utilisé pour comprendre l'orientation du métabolisme énergétique à un moment donné comme détaillé dans le schéma suivant :

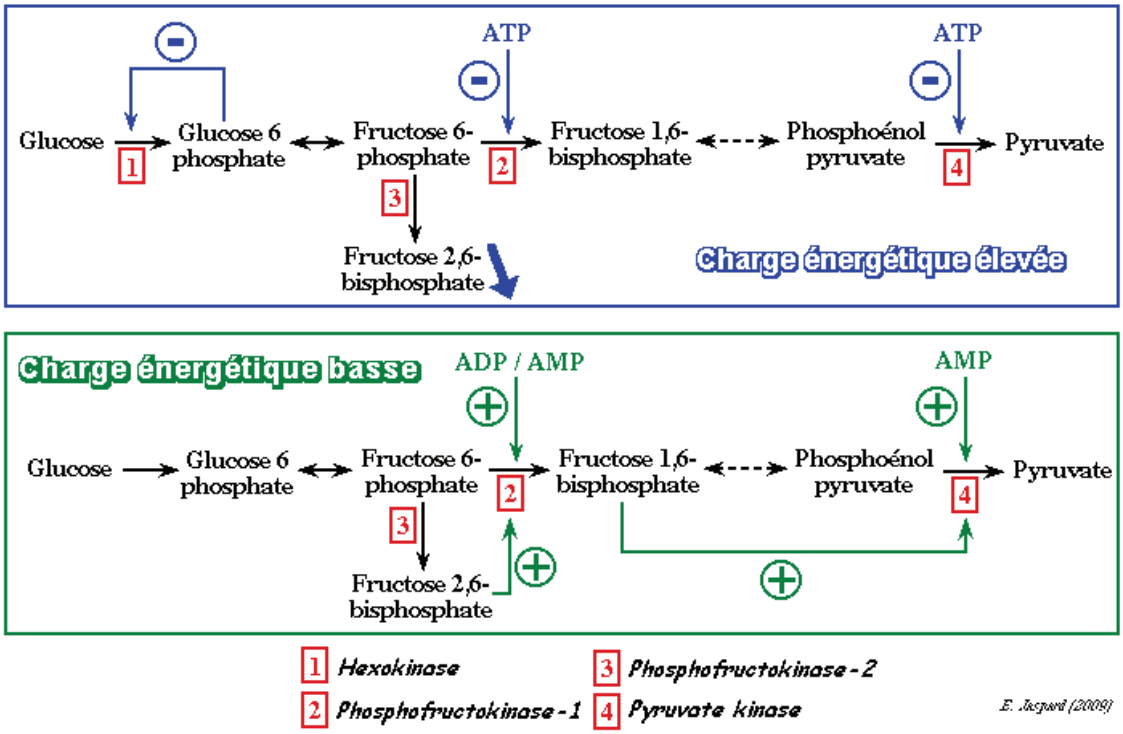


Figure 31 : CEA de l'organisme et influence sur le métabolisme du glucose.

Quand la CEA est élevée, les concentrations en ATP sont élevées, l'organisme n'a pas besoin d'énergie, la glycolyse est ralentie. Quand la CEA est faible, les concentrations en ATP sont peu élevées, l'organisme a besoin d'énergie, la glycose est accentuée.

La glycémie détermine ainsi l'orientation métabolique énergétique de l'organisme. Des troubles de cette régulation du métabolisme du glucose peuvent être ainsi à l'origine de pathologies telles que le diabète (12).

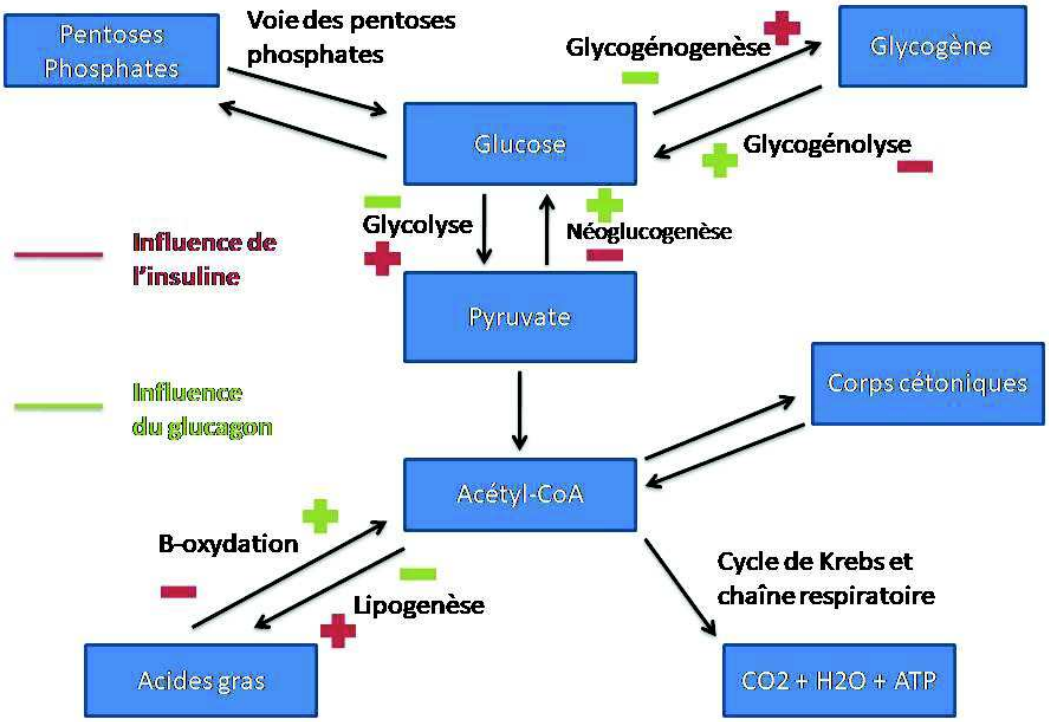


Figure 32 : Schéma général de la régulation de la glycémie.

2 Définition du diabète de type 2 dit diabète non insulino dépendant

2.1 Physiopathologie

Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie chronique caractérisée par deux troubles du métabolisme des glucides : le développement d'une insulino-résistance au niveau des 3 principaux tissus cibles de l'insuline que sont le foie, le muscle squelettique et le tissu adipeux. Ainsi que l'apparition d'une insulinopénie. Ces deux troubles sont associés à une hyperglycémie chronique (35).

Le DT2 résulte de deux causes :

- Une composante génétique : l'insulino-résistance est retrouvée chez des enfants avec une alimentation équilibrée mais dont les deux parents sont diabétiques.
- Une composante environnementale : mauvaises conditions hygiéno-diététiques associant une consommation excessive de graisses et/ou de sucres rapides avec la sédentarité (diabète « gras »).

Le DT2 est une maladie dont la prévalence augmente avec l'âge. Grâce à l'évolution de la médecine, l'espérance de vie augmente. Le vieillissement physiologique et la fonte musculaire qui l'accompagne favorisent l'apparition du diabète en modifiant le métabolisme glucidique au niveau musculaire (les besoins en insuline augmentent). Cependant, notre mode de vie actuel, et un manque d'activité physique favorisent l'apparition du DT2 chez une population de plus en plus jeune (36)(37).

2.2 Modification du métabolisme glucidique

Une alimentation trop grasse augmente le taux d'acides gras libre en circulation dans le sang provoquant un surplus de graisses. Afin de compenser cet excédent, le foie favorise la néoglucogénèse (augmentant le taux de glucose) et la lipogénèse (synthèse des triglycérides). Au niveau musculaire on retrouve alors une compétition entre les acides gras libres et le glucose pour fournir de l'énergie. Les acides gras étant en excès, ils sont alors utilisés prioritairement au détriment du glucose, ce qui augmente le taux d'acétyl-CoA, inhibiteur de la glycolyse.

L'énergie cellulaire est donc fournie par l'oxydation des acides gras, le stock de glycogène reste identique et sa synthèse est inhibée. Ceci a pour conséquence une augmentation de la glycémie et une accumulation des graisses pouvant conduire à l'obésité et diverses pathologies (DT2 notamment). La diminution de l'utilisation et de la captation du glucose au niveau des tissus cibles est à l'origine de l'insulinorésistance qui va s'installer progressivement. Le pancréas va alors compenser cette hausse de la glycémie pendant une période allant de plusieurs mois à plusieurs années. Un état d'hyperinsulinisme et de pré-diabète va s'installer pendant cette période de compensation. La glycémie à jeun est légèrement augmentée mais reste inférieure au seuil de déclaration de la maladie. C'est un stade dit de pré-diabète où la maladie évolue en silence.

En l'absence d'améliorations ou de correction de cet état de pré-diabète, il en résulte une stimulation continue et importante des cellules ß des ilots de Langerhans du pancréas. Ces dernières épuisent leurs réserves en insuline et disparaissent progressivement du fait de la sur-stimulation qu'elles subissent. Ce phénomène se traduit par la disparition du pic de sécrétion immédiat de l'insuline et il n'existe plus que la sécrétion secondaire. L'insulinémie diminue alors jusqu'à l'apparition d'une insulinopénie.

C'est donc l'apparition de ces deux troubles du métabolisme qui conduit au DT2 (38)(39)(40).

2.3 Symptômes du diabète de type II

Le diabète de type II est une pathologie silencieuse qui survient longtemps après ses premiers stades d'apparitions. Il est souvent diagnostiqué lors d'un examen de routine ou lors d'apparitions de complications sans avoir été spécifiquement recherché. Les principaux symptômes du diabète de type 2 sont les suivants :

-Une polyurie

-Une polydipsie

-Des infections plus fréquentes

-Une cicatrisation lente

-Des troubles de la vision

-Une perte de sensibilité (notamment des membres inférieurs)

-Un amaigrissement (41)

2.4 Diagnostic du diabète de type II

Le diagnostic de cette pathologie repose sur un test simple et facilement réalisable, une glycémie veineuse plasmatique réalisée à jeun. On considère qu'une personne est diabétique lorsque :

- Sa glycémie veineuse plasmatique est supérieure à 1,26 g/L (ou 7 mmol/L) à jeun lors de 2 mesures réalisées à au moins 24h d'intervalle.

- Sa glycémie veineuse plasmatique est supérieure à 2g/L en période postprandiale.

- Son hémoglobine glyquée est supérieure à 6,5% (37).

Le test d'hyperglycémie provoquée par ingestion de 75 g de glucose n'est plus recommandé car il est difficilement reproductible et contraignant pour les patients. Le tableau suivant présente les critères biologiques de diagnostic du diabète de type II proposé par la Haute Autorité de Santé (HAS)(41).

Pré-diabète	Diabètes sucrés
Glycémie à jeun 1,10 à < 1,26 g/L (6,1 à < 7 mmol/L) et/ou Glycémie postprandiale ou à HGPO ≥ 1,40 et < 2 g/L (7,8 à < 11,10 mmol/L)	Glycémie à jeun : ≥ 1,26 g/L (≥ 7 mmol/L) ou Glycémie postprandiale ou à HGPO ≥ 2 g/L (≥ 11,10 mmol/L) ou Hémoglobine glyquée (HbA1c) ≥ 6,5 % ou Symptomatique (polyurie, polydipsie, amaigrissement) avec glycémie occasionnelle ≥ 2 g/L (11,10 mmol/L)

Glycémie à jeun, d'au moins 8 heures
Glycémie postprandiale, 2 heures après le repas
HGPO : test d'hyperglycémie provoquée par voie orale, 2 heures après absorption de 75 g de glucose

Figure 33 : Critères biologiques de diagnostic de la HAS.

Une fois le diagnostic posé, le patient est amené à passer des examens complémentaires afin de suivre l'évolution de sa pathologie :

-Ophtalmique, fond d'œil

- ECG (Electrocardiogramme)

- Cholestérolémie

- Clairance rénale

- Dosage de l'Hb glyquée (reflet de la glycémie sur les trois derniers mois)

- Examens neurologiques

- Poids, taille et IMC (Indice de Masse Corporelle)

2.5 Les complications possibles du diabète de type II

Le DT2 provoque des complications microvasculaires :

- une rétinopathie, 1ère cause de cécité en France;

- une néphropathie, 1ère cause de dialyse en France;

- une neuropathie (mal perforant plantaire), responsable d'amputations du pied.

Il est aussi responsable de complications macrovasculaires :

-des artérites (ulcérations artérielles), responsables d'amputations des membres inférieurs, de cicatrisation retardée ;

- AVC et autres troubles neurologiques ;

- d'infarctus.

Le DT2 est aussi associé à deux complications gravissimes qui nécessitent une hospitalisation : l'acidocétose et le syndrome d'hyperosmolarité hyperglycémique (SHH).

L'acidocétose correspond à l'élévation de l'acidité du sang suite à l'accumulation de substances toxiques lorsque la quantité d'insuline est insuffisante : les corps cétoniques. Lors de la lipolyse, le corps dégrade les graisses de réserve en acétyl-CoA pour les mettre à profit en tant que source d'énergie. Cependant la lipolyse libère aussi les corps cétoniques (acétone, acide acéto-acétique, acide hydroxybutyrique) lors du métabolisme. La production des corps cétoniques disparait lors d'un repas à condition qu'il y ait suffisamment d'insuline. Or, lors des stades avancés du DT2, l'insuline disparaît. Le symptôme de l'acidocétose est une haleine caractéristique à odeur de pomme. Au niveau biologique on retrouve un pH sanguin diminué, une hyperglycémie, des anomalies des concentrations sanguines de sodium et de potassium ainsi qu'une cétonurie. Le traitement consiste à rééquilibrer les taux de sodium et potassium tout en corrigeant l'hyperglycémie (42)(43).

Le SHH est un syndrome caractérisé par une hyperglycémie supérieure à 5,45 g/L (30 mmol/L), un pH sanguin supérieur à 7,3, des bicarbonates plasmatiques supérieurs à 15 mmol/L, une absence ou légère cétonémie et une tonicité supérieure à 320 mOsm/L. Le SHH s'accompagne surtout d'une déshydratation intra et extracellulaire sans pouvoir compenser les pertes hydriques, on parle de polyurie sans polydipsie. Le SHH peut survenir lors d'une pathologie interférente, d'un déficit en insuline ou lors de toute cause pouvant induire une déshydratation (médicamenteuse y comprise). Le principe du traitement est la restauration de la volémie, de rééquilibrer les électrolytes et de corriger l'hyperglycémie tout en traitant la cause de survenue du SHH (44).

2.6 Objectifs glycémiques et traitements du DT2

Le diabète de type II est une maladie incurable. L'objectif du traitement est de réduire la morbi-mortalité. Pour ce faire il est individualisé et propre à chaque patient en fonction de son tableau clinique. Il peut être nécessaire de l'actualiser à tout moment et de le réévaluer en fonction du ressentit du patient (effets secondaires) ou de modifications de son profil clinique et biologique. L'objectif glycémique se définit à l'aide de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) qui reflète, compte tenu de sa demi-vie, la glycémie sur les trois derniers mois. Le tableau ci-dessous présente les objectifs d'HbA1c à atteindre en fonction du profil du patient.

Dans un premier temps, il est mis en place des mesures hygiéno-diététiques à adopter ou à renforcer selon le profil du patient.

-Des apports alimentaires réguliers variés et équilibrés d'un jour à l'autre

-Une répartition équitable des glucides et des graisses sur les repas d'une journée

-Une consommation de fibres, de céréales complètes, de féculents et de fruits tous les jours

- Eviter les aliments trop sucrés ou composés de graisses saturées

- Eviter les grignotages entre les repas

- Pratiquer une activité physique régulière (30 minutes par jour).

Profil du patient		HbA_{1c} cible
Cas général	La plupart des patients avec un DT2	**≤ 7 %**
	DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardiovasculaire, sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des modifications thérapeutiques du mode de vie, puis, en cas d'échec, par un ou plusieurs traitements ne provoquant pas d'hypoglycémie.	**≤ 6,5 %**
	Patients DT2 : – avec une espérance de vie limitée (< 5 ans) – avec une (ou plusieurs) comorbidité(s) sévère(s) – ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification thérapeutique expose au risque d'hypoglycémies sévères.	**≤ 8 %** **sans aller au-dessous de 7 % en cas de traitement par SU, glinide, ou insuline**
Personnes âgées[1]	Dites « en bonne santé », bien intégrées socialement et autonomes d'un point de vue décisionnel et fonctionnel, et dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante.	**≤ 7 % [2]**
	Dites « fragiles », à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des « dépendants et/ou à la santé très altérée ».	**≤ 8,5 % [3]** **sans aller au-dessous de 7,5 % [3]** **en cas de traitement par SU, glinide, ou insuline[4]**
	Dites « dépendantes et/ou à la santé très altérée », en raison d'une polypathologie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social.	**< 9 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/L** **sans aller au-dessous de 8 % et de glycémies préprandiales à 1,40 g/L** **en cas de traitement par SU, glinide, ou insuline[4]**
Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC)	IRC modérée (stades 3A et 3B)[5]	**≤ 7 % [2]**
	IRC sévère et terminale (stade 4 et 5)[5]	**≤ 8 %** **sans aller au-dessous de 7 % en cas de traitement par glinide ou insuline (SU contre-indiqués)**
Patientes enceintes ou envisageant de l'être[6]	Avant d'envisager la grossesse	**≤ 6,5 %**
	Durant la grossesse	**≤ 6,5 % et glycémies capillaires** **< 0,95 g/L à jeun et < 1,20 g/L en postprandial à 2 h**

[1] De manière générale, chez les sujets âgés, il est essentiel de minimiser le risque d'hypoglycémie, notamment d'hypoglycémie sévère, pouvant survenir sous SU, glinide, ou insuline ; le risque hypoglycémique est plus important lorsque l'HbA_{1c} est inférieure à 7 %, mais existe également si l'HbA_{1c} est plus élevée.
[2] Une attention particulière sera portée au risque d'hypoglycémie en cas de traitement par SU, glinide, ou insuline.
[3] Ces valeurs pourront être modulées en fonction du degré de fragilité et de dépendance.
[4] Il est préférable d'éviter de prescrire un SU ou un glinide chez les sujets âgés « fragiles » ou « dépendants et/ou à la santé très altérée ».
[5] Stades 3A : débit de filtration glomérulaire (DFG) entre 45 et 59 mL/min/1,73 m² ; 3B : DFG entre 30 et 44 mL/min/1,73 m² ; stade 4 : DFG entre 15 et 29 mL/min/1,73 m² ; stade 5 : DFG < 15 mL/min/1,73 m².

Figure 34 : Objectifs glycémiques et taux d'hémoglobine glyquée selon la Société Francophone du Diabète en 2019.

La figure ci-dessous présente la pyramide alimentaire partant des aliments à consommer régulièrement (base de la pyramide) et allant jusqu'aux aliments à consommer avec modérations (sommet)(45)(46).

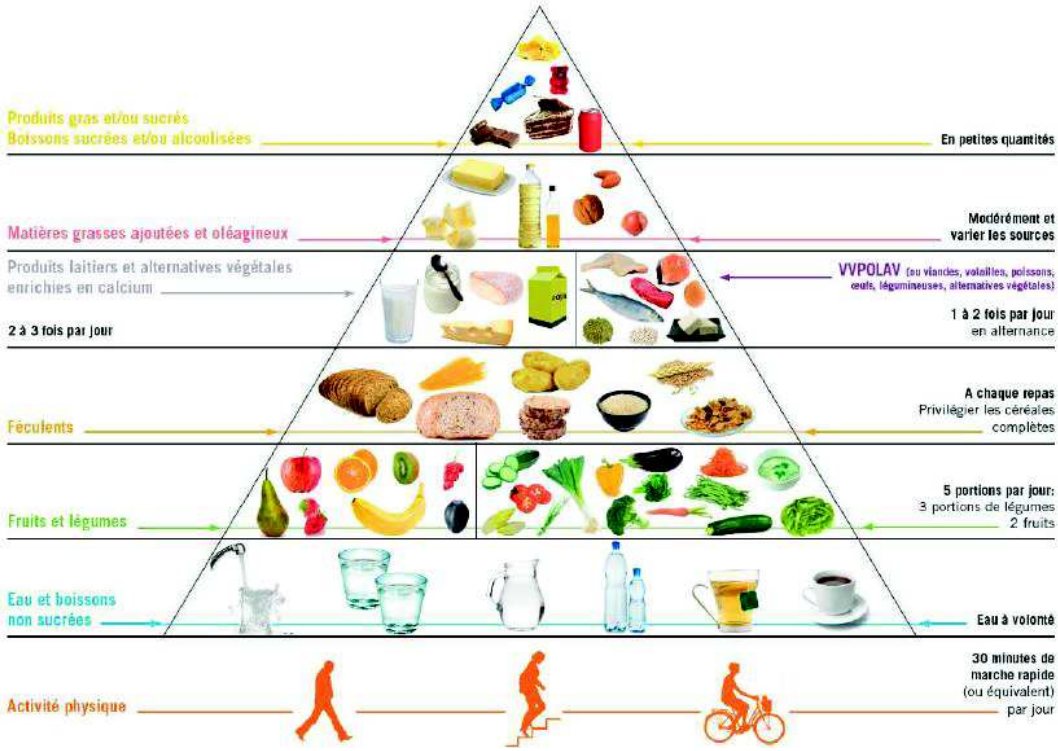


Figure 35 : Pyramide alimentaire.

Après trois mois de suivi des règles hygiéno-diététiques, le taux d'Hb glyquée est réévalué. Si l'objectif glycémique est atteint le patient continue ainsi, sinon il est mis en place un traitement médicamenteux le plus adapté au profil clinico-biologique du patient (allergie, vie professionnelle, rythme des repas …). Le plus souvent une monothérapie est mise en place mais si le taux d'Hb glyquée est supérieure à 10% ou si plusieurs glycémies sont supérieures à 3 g/L, il est envisageable de commencer par une insulinothérapie ou une bithérapie. Le traitement est de nouveau réévalué 3 à 6 mois plus tard. Il est nécessaire d'expliquer au patient sous traitement les principaux effets secondaires qu'il peut rencontrer, ainsi que de l'éduquer à repérer et corriger une hypoglycémie (tremblements, transpiration, faiblesse, troubles de l'attention, faim, vertige, nausées, irritabilité, palpitations).

Le schéma ci-dessous présente la stratégie thérapeutique selon le profil clinico-biologique du patient.

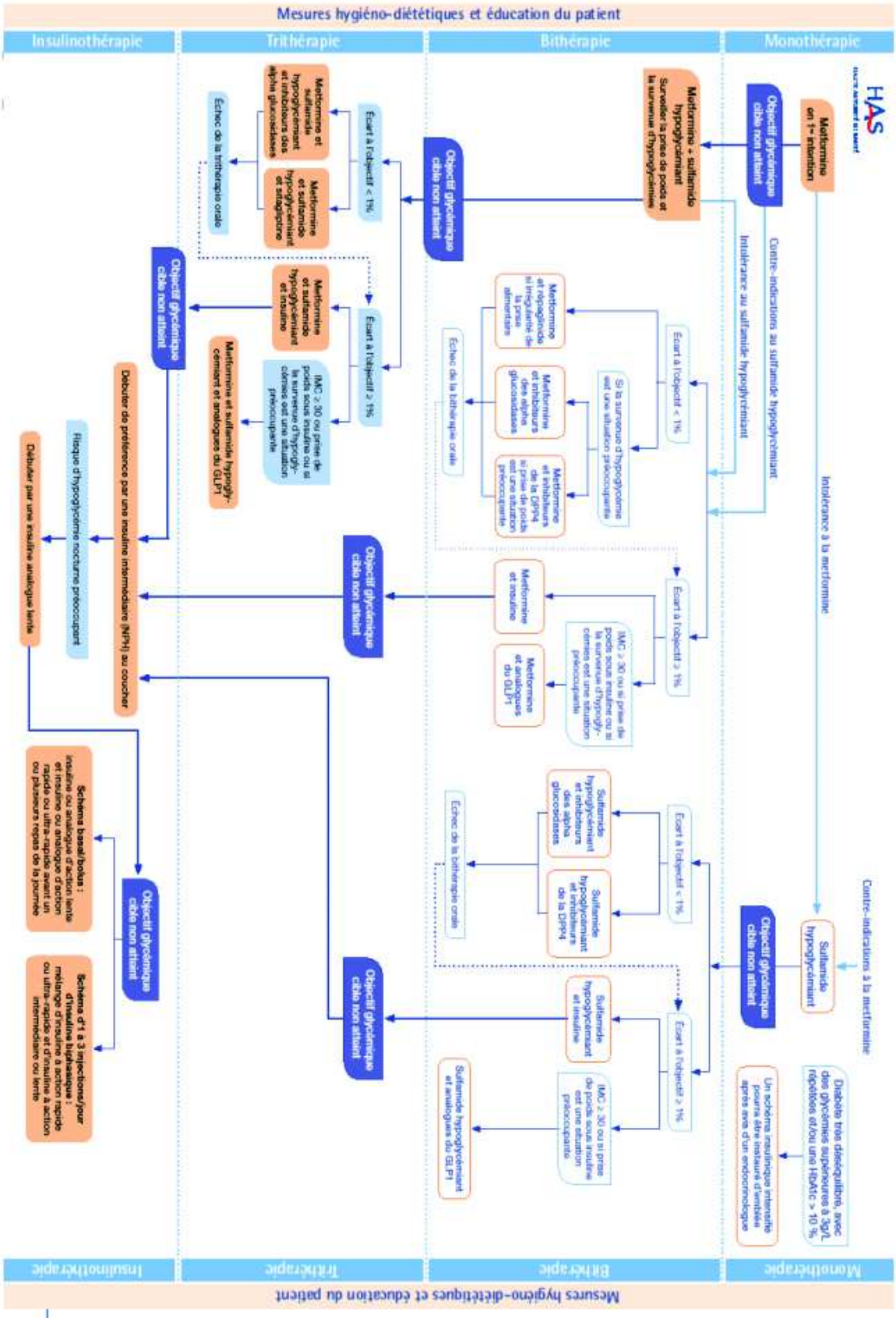


Figure 36 : Stratégie thérapeutique du diabète de type 2 selon la HAS.

2.7 Prise en charge médicamenteuse du DT 2 en France

Le tableau ci-dessous présente les différents antidiabétiques disponibles en France selon leur famille pharmacologique ainsi que les associations de principes actifs disponibles.

Catégories d'antidiabétiques	Principe(s) actif(s) (DCI)	Spécialités (hors génériques)	Dosage	Dose par jour (mini – maxi)	Nombre de prises par jour
Biguanides	**Metformine** (chlorhydrate)	Glucophage®	Cp à 500 mg (soit en metformine : 390 mg/cp) Cp à 850 mg (soit en metformine : 662,9 mg/cp) Cp à 1000 mg (soit en metformine : 780 mg/cp)	500 - 3000 mg	1 à 3
	Metformine (embonate)	Stagid®	Cp sécable à 700 mg (soit en metformine : 280 mg/cp)	700 - 2100 mg	1 à 3
Sulfamides hypoglycémiants	**Glibenclamide**	Daonil® Hemi-Daonil®	Cp sécable à 5 mg Cp sécable à 2,5 mg	1,25 - 15 mg	1 à 3
	Gliclazide	--- Diamicron LM60®	Cp à 30 mg et 80 mg (uniquement en génériques ; parfois LM) Cp à 60 mg	30 - 240 mg 30 - 120 mg	1 à 3 1
	Glimépiride	Amarel®	Cp à 1 ; 2 ; 3 et 4 mg	1 - 6 mg	1
	Glipizide	Glibénèse® Minidiab®	Cp sécable à 5 mg	2,5 - 20 mg	1 à 3
		Ozidia LP®	Cp à 5 et 10 mg	5 - 20 mg	1
Glinides	**Répaglinide**	Novonorm®	Cp à 0,5 ; 1 et 2 mg	0,5 - 16 mg	2 à 3
Inhibiteurs des alphaglucosidases	**Acarbose**	Glucor®	Cp à 50 et 100 mg	150 - 600 mg	3
	Miglitol	Diastabol®	Cp à 50 et 100 mg	150 - 300 mg	3

Incrétinomimétiques	Agonistes du glucagon-like peptide-1 (GLP1)	**Exénatide**	Byetta®	Stylo prérempli 5 µg / 0,02 ml, 10 µg / 0,04 ml	10 - 20 µg	2 injections SC par jour
			Byduréon®	Stylo prérempli 2 mg / 0,65 ml	**Dose par semaine :** 2 mg	**Nombre de prises par semaine :** 1 injection SC
		Liraglutide	Victoza®	Stylo prérempli 18 mg / 3 ml	0,6 - 1,8 mg	1 injection SC par jour
		Dulaglutide	Trulicity®	Stylo prérempli 0,75 mg /0,5 ml 1,5 mg/0,5 ml	**Dose par semaine :** 0,75 à 1,5 mg	**Nombre de prises par semaine :** 1 injection SC
	Inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4 (DPP4) = Gliptines	**Saxagliptine**	Onglyza®	Cp à 5 mg	5 mg	1
		Sitagliptine	Januvia® Xelevia®	Cp à 50 mg et 100 mg	50 - 100 mg	1
		Vildagliptine	Galvus®	Cp à 50 mg	50 - 100 mg	1 à 2
Les associations à doses fixes		**Metformine et Glibenclamide**	Glucovance®	Cp à 500 mg / 2,5 mg et 500 mg / 5 mg	500 / 2,5 mg - 3000 / 15 mg	1 à 3
		Metformine et Vildagliptine	Eucréas®	Cp à 50 mg /1 g	100 mg / 2 g	2
		Metformine et Sitagliptine	Janumet® Velmetia®	Cp à 50 mg /1 g	100 mg / 2 g	2
		Metformine et Saxagliptine	Komboglyze®	Cp à 2,5 mg /1 g	5 mg / 2 g	2
		Liraglutide + insuline basale dégludec	Xultophy®	Stylo prérempli 3,6 mg / ml + 100 UI / ml	maximum 50 doses unitaires par jour en 1 injection, soit 1,8 mg + 50 UI	1 injection SC par jour

Figure 37 : Tableau des différents antidiabétiques disponibles en France.

2.7.1 Les biguanides

Les biguanides sont représentés par la Metformine, qui est le traitement de première intention du diabète de type 2. Elle améliore l'efficacité de l'insuline au niveau des hépatocytes et des cellules musculaires, permettant de réduire la glycémie et de prévenir les complications cardio-vasculaires. Elle peut causer des diarrhées c'est pourquoi il est recommandé de la prendre en fin de repas et d'augmenter les doses progressivement.

Elle est éliminée par le rein et impose un suivi de la clairance rénale. Elle présente l'avantage de pouvoir être associée aux autres traitements (47).

2.7.2 Les sulfamides hypoglycémiants

Ce sont des molécules très utilisées en association ou en cas de contre-indication(s) à la Metformine. Elles stimulent la libération pancréatique de l'insuline sans tenir compte de la glycémie. Elles peuvent provoquer des hypoglycémies et nécessitent une éducation sur leurs utilisations par les patients. Elles ont une durée d'action plus longue que les autres molécules hypoglycémiantes (47).

2.7.3Les glinides

Les glinides sont représentés par une seule molécule la Répaglinide. Son mode d'action est similaire à celui des sulfamides hypoglycémiants, tout comme le principal effet indésirable que sont les hypoglycémies. Elle a une durée d'action plus courte que les autres molécules hypoglycémiantes et doit être pris avant les repas (47).

2.7.4 Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase

Ces médicaments réduisent et ralentissent l'absorption intestinale des sucres après les repas. Ils doivent être pris avant ou pendant un repas pour une action optimale. Les effets indésirables rencontrés sont principalement digestifs (gaz, ballonnements, douleurs abdominales…). Ils ne provoquent pas d'hypoglycémies (47).

2.7.5 Agonistes du glucagon-like peptide-1 (GLP1)

Ces molécules sont des « incrétinomimétiques », c'est à dire des molécules qui vont mimer l'action des incrétines, hormones intestinales que sont le GLP1 et le GIP (glucose dependent insulinotropic peptide) qui augmentent la libération pancréatique

d'insuline après un repas. En mimant l'action du GLP1, ces molécules augmentent la sécrétion d'insuline, ralentissent la vidange gastrique et inhibent la sécrétion de glucagon. Ce sont toutes des molécules injectables en sous cutanée qui exposent à un risque d'hypoglycémie. Elles peuvent avoir une influence sur l'action des autres traitements en ralentissant leurs absorptions (47).

2.7.6 Inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4 (DPP4), les gliptines

Il s'agit d'une deuxième catégorie d'incrétinomimétiques. Ces molécules sont des inhibiteurs de la DPP4, enzyme qui détruit le GLP1. De ce fait, elles stimulent la libération pancréatique d'insuline tout en inhibant la sécrétion de glucagon. Contrairement aux molécules injectables, elles ne ralentissent pas la vidange gastrique (47).

2.7.7 Les gliflozines

Depuis la fin du mois de Mai 2020 en France, un nouveau médicament est désormais autorisé dans le traitement du diabète de type II, il s'agit du Forxiga® ou Dapagliflozine. C'est un inhibiteur du co-transporteur du sodium et du glucose, de type II (SGLT2). En inhibant ce co-transport, ce médicament agit en empêchant la réabsorption rénale du glucose et favorise son élimination urinaire. De par son mécanisme d'action, les patients sous traitement auront une glycosurie positive. Ce nouveau médicament intervient en monothérapie en seconde intention dans le traitement du diabète de type II quand la metformine n'est pas utilisable, en association à la metformine en bithérapie si les sulfamides hypoglycémiants sont contre indiqués ou en association en trithérapie avec metformine et sulfamides (48).

2.7.8 Insulinothérapie

Second traitement injectable du diabète de type 2, l'insulinothérapie est souvent le traitement de dernier recours lorsque la glycémie n'est pas équilibrée avec les

traitements oraux contrairement au diabète de type 1 où elle intervient en première intention.

Le traitement par insuline consiste à reproduire une sécrétion physiologique de l'insuline sur 24h qui est représentée par le schéma ci-dessous.

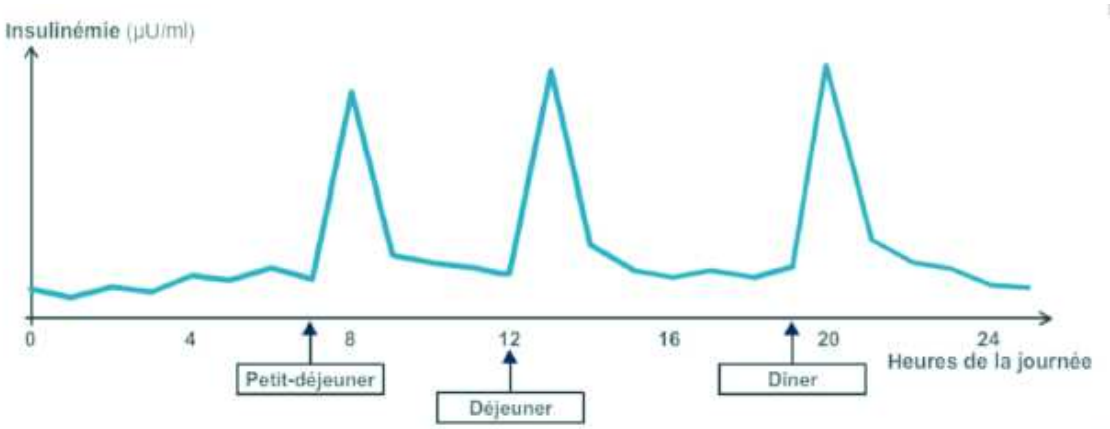


Figure 38 : Sécrétion de l'insuline humaine sur 24h chez un sujet sain.

Le traitement par insuline est contraignant pour les patients. En effet les doses d'insuline sont à adapter en fonction de la glycémie. Celle-ci peut varier à cause de perturbations qui modifient la physiologie des patients (stress, infections, fièvres, alimentation, activité physique, rythme jour/nuit …). Il est nécessaire d'éduquer les patients sous insuline afin de reconnaitre et d'anticiper toutes ces situations qui peuvent modifier et perturber sa glycémie.

Il existe différents types d'insuline :

- des insulines dites humaines fabriquées en laboratoire à l'aide de micro-organismes génétiquement modifiés.

- des analogues d'insulines fabriqués par génie génétique qui reproduisent la structure de l'insuline avec des modifications de certains acides aminés modifiant - par exemple - le délai ou la durée d'action.

Ces différentes insulines sont ensuite distinguées selon leur délai d'action :

- les insulines d'action rapide dont le but est de limiter l'hyperglycémie post prandiale. Elles doivent être administrées 30 min avant les repas pour les humaines et 5 min avant pour les analogues. Le tableau présenté en figure 39 détaille les différentes insulines d'actions rapides selon leurs compositions.

Les analogues d'action rapide

DCI	Spécialités	Conditionnement
Insuline lispro "*une **lys**ine et une **pro**line sont inversées*".	Humalog cartouche®	Boite de 5 cartouches
	Humalog flacon®	Boite d'1 flacon
	Humalog 100UI/ml Kwikpen® Humalog 100UI/ml Junior Kwikpen® Humalog 200UI/ml Kwikpen®	Boite de 5 stylos préremplis
Insuline glulisine "*un acide **glu**tamique remplace une lysine et une **lysine** remplace une asparagine*".	Apidra cartouche®	Boite de 5 cartouches
	Apidra flacon®	Boite d'1 flacon
	Apidra Solostar®	Boite de 5 stylos préremplis
Insuline asparte "*un **aspart**ate remplace une proline*".	Novorapid Penfill®, Fiasp Penfill®, Novorapid Pumpcart®	Boite de 5 cartouches
	Novorapid flacon®, Fiasp flacon®	Boite d'1 flacon
	Novorapid Flexpen®, Fiasp Flextouch®	Boite de 5 stylos préremplis

Les insulines humaines d'action rapide

DCI	Spécialités	Conditionnement
Insulines humaines biogénétiques	Actrapid flacon®	Boite d'1 flacon
	Actrapid Penfill®	Boite de 5 cartouches
	Umuline rapide cartouche®	Boite de 5 cartouches
	Umuline rapide flacon®	Boite d'1 flacon

Figure 39 : Les insulines d'action rapide.

- les insulines d'action lente dont le but est de remplacer la sécrétion basale de l'insuline sur 24h. Ces insulines sont toutes des analogues : insuline glargine, insuline détémir et insuline dégludec. Elles diffèrent selon les modifications de la séquence en acides aminés. Elles ont des propriétés différentes et des schémas d'injections différents en 1 ou 2 prises journalières. Le tableau présenté en figure 40 détaille les différentes insulines d'actions lentes selon leur composition.

L'insuline glargine

Dosage	Spécialités	Conditionnement
100 UI/ml	Lantus cartouche®, Abasaglar cartouche®	Boite de 5 cartouches
	Lantus flacon®	Boite d'1 flacon
	Lantus Solostar®, Abasaglar Kwikpen®	Boite de 5 stylos préremplis
300 UI/ml	Toujéo Solostar®	Boite de 3 stylos préremplis

L'insuline détémir

Dosage	Spécialités	Conditionnement
100 UI/ml	Levemir Flexpen® Levemir Innolet®	Boite de 5 stylos préremplis
	Levemir Penfill®	Boite de 5 cartouches

L'insuline dégludec

Dosage	Spécialités	Conditionnement
100 UI/ml	Tresiba Penfill®	Boite de 5 cartouches
200 UI/ml	Tresiba Flex Touch®	Boite de 3 stylos préremplis

Figure 40 : Les insulines d'action lente.

- les insulines d'action intermédiaire ont une durée d'action d'environ 18h, elles sont appelées NPH ou isophane. Leur délai d'action repose sur l'association insuline et protamine. Cette association permet d'obtenir un effet retard avec une séparation progressive de l'insuline depuis la protamine et une action prolongée. Contrairement à toutes les insulines qui doivent être limpides avant injection il est normal que celle-ci soit trouble, c'est une suspension et il est nécessaire de la mélanger avant chaque injection. Les différentes insulines d'actions intermédiaires sont présentées selon leur composition en figure 41.

Les insulines d'action intermédiaire

Spécialités	Conditionnement
Insulatard Flexpen® Insulatard Innolet®	Boite de 5 stylos préremplis
Insulatard flacon®	Boite d'1 flacon
Insulatard Penfill®	Boite de 5 cartouches
Umuline NPH Kwikpen®	Boite de 5 stylos préremplis
Umuline NPH flacon®	Boite d'1 flacon
Umuline NPH cartouche®	Boite de 5 cartouches

Figure 41 : Les insulines d'action intermédiaire.

- Les pré-mélanges d'insuline présentent l'intérêt d'apporter à la fois une insuline rapide et une insuline d'action intermédiaire ou lente. On les différencie par des chiffres qui correspondent au taux d'insuline d'action rapide (Figure 42).

Les insulines prémélangées à base d'analogue d'action rapide

DCI	Spécialités	Conditionnement
Insuline asparte + Insuline asparte/protamine	Novomix 30 Flexpen® Novomix 30 Penfill® Novomix 50 Flexpen® Novomix 70 Flexpen®	Boite de 5 stylos préremplis
Insuline lispro + Insuline lispro/protamine	Humalog mix 25 Kwikpen® Humalog mix 50 Kwikpen®	Boite de 5 stylos préremplis
	Humalog mix 25® Humalog mix 50®	Boite de 5 cartouches

Les insulines prémélangées à base d'insuline humaine d'action rapide

DCI	Spécialités	Conditionnement
Insuline humaine + Insuline humaine/protamine	Mixtard 30® Umuline Profil 30®	Boite d'1 flacon
	Umuline Profil 30®	Boite de 5 cartouches
	Umuline Profil 30 Kwikpen®	Boite de 5 stylos préremplis

Figure 42 : Les mélanges d'insuline.

Il existe trois types de schémas d'injection pour l'insulinothérapie, le basal/bolus, le schéma en deux injections et l'injection continue par pompe.

Le schéma basal/bolus repose sur 4 injections par jour, 1 injection d'insuline d'action lente que l'on complète par 3 injections d'insuline d'action rapide au moment des trois principaux repas. C'est ce schéma qui se rapproche le plus de la sécrétion naturelle de l'insuline sur 24h chez un sujet sain. De plus il offre une grande flexibilité dans les horaires tout en apportant le plus de confort de vie et la meilleure stabilité de la glycémie, mais il s'adresse à des patients qui veulent pouvoir gérer leur pathologie et qui en sont aptes en terme d'éducation thérapeutique.

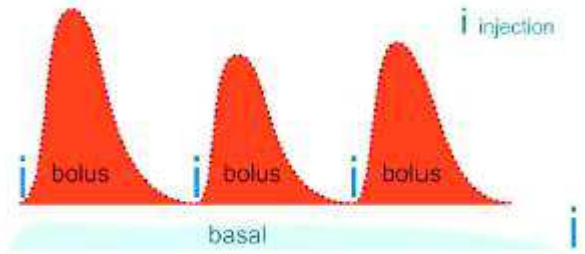


Figure 43 : Schéma basal/bolus.

Le schéma en deux injections utilise les mélanges d'insuline. Il peut être utile d'ajouter une troisième injection si besoin. C'est un schéma moins contraignant (un seul type de stylo, moins d'injections) mais qui apporte un équilibre moindre.

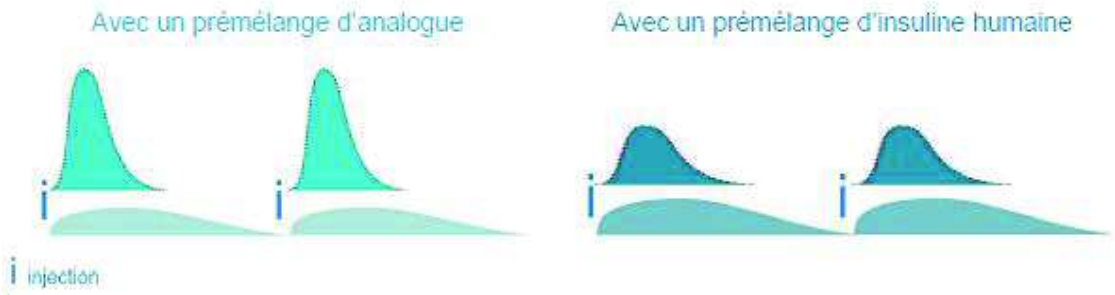


Figure 44 : Schéma en 2 injections.

Les pompes à insuline n'utilisent que des insulines à action rapide. Elles pulsent en continu permettant de maintenir une couverture basale pour gérer la glycémie à jeun. Les patients ont juste à appuyer sur un bouton afin de déclencher un bolus lors de la prise des repas. Ce schéma est fréquemment retrouvé chez les enfants.

L'injection de l'insuline se fait à l'aide d'un stylo injecteur et d'une aiguille. Elle se fait par voie sous cutanée et son action est plus ou moins rapide selon le lieu d'injection. On classe ces lieux du plus rapide au plus lent avec un moyen mnémotechnique simple ABCD (Abdomen, Bras ; Cuisse, Derrière). Lors d'une injection d'insuline, il est nécessaire de toujours purger l'air qui est contenu dans l'aiguille en ajoutant 2 UI (Unités Internationales) avec la bague de dosage par rapport au dosage prescrit afin de faire apparaitre une goutte de produit au bout de l'aiguille. On conseille aux patients de changer de lieu d'injection à chaque fois afin d'éviter l'apparition de lipodystrophies et d'associer un lieu avec un horaire de la journée (prise du matin toujours dans le bras etc).

2.7.9 Autocontrôle des patients diabétiques

L'autocontrôle glycémique consiste pour le patient diabétique sous insuline à vérifier que sa glycémie soit dans les normes fixées avec son médecin. Il se fait en mesurant la glycémie capillaire sanguine via un appareil de mesure et une goutte de sang au bout du doigt, ou en mesurant la glycémie interstitielle avec le capteur Freestyle Libre. L'avantage de la glycémie capillaire est que le résultat est instantané et permet un rééquilibrage immédiat par le patient tandis que le capteur indique une tendance (baisse ou augmentation de la glycémie).

Devant une hypoglycémie ou une hyperglycémie, le patient doit se poser 3 questions :

- une erreur de dosage d'insuline lors d'une injection précédente,

- une augmentation ou diminution de l'activité physique,

- des apports alimentaires qui déséquilibrent la glycémie.

Si la réponse est positive à l'une de ces questions il doit corriger l'origine sans pour autant modifier ses injections. Si la réponse est négative, il peut être nécessaire d'ajuster les doses d'insuline pour la prochaine injection, surtout si plusieurs mesures confirment une modification de l'équilibre glycémique.

- Schéma basal/bolus : Si hyperglycémie augmentation de l'insuline basale de 1 à 3 UI, si hypoglycémie diminution de l'insuline basale de 2 UI.

- Schéma en 2 injections : Si hyperglycémie augmentation de 2 à 6 UI, si hypoglycémie diminution de 2 UI.

Devant la survenue d'une hyperglycémie supérieure à 3 g/L, il est nécessaire de pratiquer un contrôle urinaire afin de dépister la glycosurie et l'acétonurie. Lorsque l'acétonurie est positive (présence de corps cétoniques urinaires), une prise en charge hospitalière est nécessaire afin de rééquilibrer la glycémie et de prévenir une décompensation acidocétosique.

3. La Metformine

3.1 Origine

L'origine de la Metformine remonte au Moyen-âge avec les premières utilisations de la plante connue sous le nom de *Galega officinalis,* nommée aussi Lilas français, dans le but de traiter les symptômes d'une hyperglycémie chez l'Homme et la production laitière chez le bétail. C'est une plante vivace et herbacée qui pousse en touffes dans les régions tempérées d'Europe centrale et d'Asie occidentale durant la période de juin à août. En 1914, les principes actifs hypoglycémiants de la plante sont identifiés par le pharmacien français George Tanret, ce sont la guanidine et la galégine (49).

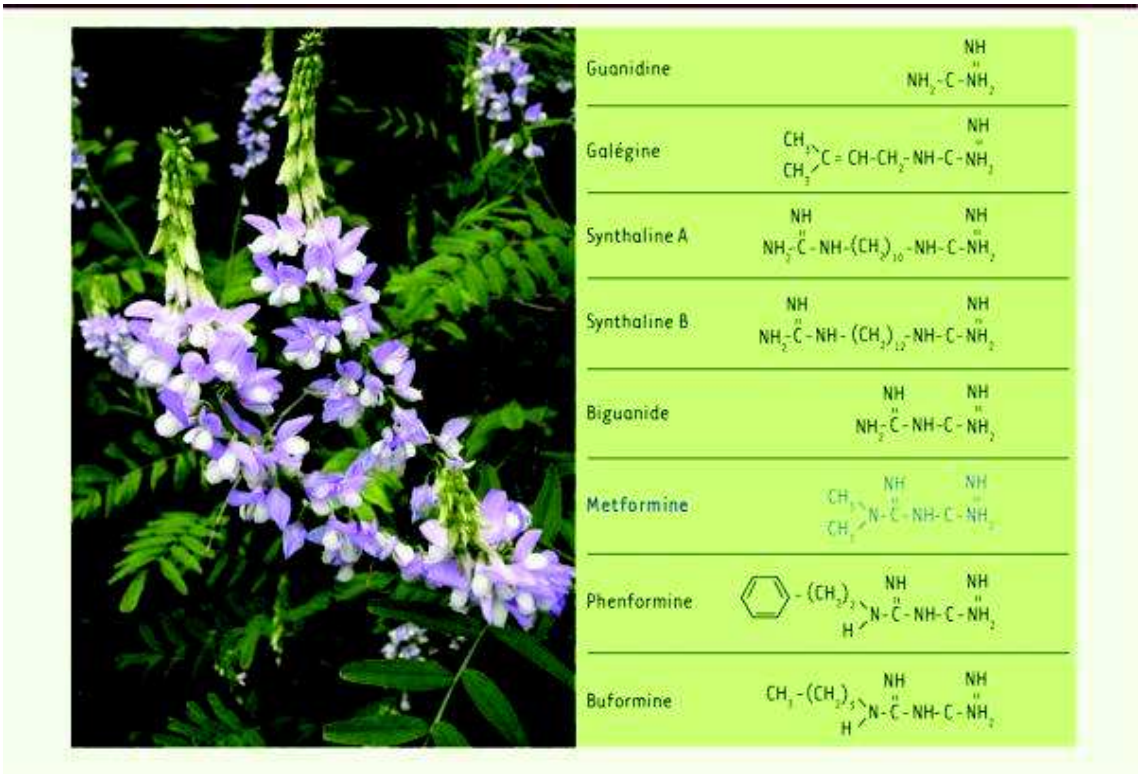


Figure 46 : La plante Galega officinalis et les molécules qui en sont issues.

La galégine sera brièvement utilisée en raison de sa toxicité avant qu'apparaissent les diguanidines, issues de la condensation de deux guanidines reliées par une chaine alkyl dans les années 1920 : la Synthaline A et B. Ces deux molécules seront-elles aussi rapidement abandonnées à cause de leur toxicité malgré un effet thérapeutique. Les biguanides, molécules synthétiques issues de la condensation de deux guanidines avec

élimination d'une molécule d'ammoniac, sont synthétisées à la même période. La metformine est produite pour la première fois en 1922 et ses propriétés hypoglycémiantes prouvées en 1929. Avec la découverte de l'insuline en 1921, il faut attendre 1957 et les essais cliniques réalisés par Jean Sterne, médecin français, chez l'Homme pour la commercialisation de la Metformine sous le nom de Glucophage® par les laboratoires Aron en 1958 en France (49).

Malgré son utilisation en France, les Etats-Unis préfèrent utiliser la Phenformine qui bien qu'ayant une action thérapeutique présente plus d'effets secondaires que la Metformine. Il faut attendre l'étude britannique multicentrique UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetus Study) pour confirmer l'importance de la Metformine dans le traitement du diabète de type 2 et son autorisation sur le marché américain en 1995. Elle figure actuellement parmi les traitements les plus prescrits au monde (49).

3.2 Formes galéniques disponibles sur le marché français

En France, la Metformine est commercialisée sous forme de comprimés oraux de chlorhydrate de metformine dosés respectivement à 500, 850 ou 1000 mg, en boites de 30 ou 90 comprimés sous le nom de Glucophage®, Stagid® ou sous forme de générique. Cela correspond respectivement à 390, 662,9 et 780 mg de metformine pure.

La spécialité Stagid® n'est pas disponible sous forme de générique. La metformine y est retrouvée sous forme d'embonate de metformine à la dose de 700 mg équivalent à 280 mg de metformine pure.

3.3 Posologies usuelles

Pour un patient adulte avec une fonction rénale normale :
la posologie initiale est de 500 à 850 mg de Glucophage® ou 700 mg de Stagid® 2 à 3 fois par jour. Cette posologie est réévaluée au bout de 15 à 30 jours et adaptée à la glycémie du patient. La posologie maximale recommandée est de 3 g par jour soit 1

gramme 3 fois par jour. Ces posologies sont valables dans toutes les situations que ce soit en monothérapie ou bithérapie.

Concernant les posologies chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, le tableau ci-dessous récapitule les différents stades d'insuffisance rénale.

Stade	DFG (ml/min/1,73m²)	Définition
1	≥90	Maladie rénale chronique avec marqueurs de l'atteinte rénale (albuminurie + protéinurie) et DFG normal
2	Entre 60 et 89	Maladie rénale chronique avec DFG légèrement diminuée
3	Stade 3A : entre 45 et 59 Stade 3B : entre 30 et 44	Insuffisance rénale chronique modérée
4	Entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

Figure 47 : Tableau récapitulatif des différents stades d'insuffisance rénale en fonction du débit de filtration glomérulaire (identique à la clairance de la créatinine).

Pour un patient âgé et patient ayant une insuffisance rénale :

Chez des patients dont la fonction rénale tend à décliner, la posologie de metformine doit être adaptée à celle-ci.

En cas de clairance de la créatinine inférieure à 45 mL/min, le médicament doit être immédiatement arrêté.

Entre 45 et 59 mL/min, la posologie maximale quotidienne est 2 g de metformine répartie en deux prises avec une surveillance de la clairance tous les 3 à 6 mois.

Pour un patient de plus de 10 ans :

Age limite à partir duquel la metformine peut être utilisée seule ou en association avec l'insuline. La posologie maximale est de 2 g par jour répartie en 2 ou 3 prises.

3.4 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique regroupe différents termes (absorption, distribution, métabolisation, élimination) qui suivent l'administration d'un médicament, c'est le devenir du médicament dans l'organisme en fonction du temps. Une courbe de pharmacocinétique présente la concentration sanguine (ou plasmatique) du médicament (en ordonnée) en fonction du temps (en abscisse).

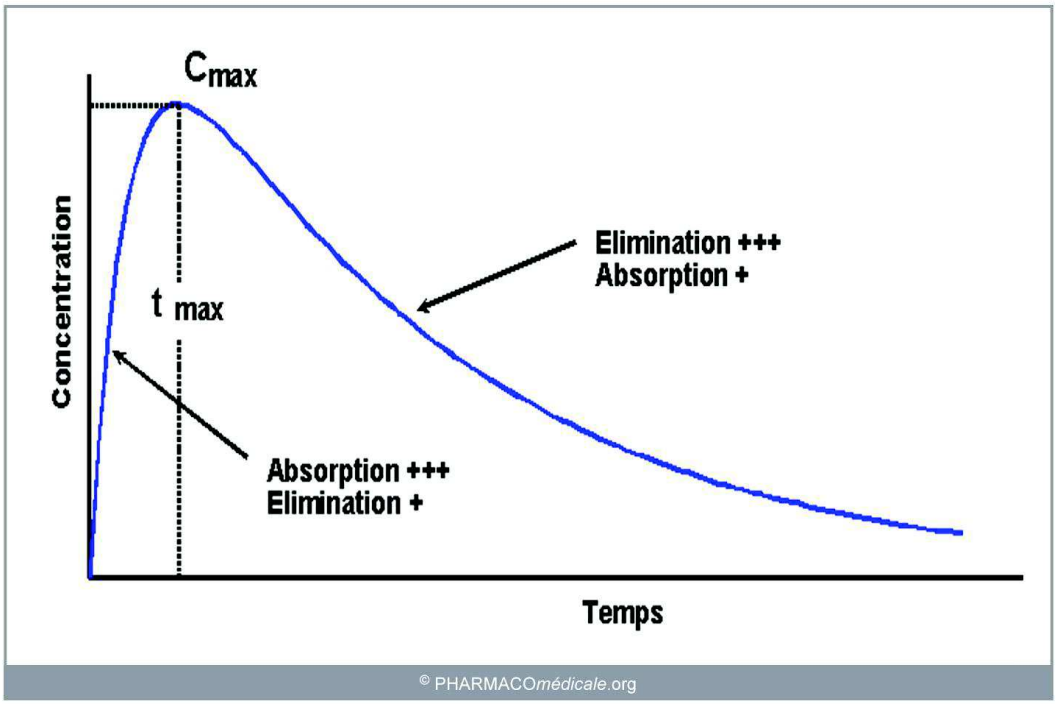


Figure 48 : Courbe de pharmacocinétique, concentration plasmatique du médicament étudié en fonction du temps.

La biodisponibilité absolue : elle se définit comme étant la proportion de molécule active d'un médicament disponible dans une forme galénique donnée sur la proportion de cette même molécule par voie intra veineuse (qui correspond donc à 100%). Elle se calcule grâce au rapport entre l'aire sous la courbe de la forme galénique étudiée sur l'aire sous la courbe de la forme intraveineuse, multiplié par 100. Par voie orale la biodisponibilité absolue de la metformine chez un sujet sain est de 50 à 60%.

L'absorption : se définit comme le temps nécessaire à un médicament pour atteindre sa concentration maximale. Après la prise d'un comprimé par voie orale, la concentration maximale plasmatique (C_{max}) de la Metformine est atteinte en 150 minutes (T_{max}).Aux posologies maximales recommandées, C_{max} ne dépasse généralement pas 5 µg/mL. L'alimentation diminue l'absorption de la metformine d'environ 25% en allongeant le T_{max} de 35 minutes.

La distribution : correspond à l'étape de diffusion d'un médicament dans l'organisme depuis la circulation sanguine afin d'atteindre ses cibles thérapeutiques notamment. La liaison aux protéines plasmatiques concernant la metformine est faible (<20%), elle diffuse majoritairement dans les globules rouges.

La métabolisation : correspond aux étapes de biotransformation d'un médicament par l'organisme afin de le transformer et de faciliter son élimination. La metformine est éliminée par voie urinaire sous forme inchangée chez l'Homme.

La phase d'élimination correspond à l'étape de sortie du médicament depuis l'organisme. On définit la demi-vie comme le temps nécessaire à l'élimination de la moitié de la dose d'un médicament administré. La clairance rénale de la metformine est supérieure à 400 mL/min. La demi-vie de la metformine est d'environ 6,5 heures, elle est ainsi détectable dans le sang pendant 5 à 7 demi-vies soit environ 48 heures. En cas d'altération de la fonction rénale, la clairance rénale est réduite de manière proportionnelle à celle de la créatinine conduisant à un allongement de la demi-vie et augmentant les concentrations plasmatiques de la molécule.

3.5 Pharmacodynamie

La metformine est une molécule de la famille des biguanides. Elle possède des effets hypoglycémiants réduisant la glycémie basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la production endogène d'insuline et ne peut donc pas provoquer d'hypoglycémie (molécule dite « normoglycémiante »). Il a été démontré que la metformine active certains sites catalytiques de la protéine AMPK (50).

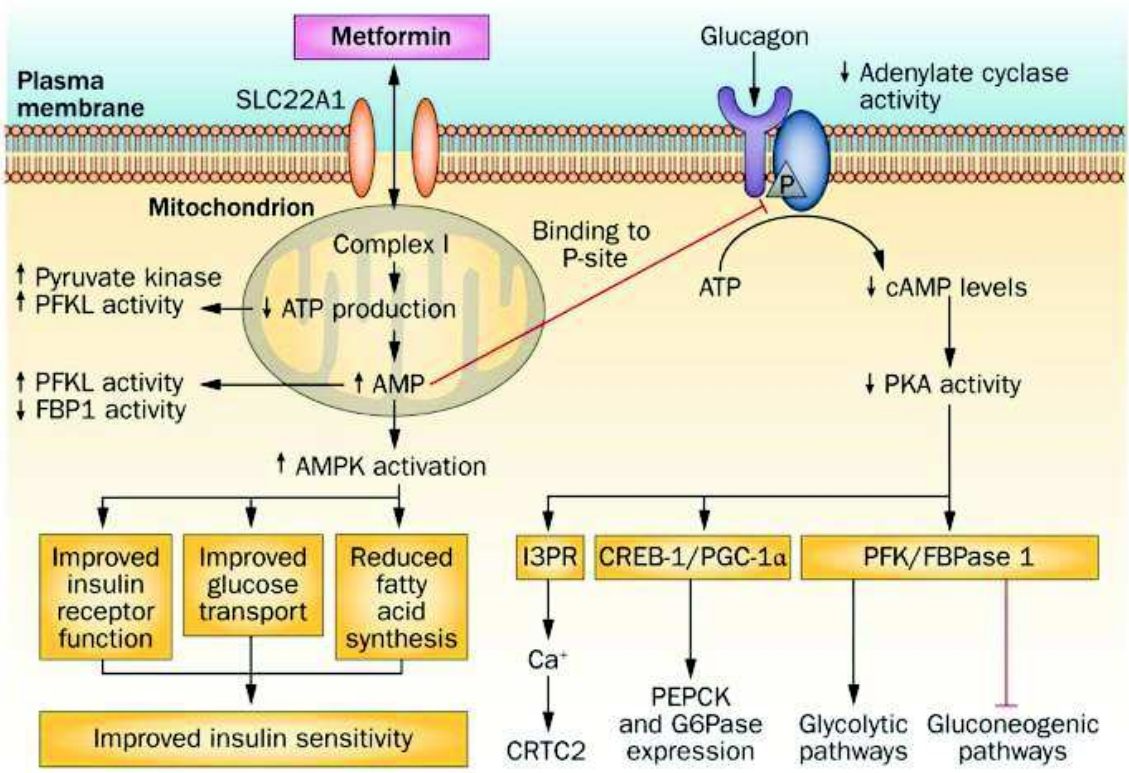


Figure 49 : Mécanisme d'action de la metformine.

Elle agit de trois façons différentes :

- En réduisant la production hépatique de glucose par inhibition de la néoglucogénèse et de la glycogénolyse.

- En augmentant la sensibilité à l'insuline au niveau musculaire, favorisant ainsi la captation et l'utilisation du glucose.

- En retardant l'absorption intestinale du glucose.

La metformine stimule aussi la synthèse intracellulaire du glycogène en agissant sur la glycogène synthase et augmente la capacité de transport de tous les transporteurs GLUTs. Elle a aussi une action inhibitrice sur le complexe 1 de la chaine respiratoire mitochondriale orientant le métabolisme vers un fonctionnement anaérobie (51).

Chez l'Homme en plus de ses effets sur la glycémie, la Metformine a montré une action favorable dans le métabolisme lipidique en réduisant les taux de LDL-Cholestérol et triglycérides, ainsi qu'une stabilité pondérale, voire une légère perte de poids (52).

3.6 Effets indésirables

Les principaux effets indésirables de la metformine sont les suivants :

- Des troubles métaboliques : acidose lactique (très rare), principalement en cas de surdosage.

- Des troubles du système nerveux : modifications du goût (fréquent).

- Des troubles digestifs : lors de l'instauration du traitement par metformine, il est très fréquent de retrouver des troubles digestifs tels que nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et perte d'appétit. Ces troubles disparaissent progressivement et spontanément dans la plupart des cas au cours des semaines qui suivent l'instauration du traitement. Pour les éviter au maximum, il est conseillé de prendre la metformine en milieu ou fin de repas et de fractionner les prises.

- Des troubles hépatiques : perturbations des fonctions hépatiques qui disparaissent à l'arrêt du traitement (très rare).

- Des troubles cutanés : Erythème, prurit et urticaire (très rare).

3.7 Contre-indications

Les contre-indications à la prise de la metformine sont les suivantes :

-Une hypersensibilité ou allergie à la metformine et/ou aux excipients.

-Un diabète acido-cétosique.

-Un coma diabétique.

-Une insuffisance rénale de grade 3b ou supérieure (clairance de la créatinine inférieure à 44mL/min).

-Des pathologies altérant la fonction rénale (choc septique, infections graves, déshydratation).

-Des pathologies pouvant créer une hypoxie tissulaire (insuffisance cardiaque décompensée, insuffisance respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc septique).

-Une insuffisance hépatocellulaire.

-Une intoxication alcoolique, alcoolisme chronique.

3.8 Précautions d'emploi

Certaines situations doivent amener à utiliser la metformine avec précautions :

-Prévention de l'acidose lactique : l'acidose lactique se caractérise par une dyspnée d'origine acidosique, de douleurs abdominales, d'une hypothermie et peut aller jusqu'au coma. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de la diminution du pH sanguin (<7,35), la présence de lactates supérieurs à 5 mmol/L sur une augmentation du trou anionique (différence entre la somme des cations et des anions du plasma sanguin) et du rapport lactate/pyruvate (excès de lactate). C'est une complication métabolique rare et gravissime qui survient avec l'accumulation des biguanides telle que la metformine. La plupart des cas survient chez des patients traités qui développent une insuffisance rénale ou une altération de leur fonction rénale de façon aigüe. Il existe d'autres facteurs de risques pouvant mener à une acidose lactique tels qu'un diabète mal équilibré, une cétose, un jeûne prolongé, une consommation excessive d'alcool, insuffisance hépatique ou toute autre situation à risque d'hypoxie (besoins tissulaires en oxygène supérieurs aux apports).

-Prévention lors d'une insuffisance rénale : il est nécessaire de connaitre le débit de filtration glomérulaire du patient avant le traitement et de le surveiller tout au long du traitement par metformine (1 fois par an chez le sujet sain, 2 à 4 fois par an chez le sujet avec une insuffisance rénale). Il est nécessaire que toute situation pouvant altérer la fonction rénale (déshydratation, traitement par un antihypertenseur, traitement par un anti inflammatoire non stéroïdien) soit prise en compte avec la possibilité de diminuer le dosage de metformine voir de l'arrêter temporairement.

-Prévention lors d'une insuffisance cardiaque : une insuffisance cardiaque provoque une augmentation du risque d'hypoxie et d'insuffisance rénale. Il est nécessaire d'équilibrer et de contrôler une insuffisance cardiaque lors d'un traitement par metformine.

-Prévention lors d'un examen de contraste : les produits de contrastes iodés peuvent altérer la fonction rénale, c'est pourquoi lors de la réalisation d'un examen avec une injection, il est nécessaire que les patients stoppent le traitement par metformine pendant 72 heures, soit 24 heures avant l'injection et jusqu'à 48 heures après la fin de l'examen.

-Prévention lors d'une intervention chirurgicale : lors d'une intervention chirurgicale, la metformine doit être interrompue 48 heures avant l'opération et ne pourra être reprise par le patient que 48 heures après la fin de celle-ci.

Tableau 2. Recommandations concernant l'usage de la metformine en pratique clinique

Situations	Recommandations
Insuffisance rénale chronique	• DFG < 60 ml/min: l'utiliser avec précaution • DFG entre 45 et 60 ml/min: surveiller la fonction rénale tous les trois à six mois • DFG entre 30 et 45 ml/min: réduire la dose de moitié et surveiller la fonction rénale tous les trois mois • DFG < 30 ml/min: ne pas l'utiliser
Insuffisance rénale aiguë de toute origine	La mettre en suspens
Usage de produits de contraste iodés	Si fonction rénale normale: • Dose de produit de contraste < 100 ml: ne pas la suspendre • Dose > 100 ml ou administration intra-artérielle: la suspendre sur 48 heures après l'examen Si fonction rénale anormale : • Suspendre le traitement 48 heures avant et 48 heures après l'examen et contrôler la fonction rénale avant de le reprendre
En périopératoire	Suspendre le traitement 48 heures avant et 48 heures après la chirurgie et le réinstaurer après reprise de l'alimentation orale si la fonction rénale reste normale
En cas d'hospitalisation	Suspendre le traitement tout le long du séjour
En cas de décompensation diabétique	Suspendre le traitement en phase aiguë
En cas de séjour aux soins intensifs	Suspendre le traitement et le remplacer par l'insuline sous-cutanée ou intraveineuse

Figure 50 : Recommandations d'utilisations de la Metformine en pratique selon la revue médicale suisse en 2013.

3.9 Interactions médicamenteuses

Les principales interactions médicamenteuses rencontrées avec la metformine sont les suivantes :

-Médicaments contenant de l'alcool : l'alcool augmente le risque d'acidose lactique surtout en cas de jeûne ou de dénutrition.

-Produits de contraste iodés avec le risque d'insuffisance rénale.

-Médicaments hypoglycémiants : ces médicaments souvent associés en bithérapie ou trithérapie avec la metformine peuvent conduire à des hypoglycémies et donc nécessitent une surveillance plus étroite de la glycémie par les patients.

-Médicaments antihypertenseurs : les molécules principalement en cause ici sont les diurétiques de l'anse et les thiazidiques qui peuvent altérer la fonction rénale et donc augmenter le risque d'acidose lactique par l'augmentation de la concentration plasmatique de metformine.

3.10 Surdosage et intoxications

Un surdosage en metformine ne cause jamais d'hypoglycémie, néanmoins il est susceptible d'entrainer une acidose lactique potentiellement mortelle. C'est une pathologie classée comme urgence médicale nécessitant une prise en charge immédiate hospitalière dont le traitement est une hémodialyse pour éliminer les lactates et la metformine.

3.11 Grossesse et allaitement

Un diabète non contrôlé est susceptible de causer des anomalies congénitales voir le décès *in utero* de l'enfant. Même si lors des études menées chez l'animal il n'a pas été mis en évidence d'effets délétères en *pré* ou *post partum* chez les femelles en gestation ou les fœtus issus des femelles traitées par metformine, on préfère utiliser l'insuline chez la femme enceinte. La molécule de metformine étant excrétée dans le lait maternel chez l'Homme, il n'est pas recommandé d'allaiter lors d'un traitement par metformine. Il ne s'agit cependant pas d'une contre-indication.

3.12 Conduite de véhicules

La metformine ne provoquant pas d'hypoglycémie ou d'effets indésirables altérant les capacités cognitives ou oculaires, il n'y a pas de contre-indication à la conduite automobile avec le traitement. Néanmoins, en cas d'association avec des traitements susceptibles de provoquer une hypoglycémie, le patient doit avoir une autorisation d'un médecin attestée par la préfecture.

4. Origine métabolique d'une acidose lactique associée à la metformine (ALAM)

La formation d'acide lactique se fait physiologiquement dans le catabolisme anaérobie du glucose par les muscles squelettiques, c'est l'aboutissement de la glycolyse. L'acide lactique est présent dans le sang sous sa forme anionique, le lactate à cause du pKa du couple acide lactique/lactate qui est inférieur à 3. Ce lactate diffuse dans le milieu extra cellulaire où il est capté par le foie afin de synthétiser à nouveau du glucose grâce à la néoglucogénèse, c'est le cycle des Cori.

La lactatémie résulte d'un équilibre entre la libération et la recapture du lactate. La norme est comprise entre 0,5 et 2 mmol/L. L'augmentation de la lactatémie peut résulter soit d'un excès de libération, soit d'un déficit de recapture. On distingue deux types d'acidose lactique (53) :

- Le type A caractérisé par une hypoxie tissulaire conduisant à un excès de la production d'acide lactique par manque de dioxygène O_2 (chocs cardiaques, septiques…).

- Le type B caractérisé par une absence d'hypoxie et subdivisé en trois : désordre métabolique, médicaments/toxiques et déficit métabolique (54).

Le tableau ci-après récapitule la plupart des situations à l'origine d'une acidose lactique selon Woods et Cohen :

Type A : hyperlactatémie associée à une dysoxie cellulaire

- Baisse du transport d'oxygène : dysoxie stagnante (bas débit), dysoxie anémique (baisse de l'hémoglobine), dysoxie hypoxique (baisse de la PaO_2)
- Utilisation inefficace de l'oxygène : dysoxie cytopathique (sepsis)
- Intoxication au monoxyde de carbone
- Convulsions (dysoxie relative par augmentation de la demande en oxygène)
- Exercice intense (dysoxie relative par augmentation de la demande en oxygène)

Type B

B1 : hyperlactatémie associée à un désordre métabolique

- Stimulation de la glycolyse aérobique : sepsis, alcalose, hyperglycémie, tumeurs, exercice intense
- Augmentation de la disponibilité en alanine : catabolisme musculaire
- Clairance insuffisante du lactate : hypoperfusion hépatique, insuffisance hépatique, acidose sévère (inhibition de la néoglucogenèse)

B2 : hyperlactatémie associée à des médicaments/toxiques

- Bêta-adrénergiques : adrénaline, dobutamine, terbutaline, salbutamol
- Propofol
- Biguanides : metformine
- Salicylés
- Composés cyanogènes : cyanure, nitroprussiate
- Paracétamol
- Cocaïne, métamphétamine
- Antirétroviraux : stavudine, didanosine, zidovudine
- Alcools : éthanol, méthanol, propylène-glycol, éthylène glycol
- Sucres : sorbitol, xylitol, fructose

B3 : hyperlactatémie associée à des erreurs innées du métabolisme (déficits enzymatiques)

- Glucose-6-phosphatase (maladie de von Gierke)
- Pyruvate déshydrogénase
- Pyruvate carboxylase
- Syndrome MELAS *(mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes)*

Figure 51 : Tableau des situations à l'origine d'une acidose lactique.

L'acidose lactique liée à l'utilisation de la metformine est de type B. En effet, la metformine agit notamment en inhibant la néoglucogenèse hépatique et donc en contribuant à une augmentation du taux de lactates sanguins. En situation physiologique, cette augmentation est compensée mais dans le cas d'une insuffisance

rénale la metformine n'est plus suffisamment éliminée et s'accumule. Ceci a pour conséquence d'augmenter la lactatémie (53).

Dans une situation aérobie, les protons issus de l'hydrolyse de l'ATP, elle-même issue de la glycolyse, sont réutilisés par le cycle de Krebs et la synthèse d'ATP. Or, en situation anaérobie, induite par la metformine en inhibant le complexe 1 de la chaine respiratoire mitochondriale, ces protons ne sont pas réutilisés, il s'ensuit alors une acidose métabolique couplée à une hyperlactatémie. Cette hyperlactatémie s'aggrave encore davantage à cause du cycle de Krebs, inactif en milieu anaérobie, le pyruvate est transformé en lactate. La combinaison d'une hyperlactatémie et d'une acidose métabolique conduit à une acidose lactique (55).

Le plus souvent les intoxications à la metformine surviennent chez des patients diabétiques dans un contexte de surdosage consécutif à une insuffisance rénale aigüe et/ou à un non-respect des précautions d'emploi du traitement ou de ses contre-indications.

5. Traitement d'une acidose lactique liée à la metformine

Les principes du traitement d'une acidose lactique liée à la metformine sont de prendre en charge symptomatiquement le patient, de corriger l'acidose métabolique, d'éliminer la metformine et de traiter l'éventuelle cause intercurrente (défaillance hépatique, sepsis, défaillance cardiaque …).

Les techniques d'épuration extra rénale par hémodialyse ou par hémodiafiltration sont recommandées pour la metformine qui de par son faible poids moléculaire (165 Da) est facilement dialysable (51).

L'hémodialyse consiste en une épuration extra corporelle du sang. Au cours de la dialyse, le sang est mis en contact avec une membrane filtrante et le dialysat (substance dont la composition est proche du plasma) qui en résulte est réinjecté au patient. Ce système de dialyse joue un rôle de rein artificiel. Cette épuration repose sur des phénomènes de diffusion, c'est-à-dire que les molécules vont aller du sang au dialysat en suivant un gradient de concentration (du compartiment où elles sont présentes en plus forte concentration vers le compartiment où elles sont en plus faible concentration, à travers une membrane semi perméable. Cette membrane permet de stopper le passage de certaines molécules trop grosses par exemple, qui vont donc être éliminées avec le sang pendant que d'autres passent dans le dialysat et sont réinjectées au patient).

L'avantage de l'hémodialyse est que l'on peut modifier la composition du dialysat par exemple en ajoutant un tampon de bicarbonate afin de corriger l'acidose métabolique (56)(57).

L'hémodiafiltration repose sur le même principe de diffusion que l'hémodialyse tout en ajoutant le principe de convection de l'hémofiltration. En modifiant les pressions d'un compartiment par rapport à l'autre, on peut faciliter le passage d'une molécule de son compartiment à travers la membrane avec une partie de l'eau (58). L'avantage de l'hémodiafiltration est la possibilité d'épurer des molécules plus importantes.

Ces techniques d'épuration extra rénale nécessitent l'ajout d'un anticoagulant au compartiment sanguin avant le passage dans le dialyseur afin de ne pas diminuer les capacités de la dialyse par coagulation (Figure N°52).

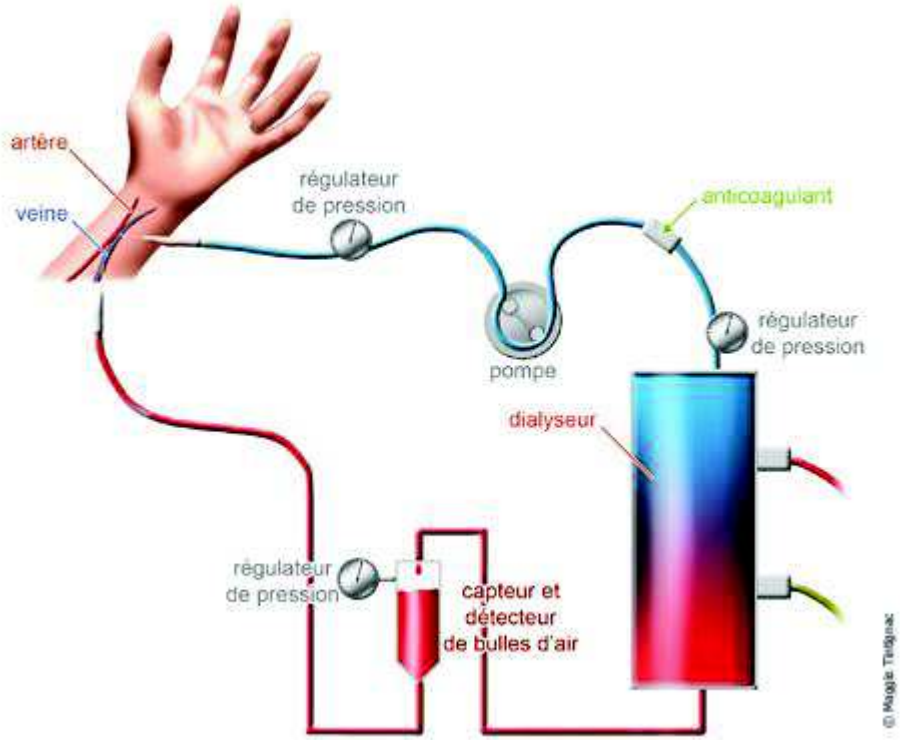


Figure 52 : Schéma général de l'appareillage d'une dialyse.

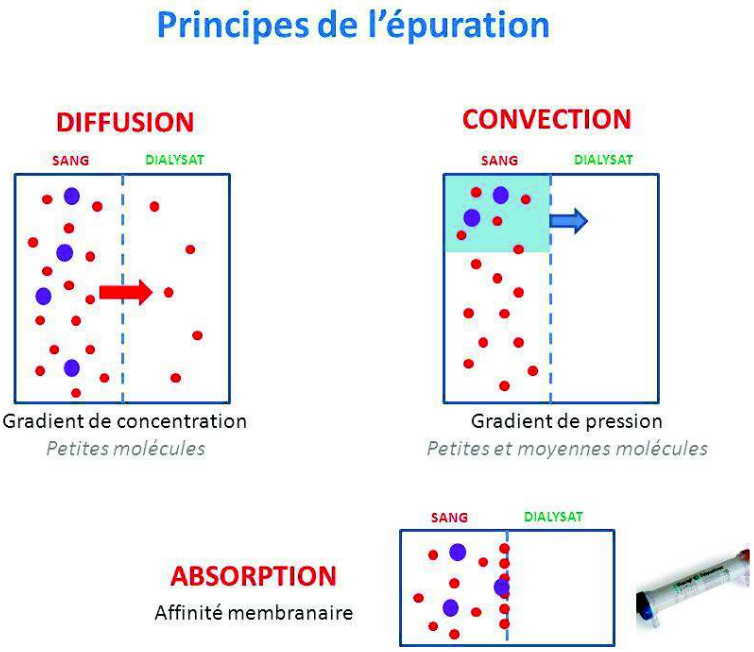


Figure 53 : Schéma des différentes méthodes d'échanges lors d'une dialyse.

Partie 2 : Analyse des pratiques au CHU de Rouen entre 2012 et 2019

6 Etude des dosages de metformine au CHU de Rouen entre 2012 et 2019

6.1 Réalisation de l'étude

L'étude a été réalisée entre le 1er Janvier 2012 et le 1er Janvier 2020. Les échantillons sanguins provenaient de plusieurs centres hospitaliers (Evreux, Dieppe, Elbeuf) et la majorité sont issus du CHU de Rouen.

Les dosages de Metformine ont été réalisés dans le service de Pharmacologie - toxicologie du CHU de Rouen situé au 2ème étage de l'Institut de Biologie Clinique. Les dosages de metformine y sont réalisés tous les jours sur demande des différents services lors d'une suspicion d'intoxication ou dans un but diagnostique face à un tableau clinique d'acidose lactique.

6.2 Matériel et méthode

Les dosages sont effectués en Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC). L'appareillage chromatographique est un système Prominence Shimadzu (Kyoto, Japan) équipé d'un dégazeur DGU-20A3, d'une pompe LC-20AB, d'un passeur d'échantillons automatique SIL-20AC et d'un four pour colonnes chromatographiques CTO-20AC. Ces modules HPLC sont couplés à un spectromètre de masse Sciex 4000QTRAP (Toronto, Canada) équipé d'une source d'électronébulisation utilisée en mode positif. Le pilotage de l'appareillage et le retraitement des données chromatographiques ont été réalisés à l'aide du logiciel Sciex Analyst v1.6.3. La quantification a été réalisée en utilisant le mode "MRM" (Multiple Reaction Monitoring) afin d'étudier les transitions du précurseur protoné (cation moléculaire de l'ion précurseur Q1) en produit (ion fils obtenu après fragmentation Q3). Les transitions MRM (quantification/confirmation) retenues ainsi que les paramètres composés-dépendants (potentiel de déclustérisation ou DP, énergie de collision ou CE, potentiel de sortie ou CXP).

Les transitions de masses suivies étaient:
- 136,094 ⟶ 60, correspondant à la metformine deutérée, metformine-D6.

- 130,185 → 71,1, correspondant à la metformine.
- 130,185 → 60 correspondant à la metformine.

La séparation chromatographique a été effectuée en mode HILIC à l'aide d'une colonne Macherey-Nagel Nucleodur Hilic (3µm 125x2mm). La température de l'injecteur a été programmée à +8°C et le four dans lequel est situé la colonne chromatographique à +40°C, le volume injecté est de 1µL et le débit des phases mobiles réglé à 300µL/mn. Les phases mobiles sont de l'acétonitrile acidifié à 0.2% d'HCOOH (phase A) et de l'eau à 2mM de formiate d'ammonium acidifiée à 0.2% d'HCOOH (phase B). Les injections sont réalisées en mode isocratique, au débit de 300 µL/min sous 70% de phase A et 30% de phase B.

La sélectivité de la méthode repose sur la combinaison des transitions MRM et de la séparation chromatographique caractérisée par le temps de rétention des composés. Le temps de rétention attendu pour la Metformine est de 1,5 min.

Pour l'étalonnage interne de la méthode, le service utilise la Metformine-D6 qui est l'analogue deutéré de la Metformine où 6 hydrogènes ont été substitués par des deutérium, ce qui permet d'obtenir une molécule d'un poids moléculaire de 6 unités de masse supplémentaires mais avec un temps de rétention identique.

Les graphiques et statistiques de cette étude ont été réalisés à l'aide du logiciel Prism 8 (version 8.0.2 du 30 janvier 2019).

Les données clinicobiologiques utilisées dans cette étude ont été obtenues par le service de pharmacologie-toxicologie et le service de pharmacovigilance du CHU de Rouen.

6.3Objectifs de l'étude

Les objectifs de cette étude étaient multiples :

- Evaluer les conditions de réalisation du suivi thérapeutique de la metformine au CHU de Rouen entre 2012 et 2019.

- Etudier la proportion de cas sévères ainsi qu'évaluer les pratiques de leur prise en charge médicale er de leur suivi thérapeutique.

- Evaluer les causes potentielles d'intoxications sévères et les caractéristiques des patients présentant une surexposition à la metformine.

7. Résultats de l'étude

7.1 Données issues de l'étude sur tous les dosages

Au cours des huit dernières années, 1115 dosages de metformine plasmatique ont été réalisés par le laboratoire de pharmacologie du CHU de Rouen.

Ces 1115 dosages ont ensuite été répartis en plusieurs catégories selon la concentration plasmatique de metformine retrouvée (51):

- Infrathérapeutique pour tous les dosages entre 0 et 1,99 µg/mL

- Thérapeutique pour tous les dosages entre 2 et 4,99 µg/mL

- Supra-thérapeutiques modérés pour tous les dosages entre 5 et 9,99 µg/mL

- Supra-thérapeutiques pour tous les dosages entre 10 et 19,99 µg/mL

- Supra-thérapeutiques sévères pour tous les dosages supérieurs à 20 microgrammes/mL.

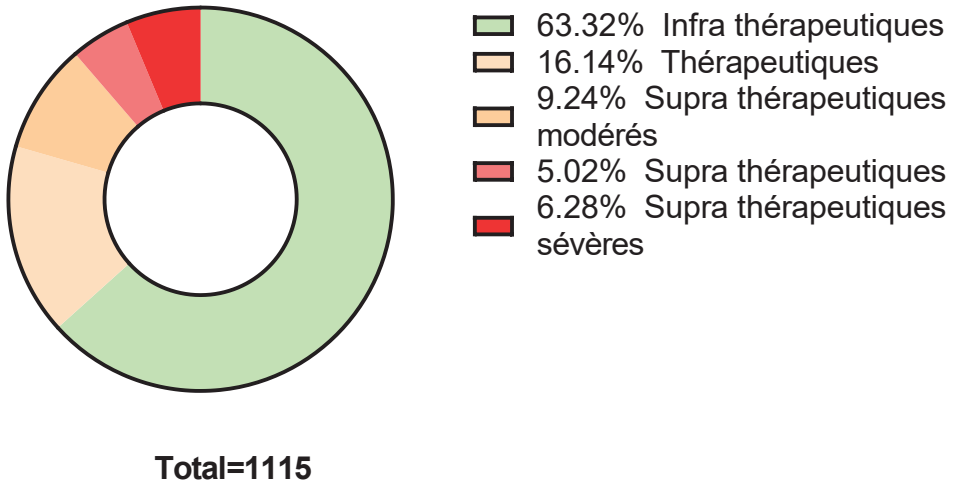


Figure 54 : Diagramme représentant le pourcentage de cas par intervalles de dosages.

Comme indiqué dans ce graphique, 80% des dosages effectués sont dans l'intervalle thérapeutique ou inférieur à celui-ci. Néanmoins il y a quand même une proportion non négligeable de 20% de concentrations supérieures à l'intervalle thérapeutique habituellement observé pour la metformine.

Deux autres graphiques réalisés permettent d'observer le nombre de dosages par catégories. Lorsque la metforminémie est retrouvée >20 µg/mL, on considère généralement qu'elle est toxique et associée à des signes cliniques d'intoxication. Ces 2 graphiques permettent d'apprécier la répartition des concentrations observées et la fréquence des cas de surdosages :

- 704 dosages étaient infra thérapeutiques, soit 63,1%.

- 180 étaient compris dans l'intervalle thérapeutique, soit 16,1%.

- 161 étaient retrouvés supra thérapeutiques, soit 14,4%.

- 70 étaient toxiques, soit 6,3%.

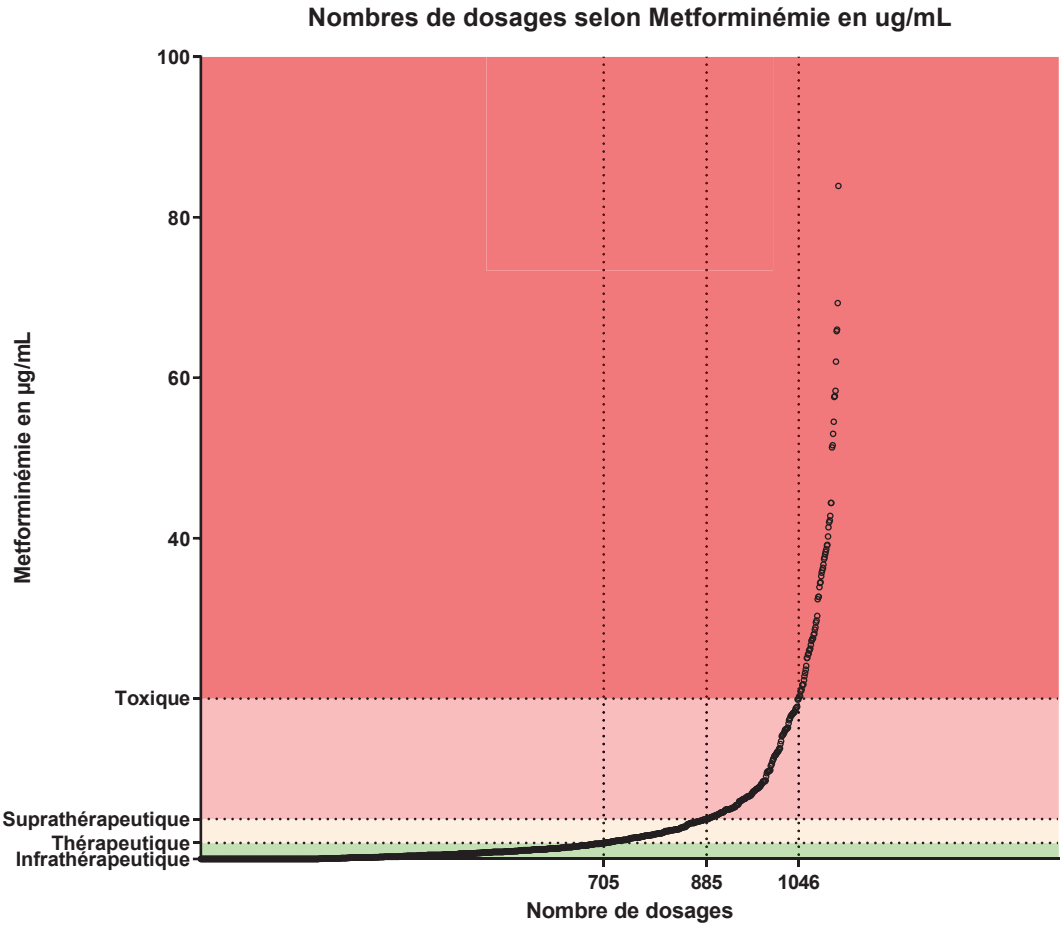


Figure 55 : Courbe représentant la répartition des concentrations plasmatiques de metformine observées dans le sang (n=1115).

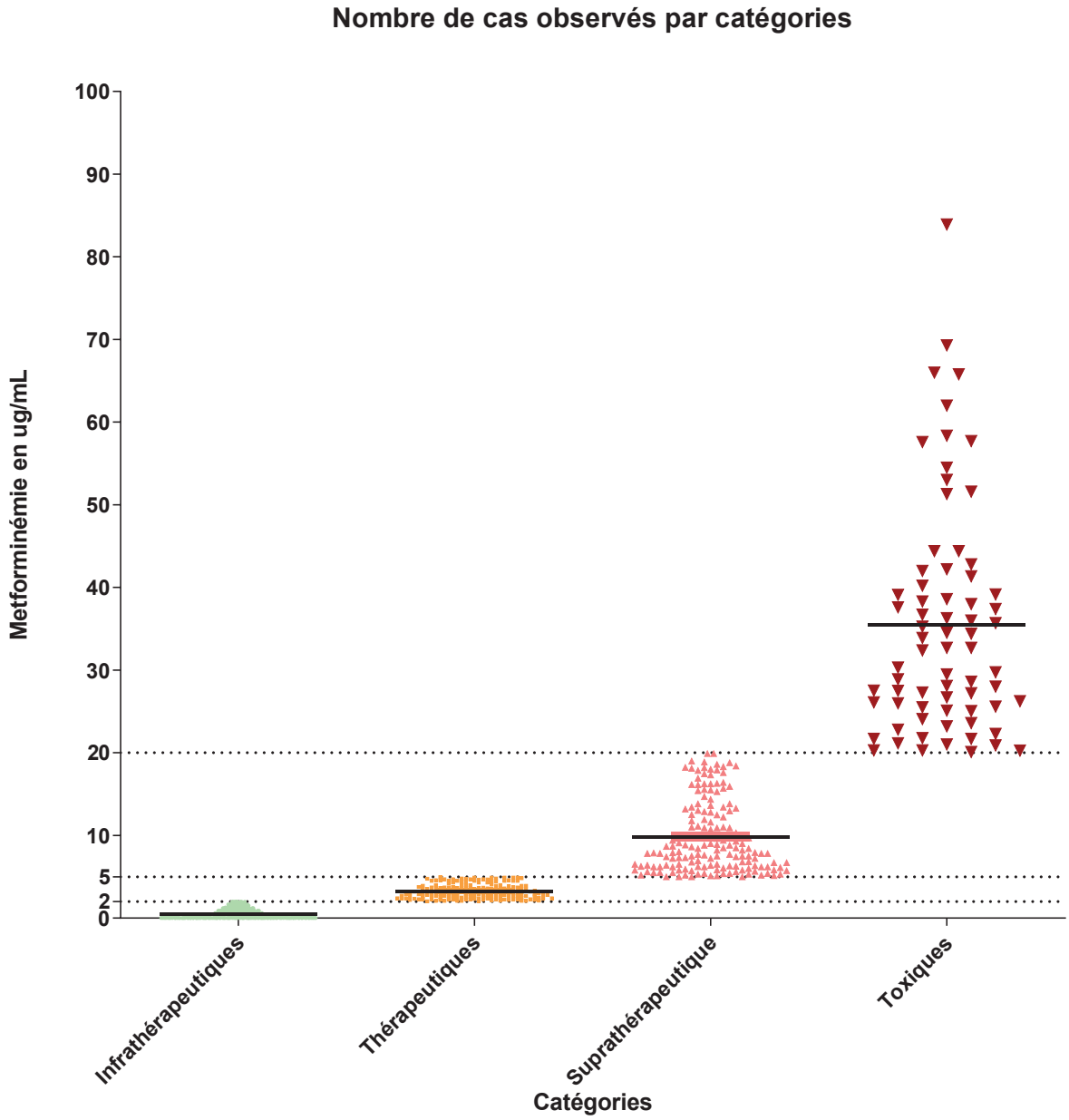


Figure 56 : Répartition des concentrations plasmatiques de metformine observées dans le sang.

7.2Etude de la répartition des concentrations plasmatiques de metformine observées dans le sang en fonction de l'âge

On distingue 3 catégories :

- Nourrissons, enfants et adolescents (de 0 à 17 ans)

- Etudiants, jeunes actifs et pré retraités (de 18 ans à 59 ans)

- Retraités et séniors (dès 60 ans).

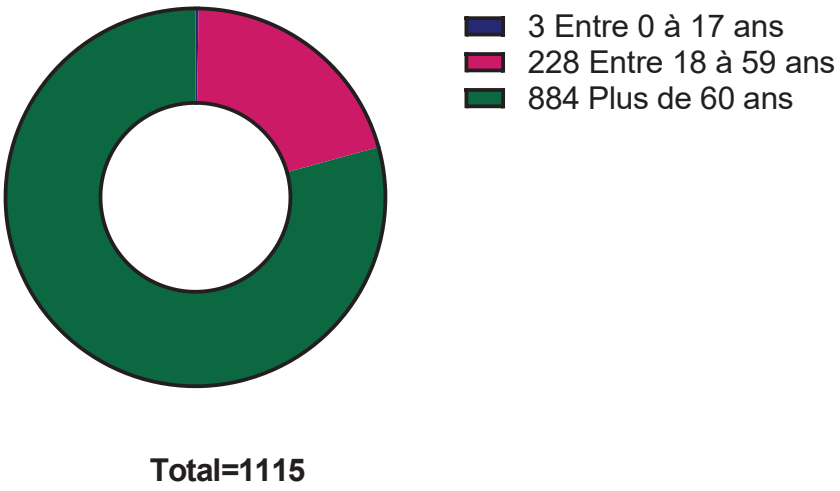


Figure 57 : Diagramme représentant la proportion de dosages en fonction de l'âge des patients.

A l'aide ce diagramme, on remarque que plus des ¾ des dosages de Metformine ont été effectués chez une population de plus de 60 ans, soit 79,3% exactement. 20,5% des dosages ont été effectués dans la population des 18 à 59 ans et 0,2% des dosages ont été effectués dans la population jeune (nourrissons à 17ans)

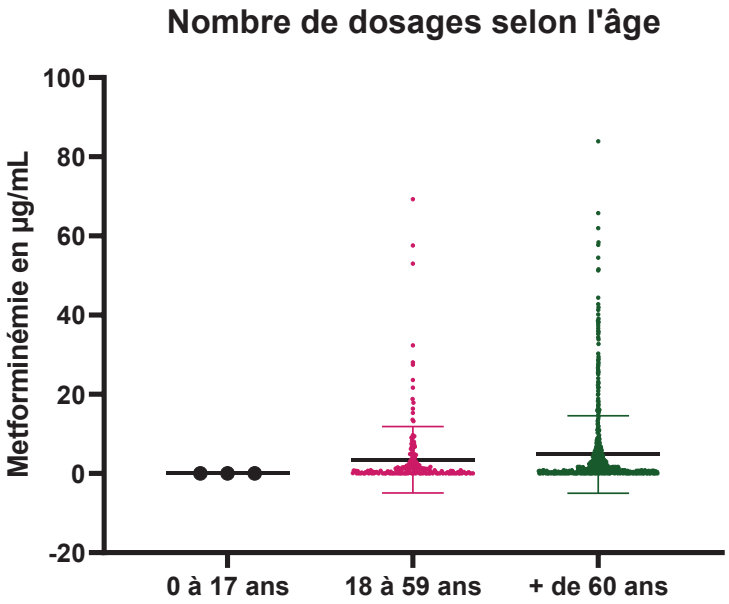


Figure 58 : Schéma de la répartition des dosages de metformine répartis par catégories d'âges.

L'objectif de cette analyse était d'évaluer l'impact potentiel de l'âge sur le nombre et la sévérité des cas, en étudiant la répartition des dosages de Metformine entre les 3 catégories d'âge de la population étudiée.

Metformine (µg/mL)	**0 à 17 ans**	**18 à 59 ans**	**60 ans et +**
Nombre de valeurs	3	228	884
Valeur minimum	0	0	0
Valeur maximum	0	69,3	83,9
Moyenne	0	3,461	4,809
Ecart-type	0	8,39	9,772

Nous avons alors comparé les valeurs de dosages compris entre 18 et 59 ans avec ceux observés chez des patients âgés de plus de 60 ans et réalisé un test t de Student. De plus, nous n'avons pas inclus dans analyse statistique la catégorie de 0 à 17 ans à cause de l'effectif réduit de l'échantillon (n=3).

Test t Student	
p	**0,0564**
Significativement différent (p<0,05)	**Non**
Moyenne colonne 18 à 59 ans	3,461
Moyenne colonne 60 ans et +	4,809
Différence entre moyennes + ou - Erreur type	1,348 +/- 0,706

Nous n'avons pas observé de différence significative entre les dosages de Metformine de notre étude entre les catégories d'âges 18 à 59 ans et plus de 60 ans. Cependant, il semblait exister une tendance vers des concentrations supérieures dans le groupe >60 ans (p=0,056, non significatif).

7.3Etude de la répartition des concentrations plasmatiques de metformine observées dans le sang en fonction du sexe

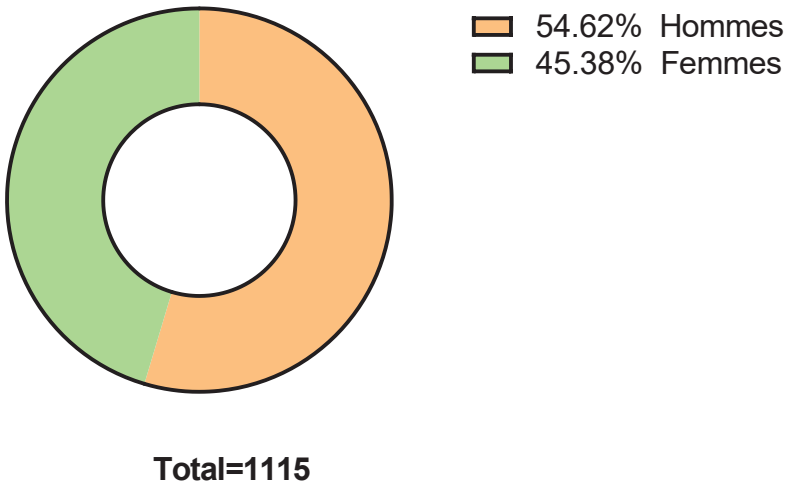


Figure 59 : Diagramme représentant la proportion de dosages selon le sexe des patients.

Durant la durée de l'étude, 609 dosages ont été réalisés chez des hommes et 506 dosages chez des femmes.

L'objectif de cette analyse était d'évaluer l'impact potentiel du sexe sur le nombre et la sévérité des cas, en étudiant la répartition des dosages de Metformine entre les 2 sexes de la population étudiée.

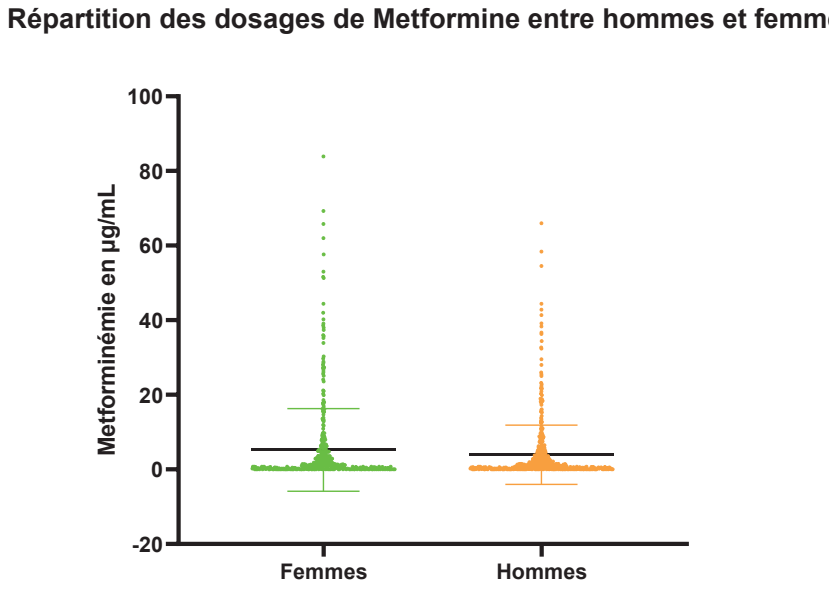


Figure 60 : Schéma de la répartition des concentrations plasmatiques de metformine entre hommes et femmes au cours de l'étude.

Nous avons ensuite comparé les dosages de Metformine entre hommes et femmes et réalisé un test t de Student.

Metformine (µg/mL)	Femmes	Hommes
Nombre de valeurs	506	609
Valeur minimum	0	0
Valeur maximum	83,9	66
Moyenne	5,235	3,926
Ecart-type	11,08	7,923

Test t de Student	
p	**0,0220**
Significativement différent (p< 0.05)?	**Oui**
Moyenne colonne Femmes	5,235
Moyenne colonne Hommes	3,926
Différence entre moyennes + ou – Erreur type	-1,309 +/- 0,5708

Nous avons observé une différence significative entre les dosages de Metformine de notre étude entre les hommes et les femmes. En effet, les dosages de metformine étaient en moyenne significativement plus élevés chez les femmes que chez les hommes ($p<0,05$).

7.3 Détails sur les dosages supérieurs à 20 ug/mL de Metformine dans le sang

Dans un premier temps, nous avons procédé à de nouveaux tests statistiques en étudiant les patients avec des concentrations toxiques de metformine en comparant de nouveau les hommes et les femmes (test t de Student).

Metformine (µg/mL)	Femmes	Hommes
Nombre de valeurs	40	30
Valeur minimum	20,3	20,09
Valeur maximum	83,9	66
Moyenne	38,03	32,66
Ecart-type	14,88	11,75

Test t de Student	
p	**0,1070**
Significativement différent (p < 0.05)?	**Non**
Moyenne colonne Femmes	38,03
Moyenne colonne Hommes	32,66
Différence entre moyennes + ou – Erreur type	-5,379 +/- 3,293

Nous n'avons pas observé de différence significative entre les valeurs de dosages toxiques de metformine de notre étude entre les hommes et les femmes ($p=0,107$).

Dans un second temps nous nous sommes concentrés sur les 70 dosages toxiques afin d'observer les circonstances qui ont pu mener à de telles valeurs et d'évaluer la prise en charge thérapeutique qui y était associée :

- Survie/Mort du patient

- Causes de l'hospitalisation

- Cas de surdosage déclaré ou non à la pharmacovigilance

- Présence d'une prise de Metformine à l'entrée et son maintien ou non à la sortie

- Réalisation d'une dialyse afin de faciliter l'élimination de la Metformine

- Analyse des courbes d'élimination chez certains patients

- Obtention de plusieurs données biologiques (pH, lactates, hyperglycémie, protides, créatinémie, kaliémie, taux de prothrombine).

Ces 70 dosages ont été réalisés chez 58 patients différents. Nous avons pu accéder aux données de 45 patients. Ces derniers étaient accessibles par le système informatique du laboratoire, le dossier médical informatisé des patients et la base de données de la pharmacovigilance. Les 13 patients restants correspondent aux patients de Louviers, d'Elbeuf ou de Dieppe ainsi qu'aux patients ayant eu plusieurs dosages toxiques consécutifs lors du même séjour et ne sont pas pris en compte dans ce qui suit. Nous avons remarqué que l'un des patients, le patient 6, a été hospitalisé une seconde fois avec un surdosage en Metformine supérieur à celui observé lors de sa première hospitalisation.

7.3.1 Survie/Mort du patient

Sur les 45 patients analysés, 7 sont décédés durant leur hospitalisation. Les 38 autres ont survécu et ont été transférés en SSR (soins de suite et de réadaptation) ou sont rentrés chez eux.

7.3.2 Causes d'hospitalisations

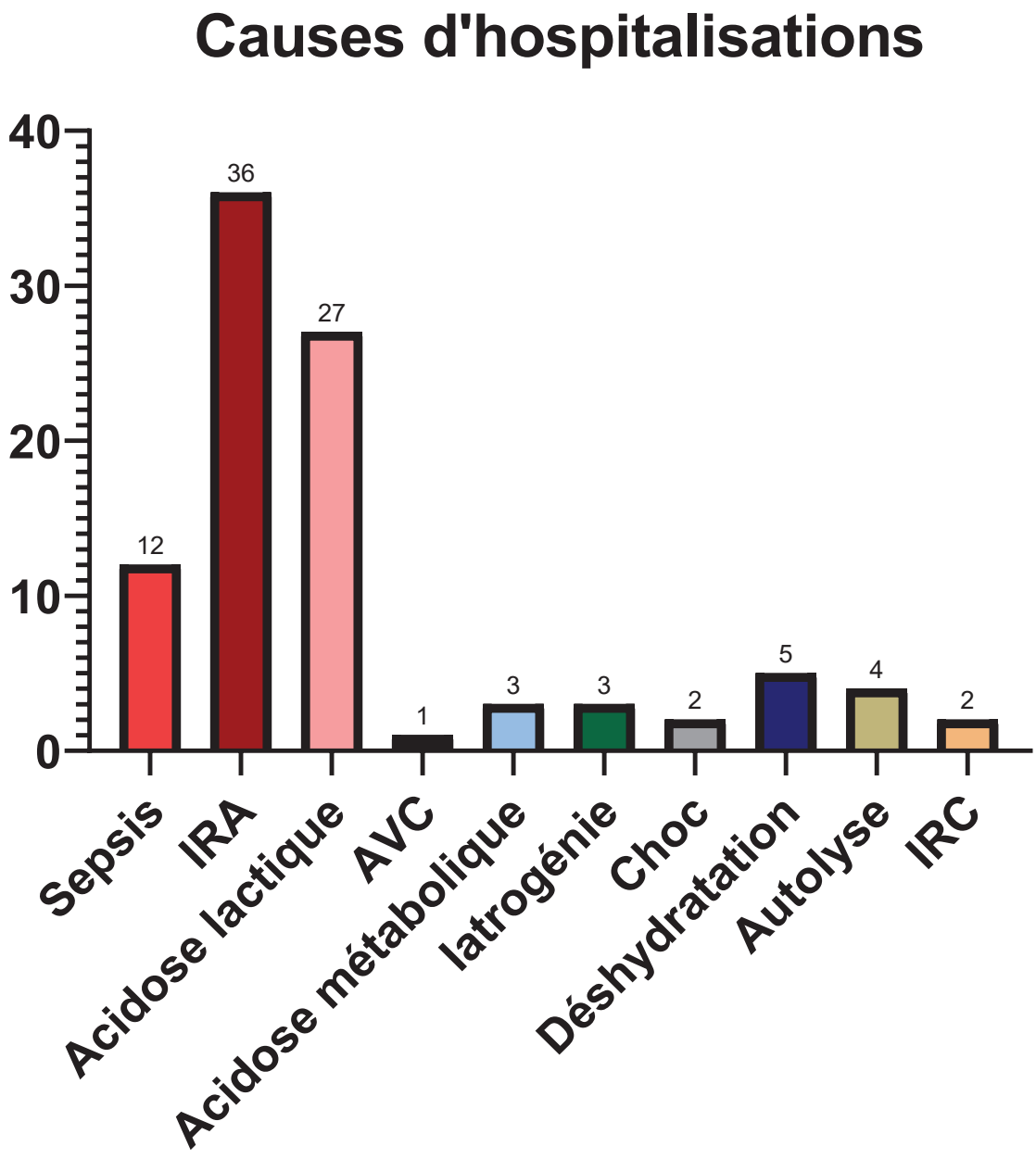


Figure 61 : Répartition des causes d'hospitalisations des patients avec un surdosage en metformine.

Sur ce graphique, un patient peut apparaitre plusieurs fois par exemple si la cause d'hospitalisation est une IRA avec Sepsis, il est alors comptabilisé 2 fois. Sur les 45 patients analysés présentant une metforminémie toxique, on en retrouve 36 admis dans un contexte d'insuffisance rénale aigüe et 27 présentaient une acidose lactique. Une cause infectieuse était relevée 12 fois et peut être à l'origine de la

survenue d'une IRA qui elle-même provoque acidose lactique et l'hyperkaliémie. On constate aussi qu'il y a eu 4 tentatives d'autolyse à la Metformine et 3 hospitalisations pour iatrogénie.

7.3.3 Pharmacovigilance

Nous nous sommes intéressés ensuite au nombre de cas déclarés parmi nos 70 dosages « toxiques » auprès du centre régional de pharmacovigilance. Le service a ainsi pu retrouver dans la base nationale de pharmacovigilance, que 30 des dosages toxiques de Metformine ont été déclarés. Cela correspond à environ 43% des dosages en zone toxique effectués par le service de pharmacotoxicologie.

7.3.4 Traitement à base de Metformine

Nous nous sommes intéressés ensuite au traitement des patients relevés en début d'admission à l'hôpital. Sur ces 45 patients, 40prenaient de la Metformine avant leur entrée, 3 n'en prenaient pas et cette donnée était indisponible pour 2 patients.

A la sortie d'hospitalisation, 28 patients ont vu leur traitement modifié dont 3 avec une contre-indication à la Metformine, 4 patients sont sortis avec la même posologie et le traitement de sortie de 13 patients n'était pas indiqué.

7.3.5 Réalisation d'une dialyse

Nous nous sommes ensuite intéressés à la réalisation ou non d'une dialyse devant le tableau clinique et le dosage de metformine supérieur à 20 µg/mL. Certains patients ont bénéficié une dialyse continue (correspondant à une hémofiltration ou hémodiafiltration) et une dialyse discontinue dite intermittente (correspondant à une hémodialyse) alors que d'autres patients ont bénéficié uniquement d'une dialyse intermittente ou d'une dialyse continue. D'autres patients n'ont eu aucune dialyse.

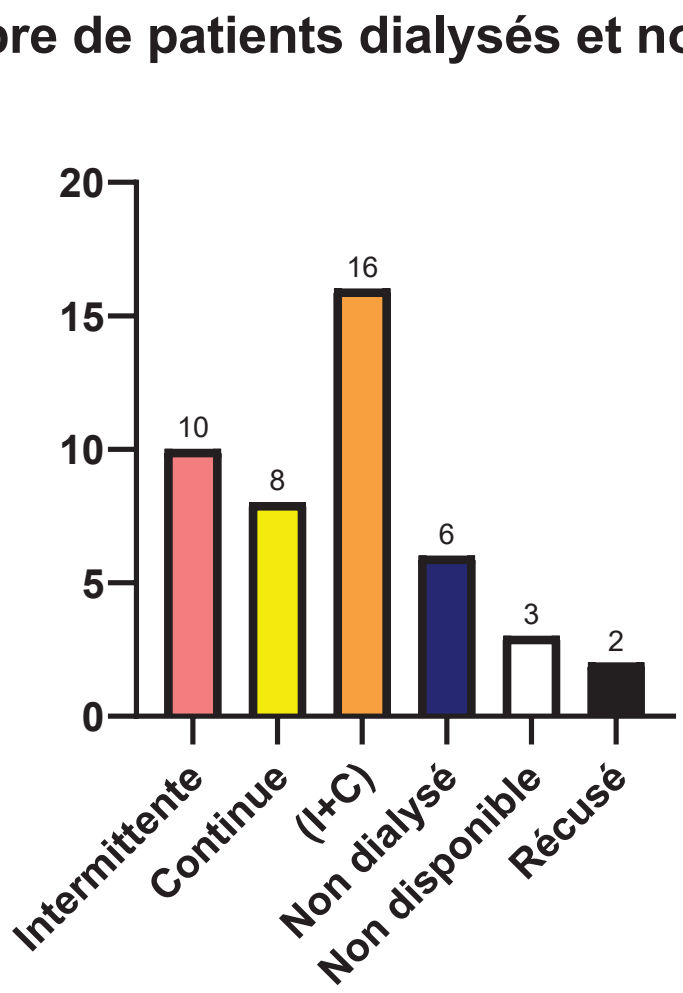


Figure 62 : Répartition du recours à une épuration extra-rénale au décours d'une intoxication sévère par la metformine.

Comme indiqué dans la figure 62, sur les 45 patients analysés, 34 ont bénéficié d'au moins une séance de dialyse (soit 75,5%), 8 aucunes séances (soit 17,8%) dont 2 ont été récusés et cette donnée n'était pas disponible pour 3 patients (6,7%).

L'objectif de cette analyse était d'évaluer la sévérité de l'intoxication en metformine entre les patients dialysés et les patients non dialysés. Nous avons réalisés un test t de Student en comparant la metforminémie des patients dialysés et la metforminémie mesurée chez les patients non dialysés.

Metformine (µg/mL)	Dialysés	Non dialysés
Nombre de valeurs	34	8
Valeur minimum	20,3	21,70
Valeur maximum	83,9	51,59
Moyenne	35,41	30,99
Ecart-type	14,88	9,906

Test t de Student	
p	**0,4310**
Significativement différent (p < 0.05)?	**Non**
Moyenne colonne dialysés	35,41
Moyenne colonne non dialysés	30,99
Différence entre moyennes + ou – Erreur type	**-4,420 ± 5,556**

Nous n'avons pas observé de différence significative entre les concentrations de metformine retrouvées dans le sang des patients dialysés versus non dialysés (p>0,05).

7.4 Evolution de la metforminémie des patients

Nous nous sommes intéressés par la suite aux courbes d'élimination de la metformine de 5 patients (patients 1, 3, 4, 5 et 7 de l'annexe 1) qui ont eu des dosages successifs lors de leurs hospitalisations afin d'étudier la cinétique plasmatique de la molécule.

Patient 1 : Patiente de 76 ans admise pour IRA, hyperkaliémie et acidose lactique ayant bénéficié de 3 séances de dialyse continue (J1, J2, J3) et 1 séance de dialyse intermittente (J0).

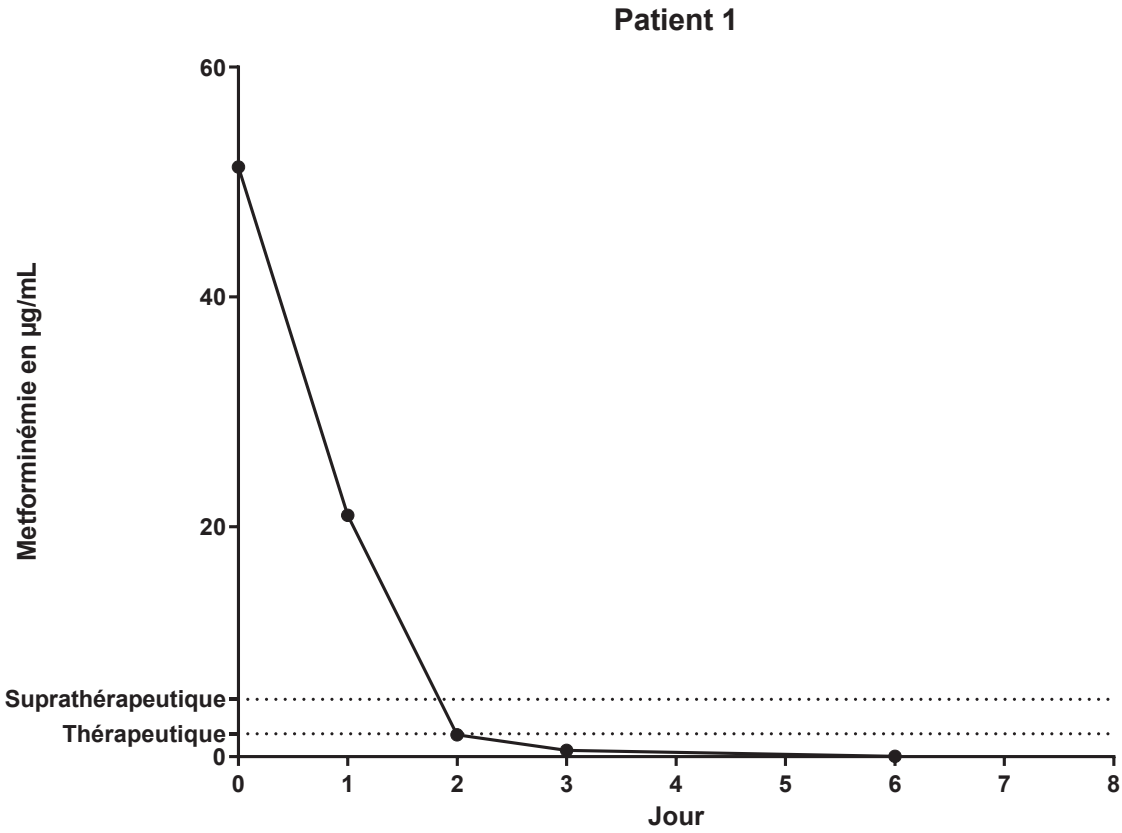


Figure 63 : Courbe d'élimination de la Metforminémie chez le patient 1, après 3 séances de dialyse continue (J1, J2, J3) et 1 séance de dialyse intermittente (J0).

Dans cet exemple clinique, la dialyse a permis une baisse rapide de la metforminémie, avec une valeur d'ordre thérapeutique à partir de J2 et une concentration infra thérapeutique dès J3.

Patient 3 : Patient de 68 ans admis pour choc hypovolémique, IRA et acidose lactique ayant bénéficié de 3 séances de dialyse continue (J1, J2, J3) et une séance de dialyse intermittente à J0.

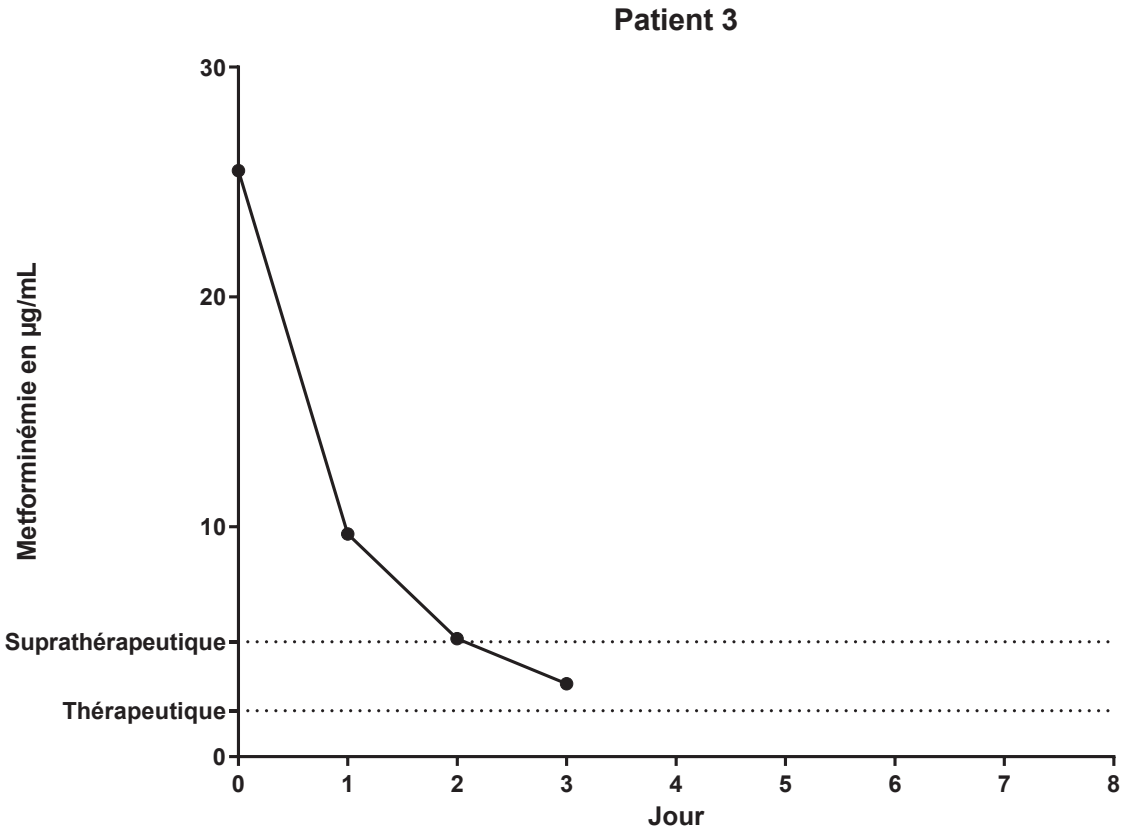


Figure 64 : Courbe d'élimination de la Metforminémie chez le patient 3 après 3 séances de dialyse continue (J1, J2, J3) et une séance de dialyse intermittente à J0.

La dialyse a permis dans cet exemple une baisse rapide de la metforminémie qui retrouve une valeur thérapeutique à J3.

Patient 4 : Patient de 83 ans admis pour IRA et acidose lactique concomitante à l'utilisation d'AINS et d'ARA 2. Dès l'arrêt des traitements néphrotoxiques, l'IRA s'est stabilisée sans recours à la dialyse.

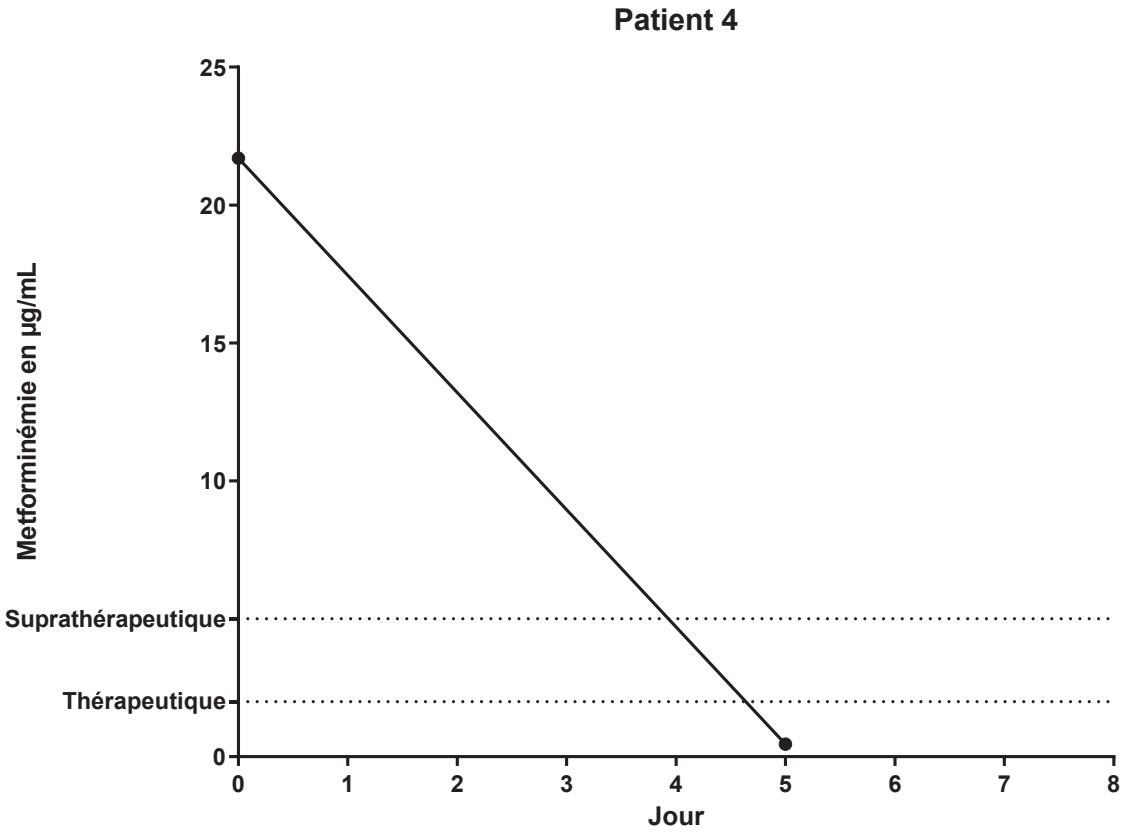


Figure 65 : Courbe d'élimination de la Metforminémie chez le patient 4, sans épuration extra-rénale.

Malgré l'absence de dosage de la metformine entre J0 et J5, la metforminémie diminue plus lentement avec la récupération de la fonction rénale du patient sans dialyse.

Patient 5 : Patient de 70 ans admis pour IRA et acidose lactique concomitante à l'introduction de nouveaux traitements, notamment l'Eliquis (AOD) suite à une hospitalisation 3 jours plus tôt. Ce patient a eu 2 séances de dialyses intermittentes à J1 et J2.

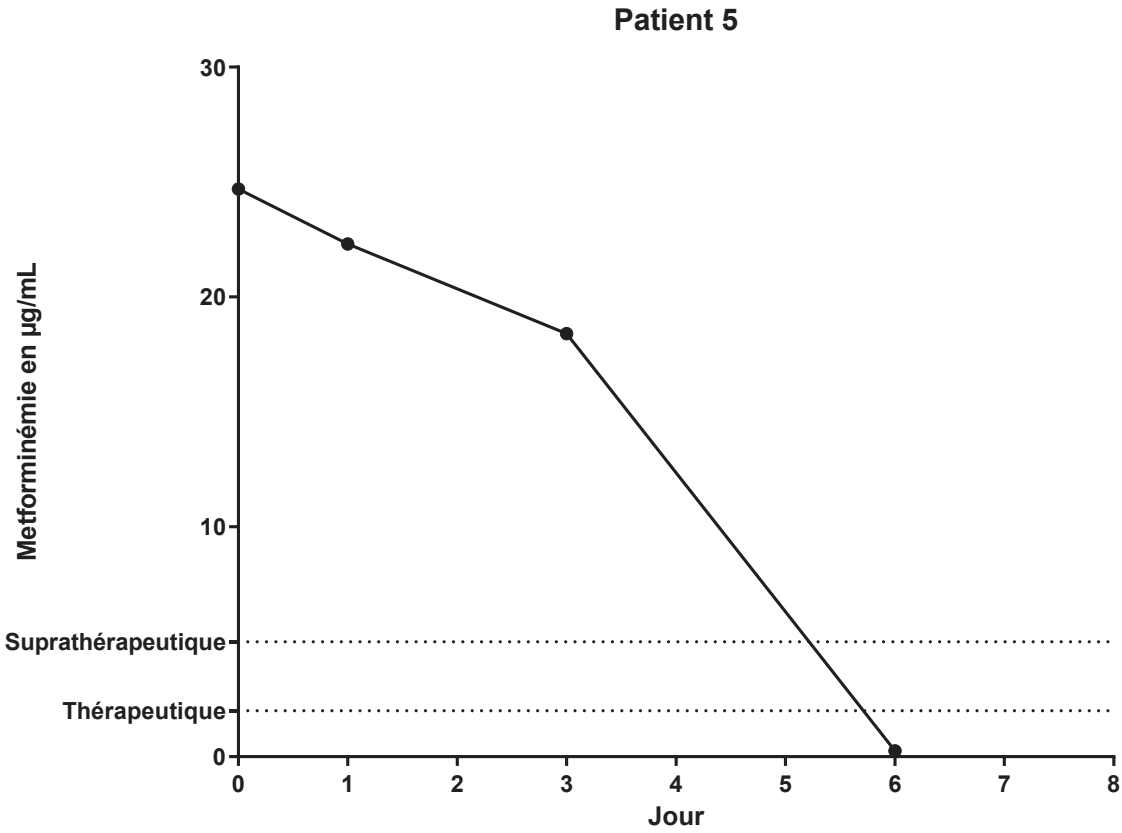


Figure 66 : Courbe d'élimination de la Metforminémie chez le patient 5, après 2 séances de dialyses intermittentes à J1 et J2.

La dialyse a permis une diminution de la metforminémie qui n'apparait qu'à partir de J3, ceci pouvant être expliqué par le recours à une dialyse uniquement intermittente (hémodialyse) et pas à une dialyse continue (hémodiafiltration).

Patient 7 : Patient de 60 ans admis pour choc septique et IRA ayant bénéficié d'une séance de dialyse intermittente à J0 et 2 séances de dialyse continue à J1 et J2.

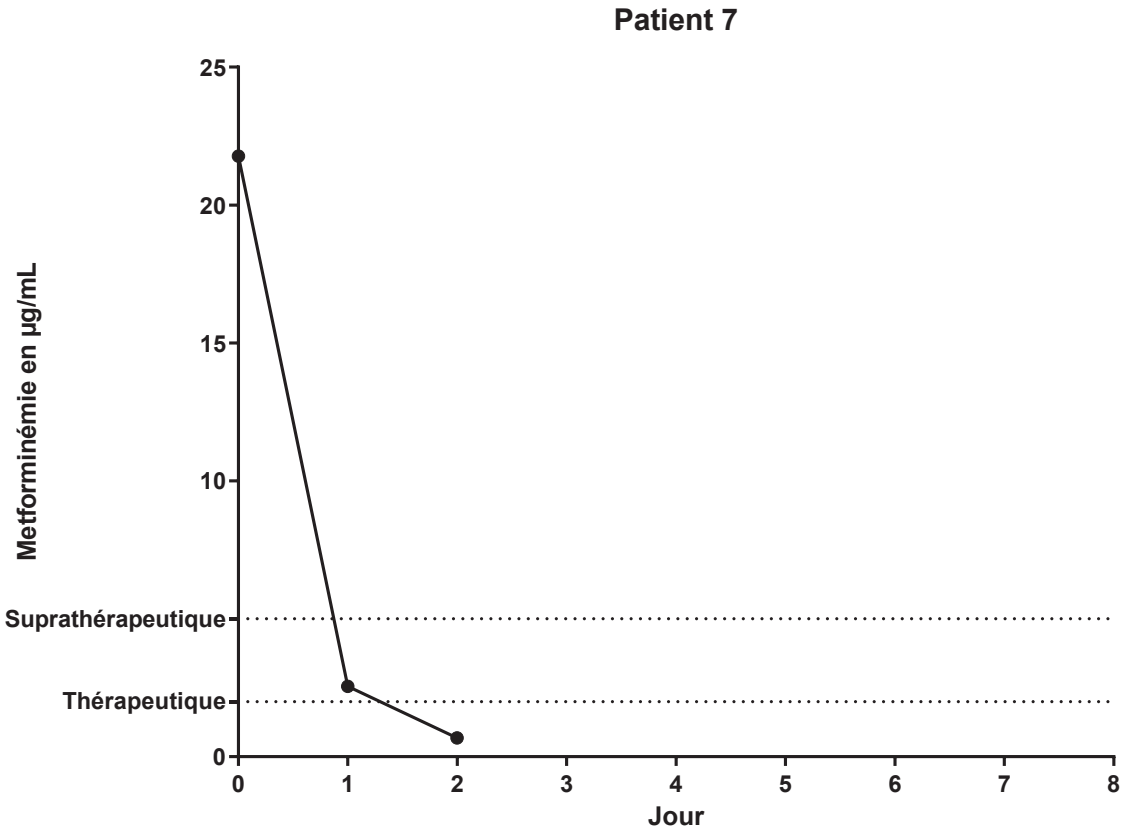


Figure 67 : Courbe d'élimination de la Metforminémie chez le patient 7, une séance de dialyse intermittente à J0 et 2 séances de dialyse continue à J1 et J2.

La dialyse a permis une diminution rapide de la metforminémie qui est en zone thérapeutique à J1 et infra thérapeutique à J2.

7.5 Données biologiques étudiées

Nous nous sommes intéressés à plusieurs paramètres biologiques lorsque ceux-ci étaient disponibles pour les 45 patients, dont les dosages de metformine plasmatique étaient en zone toxique :

- le pH et les lactates sanguins afin de déterminer si le patient était en acidose lactique ou métabolique. La norme du pH sanguin chez l'Homme est de 7,4 (7,35-7,45) et la norme des lactates est comprise entre 0,5 et 2 mmol/L.

- la glycémie afin de vérifier si le patient était bien équilibré. Les valeurs normales de la glycémie chez l'Homme varient entre 0,7 et 1,2 g/L.

- les protides sanguins : les valeurs normales des protides dans le sang sont comprises entre 65 et 80 g/L.

- la créatininémie qui reflète la fonction rénale et ici principalement l'élimination de la metformine. La norme de la créatininémie varie selon le sexe, elle est comprise entre 65 et 120 µmol/L chez l'homme et entre 50 et 100 µmol/L chez la femme.

- Les valeurs normales de la kaliémie chez l'Homme sont comprises entre 3,5 et 4,5 mmol/L.

- le taux de prothrombine TP, qui selon l'étude de Seidowsky et al (59), l'étude de Lalau et al (60) ainsi que l'étude de Kajbaf et al (61) aurait un rôle de pronostic dans les acidoses lactiques liées à la Metformine. Les normales du TP chez l'Homme sont comprises entre 70 et 100%, ces valeurs peuvent néanmoins être ajustées chez des personnes traitées par anticoagulants (25 à 35% dans ce cas). Les metforminémies ainsi que les taux de lactates retrouvés chez les différents patients de ces études ne semblent pas être de bons facteurs pronostics de décès ou de la survie du patient. La mort chez les patients est la cause d'un dysfonctionnement multi factoriel venant des comorbidités qu'ils peuvent avoir (59)(60)(61).

Ces différentes données biologiques des patients présentant un surdosage en metformine sont disponibles dans le tableau en annexe 1:

Ces données démontrent notamment que l'altération de la fonction rénale est souvent nette chez la plupart des 45 patients présentant un surdosage en metformine, avec une créatinémie très souvent élevée et semble confirmer qu'il s'agit là d'une cause majeure des hospitalisations constatées (36 hospitalisations, soit 80%).

De même, le pH et les lactates sont souvent hors de leurs bornes biologiques (31 cas pour le pH soit 66,6%,(36 cas pour les lactates soit 80%) et démontrent que la majorité des metforminémies toxiques sont associées à une acidose lactique (présent dans 27 des 45 cas étudiés).

La kaliémie apparait également régulièrement perturbée chez les patients présentant un surdosage en metformine associé à des hyperkaliémies.

7.6 Saisonnalité

Nous avons réparti ensuite les surdosages sévères selon la saison à laquelle ils ont été effectués afin de déterminer s'il existe un lien avec la survenue d'une déshydratation au cours de la période estivale et la survenue du surdosage à la suite d'une insuffisance rénale et à l'origine d'une acidose lactique.

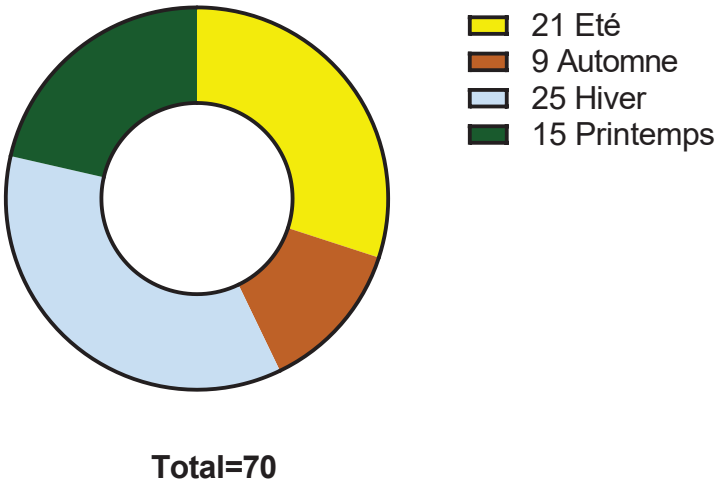


Figure 68 : Diagramme présentant la répartition des cas de surdosages sévères en metformine en fonction de la saison.

Il a été observé un nombre plus élevé de surdosages en hiver (36% soit 25 dosages) et en été (30% soit 21 dosages) versus les autres saisons (9 dosages, soit 13% des dosages en automne et 15 dosages, soit 21% au printemps).

Nous avons ensuite réalisé un test statistique t de Student afin de comparer les dosages entre la saison estivale (juin à septembre) et la saison hivernale (décembre à mars) pour vérifier si les dosages en metformine étaient plus élevés lors d'une des deux saisons.

Metformine (µg/mL)	Eté	Hiver
Nombre de valeurs	21	25
Valeur minimum	20,3	21,77
Valeur maximum	57,71	83,90
Moyenne	34,39	38,19
Ecart-type	13,10	16,25

Test t de Student	
p	**0,3943**
Significativement différent (p < 0.05)?	**Non**
Moyenne colonne été	34,39
Moyenne colonne hiver	38,19
Différence entre moyennes + ou – Erreur type	3,794 ± 4,411

Au cours de cette étude il n'a pas été mis en évidence de différence significative ($p>0,05$) entre la période hivernale et la période estivale concernant la sévérité des intoxications par la metformine. Cependant il semble exister une tendance concernant la réalisation d'un nombre supérieur de dosages de metformine lors de la période hivernale et lors de la période estivale. Cette tendance serait à confirmer avec un effectif plus important.

8 Discussions et comparaisons avec les données issues de la littérature

Le diabète de type II est une pathologie dont l'incidence augmente avec l'âge, nos résultats ont montré que la majorité des dosages de cette étude se font majoritairement chez des personnes de 60 ans et plus, et minoritairement chez des personnes dont l'âge est compris entre 18 et 59 ans. Néanmoins la sévérité des intoxications par la metformine de cette étude est sensiblement la même quels que soient le sexe, l'âge et la saison.

En analysant les courbes d'élimination de la Metformine de nos patients, et en comparant celle du patient 4 non dialysé à celles des autres patients dialysés, on remarque que la dialyse permet d'accélérer l'élimination de la Metformine. De plus en comparant la courbe d'élimination du patient 5 à celles des autres patients, on remarque que l'hémodiafiltration accélère le processus par rapport à une dialyse simple.
Si l'on compare ces observations aux données issues de l'étude de Fourrier et Seidowsky (51), cette différence s'explique par le temps cumulé de dialyse (figure 69).

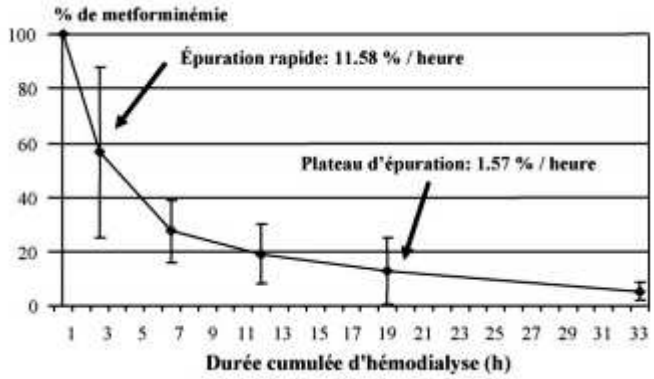


Figure 69 : Courbe d'élimination de la Metformine en fonction du temps de dialyse.

En effet, en comparant la courbe du patient 5, qui a bénéficié de séances de dialyse intermittente uniquement (dont la durée moyenne est comprise entre 4 et 6h par séance), avec celles des autres patients ayant bénéficier d'une dialyse continue, on remarque que plus le temps de dialyse augmente, plus la metformine est éliminée, comme Fourrier et Seidowsky le montrent dans leur étude. Dans cette étude, les auteurs décrivent un temps

d'épuration cumulé de 15 heures minimum pour une normalisation de la metformine plasmatique chez 85% des patients.

On distingue 2 temps :

- Une phase d'épuration rapide représentée par une pente d'élimination marquée qui correspond à l'élimination rapide de la metformine plasmatique qui est rapidement accessible à la dialyse grâce à son faible poids moléculaire.
- Une seconde phase d'épuration plus lente représentée par le plateau de la courbe qui correspond à la création d'un gradient de concentration entre le compartiment intracellulaire des érythrocytes (80% de la dose de Metformine) et le plasma qui est accessible à la dialyse (62).

Les données issues de cette étude et les connaissances générales de la distribution de la metformine ont amené des chercheurs à s'intéresser à un dosage intra érythrocytaire de la molécule afin de mieux l'imprégnation du patient en metformine (51)(63).

Dans une étude publiée en 2015, Kajbaf et al (64)ont étudié les demi-vies d'élimination de la Metformine plasmatiques et érythrocytaires chez des patients dont la metforminémie était supérieure ou égale à 5 mg/L (correspondant aux limites définies dans notre étude comme seuil entre intervalle thérapeutique et toxique). Ils retrouvaient au cours de ces travaux dans des prélèvements sanguins de 11 patients dialysés des traces de metformine érythrocytaire mais aussi plasmatique 5 jours après, ce qui vient démontrer l'accumulation de la molécule dans les érythrocytes des patients traités par ce médicament et l'importance de la dialyse continue ainsi que d'une durée de dialyse de 15 heures minimum afin d'en éliminer le plus possible lors d'une ALAM.

Néanmoins, devant un tableau clinique d'acidose métabolique, le traitement par hémodialyse est à privilégier car elle est plus efficace pour épurer le sang de toutes les petites molécules toxiques qui diffusent très rapidement dans le dialysat (urée, créatine, K+)(65). Une séance de dialyse continue intervient en relai afin d'éliminer la Metformine. C'est le protocole qui est le plus utilisé au CHU de Rouen. En effet sur nos 34 patients dialysés, 16 ont bénéficié dans un 1er temps d'une hémodialyse dite intermittente puis d'une dialyse continue, 10 ont bénéficié d'une dialyse intermittente et 8 autres ont été traités par une hémodiafiltration ou dialyse dite continue.

On constate par ailleurs au cours de cette étude un suivi inégal des patients observés ainsi que le fait que le suivi thérapeutique pharmacologique de la metformine ne soit pas systématiquement pratiqué pour suivre l'évolution de la metforminémie après la mise en place d'une dialyse. Il serait intéressant de procéder à de nouveaux dosages, soit de metformine plasmatique, soit de la metformine intra-érythrocytaire. Dans le premier cas, cela permettrait de vérifier que celle-ci augmente à nouveau dû à l'accumulation de la molécule dans les érythrocytes et la création d'un gradient de concentration entre milieu intracellulaire et plasma. Dans le second cas cela permettrait de suivre de manière plus précise l'élimination de la molécule.

CONCLUSION

La prévalence des patients diabétiques augmente chaque année. La metformine est le traitement de première intention du diabète de type II, il est donc essentiel de bien connaître et maitriser ses effets indésirables afin d'éviter les accidents médicamenteux graves et évitables.

La metformine est une molécule facile à utiliser et présente peu de dangers en elle-même en l'absence de comorbidités, même en cas d'intoxications volontaires et de tentatives d'autolyse (59). Cependant elle est responsable d'un effet indésirable grave et potentiellement mortel, l'ALAM en cas de non-respect de ses précautions d'emploi, contre-indications et de ses posologies recommandées. Il est donc nécessaire que les praticiens prenant en charge des personnes diabétiques traités par metformine (prescripteurs, pharmaciens, diététiciens, infirmiers), soient capables d'identifier des situations à risque (insuffisance hépatique, sepsis, insuffisance rénale) et de connaitre les principaux traitements (AINS, ARAII et IEC) qui pouvant conduire le patient à une ALAM.

Actuellement, les posologies sont calculées en fonction de la demi-vie plasmatique de la metformine et adaptées aux comorbidités du patient ainsi qu'aux traitements médicamenteux concomitants. La détermination de la demi-vie érythrocytaire de la metformine permettrait une meilleure prise en charge des patients sous traitement chronique. Une fois cette donnée connue cela permettrait une meilleure adaptation posologique de la metformine en fonction des comorbidités et de réduire davantage le risque d'apparition d'ALAM chez ces patients.

Le suivi thérapeutique pharmacologique de la metformine intra-érythrocytaire pourrait apporter une aide au suivi des intoxications prises en charge par un protocole de dialyse.

BIBLIOGRAPHIE

1. Diabète de type 2 [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/diabete-type-2

2. Les vertus cachées de la metformine [Internet]. Centre européen d'étude du Diabète. [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: http://ceed-diabete.org/blog/les-vertus-cachees-de-la-metformine/

3. Netgen. Toxicité de la metformine : pour ou contre une restriction de ses contre-indications ? [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-394/Toxicite-de-la-metformine-pour-ou-contre-une-restriction-de-ses-contre-indications

4. RÉGULATION DE LA GLYCÉMIE - Une constante homéostasique [Internet]. [cité 7 janv 2020]. Disponible sur: http://passeport.univ-lille1.fr/site/biologie/scbio/glycemie/glycemie_web.publi/web/co/01_Constante_homeo.html

5. Anonyme. Partie 2 : Corps humain et Santé - B. Le pancréas, organe clé de la régulation de la glycémie [Internet]. [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: http://ressources.unisciel.fr/DAEU-biologie/P2/co/P2_chap1_c3.html

6. Anonyme. RÉGULATION DE LA GLYCÉMIE - Le système hypoglycémiant [Internet]. [cité 9 déc 2019]. Disponible sur: http://passeport.univ-lille1.fr/site/biologie/scbio/glycemie/glycemie_web.publi/web/co/02_syst_hypo.html

7. Anonyme. RÉGULATION DE LA GLYCÉMIE - Le système hyperglycémiant [Internet]. [cité 28 juill 2019]. Disponible sur: http://passeport.univ-lille1.fr/site/biologie/scbio/glycemie/glycemie_web.publi/web/co/03_syst_hyper.html

8. Han H-S, Kang G, Kim JS, Choi BH, Koo S-H. Regulation of glucose metabolism from a liver-centric perspective. Exp Mol Med. mars 2016;48(3):e218.

9. Wasserman DH. Four grams of glucose. Am J Physiol - Endocrinol Metab. janv 2009;296(1):E11-21.

10. Tramu G. 2. Transport membranaire [biologie cellulaire] - 2.3 Le transport des nutriments [Internet]. [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: http://ressources.unisciel.fr/biocell/chap2/co/module_Chap2_4.html

11. Jaspard E. Transports membranaires membrane Bioenergetique Enseignement et recherche Biochimie Universite Angers Emmanuel Jaspard biochimej [Internet]. [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/3CoursdeBiochSTRUCT/7Transports/1Transports.htm

12. SIMON M. Métabolisme des glucides [Internet]. Cours Pharmacie. 2009 [cité 5 janv 2020]. Disponible sur: https://www.cours-pharmacie.com/biochimie/metabolisme-des-glucides.html

13. Jaspard E. Role de l'insuline de GLUT4 et du glucagon dans la regulation de la glycolyse Enseignement recherche Biochimie Universite Angers Emmanuel Jaspard biochimej [Internet]. [cité 28 juill 2019]. Disponible sur: http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/TexteTD/6ModuleS5BG2/ZsuiteTDS5BG2/3RoleInsulinGlucagon/1RoleInsulinGlucagon.htm

14. Guerre-Milio M. Les transporteurs d 'hexoses. :9.

15. Hexokinase. In: Wikipédia [Internet]. 2017 [cité 7 janv 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Hexokinase&oldid=134908837

16. FMPMC-PS - Réserves Energétiques - Objectifs au cours de Biochimie PCEM2 Biochimie métabolique et Régulations C1 [Internet]. [cité 7 janv 2020]. Disponible sur: http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/REbioch/POLY.Chp.6.2.html

17. FMPMC-PS - Oxydations Cellulaires - Objectifs au cours de Biochimie PAES (révision) Biochimie PCEM2 Biochimie métabolique et Régulations C1 [Internet]. [cité 7 janv 2020]. Disponible sur: http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/OCbioch/POLY.Chp.1.3.html

18. Jaspard E. Regulation neoglucogenese neoglucogenesis gluconeogenesis Relation structure fonction proteine protein structure function relationship Enseignement recherche Biochimie Universite Angers Emmanuel Jaspard biochimej [Internet]. [cité 28 juill 2019]. Disponible sur: http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/7RelStructFonction/2Biochimie/3MetabolismGlucose/3Neoglucogenese/1Neoglucogenese.htm

19. Jaspard E. Regulation glycolyse glycolysis Relation structure fonction proteine regime Enseignement recherche Biochimie Universite Angers Emmanuel Jaspard biochimej [Internet]. [cité 28 juill 2019]. Disponible sur: http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/7RelStructFonction/2Biochimie/3MetabolismGlucose/1RegulGlycolyse/1RegulGLYCOLYSE.htm

20. Jaspard E. Regulation degradation glycogene glycogen glycogenolyse glucagon recepteur Relation structure fonction proteine protein structure function relationship Enseignement recherche Biochimie Universite Angers Emmanuel Jaspard biochimej [Internet]. [cité 28 juill 2019]. Disponible sur: http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/7RelStructFonction/2Biochimie/3MetabolismGlucose/2Glycogenolyse/1Glycogenolyse.htm#Cascade

21. FMPMC-PS - Oxydations Cellulaires - Objectifs au cours de Biochimie PAES (révision) Biochimie PCEM2 Biochimie métabolique et Régulations C1 [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/OCbioch/POLY.Chp.11.html

22. FMPMC-PS - Réserves Energétiques - Objectifs au cours de Biochimie PCEM2 Biochimie métabolique et Régulations C1 [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/REbioch/POLY.Chp.6.7.html

23. Anonyme. La glycolyse et métabolisme du glycogène [Internet]. [cité 30 juill 2019]. Disponible sur: http://www.uvt.rnu.tn/resources-uvt/cours/Biochimie-metabolique/ch3/Chapitre-4/index.html

24. Correction Etapes Glycolyse Texte et corriges travaux diriges Enseignement et recherche Biochimie Universite Angers biochimej [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/TexteTD/1SV2H2/3GlycolysePFK/2CORRECTION/1Exercice1/3EtapesGlycolyse/1EtapesGlycolyse.htm

25. Jaspard E. Glycolyse fermentation cycle des Cori Enseignement recherche biochimie enzymologie bioinformatique Emmanuel Jaspard Universite Angers biochimej [Internet]. [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/Zsuite/3BiochMetab/4Glycolyse/1Glycolyse.htm

26. Voie des pentoses phosphate Enseignement recherche biochimie enzymologie bioinformatique Emmanuel Jaspard Universite Angers biochimej [Internet]. [cité 5 janv 2020]. Disponible sur: http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/Zsuite/6BiochMetabSUITE/1PentosePhosphate/1PentosePhosphate.htm

27. Lipidsynt10.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: http://calamar.univ-ag.fr/deugsv/Documents/Cours/Bioch-Zinsou/Lipidsynt10.pdf

28. FMPMC-PS - Réserves Energétiques - Objectifs au cours de Biochimie PCEM2 Biochimie métabolique et Régulations C1 [Internet]. [cité 5 janv 2020]. Disponible sur: http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/REbioch/POLY.Chp.7.html

29. FMPMC-PS - Réserves Energétiques - Objectifs au cours de Biochimie PCEM2 Biochimie métabolique et Régulations C1 [Internet]. [cité 5 janv 2020]. Disponible sur: http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/REbioch/POLY.Chp.7.2.html

30. Tappy L. Glucagon et glucorégulation. /data/revues/00034266/00650001/77/ [Internet]. 16 févr 2008 [cité 12 janv 2020]; Disponible sur: https://www.em-consulte.com/en/article/75957

31. Glycogene.pdf [Internet]. [cité 9 déc 2019]. Disponible sur: http://calamar.univ-ag.fr/deugsv/Documents/Cours/Bioch-Zinsou/Glycogene.pdf

32. Jaspard E. Regulation glucose glycolyse glycolysis kinase protein structure function relationship Enseignement recherche Biochimie Universite Angers Emmanuel Jaspard biochimej [Internet]. [cité 30 juill 2019]. Disponible sur: http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/Zsuite/3BiochMetab/6RegulGlycolyse/1RegulGLYCOLYSE.html

33. AMPK AMP kinase Regulation metabolisme kinase activee amp cholesterol regime triglyceride protein structure function relationship Enseignement recherche Biochimie Universite Angers Emmanuel Jaspard biochimej [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/7RelStructFonction/2Biochimie/4AmpActivatedKinase/1AMPkinase.htm

34. Foretz M, Taleux N, Guigas B, Horman S, Beauloye C, Andreelli F, et al. Régulation du métabolisme énergétique par l'AMPK - Une nouvelle voie thérapeutique pour le traitement des maladies métaboliques et cardiaques. médecine/sciences. 1 avr 2006;22(4):381-8.

35. 4. Physiopathologie du diabète de type 2. Datarevues1262363600331-C21S34 [Internet]. 17 févr 2008 [cité 5 janv 2020]; Disponible sur: https://www.em-consulte.com/en/article/80569

36. Netgen. Dépistage et diagnostic du diabète de type 2 : quels tests ? [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 5 janv 2020]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/RMS/2005/RMS-22/30418

37. diabete_rap_2003.pdf [Internet]. [cité 9 déc 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/diabete_rap_2003.pdf

38. Brunton S. JFP - Diabetes Volume 65, No. 4 [Internet]. [cité 9 déc 2019]. Disponible sur: https://www.mdedge.com/jfp/custom/pathophysiology-type-2-diabetes-evolution-our-understanding-1

39. 4. Physiopathologie du diabète de type 2 - EM|consulte [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/en/article/80569

40. Lin HV, Accili D. Hormonal Regulation Of Hepatic Glucose Production In Health And Disease. Cell Metab. 6 juill 2011;14(1):9-19.

41. Diagnostic du diabète [Internet]. [cité 5 janv 2020]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/diagnostic/diagnostic-diabete

42. Acidocétose diabétique - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 5 janv 2020]. Disponible sur: https://eurekasante.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/acidocetose-diabetique.html

43. Les complications du diabète de type 1 - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: https://eurekasante.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/diabete-type-1.html?pb=complications

44. Lucas-Amichi A, Andronikof M. Coma hyperosmolaire. :8.

45. Mesures hygiéno-diététiques, traitement diabète - Sanofi-Diabète [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: https://www.sanofi-diabete.fr/vivre-avec-le-diabete/alimentation-et-diabete/mesures-hygieno-dietetique

46. Alimentation [Internet]. Centre Européen d'Etude du Diabète. [cité 5 janv 2020]. Disponible sur: http://ceed-diabete.org/fr/le-diabete/traitements/alimentation/

47. Quels sont les médicaments du diabète de type 2 ? - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 5 janv 2020]. Disponible sur: https://eurekasante.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/diabete-type-2.html

48. Diabète de type 2 : FORXIGA, premier représentant de la classe des gliflozines [Internet]. VIDAL. [cité 7 juill 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/25027/diabete_de_type_2_forxiga_premier_representant_de_la_classe_des_gliflozines/

49. Foretz M, Viollet B. Les nouvelles promesses de la metformine - Vers une meilleure compréhension de ses mécanismes d'action. médecine/sciences. 1 janv 2014;30(1):82-92.

50. Foretz M, Viollet B. Mécanisme d'inhibition de la production hépatique de glucose par la metformine: Un nouveau concept pour un ancien remède. médecine/sciences. juin 2010;26(6-7):663-6.

51. Fourrier F, Seidowsky A. Intoxication par la metformine : mécanismes de toxicité et prise en charge. Réanimation. oct 2010;19(6):539-44.

52. Netgen. Metformine : nouvelles données pour une ancienne molécule [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 30 août 2020]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/RMS/2015/RMS-N-477/Metformine-nouvelles-donnees-pour-une-ancienne-molecule

53. FMPMC-PS - Diabétologie - Questions d'internat [Internet]. [cité 9 avr 2020]. Disponible sur: http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/POLY.Chp.7.html

54. Levraut J. Le lactate dans tous ses états. 2009;16.

55. Netgen. Hyperlactatémie et acidose lactique chez le patient critique [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 9 avr 2020]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-N-410/Hyperlactatemie-et-acidose-lactique-chez-le-patient-critique

56. Hémodialyse. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 11 avr 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=H%C3%A9modialyse&oldid=149878925

57. Hygiene GM&. La dialyse expliquée en images [Internet]. La dialyse expliquée en images - Planete sante. [cité 11 avr 2020]. Disponible sur: /Magazine/Autour-de-la-maladie/Insuffisance-renale/La-dialyse-expliquee-en-images

58. Bourquin DV. Principes épuration extrarénale. :20.

59. Seidowsky A, Nseir S, Houdret N, Fourrier F. Metformin-associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study. Crit Care Med. juill 2009;37(7):2191-6.

60. Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin-treated patients. Prognostic value of arterial lactate levels and plasma metformin concentrations. Drug Saf. avr 1999;20(4):377-84.

61. Kajbaf F, Lalau J-D. The prognostic value of blood pH and lactate and metformin concentrations in severe metformin-associated lactic acidosis. BMC Pharmacol Toxicol. 12 avr 2013;14:22.

62. Lalau J-D, Lacroix C. Measurement of metformin concentration in erythrocytes: clinical implications. Diabetes Obes Metab. mars 2003;5(2):93-8.

63. Robert F, Fendri S, Hary L, Lacroix C, Andréjak M, Lalau JD. Kinetics of plasma and erythrocyte metformin after acute administration in healthy subjects. Diabetes Metab. juin 2003;29(3):279-83.

64. Kajbaf F, Bennis Y, Hurtel-Lemaire A-S, Andréjak M, Lalau J-D. Unexpectedly long half-life of metformin elimination in cases of metformin accumulation. Diabet Med J Br Diabet Assoc. janv 2016;33(1):105-10.

65. Netgen. L'hémodialyse intermittente, irremplaçable dans certains cas d'intoxications sévères [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 1 juin 2020]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/RMS/2015/RMS-N-463/L-hemodialyse-intermittente-irremplacable-dans-certains-cas-d-intoxications-severes

ANNEXE

ANNEXE 1: TABLEAU ANONYME

Anonymat	Date de naissan	Sexe	Âge patie	Date de prélève	Metformir	Unité	TP en %	pH	Lactates en mmol/L	Créatininémie umol/l	Protides en g/
Patient 1	04/04/1943	F	76	18/04/2019 05:00	21	µg/ml	33	7,05	15,43	870	70
Patient 8	09/10/1934	F	84	13/10/2018 01:05	21,15	µg/ml	41	7,43	2,52	649	64
Patient 9	04/04/1985	M	34	27/06/2019 23:55	21,7	µg/ml	93	ND	ND	80	74
Patient 4	22/10/1935	M	83	27/06/2019 22:10	21,7	µg/ml	ND	7,39	5,48	607	57
Patient 7	13/06/1958	M	60	21/02/2019 02:01	21,77	µg/ml	65	7,08	11	955	62
Patient 5	23/05/1948	M	70	15/09/2018 15:46	22,3	µg/ml	51	7,45	15	683	56
Patient 3	24/05/1950	M	68	15/01/2019 13:00	25,5	µg/ml	56	6,93	15,85	458	53
Patient 6 Hospi 2	30/05/1951	M	67	08/12/2018 05:03	26,24	µg/ml	56	7,3	6,22	933	75
Patient 10	14/10/1945	F	73	12/10/2018 14:10	28,9	µg/ml	100	7,42	2,9	74	76
Patient 2	18/11/1956	F	62	22/05/2019 11:50	29,74	µg/ml	75	7,28	4,13	566	69
Patient 11	12/06/1934	F	84	29/04/2019 20:25	35,25	µg/ml	35	6,9	4,38	879	ND
Patient 12	07/09/1954	M	61	13/07/2016 10:55	25,06	µg/ml	ND	ND	ND	1002	ND
Patient 13	15/03/1946	M	71	27/07/2017 10:15	20,9	µg/ml	ND	7,04	3,33	1256	ND
Patient 14	24/03/1933	F	82	29/10/2015 17:30	38,6	µg/ml	ND	ND	ND	ND	
Patient 15	17/02/1951	F	65	06/08/2016 02:55	20,3	µg/ml	ND	7,3	18,9	701	ND
Patient 16	26/03/1949	F	65	27/12/2014 00:00	83,9	µg/ml	ND	ND	ND	ND	ND
Patient 17	17/04/1933	F	80	17/02/2014 18:30	33,9	µg/ml	ND	7,18	10,99	753	ND
Patient 18	02/01/1944	F	71	19/05/2015 15:06	28,6	µg/ml	ND	7,19	7,87	834	ND
Patient 19	13/06/1937	M	79	18/11/2016 12:45	58,37	µg/ml	ND	ND	ND	766	ND
Patient 20	19/11/1935	M	77	01/09/2013 06:45	20,3	µg/ml	ND	6,94	13	768	ND
Patient 21	12/03/1954	M	63	26/03/2017 18:00	34,51	µg/ml	ND	6,71	11,2	957	ND
Patient 22	22/02/1934	M	81	07/12/2015 12:30	32,7	µg/ml	ND	7,17	9,6	216	ND
Patient 23	03/08/1949	F	63	27/07/2013 20:00	27,3	µg/ml	ND	7,18	10,6	684	ND
Patient 24	05/07/1964	M	51	14/02/2016 23:10	32,4	µg/ml	ND	7,25	18	ND	ND
Patient 25	13/01/1953	F	62	21/05/2015 05:20	25,1	µg/ml	ND	ND	5,25	823	ND
Patient 26	04/05/1947	F	66	20/01/2014 00:00	42	µg/ml	ND	6,86	21,8	ND	ND
Patient 27	13/03/1950	M	63	03/12/2013 17:10	34,4	µg/ml	ND	7,2	12	242	ND
Patient 6 Hospi 1	30/05/1951	M	65	17/09/2016 19:15	42,79	µg/ml	ND	6,38	13,6	785	ND
Patient 28	18/04/1954	F	62	03/03/2017 16:20	25,6	µg/ml	54	6,9	9,8	275	52
Patient 29	02/08/1947	F	69	28/01/2017 17:00	40,2	µg/ml	ND	6,98	12,89	912	
Patient 30	30/10/1948	F	66	27/04/2015 12:30	62	µg/ml	80	7,33	4,71	81	71
Patient 31	10/04/1932	M	80	21/09/2012 00:45	36,3	µg/ml	57	6,9	17	610	66
Patient 32	17/10/1968	F	48	13/02/2017 17:08	69,3	µg/ml	81	7,07	20,15	87	72
Patient 33	06/06/1954	M	60	06/03/2015 22:10	32,7	µg/ml	72	7,32	6,36	173	57
Patient 34	15/07/1945	M	69	27/10/2014 01:00	26	µg/ml	70	7,21	10,17	549	72
Patient 35	09/11/1945	F	70	23/07/2016 02:21	26,7	µg/ml	73	ND	ND	261	54
Patient 36	07/03/1924	F	89	10/09/2013 09:06	51,59	µg/ml	ND	7,13	11,88	ND	
Patient 37	01/08/1962	F	54	25/11/2016 13:55	53,01	µg/ml	94	7,18	12	833	71
Patient 38	20/07/1960	F	56	31/05/2017 22:15	28,1	µg/ml	ND	ND	ND	800	ND
Patient 39	14/01/1929	F	86	01/05/2015 03:00	36	µg/ml	ND	6,92	6,33	469	ND
Patient 40	03/06/1930	F	82	11/03/2013 17:10	44,4	µg/ml	67	7,42	9,88	724	72
Patient 41	29/01/1948	F	68	28/10/2016 16:45	26,1	µg/ml	ND	ND	ND	ND	
Patient 42	21/02/1929	F	88	29/08/2017 17:00	39,1	µg/ml	65	7,1	4,87	600	61
Patient 43	14/01/1954	F	59	12/03/2013 11:00	27,5	µg/ml	52	7,23	15,8	617	66
Patient 44	30/12/1930	M	84	21/07/2015 11:50	44,4	µg/ml	ND	ND	ND	ND	

Glycémie en g/L	Kaliémie en mmol/	Dialyse	Poids	Survie/M	Metformine entré	Causes Hospit	Metfo sor	Mode de vie	Pharmacovigilanc
1	8,1	Oui (I+C)	55	Survie	Oui	Sepsis + IRA + Acidose lactique	Oui	Autonome, Mari	Non
2,3	5,7	Oui (I+C)	62,3	Survie	Oui	Sepsis + IRA	Non	Autonome, Mari	Non
1,1	3,8	Non	ND	Survie	ND	Sepsis	ND	Autonome, Femme	Non
1,1	5	Non	84	Survie	Oui	Iatrogénie + IRA	Non	Dépendant, Femme	Non
1,21	6,6	Oui (I+C)	83	Survie	Oui	Sepsis + IRA	Non	Autonome, Femme	Non
1,2	5,6	Oui (I)	73	Survie	Oui	Iatrogénie + IRA + Acidose lactique	Non	Dépendant, Femme	Non
1	5,6	Oui (I+C)	79	Survie	Oui	Choc + IRA + Acidose lactique	Non	Autonome	Non
1,07	6,1	Oui (I+C)	94	Survie	Oui	Sepsis + IRA + Acidose lactique	Non	Autonome, Femme	Oui
0,89	4,1	Non	ND	Survie	Non	Tentative d'autolyse	Non	Autonome	Non
1	3,9	Oui (I)	55	Survie	Oui	IRA	CI	Autonome	Non
1,49	6,5	Récusée	ND	Mort	Oui	IRC + IRA	Non	Dépendante	Non
ND	7	Oui (I+C)	ND	Survie	Oui	IRA	ND	ND	Oui
ND	7,6	ND	120	Survie	Oui	Acidose métabolique	ND	ND	Oui
ND	ND	Oui (C)	ND	Survie	Oui	Acidose lactique	ND	ND	Oui
ND	5,6	Oui (I+C)	ND	Survie	Oui	IRC + Sepsis	ND	ND	Oui
ND	ND	Oui (I+C)	ND	Survie	Oui	Acidose lactique + Sepsis + IRA	ND	ND	Oui
0,56	6,6	Oui (C)	ND	Survie	Oui	IRA	ND	ND	Oui
ND	6,9	Oui (I)	50	Survie	Oui	IRA + Acidose lactique	ND	ND	Oui
ND	5,4	Oui (I+C)	ND	Mort	Oui	IRA + Acidose lactique	Non	ND	Oui
2,23	8,2	Oui (I)	70	Survie	Oui	IRA + Acidose lactique	Oui	ND	Oui
ND	7,3	Oui (C)	ND	Survie	Oui	IRA + Acidose lactique	ND	ND	Oui
ND	4	Oui (I)	82	Mort	Oui	IRA + Acidose lactique	Non	ND	Oui
ND	5	Oui (C)	148	Mort	Oui	IRA + Acidose lactique + AVC	Non	ND	Oui
ND	ND	Oui (I+C)	ND	Survie	Oui	IRA + Acidose lactique + Iatrogénie	Oui	ND	Oui
3,07	5,1	Oui (I)	99	Survie	Oui	IRA + Acidose lactique + Sepsis	ND	ND	Oui
1,25	8,2	Oui (C)	81	Survie	Oui	Acidose métabolique + Sepsis	ND	ND	Oui
0,72	6,3	Oui (I)	90	Survie	Oui	IRA + Acidose lactique	CI	ND	Oui
ND	5,5	Oui (I)	94	Survie	Oui	IRA + Sepsis	Oui	ND	Oui
ND	8	Oui (I+C)	ND	Survie	Oui	IRA + Acidose lactique	CI	ND	Oui
ND	8,1	Oui (I)	ND	Survie	Oui	Déshydratation	ND	ND	Oui
0,56	4,5	Oui (C)	45	Survie	Non	Tentative d'autolyse + IRA	Non	Autonome, Mari	Non
0,21	8,4	Oui (C)	96	Survie	Oui	Sepsis + Acidose lactique + IRA	Non	Dépendant, Femme	Non
0,7	5,5	Oui (I+C)	60	Survie	Oui	Tentative d'autolyse + Acidose lactique	Non	Autonome, Mari	Oui
1,56	5,1	Oui (I+C)	98	Survie	Oui	Tentative d'autolyse + IRA + Acidose lactique	Non	Autonome, Femme	Non
1,89	6,6	Oui (C)	110	Survie	Oui	Sepsis + IRA + Acidose lactique	Non	Autonome, Femme	Non
1,4	5	Non	60	Mort	Oui	Choc + IRA + Acidose métabolique	Non	ND	Non
ND	7,7	Récusée	ND	Mort	Oui	IRA + Acidose lactique	Non	Maison retraite	Oui
3	6,6	Oui (I+C)	73	Survie	Oui	Déshydratation + IRA + Acidose lactique	Non	Autonome	Non
ND	7,8	ND	ND	Survie	ND	IRA	ND	ND	Non
ND	6,7	Non	ND	Survie	Oui	Déshydratation + IRA + Acidose lactique	Non	Autonome, Mari	Non
4,9	9,2	Oui (I+C)	60	Survie	Oui	Déshydratation + IRA + Acidose lactique	Non	Autonome, Mari	Oui
ND	ND	Non	ND	Survie	Non	Déshydratation	Non	Chez son fils	Non
1,5	8,2	Oui (I)	68	Survie	Oui	IRA + Acidose lactique	Non	Dépendant, Veuve	Non
1,76	4,7	Oui (I+C)	75	Survie	Oui	Déshydratation + IRA + Acidose lactique	Non	Autonome, Mari	Non
ND	ND	ND	ND	Mort	Oui	IRA + Acidose lactique	Non	ND	Oui

ANNEXE 2 : Serment de Galien

UNIVERSITÉ DE ROUEN NORMANDIE — Normandie Université — UFR Santé

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



AUBIN Baptiste

Dosages de metformine au CHU de Rouen ; Analyse des pratiques entre 2012 et 2019. Th. D. Pharm., Rouen, 2020, 121 p.

RESUME

Le diabète de type 2 (DT2) est une pathologie chronique grave, dont l'incidence est en augmentation dans le monde. Le médicament de première intention du DT2 est la metformine. Ce traitement présente un bénéfice clinique en termes de morbi-mortalité et d'équilibre glycémique. En revanche, la metformine expose les patients à un effet indésirable rare et grave, l'acidose lactique. La survenue de cet effet indésirable est généralement associé à des facteurs favorisants (infections, insuffisance rénale, déshydratation…).

Nous avons analysé les 1115 résultats de dosage sanguin de metformine effectués au CHU de Rouen entre 2012 et 2019. Nous avons ainsi pu étudier la proportion de cas sévères, les pratiques de leur prise en charge médicale et leur suivi thérapeutique. Les dosages de metformine ont été réalisés par HPLC-MS/MS au sein du laboratoire de Pharmacologie - Toxicologie du CHU de Rouen. Les données clinico-biologiques utilisées dans cette étude proviennent des déclarations de pharmacovigilance ainsi que des dossiers médicaux des patients hospitalisés au CHU de Rouen au cours de cette période.

Près de 20% des dosages réalisés apparaissaient supra-thérapeutiques (metforminémie>10 µg/mL), dont près de 6,3% étaient compatible avec la survenue d'une toxicité (metforminémie>20 µg/mL). 45 patients présentant des dosages de metformine dans le sang>20 µg/mL et dont les données clinico-biologiques nous étaient accessibles (causes d'hospitalisations, réalisation ou non d'une épuration extra-rénale, pH sanguin, lactates, créatinémie…) ont été étudiés. Ces données ont démontré que les causes d'hospitalisations majeures associées à une metforminémie toxique sont une insuffisance rénale aigue (36/45 soit 80 %), parfois associée à une acidose lactique (27/45 soit 60 %). Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative concernant la sévérité des intoxications à la metformine selon le sexe, l'âge, la saison ou de corrélation permettant d'orienter la prise en charge des patients.

Cette étude confirme que les patients présentant des comorbidités sont plus à risque de faire des intoxications à la metformine. La dialyse apparait comme la prise en charge thérapeutique à privilégier devant un tableau d'acidose lactique associée à la metformine. A l'avenir, d'autres biomarqueurs, tels que des dosages érythrocytaires de la metformine pourraient permettre une meilleure prise en charge des patients prenant au long cours de la metformine. Une adaptation individualisée de la posologie de metformine grâce à un suivi thérapeutique pharmacologique personnalisé permettrait également de diminuer la fréquence de survenue des effets indésirables graves.

MOTS CLES : Metformine- Acidose lactique -Diabète type 2-Intoxication-Dialyse

JURY

Président : Mr GARGALA Gilles, MCU-PH

Membres : Mr LAMOUREUX Fabien, PH

Mr WILS Julien, MCU-PH

Mr GEULIN Didier, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE : 26 Octobre 2020