



**HAL**  
open science

# Intoxications à la metformine et épuration extra-rénale

Clément Duclos-Heurpé

► **To cite this version:**

Clément Duclos-Heurpé. Intoxications à la metformine et épuration extra-rénale. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04517233

**HAL Id: dumas-04517233**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04517233>**

Submitted on 22 Mar 2024

**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 REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE**  
UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE EN PHARMACIE

---

ANNEE 2022-2023

N°

**THESE**

pour le

**DIPLÔME D'ETAT**

**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

par

**DUCLOS-HEURPÉ Clément**

**Né le 22 octobre 1997 à Vitry-le-François (Marne)**

présentée et soutenue publiquement le 09 octobre 2023

**INTOXICATIONS À LA METFORMINE ET ÉPURATION  
EXTRA-RÉNALE**

**JURY**

Président : M. DUKIC Sylvain  
Directeur : M. DJERADA Zoubir  
Assesseur(s) : M. DUNTZE Julie

**UNIVERSITE DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE**

UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE EN PHARMACIE

---

ANNEE 2022-2023

N°

**THESE**

pour le

**DIPLÔME D'ETAT**

**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

par

**DUCLOS-HEURPÉ Clément**

**Né le 22 octobre 1997 à Vitry-le-François (Marne)**

présentée et soutenue publiquement le 09 octobre 2023

**INTOXICATIONS À LA METFORMINE ET ÉPURATION  
EXTRA-RÉNALE**

**JURY**

Président : M. DUKIC Sylvain  
Directeur : M. DJERADA Zoubir  
Assesseur(s) : M. DUNTZE Julie

## 2022-2023

M. R. LE NAOUR .....	DOYEN
MME F. REFFUVEILLE .....	VICE-DOYEN
M. S. DUKIC .....	VICE-DOYEN
M. B. FULBERT .....	VICE-DOYEN ÉTUDIANT

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. A. BELJEBBAR .....	CHIMIE ANALYTIQUE
M. O. DEBARGE .....	DROIT PHARMACEUTIQUE
M. J. DEPAQUIT .....	PARASITOLOGIE
M. S. DUKIC.....	PHARMACOLOGIE - TOXICOLOGIE
MME F. EDWARDS .....	PHARMACOTECHNIE
MME S. GANGLOFF .....	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
M. D. GUILLAUME .....	CHIMIE THERAPEUTIQUE
M. M. KALTENBACH.....	PHARMACOLOGIE
M. D. JOUET .....	BIOCHIMIE
MME C. LAVAUD .....	PHARMACOGNOSIE
M. R. LE NAOUR .....	IMMUNOLOGIE - BIOTECHNOLOGIE
M. J-M. MILLOT .....	CHIMIE ANALYTIQUE
M. H. MORJANI .....	BIOCHIMIE
M. I. NABIEV .....	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
M. O. PIOT .....	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
M. J-H. RENAULT .....	PHARMACOGNOSIE
M. D. SOCKALINGUM .....	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
MME L. VOUTQUENNE-NAZABADIOKO	BOTANIQUE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES ÉMÉRITES

MME M-C. ANDRY.....	PHARMACIE GALENIQUE
---------------------	---------------------

### MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITES

M. A. ALABDULMAGID .....	BOTANIQUE
MME H. BERBER.....	CHIMIE ORGANIQUE
MME E. BOURGUET .....	CHIMIE ORGANIQUE
MME E. BUACHE.....	BIOLOGIE MOLECULAIRE
MME M. CALLEWAERT.....	PHARMACIE GALENIQUE
MME M. COCHARD .....	CHIMIE THERAPEUTIQUE
M. M. COLIN .....	MICROBIOLOGIE
M. G. COLLIN .....	BIOLOGIE MOLECULAIRE
M. C. DENHEZ .....	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MME A. FOULEY .....	TOXICOLOGIE
M. S. GERARD.....	CHIMIE THERAPEUTIQUE
M. C. GOBINET .....	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
M. P. LAMEIRAS.....	CHIMIE ORGANIQUE – CHIMIE ANALYTIQUE
M. B. LAMKHIUED .....	IMMUNOLOGIE - BIOTECHNOLOGIE
MME H. MARTY.....	PHARMACOLOGIE
MME C. MILLOT .....	PHYSIOLOGIE HUMAINE
MME F. REFFUVEILLE.....	MICROBIOLOGIE
M. S. REMY .....	PHARMACOGNOSIE
M. C. SABY .....	BIOCHIMIE

### MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITES (suite)

MME E. SERRUROT-MILLEROT..... TOXICOLOGIE  
MME A. TRUSSARDI-REGNIER ..... BIOLOGIE CELLULAIRE

### MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITES ÉMÉRITES

M. H. FERTE ..... PARASITOLOGIE

### MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITES – PRATICIEN HOSPITALIER

M. B. AZZOUZ..... PHYSIOLOGIE HUMAINE  
MME C. MONGARET ..... PHARMACIE CLINIQUE  
M. F. SLIMANO..... PHARMACOLOGIE  
MME C. TOURNOIS-HIRZEL ..... HEMATOLOGIE

### MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M. N. MATHOT..... PHARMACIE OFFICINALE

### ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

MME J. CLARENNE..... PHARMACIE CLINIQUE  
MME C. KONECKI..... PHARMACOLOGIE

### ENSEIGNANTS DU SECOND DEGRÉ

MME S. UMARJIKAR. .... ANGLAIS  
M. F. RANDRIANAMBININTSOA... PARASITOLOGIE

### ATTACHÉ TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

MME A. AL ASSAAD..... CHIMIE ANALYTIQUE  
M. C-E. CARTERET..... PHARMACIE GALENIQUE  
M. L. DOUDET..... CHIMIE THERAPEUTIQUE  
MME N. MEKARNIA..... PARASITOLOGIE

### ADMINISTRATION

MME V. BRULE PINTAUX..... CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS  
MME O. DUFOSSE..... CHEF DU SERVICE SCOLARITE  
MME A. DE OLIVEIRA..... ACCUEIL SCOLARITE  
MME V. GRZESKOWIAK ..... SECRETARIAT DOYEN PHARMACIE  
MME E. KREMER..... CONSERVATEUR DE BIBLIOTHEQUE  
M. E. DELARBRE--MATHE..... GESTIONNAIRE DE SCOLARITE  
M. A. FRIHA ..... GESTIONNAIRE DE SCOLARITE  
MME K. HACHIN ..... GESTIONNAIRE DE SCOLARITE  
MME S. LINDOR ..... GESTIONNAIRE DE SCOLARITE  
MME S. VAYEUR..... GESTIONNAIRE DE SCOLARITE

Au Président du Jury, M. Sylvain Dukic, merci d'avoir accepté ce rôle sans hésitation.

À mon directeur de thèse, M. Zoubir Djerada, merci de ton accueil au laboratoire et merci de m'avoir proposé ce sujet. Ton aide et ton expertise m'ont été précieuses.

À Mme. Julie Duntze, merci d'avoir accepté ce rôle dès que je te l'ai proposé.



Je demanderai avant toute chose votre clémence si par mégarde il m'arrivait d'omettre quelqu'un.

À mes parents, Sylvie et Jean-François, jamais de simples mots ne pourront vous remercier autant que je le souhaiterai ;

À mon frère, Baptiste, dont je suis si fier ;

À Maxime, qui partage maintenant ma vie depuis tant d'années, je ne serai pas là sans ton Amour et ton inconditionnel soutien ;

À ma famille, mes Grands-Parents, mes Oncles et Tantes, Cousins et Cousines. À mon arrière-grand-mère, dont les mots m'accompagnent depuis le début de mes études. J'ai bien reçu ton étoile, et elle m'a bien porté bonheur ;

À mes amis de toujours, Jules, Simon, Lucie, Etienne, Violaine, Céline, Titi, Camille, Victor, Pierre et tous les autres ;

À mes colocataires des abymes de l'absurde, Max et Guigui ;

Aux compagnons basques, Anastasia et Maxime ;

À mes compagnons Bordelais, Bibo, Charly, Raphaël, Gauthier, Antoine, Élise, Bruide Louise, Lise, Agathe, Marine, Marianne, Camille, merci pour cette fin d'étude étincelante.

Les opinions exprimées dans cette thèse n'engagent que son auteur et en aucun cas  
l'UFR de Pharmacie de Reims.

## INTRODUCTION

Lorsque l'on évoque le diabète aujourd'hui, le terme de « pandémie » n'est jamais très loin. Ce qui peut être considéré comme un abus de langage, est en réalité loin d'en être un. Selon son « Rapport mondial sur le diabète » publié en 2016, l'OMS pose des chiffres édifiants : de 1980 à 2014, en un peu plus de trois décennies, la proportion de la population mondiale touchée par ce fléau est passée de 4,7 à 8,5% (1). Ce quasi doublement de personnes atteintes justifie amplement ce statut d'enjeu de santé publique majeur que l'on prête à cette pathologie.

L'augmentation du nombre de malades s'accompagne bien entendu (et bien heureusement) de l'augmentation du nombre de personnes traitées. Parmi la myriade de traitements sur le marché, l'antidiabétique de référence dans la prise en charge du diabète de type II est la Metformine. Commercialisée depuis le milieu du XXe siècle, cette molécule est aujourd'hui au cœur d'un vif débat au sein de la communauté médicale concernant son effet indésirable principal lors de surdosages ou accumulation : l'acidose lactique.

Même si l'issue de ces situations est majoritairement favorable pour le patient, l'épuration extra-rénale est bien souvent indiquée dans les cas sévères.

Cette thèse d'exercice est basée sur un travail débuté dans le cadre de mon externat de 5<sup>ème</sup> année de Pharmacie au laboratoire de Pharmacologie/Toxicologie du CHU de Reims. Nous nous intéresserons donc dans une première partie au diabète, à la metformine, à l'intoxication pouvant survenir lors d'un traitement à celle-ci, puis à son traitement, en se penchant particulièrement sur l'hémodialyse.

Dans la seconde partie, nous ferons un état des lieux de la prise en charge des patients en hémodialyse au CHU de Reims après une intoxication à la metformine et nous étudierons succinctement le comportement de la metforminémie lors de ces séances d'épuration extra-rénale.

**PREMIERE PARTIE**

## 1. Le Diabète

---

### 1.1 Historique et définition

#### 1.1.1. Historique

Le Diabète ou *Diabetes mellitus* (littéralement « diabète sucré comme le miel » en latin, dérivé du grec *διαβήτης* signifiant « qui traverse ») est une pathologie connue depuis plusieurs millénaires. Que cela soit en Chine il y a maintenant 6000 ans, ou 25 siècles plus tard dans le papyrus d'Ebers en Égypte sous le règne d'Amenophis III, déjà l'on percevait chez les patients soit intense et amaigrissement combinés à une urine abondante et sucrée dite « de miel ».

En Inde, les médecins Charaka et Sushruta (2000 à 1500 avant notre ère) sont les premiers à instaurer une dichotomie au sein du diabète : ils évoquent deux maladies distinctes présentant des symptômes parents.

Le diabète doit son nom au médecin de la Rome antique Arétée ou *Aretæus* de Cappadoce (seconde moitié du 1<sup>er</sup> siècle après J.C.), qui le décrivait dans ses ouvrages comme suit : « [...] *le diabète est une affection grave, peu fréquente, qui se caractérise par une fonte musculaire importante des membres dans l'urine. Le patient n'arrête pas d'uriner et ce flux est incessant comme un aqueduc qui se vide [...]. Les patients sont en proie à des nausées, un état d'agitation, une soif dévorante.* » (2)

Le rôle du pancréas est, lui, évoqué pour la première fois en 1683 par le médecin suisse Johann Conrad Brunner après avoir pratiqué une pancréatectomie sur deux chiens qui développèrent ensuite les symptômes évoqués plus tôt.

Deux contemporains du médecin Matthew Dobson, Francis Home et John Rollo, appuient les hypothèses de ce dernier concernant la présence de sucre dans les urines en montrant l'inhibition microbienne provoquée par un tel phénomène. Ceci permet donc de distinguer le diabète des autres maladies polyuriques.

Un médecin et pharmacien français, Apollinaire Bouchardat, prouve que le sucre en question est le glucose, et recommande alors de le limiter dans l'alimentation.

Plus tard, les avancées de Bernard (glycogène), Langerhans (îlots éponymes), Banting, Best Collip et Macleod (1921) mènent à l'isolement et aux premières utilisations de l'insuline chez l'Homme, permettant aux malades d'échapper à une mort certaine. (2–5).

### 1.1.2. Définition

Aujourd'hui, l'OMS définit le diabète comme :

« [...] *une maladie chronique qui survient lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. Il en résulte une concentration accrue de glucose dans le sang (hyperglycémie)* » (6). La glycémie à jeun s'élève alors au-delà de 7mmol/L, soit 1,26g/L (7).

Sous un même nom, nous avons donc deux pathologies aux mécanismes fondamentalement distincts.

Dans le premier cas, lorsque le corps ne produit pas assez d'insuline (on parle même de carence absolue), nous sommes en présence d'un diabète dit de type 1 (DT1), autrefois appelé diabète insulino-dépendant (DID). Dans le second, lorsque l'organisme utilise mal son insuline, nous avons un diabète dit de type 2 (DT2), qui lui était nommé diabète non-insulino-dépendant (DNID) (6,8). Il ne faut également pas oublier le diabète gestationnel qui, comme son nom l'indique, est lié à une hyperglycémie durant la grossesse (6). Ceux-ci représentent plus de 90% des diabètes rencontrés.

D'autres pathologies peuvent être considérées comme des diabètes, ou en induire mais ne sont pas liées aux trois cités précédemment : les formes MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Youth*, liées aux glucokinases et HNF-1 alpha), les maladies pancréatiques exocrines (pancréatites ou traumatismes, néoplasie, mucoviscidose, hémochromatose), maladies endocrines (hypercortisolisme, acromégalie, phéochromocytome, hyperthyroïdie), diabètes iatrogènes, ou syndromes génétiques (Klinefelter, Turner, Down) (8).

Dans tous les cas, le diabète peut induire de sévères complications et augmenter le risque de décès prématuré. Il représente aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique mondiale.

## 1.2 L'insuline

L'insuline est une hormone protéique de 5.807 Da à activité hypoglycémiante (entrée du glucose sanguin dans les cellules et donc diminution de la glycémie) : elle est la seule hormone produite par le corps humain à avoir cette activité (9). C'est un peptide composé de deux chaînes A et B (respectivement 21 et 30 acides aminés, AA) reliées par des ponts disulfures et une liaison intra-chaîne A. L'insuline est produite dans le pancréas par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans (figures n°1)(10).

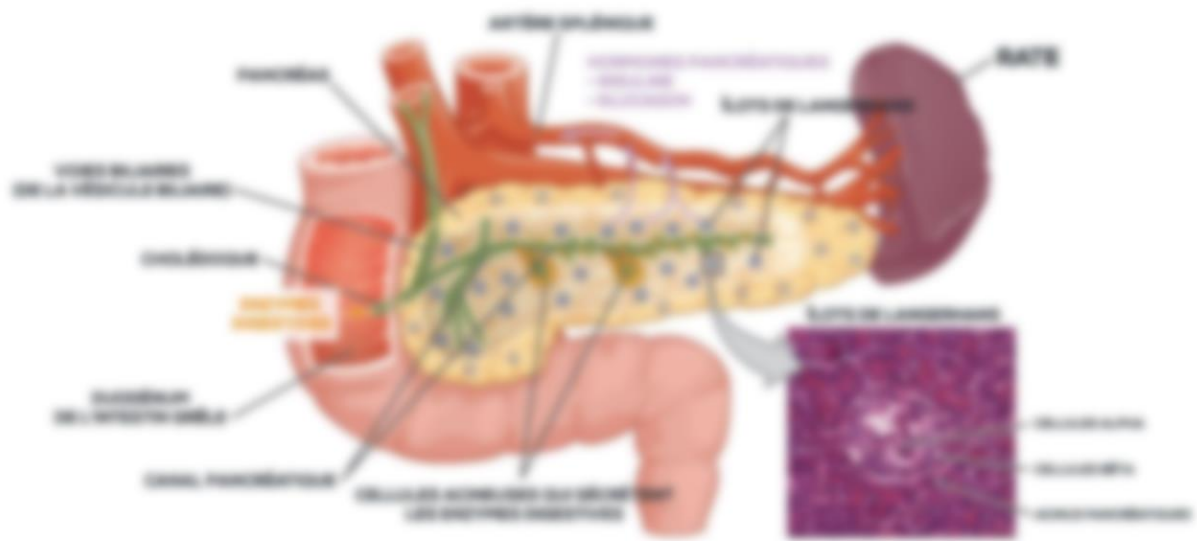


Figure n°1 : Représentation d'une coupe anatomique du pancréas (11).

Sa biosynthèse comprend plusieurs étapes. Celle-ci commence avec la Pré-pro-insuline, macromolécule composée de la Pro-insuline et d'un peptide signal de 24 AA libéré par la peptidase signal, lors de sa translocation dans le réticulum endoplasmique rugueux (RER). La Pro-insuline établit par la suite deux liaisons disulfure intermoléculaires et une intramoléculaire. L'insuline est ensuite obtenue de la Pro-insuline dans l'appareil de Golgi par l'élimination d'un fragment : le peptide C. (12,13)

L'insuline est active sur la majorité des cellules de l'organisme, plus particulièrement sur les muscles squelettiques, les hépatocytes ainsi que les adipocytes (14). Elle aura deux types d'actions distinctes (15) :

- Excitatrices : glycogénogenèse, lipogenèse, synthèse protéique ;
- Inhibitrices : inhibition de la lipolyse, de la protéolyse, de la glycogénolyse, de la néoglucogenèse et de la céto-genèse.

Sa sécrétion est continue, mais connaît un pic en postprandial lors de l'arrivée massive de glucose (10). Lorsque la glycémie augmente, le glucose pénètre en partie dans les cellules  $\beta$ . Sa métabolisation entraîne une augmentation de l'ATP intracellulaire, responsable de la fermeture des canaux potassiques  $K^+$  de la cellule, et entraînant une dépolarisation. Celle-ci provoque ainsi une arrivée massive d'ions  $Ca^{2+}$  dans les canaux calciques voltages dépendants. L'insuline est alors libérée (16). Sa demi-vie est approximativement de 12 minutes. Au niveau de son métabolisme, plusieurs métabolites ont été identifiés, la plupart provenant de clivages au centre des chaînes. Après avoir subi une adsorption et une dégradation dans le glomérule rénal, moins de 1% de l'hormone intacte est excrétée dans l'urine (13).

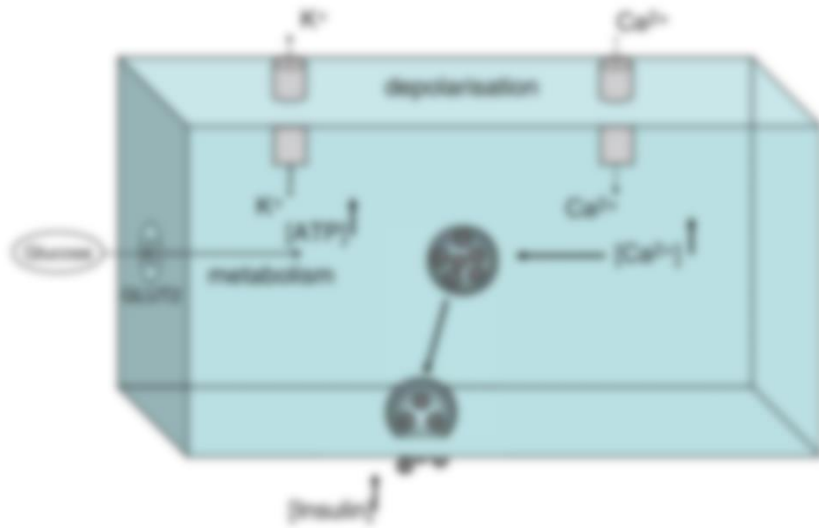


Figure n°2 : Mécanisme de libération de l'insuline (13).

Pour avoir son activité au niveau cellulaire, l'insuline se lie à ses récepteurs membranaires qui existent sous deux isoformes : A et B. Ce sont des récepteurs tyrosine kinase hétéro-tétramériques formés de deux sous-unités extracellulaires liant l'hormone, et de deux sous-unités membranaires contenant chacune un domaine tyrosine kinase. (14). Ces récepteurs possèdent deux sites de liaison à l'insuline (et peuvent donc fixer deux molécules). Il est intéressant de noter que l'insuline possède également une affinité pour le récepteur du facteur de croissance 1 (IGF-1), mais avec une affinité 1000 fois inférieure (17). La liaison de l'insuline à son récepteur provoque un changement de conformation de celui-ci, levant l'auto-inhibition. Ensuite, des protéines « échafaudages » se lient à la phosphotyrosine et activent leurs effecteurs en aval, induisant des réactions mitogènes et métaboliques. Le récepteur est ensuite internalisé puis déphosphorylé (14).



Comme évoqué précédemment, la cascade de signalisation de l'insuline est plus ou moins spécialisée en fonction du type cellulaire concerné (mécanismes de signalisation distaux différents). Ces différences aboutiront (14) :

- Dans les cellules musculaires squelettiques : absorption du glucose (translocation des vésicules de stockage contenant GLUT4), synthèse et stockage du glycogène.
- Dans les hépatocytes : activation des mécanismes de synthèse du glycogène et des protéines, régulation à la hausse de la glucokinase, diminution de la capacité gluconéogénique et stimulation de la capacité lipogénique de novo.
- Dans les adipocytes : suppression de la lipolyse et stimulation de l'absorption du glucose.

Lorsque des taux d'insuline circulante plus élevés sont nécessaires pour obtenir une diminution de la glycémie, le patient est considéré comme résistant à l'insuline. Étant donné que celle-ci remplit différentes fonctions dans beaucoup de types cellulaires, l'insulino-résistance induit des perturbations fonctionnelles diverses dans autant de tissus cibles différents. (14).

### 1.3. Épidémiologie

Le diabète est une pandémie d'une extraordinaire ampleur. En 1980, 108 millions de personnes, soit 4,7% de la population mondiale, vivaient avec un diabète. En un peu plus de 3 décennies, cette proportion a presque doublé, passant en 2014 à 422 millions de malades (adultes de plus de 18 ans, voir le détail dans le Tableau ?), soit 8,5% de la population. 1 Homme sur 11. Selon l'OMS, le diabète a provoqué, en 2012, 1,5 million de décès, et une simple glycémie supérieure à la normale, environ 2,2 millions de plus (accroissement des risques cardio-vasculaires et autres). Le tribut humain de cette pathologie est donc très loin d'être insignifiant. Ainsi, le diabète est considéré par l'OMS comme l'une des quatre grandes maladies non transmissibles prioritaires, aux côtés des maladies cardio-vasculaires (AVC), des maladies respiratoires (asthme et BPCO), et des cancers. L'augmentation de la prévalence du diabète est associée à la hausse des facteurs de risques associés comme le surpoids et l'obésité, mais il ne faut pas omettre également la part de responsabilité de l'accroissement démographique ainsi que de l'augmentation de l'âge moyen de la population (1).

Tableau I : Prévalence et nombres estimatifs de diabétiques dans le monde (adultes de plus de 18 ans) (1).

Régions OMS	Prévalence (%)		Nombre (millions)	
	1980	2014	1980	2014
Région africaine	3.1%	7.1%	4	25
Région des Amériques	5%	8.3%	18	62
Région de la Méditerranée orientale	5.9%	13.7%	6	43
Région européenne	5.3%	7.3%	33	64
Région de l'Asie du Sud-Est	4.1%	8.6%	17	96
Région du Pacifique occidental	4.4%	8.4%	29	131
<b>Total<sup>a</sup></b>	<b>4.7%</b>	<b>8.5%</b>	<b>108</b>	<b>422</b>

Il est compliqué de donner des proportions exactes quant à la répartition des diabètes de type 1 et de type 2 dans ces données. En effet, le diagnostic précis de ces pathologies nécessite des examens de laboratoire (afin d'évaluer la fonction pancréatique) qui ne sont pas accessibles à tous, et notamment aux populations vivant dans les pays en voie de développement (1).

Le DT1 survient dans la majorité des cas avant 35 ans, en moyenne à 18 ans (pic à l'adolescence), mais aujourd'hui on note que, avec l'augmentation de l'incidence chez l'enfant évoquée précédemment, le diagnostic est de plus en plus précoce (causes exactes encore inconnues). La répartition entre les sexes est égale (sex-ratio = 1) (8). A l'échelle mondiale, les chiffres de cette incidence sont extrêmement fluctuants, allant de 0,5 à 60 pour 100.000 mineurs de 15 ans (en France, elle est estimée à 7,8) (8) (1). Les populations les plus touchées selon les chiffres du réseau DIAMOND de l'OMS sont les populations Scandinaves, de Sardaigne et du Koweït, là où les plus épargnées sont celles d'Asie et d'Amérique latine (1,18).

Le DT2 représente, lui, 80 à 90% des diabètes. Le sex-ratio (=1,5) montre une prévalence plus élevée chez les sujets masculins. L'âge du pic de la prévalence est entre 70 et 79 ans pour les hommes et entre 80 et 84 ans pour les femmes, mais on note que celui-ci a tendance à se déplacer vers les enfants et les jeunes. Bien souvent, le DT2 est non diagnostiqué, et, en fonction des pays, le chiffre de patients dans ce cas de figure peut varier de 24 à 62% (1,8).

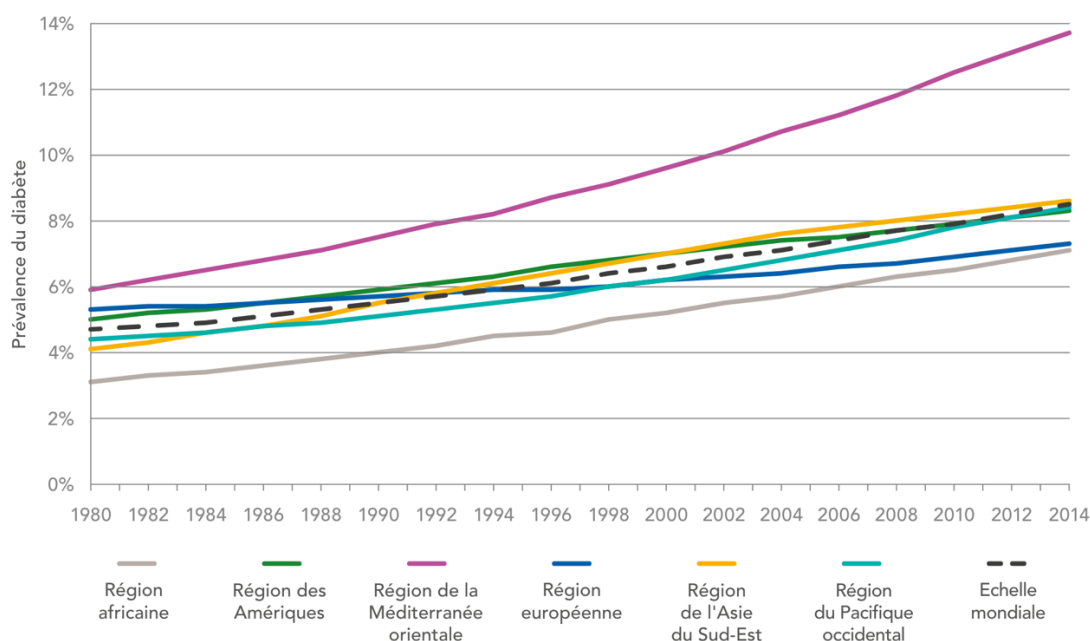


Figure n°3 : Évolution de la prévalence du diabète de 1980 à 2014, par régions définies par l'OMS (1).

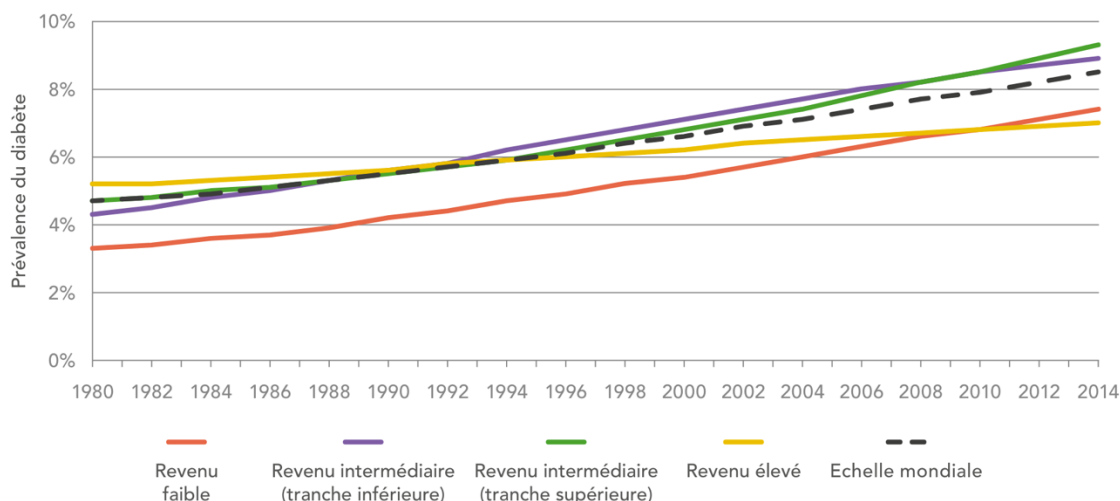


Figure n°4 : Évolution de la prévalence du diabète de 1980 à 2014, par groupe de pays (selon le revenu) (1).

Les deux figures ci-dessus expriment des données relatives au gradient géographique et au gradient social du diabète dans les différentes régions du monde. On note sur la figure 3 une explosion de la prévalence en Méditerranée orientale, et que l'Europe a inversé son positionnement pour maintenant rejoindre l'Afrique en tant que régions les plus épargnées. Sur la figure 4, on note une progression homogène de la prévalence, avec les pays à revenu faible qui sont les moins impactés. Il est intéressant de constater le changement de positionnement des pays à revenu élevé, passant du statut de zone avec la prévalence la plus élevée à celle la moins touchée actuellement (sensiblement le même phénomène qu'avec l'Europe sur la figure 3) (1).

En plus du lourd bilan humain évoqué précédemment, il y a également un impact économique non négligeable, à la fois pour les malades, leurs familles, mais également pour les économies nationales. Frais médicaux, mais également pertes d'emplois et de salaires ont fait que le diabète était la cause sous-jacente d'entre 720 milliards et 827 milliards USD (selon les sources) de dépenses de santé en 2019 dans le monde. Ces dépenses ont plus que triplé en 10 ans (entre 2003 et 2013) (1,12).

Pour lutter contre l'augmentation nette de la proportion de malades, la grande majorité des pays mettent en avant la mise en place de politiques nationales de lutte contre le diabète visant à le prendre en charge et à réduire les principaux facteurs de risque (obésité) (1).

## 1.4. Physiopathologies et étiologies

### 1.4.1. Diabète de Type 1

Le diabète de type 1 se manifeste par une carence insulinique absolue (insulinopénie) et une réduction majeure (plus de 80%) des cellules pancréatiques  $\beta$  des îlots de Langerhans (les autres cellules pancréatiques comme les cellules  $\alpha$  ne sont pas touchées par ce phénomène). Cette réduction est auto-immune, attribuée tant à la production d'auto-anticorps dirigés contre différents antigènes des cellules  $\beta$ , tant à l'action cellulaire de lymphocytes contre ces mêmes cellules. En résulte dans un second temps une réponse inflammatoire conduisant à l'insulinopénie (7,8).

Chez 95% des sujets sont retrouvés des auto-Ac spécifiques : les anticorps anti-GAD (visant la décarboxylase de l'acide glutamique) ; anti-IA2 (visant l'antigène IA2, une tyrosine phosphatase) ; anti-ZnT8 (dirigés contre un transporteur du zinc 8) et également des anticorps dirigés contre l'insuline et son précurseur, la pro-insuline (nb : aujourd'hui, de nombreuses thérapies utilisant les GAD sont à l'étude, notamment un vaccin anti-diabétique) (8,19).

De multiples facteurs génétiques et environnementaux sont impliqués, à échelles variables selon les patients, dans l'apparition du DT1. (7,18).

Les données concernant les facteurs génétiques, très présentes dans la littérature, sont à contraster avec le fait qu'il n'existe aucun antécédent familial de DT1 chez 85% des patients (8,18).

Au-delà de cet aspect, le fait que l'on note une augmentation de l'incidence dans des populations génétiquement stables depuis le milieu du 20<sup>ème</sup> siècle est la preuve que les facteurs environnementaux ont également un impact important sur la progression de la maladie chez l'Homme. Virus, modification de la flore intestinale ou alimentation industrielle, telles sont les hypothèses avancées, mais aucune ne semble réellement se dégager à ce jour (8).

Depuis quelques années, le rôle du micro-biome intestinal et des micro-organismes commensaux est également étudié. Une étude comparant un groupe d'enfants positifs aux auto-Ac dirigés contre les îlots de Langerhans avec des enfants témoins sains a démontré une abondance accrue des Bactéroïdes par apports aux Firmicutes dans le groupe malade. Les enfants présentant un DT1 auraient donc moins d'espèces productrices de butyrate, précurseur de la mucine, molécule importante dans l'intégrité de la muqueuse intestinale (18). D'après d'autres études menées chez l'homme et la souris, la diminution d'*Akkermansia muciniphila* précipiterait l'arrivée de la maladie (7). Ainsi, il semble qu'une dysbiose de la flore intestinale peut affecter le système immunitaire et influencer l'apparition du DT1 (18).

Enfin, les facteurs alimentaires auraient également un effet sur le déclenchement d'un DT1 (18). Même si énormément d'études se sont avérées non concluantes sur le sujet, certaines s'accordent sur de possibles effets protecteurs des régimes riches en huiles insaturées (acides gras polyinsaturés oméga-3) issues de poisson, ainsi que sur une augmentation du risque associée à une consommation importante de lait de vache. En effet, l'alimentation par le lait maternel a un effet sur la composition du micro-biote intestinal du nourrisson via la favorisation de la dominance des bifido-bactéries. La diminution de ces dernières est associée à l'augmentation de l'incidence du DT1 (18). Le moment où les aliments solides, riches en fibres (avant 4 mois) ou contenant du gluten (après 9 mois) sont introduits peut également jouer un rôle dans l'apparition du DT1 et de l'auto-immunité des îlots (18).

#### 1.4.2. Diabète de type 2

Le développement du DT2 est principalement dû à la combinaison de deux facteurs :

- Une diminution puis disparition totale de la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  devenues défectueuses : c'est l'insulinopénie, liée à des prédispositions génétiques et aggravée par les facteurs environnementaux auxquels sont exposés les patients,
- Une incapacité des tissus normalement sensibles à l'insuline à répondre à cette dernière : c'est l'insulino-résistance. Ce phénomène est majoritairement lié au mode de vie des populations (sédentarité, régime alimentaire déséquilibré et hypercalorique menant à un pourcentage de masse grasse corporelle plus élevé que la moyenne) (8,12).

Ainsi, l'un des premiers facteurs de risques liés au diabète de type 2 concerne les prédispositions génétiques (historique familial et ethnique). En effet, l'incidence et la prévalence du DT2 varient considérablement en fonction de la région géographique d'origine des patients : Japonais, Hispaniques et Amérindiens présenteraient des risques plus élevés de développer cette maladie. Pour les territoires français, les populations majoritairement concernées sont celles issues des DOM (notamment Antilles et Réunion) (12).

De nombreuses études pangénomiques sur le DT2 ont montré la nature polygénique complexe de celui-ci et l'importance des interactions entre ces gènes. La plupart des loci impliqués augmenteraient le risque de développer la maladie via des effets sur la sécrétion d'insuline (effets dits « primaires »), tandis qu'une minorité agirait en réduisant l'action de l'insuline (effets dits « secondaires ») (12).

Surpoids (IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) ou obésité (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) combiné à une mauvaise hygiène de vie (association d'une alimentation hypercalorique et déséquilibrée ainsi que d'un manque d'exercice physique) constituent la pierre angulaire de la physiopathologie du DT2 (8,12).

L'alimentation dite « occidentale » est caractérisée par un taux élevé de matières grasses et de glucides provoquant une élévation de la glycémie ainsi que des lipoprotéines sanguines (VLDL (*very low density lipoproteins*), chylomicrons et

triglycérides) : on parle alors de glucotoxicité et de lipotoxicité. Celles-ci induisent une inflammation et une augmentation des espèces réactives de l'oxygène (ROS) produites par la chaîne respiratoire des mitochondries ou le réticulum endoplasmique, et donc un stress oxydatif contribuant fortement à la pathogénèse du diabète de type 2. Ajouté à cela, la sédentarité provoque la libération de molécules pro-inflammatoires comme l'interleukine 6 (IL-6), la protéine C-réactive (CRP), le facteur de nécrose tumorale-alpha (TNF- $\alpha$ ) ou l'IL-1 (impliquée dans la réponse auto-immune sur les cellules  $\beta$ , l'inhibition de leurs fonctions et leur apoptose) induisant un état d'inflammation métabolique. L'obésité, elle, provoque l'activation de NF- $\kappa$ B (*nuclear factor-kappa B*), facteur de transcription de gènes inflammatoires, favorisant la différenciation des monocytes en macrophages. Ces derniers induisent l'expression de diverses cytokines impliquées l'inflammation vasculaire (8,12).

Certaines études pointent également le rôle du microbiote intestinal dans l'apparition du DT2, au vu du nombre d'espèces microbiennes ayant un impact sur le métabolisme des individus. Les micro-organismes résidant dans l'intestin produisent de nombreux métabolites contribuant à la physiologie des patients en bonne santé. Une dysbiose due à des facteurs héréditaires ou acquis (âge, nutrition, mode de vie, prédisposition génétique, maladies sous-jacentes) peuvent affecter la proportion de métabolites produits par ce microbiote intestinal (notamment ceux intervenant dans le métabolisme du glucose), entraînant des perturbations pouvant aboutir à un diabète (12).

Une notion importante pour comprendre la physiopathologie du diabète de type 2 est celle de « mémoire métabolique ». Même après un contrôle glycémique maintenu, les complications issues d'un DT2 persistent et se développent (12).

L'un des principaux moteurs de la pandémie de DT2 est donc l'augmentation de la prévalence de l'obésité, elle-même provoquée par la sédentarité et les régimes hypercaloriques. L'exposition aux divers facteurs environnementaux diabétogènes a, fatalement, un impact sur les différentes failles génétiques de prédisposition présentes chez certains patients (même si ce trait est beaucoup moins important que dans la pathogénèse du DT1). Le DT2 est donc issu d'une combinaison complexe de facteurs génétiques, métaboliques et environnementaux interagissant les uns avec les autres (8,12).



Dans la physiopathologie du diabète de type 2, deux mécanismes sont donc en cause : dysfonctionnement des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans pancréatiques (survenant généralement en premier), ainsi que la résistance à l'insuline au niveau hépatique et périphérique (12,14).



Figure n°5 : Facteurs de risques liés à la physiopathologie du diabète de type 2.

ROS : espèces réactives de l'oxygène ; RE : réticulum endoplasmique ; AGE :

produits finaux de glycation avancée ; PKC : protéine kinase C ; LPS :

lipopolysaccharide ; miRNA : microARN. (12)

#### 1.4.2.a. Dysfonction des cellules $\beta$

Cette dysfonction est simplement liée à la mort des cellules  $\beta$ . Comme évoqué précédemment, les patients DT2 sont souvent atteints de surpoids, voire d'obésité. Leur organisme est donc régulièrement soumis à un état nutritionnel excessif (hyperglycémie et hyperlipidémie) sans activité physique. Ces conditions ont pour conséquence de mettre en situation de pressions toxiques les cellules  $\beta$ . Celles-ci correspondent à des phénomènes d'inflammation et de stress inflammatoire (présence de cytokines pro-inflammatoires), de stress métabolique oxydatif (principalement liée à la lipotoxicité et à la glucotoxicité) et de stress amyloïde (12,20).

Ces différentes conditions convergent en un point : l'activation du stress du réticulum endoplasmique (RE). Le RE (organite siège de fonctions cruciales au maintien de l'homéostasie cellulaire (20)) est très sensible à toute modification physiologique. La conséquence d'une perturbation comme dans le cas du DT2 sera l'activation de voies apoptotiques, principalement de la voie UPR (Unfolded Protein Respons) (12,20).

La voie UPR vise initialement à rétablir l'homéostasie cellulaire. En cas de stress trop important, étant donc d'incapacité à remplir cette tâche, la voie UPR devient pathologique et l'apoptose de la cellule concernée est induite. Cette voie est très présente et très importante dans les tissus à forte activité sécrétoire, et donc logiquement dans les cellules  $\beta$  pancréatiques (20).

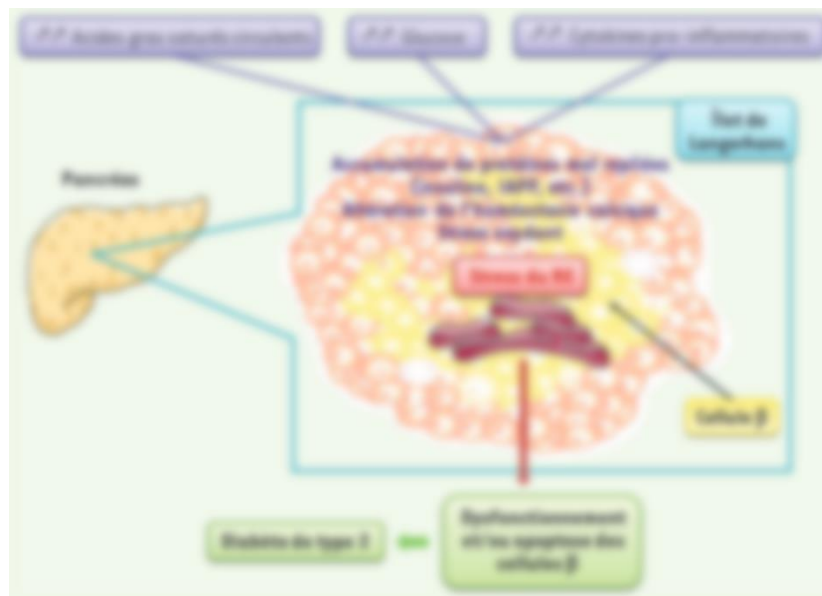


Figure n°6 : Stress du réticulum endoplasmique, causes et conséquences dans les cellules  $\beta$  pancréatiques (20).

La stimulation engendrée par une glycémie élevée a également pour conséquence l'augmentation de la biosynthèse et de l'accumulation d'insuline mal repliée, de polypeptides amyloïdes et d'espèces réactives de l'oxygène. Ceux-ci favorisent les signaux pro-apoptotiques, et induisent la libération d'interleukine IL-1 $\beta$ , recrutant alors les macrophages et renforçant l'inflammation locale au niveau des îlots de Langerhans (12).

#### *1.4.2.b. Résistance à l'insuline*

La résistance à l'insuline se définit par la diminution de la réponse métabolique des cellules insulino-sensibles à celle-ci. Ceci se traduit au niveau systémique par une glycémie peu ou non impactée à la suite de libération d'insuline.

Trois phénomènes sont mis en cause :

- La diminution de la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  (rejointe par le mécanisme précédemment évoqué qu'est la destruction de ces cellules) ;
- La présence d'antagonistes de l'insuline dans le plasma (hormones contre-régulatrices, ou corps non hormonaux altérant la signalisation de l'insuline comme les glucocorticoïdes) ;
- L'altération de la réponse à l'insuline dans les tissus cibles : adipocytes, hépatocytes et cellules musculaires squelettiques (ceci représentant le facteur extra-pancréatique le plus important dans le développement du DT2) (12).

Dans le cas du muscle squelettique, Il existe trois facteurs principaux limitant la vitesse d'absorption du glucose et de synthèse du glycogène après la libération de l'insuline :

- La glycogène synthase,
- L'hexokinase,
- Et le transporteur de glucose GLUT4.

Certaines mutations peuvent réduire l'expression soit de ce dernier, soit du récepteur à l'insuline, ainsi que des protéines à activités tyrosines kinases en aval. Ceci va donc diminuer l'absorption de glucose dans le muscle, entraînant une hyperglycémie.

Outre ces mutations, une régulation épigénétique défectueuse et certains facteurs environnementaux peuvent également jouer un rôle important dans l'absorption du glucose par le muscle. L'activité physique, par exemple, augmente le flux sanguin dans les cellules musculaires squelettiques et améliore ainsi l'utilisation de ce glucose. Une sédentarité accrue aura donc pour effet de limiter ce phénomène. Également, comme

évoqué précédemment, l'obésité conduit finalement à une inflammation des myocytes par divers phénomènes, et donc à une altération de leur métabolisme et contribue à la résistance à l'insuline (12).

Dans les hépatocytes, l'insuline affecte le métabolisme du glucose, mais aussi le métabolisme lipidique.

Au niveau glucidique, en plus d'induire la synthèse du glycogène, l'insuline inhibe la production hépatique de glucose en activant le facteur de transcription FOXO1. Chez les patients en stade de résistance à l'insuline, les niveaux physiologiques de celle-ci sont insuffisants pour déclencher une réponse appropriée dans les hépatocytes provoquant ainsi une entrave à la synthèse du glycogène, et à l'arrêt de la production de glucose. Ceci augmente par la même occasion la lipogenèse et la synthèse de protéines telles que la CRP pro-inflammatoire (Protéine C Réactive, adipocytokines, et autres cytokines, ce qui conduit à un état inflammatoire responsable de l'altération de la réponse à l'insuline par le foie. (12).

Enfin, le tissu adipeux synthétise une large gamme de molécules biologiquement actives régulant divers processus métaboliques, dont le métabolisme du glucose et des lipides. La résistance à l'insuline peut se manifester au niveau glucidique par l'activation défectueuse d'AKT (cf. action de l'insuline) qui entrave la translocation de GLUT4 vers la membrane, aggravant l'hyperglycémie.

De plus, un régime riche en lipide peut aboutir à un dysfonctionnement du tissu adipeux et à une inflammation. Les adipocytes hypertrophiés ainsi que les cellules immunitaires résidant dans le tissu adipeux contribuent à l'augmentation des niveaux circulants de cytokines pro-inflammatoires (TNF et les IL-1 $\beta$  et IL-6), ce qui facilite l'émergence d'un état d'inflammation métabolique, considéré comme un élément clé de la pathogenèse de la résistance à l'insuline et donc du DT2. (12)

## 1.5 Manifestations cliniques, biologiques et complications

### 1.5.1 Diabète de type 1

Le début de la pathologie est décrit comme rapide et explosif (sauf pour le diabète de type 1 lent). On estime qu'à l'apparition des symptômes, près de 85% de la masse des cellules  $\beta$  a déjà été détruite.

Le DT1 est caractérisé par le syndrome cardinal : polyuro-polydipsie (débit urinaire supérieur à 3L/jour et augmentation des apports liquidiens), amaigrissement avec fonte musculaire et polyphagie (besoin excessif de se nourrir, n'est pas stoppé par la satiété). S'ajoute à cela des troubles visuels, dyspnée de Kussmaul et odeur cétonique de l'haleine (signes d'une acidose) (8).

### 1.5.2 Diabète de type 2

Dans le DT2, les signes cliniques arrivent graduellement, et sont principalement dus à l'hyperglycémie, elle aussi progressive. On retrouve la polyurie, la polydipsie, l'amaigrissement, un prurit intime chez les deux sexes et diverses infections récidivantes.

Les complications de l'hyperglycémie sont : atteintes cardio-vasculaires (HTA, dyslipidémie), neuropathie diabétique, mal perforant, rétinopathie diabétique et atteintes néphrologiques (8).

### 1.5.3 Complications

Elles se divisent en 2 grands groupes :

- Complications micro-angiopathiques (atteignant le système rénal, l'œil et les nerfs)
  - Rétinopathie diabétique : atteinte de la microcirculation rétinienne et ischémie, ou baisse de la perméabilité des capillaires provoquant un œdème. La cataracte est également retrouvée chez les patients diabétiques (8).
  - Néphropathie diabétique : atteinte glomérulaire par augmentation de la pression et déséquilibre du tonus des artères afférentes et efférentes du néphron. On observe alors une altération progressive du filtre glomérulaire, qui se sclérose. Après une phase d'hyperfiltration avec augmentation de l'albuminurie, on observe alors le déclin de la filtration glomérulaire, avec une baisse progressive du débit de filtration glomérulaire (DFG), allant jusqu'à l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT). Un diabète ancien, un

mauvais équilibre glycémique, des cas d'IR (insuffisance rénale) intrafamiliaux, certaines origines, le tabagisme et l'insulino-résistance favorisent cette complication. Des infections urinaires récurrentes peuvent apparaître (8).

- Neuropathie diabétique : atteintes senso-motrices ou autonomes (8).
- Complications macro-angiopathiques (athérosclérose) : il s'agit d'un phénomène précoce, fréquent et parfois sévère (infarctus du myocarde) dû à la calcification de la média des artères associé au vieillissement accéléré.

Le pied diabétique est également une complication courante, associant neuropathie (mal perforant plantaire) et/ou ischémie (8).

Différentes autres complications sont associées au diabète, mais celle-ci sont moins fréquentes : pathologies cutanées (Dermopathie, bullose, lipodystrophie, Acanthosis nigricans), infections, pathologies hépatiques (stéatose, cirrhose), dentaires ou articulaires (Dupuytren, arthrose).

Également, on retrouve différents types de comas : céto-acidosique (déficit absolu en insuline, hyperosmolaire (patient en IR ou avec polyurie compensée par boisson sucrée ou non compensée) et hypoglycémie (8).

## 1.6 Diagnostic

Le diagnostic du diabète sucré peut se faire par :

- Glycémie veineuse à jeun :  $\geq 1,26\text{g/L}$  à deux reprises ;
- Hyperglycémie provoquée par voie orale (indiqué en cas de grossesse ou d'anomalie modérée de la glycémie à jeun entre 1,10 et 1,26g/L) :  $\geq 2\text{g/L}$  2 heures après l'ingestion de 75g de glucose en 10 minutes.
- En urgence : syndrome cardinal avec glycémie  $\geq 2\text{g/L}$  à n'importe quel moment de la journée.

Dans d'autres pays, le diagnostic peut être réalisé par dosage de l'hémoglobine glycosylée HbA1c (seuil = 6,5%).

## 1.7 Traitement

### 1.7.1 Type 1

L'objectif du traitement est le suivant : assurer la vie la plus libre possible au patient, tout en prévenant les complications aiguës ou chroniques (8).

Pour son bon déroulement, une lecture glycémique doit être réalisée 4 fois par jour par les patients. Cette autosurveillance est capitale pour suivre le diabète, adapter le traitement ou gérer les situations d'urgence (8).

La base du traitement médicamenteux est l'insulino-thérapie (administrable en IM, SC ou IV par stylos ou pompes), qui permet la réduction de l'hémoglobine glyquée (HbA1c, recommandée inférieure à 7,5% pour les adultes et 8,5% pour les enfants) et des complications micro et macro angiopathiques (8). Il existe diverses formes d'insulines :

- Insulines humaines recombinantes : elles possèdent une latence d'action de 30 à 45 minutes, une durée d'action de 8 heures avec un pic entre 2 et 3 heures. Moins utilisées que les analogues rapides (8).
- Analogues rapides : structurellement modifiés pour avoir une affinité aux récepteurs de l'insuline supérieure. Pris avant les repas, ils ont une latence de 15 minutes, durée d'action de 6 heures avec un pic à 3 heures. Cette courte durée d'action réduit le risque d'hypoglycémie (8).
- Formes lentes d'insuline humaine (NPH) : créée par addition de protamine ou de zinc, action de 9 à 16 heures (8).
- Analogues lents : obtenus par modification biochimique, action de 24 heures (8).

Leurs schémas d'administration sont résumés dans la figure suivante.

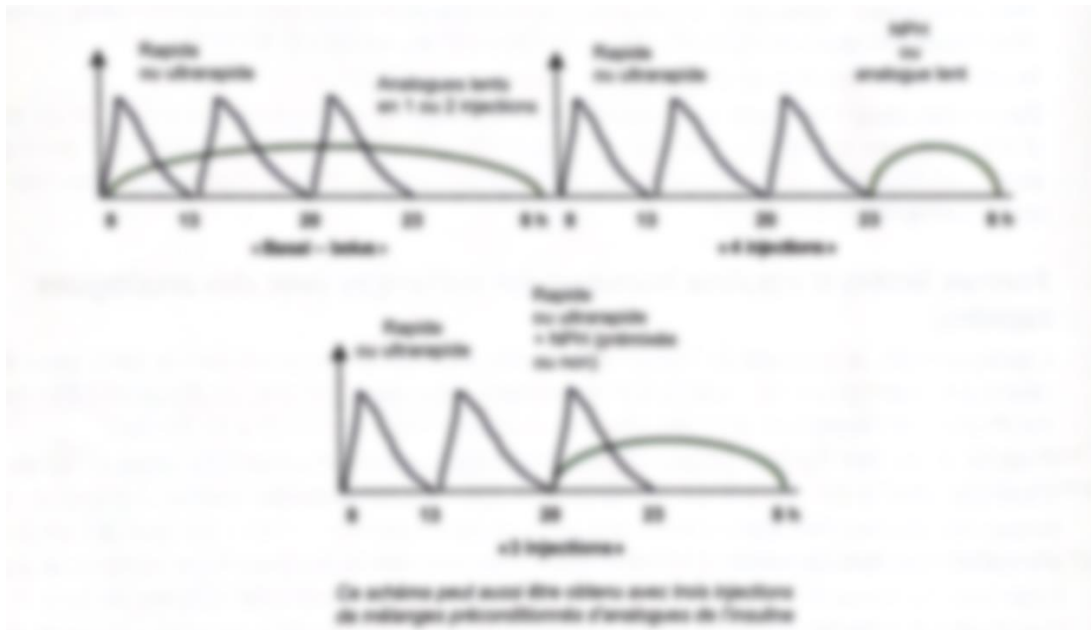


Figure n°7 : Schémas d'administration des insulines dans le traitement du diabète de type 1 (8).

Le reste du traitement se base sur une bonne hygiène de vie. Les patients, finalement peu restreints dans leur alimentation, doivent cependant suivre au maximum les indications du PNNS (Plan national de nutrition et santé), ainsi qu'une activité physique régulière (8).

### 1.7.2 Type 2

Ici, les objectifs sont les suivants :

- Contrôle glycémique avec objectifs patient-spécifiques (pour la majorité des patients  $HbA1c \leq 7\%$ ) (21),
- Amélioration de la sensibilité à l'insuline,
- Prise en charge des risques cardio-vasculaires (8).

Ceux-ci peuvent être atteints par :

- Des conseils hygiéno-diététiques, comprenant :
  - Activité physique : 30 minutes (montée des escaliers, marche, vélo) permettent l'amélioration de la sensibilité à l'insuline et des paramètres métaboliques, l'amélioration des chiffres tensionnels, la diminution de la masse grasse et l'augmentation de la masse musculaire (8).



- Alimentation équilibrée : l'objectif est d'atteindre un régime hypocalorique équilibré et sans sucres d'absorption rapide (appelés aussi « sucres purs » : bonbons, boissons sucrées, confitures ...) tout en privilégiant les aliments à index glycémique bas.
- Des traitements médicamenteux divers : antidiabétiques oraux, agonistes du GLP1 ou encore insuline (8).
  - Metformine : Sera présentée ultérieurement. Constitue le traitement de première intention, mis en place à doses progressives. Cette molécule est associable à la majorité des autres traitements anti-diabétiques.
  - Les sulfamides : Classe de molécules à différentes demi-vies :
    - T1/2 courte : Glipizide
    - T1/2 longue : Gliclazide, Glibenclamide, Glimépiride
    - T1/2 très longue : Glipizide LP.

Celles-ci ont une action insulino-sécrétrice et augmentent la sensibilité des récepteurs à l'insuline, leur principal intérêt. Elles présentent une très bonne synergie avec la metformine mais sont responsables d'hypoglycémies et d'allergies. Fortement liées aux protéines plasmatiques, elles présentent des risques importants d'interaction médicamenteuse, notamment avec le myconazole et sont contre-indiquées chez les patients insuffisants hépatiques ou rénaux. Prise 30 minutes avant le repas, leur mise en place doit être contrôlée et progressive. Elles sont souvent indiqués chez les patients à faible risque hypoglycémique. (8,22).
  - Glinides (Répaglinide) : Leur mode d'action est sensiblement identique aux sulfamides mais leurs fixations se réalisent sur des sites bien distincts. Leur avantage est la possibilité d'être utilisé chez des patients âgés (>75 ans) et la non-limitation vis-à-vis de la fonction rénale. Leur durée d'action est rapide et ils présentent une bonne synergie avec la metformine. Le principal effet indésirable reste le risque d'hypoglycémie et ils sont contre-indiqués chez les patients insuffisants hépatiques. Prise 15 minutes avant le repas, le patient ne prend pas son comprimé en cas de non prise alimentaire. (8,22).
  - Gliptines : Cette classe comprend la Sitagliptine, la Vildagliptine ainsi que la Saxagliptine. Ces traitements sont dits « incréтино potentiateurs » car inhibent la dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4), ce qui augmente la sécrétion d'hormones incréтины (GLP1 et GIP). Ils ont pour avantage d'être utilisés chez des patients

âgés (>75 ans), sont utilisables avec une fonction rénale diminuée (sauf en cas d'IRC sévère) et ne provoquent pas d'hypoglycémie. Ils sont inutilisables en cas d'insuffisance hépatique, cardiaque, ou rénale sévère. Associables à la metformine, leur posologie est d'un comprimé par jour en dehors des repas. Les gliptines constituent le premier choix d'association avec la metformine (meilleur rapport action sur l'hyperglycémie / risque d'hypoglycémie) (8,22).

- Inhibiteurs de glucosidase : L'Acarbose et le Miglitol contribuent à la diminution de l'absorption des glucides par inhibition compétitive des alpha-glucosidases intestinales, ce qui a pour effet de diminuer la glycémie postprandiale. Pris avant les repas, l'augmentation des doses doit se faire de manière progressive. Utilisables chez les patients âgés (>75ans), ainsi que les patients insuffisants rénaux et hépatiques, ils peuvent néanmoins provoquer des troubles digestifs, et sont par conséquent incompatibles avec les maladies digestives. (8,22).
- Agonistes du récepteur du GLP1 : L'Exenatide, le Dulaglutide et le Liraglutide sont des incrétino-mimétiques augmentant la sécrétion d'insuline, inhibant la libération de glucagon, renforçant la satiété et ralentissant la vidange gastrique. Ils améliorent ainsi les glycémies pré et postprandiales et ne provoquent pas d'hypoglycémie. S'ajoutent à ces points une perte de poids, amélioration de dyslipidémies, et un effet bénéfique cardio-vasculaire. Associables à la metformine et aux sulfamides, ils sont présentés sous forme de stylo pour injection SC (la posologie dépend de la demi-vie). Pouvant provoquer nausées, vomissements, ils sont contre-indiqués chez les patients atteints de gastroparésie et de pancréatopathie (8,22).
- Inhibiteurs du cotransporteur SGLT2 : Les Gliflozines (Dapagliflozine, Canagliflozine et Empagliflozine) provoquent une diminution de la glycémie par glucosurie via une inhibition de la réabsorption tubulaire rénale du glucose. En plus de son effet diurétique, elle provoque une perte de poids et présente un profil protecteur du système cardiovasculaire (intérêt chez les patients atteints de cardiopathies et de néphropathies). Favorisant la céto-genèse, ils peuvent néanmoins induire une acido-cétose, en plus du risque de déshydratation. Ces traitements sont à éviter en cas d'insuffisance rénale sévère ou hépatique. Avec les agonistes du GLP1, ils sont particulièrement indiqués si le patient présente un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> (8,23).

Les conseils hygiéno-diététiques constituent la première étape de la prise en charge. Si besoin, sont ensuite associés les traitements évoqués précédemment, en mono puis en bithérapie (selon le profil du patient). La stratégie de mise en place est expliquée dans les figures ci-dessous.



Figure n°8 partie 1 : Algorithme de stratégie thérapeutique dans le diabète de type 2 (chez les patients sans contre-indication, <75 ans, IMC<35kg/m<sup>2</sup> et sans maladie cardiovasculaire avérée, insuffisance cardiaque ou rénale) (24).



Figure n°8 partie 2 : Algorithme de stratégie thérapeutique dans le diabète de type 2 (chez les patients sans contre-indication, <75 ans, IMC<35kg/m<sup>2</sup> et sans maladie cardiovasculaire avérée, insuffisance cardiaque ou rénale) (24).

En cas d'échec de la bithérapie, une trithérapie peut être mise en place avec le duo metformine et sulfamide hypoglycémiant (21).

Dans certains cas, une insulino-thérapie peut être débutée dans le diabète de type 2 (carence en insuline, HbA1c supérieure aux objectifs, contre-indication aux anti-diabétiques oraux, affections récurrentes) (8).

## 2. La Metformine

---

### 2.1 Pharmacognosie

La metformine est un alcaloïde de la famille des Biguanides (caractérisés par deux unités guanidine reliées par un atome d'azote commun) obtenu initialement de *Galega Officinalis* en 1957 (25).

Il s'agit d'une plante herbacée également connue sous le nom de « Faux Indigo », « Rue de chèvre », ou « Lila français », référencée dans les pharmacopées traditionnelles depuis plusieurs siècles (25). En effet, ses effets galactagogues (stimulant la production de lait), diurétique, vermifuges et anticonvulsifs sont connus depuis le Moyen Âge, ainsi que ses effets néfastes pour les ovins et bovins, lui ayant alors conféré la double casquette de plante médicinale et ornementale nuisible (25,26). Il s'agit de la seule espèce du genre avec *Galega orientalis* à être implantée en Europe (notamment en France, en Autriche et en Pologne), les autres étant retrouvées en Afrique de l'Est (26).

Dans cette plante, l'alcaloïde principal est la galéguine. C'est à partir de cette molécule qu'ont été permis de synthétiser les synthalines A et B (utilisés dans les années 1920) puis la phenformine, la buformine et enfin la metformine (25,27). Les quatre premières ont été tour à tour retirées du marché (phenformine et buformine dans les années 70) à cause de leurs effets indésirables trop importants, notamment les survenues d'acidoses lactiques mortelles, dont la fréquence était trop élevée (40 à 65 cas sur 100.000 patients par an) (25).

Aujourd'hui, la metformine est l'un des antidiabétiques oraux les plus prescrits dans le monde, si ce n'est celui de référence, avec notamment plus de 25 millions de patients traités aux Etats-Unis d'Amérique en 2000 (25,27).



Figure n°9 : *Galega Officinalis*, présentée aux cotés de ses différentes molécules associées ainsi que leurs structures (27).

## 2.2 Pharmacocinétique

La metformine est une petite molécule très hydrosoluble de 165 Daltons (donc facilement dialysable), dont l'absorption intestinale n'est réalisée qu'à hauteur de 60%. Après cette phase, le pic de concentration plasmatique est atteint en 6 heures (25). Cette molécule se distribue selon un modèle bi-compartimental : on la retrouve dans le secteur plasmatique et également dans le secteur intracellulaire (majoritairement dans les érythrocytes), ce qui est important pour l'appréciation de l'accumulation de celle-ci, car le dosage (réalisable par HPLC) semble être plus pertinent au niveau des hématies (25,27,28).

La captation cellulaire de la metformine est assurée par les transporteurs cationiques OCT1 dans les hépatocytes, OCT2 dans les cellules rénales et OCT3 dans des cellules des muscles squelettiques. On retrouve également les transporteurs MATE1 (vers la bile et l'urine) et PMAT (vers les cellules intestinales) (29).

La distribution tissulaire de l'OCT1 est quasiment identique à celle de la metformine. L'affinité de la phenformine pour les récepteurs OCT était bien plus élevée que celle de la metformine, ce qui induit une différence dans la capacité de transport intracellulaire, et par conséquent explique la toxicité de la première (différence de prévalence des acidoses lactiques voisine d'un facteur 20) (25).

La liaison protéique de la metformine est relativement faible (inférieure à 20%) ce qui limite les interactions avec d'autres traitements potentiellement pris par les patients (25). La concentration plasmatique thérapeutique généralement admise est comprise dans un intervalle allant de 2 à 4 mg/L (25). La limite toxique la plus couramment admise est de 5mg/L.

La demi-vie plasmatique de la metformine s'étend de 1,5 à 5h avant d'être excrétée par voie rénale sous forme inchangée (aucune métabolisation hépatique), par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire, avec une clairance estimée à 440ml/min (25). Celle-ci n'est pas affectée par la prise de diurétiques et la clairance non rénale est non significative (29).

En cas d'insuffisance rénale, l'accumulation de la metformine est proportionnelle (plus élevée d'un facteur 4) à la créatininémie (25,29).

Concernant ce dernier paramètre, la metformine semble s'accumuler de façon marquée dans le tissu rénal. Il semble que celle-ci ne se redistribue pas des reins vers le liquide extracellulaire, contrairement aux autres organes qui s'équilibrent avec la concentration circulante (30).

Une étude de 2012 menée par Chae et al (31) a investigué chez des patients sains la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la metformine. Ceux-ci ont proposé un modèle robuste permettant de suivre l'action du biguanide (metforminémie et glycémie à jeun) chez les patients sains, mais également DT2. Le modèle a été établi en se basant sur un modèle de transduction du signal (ceux-ci décrivent bien mieux les mécanismes liés aux médicaments modifiant la production de substances endogènes comme le glucose, et sont donc plus adaptés à la metformine). Le modèle obtenu est celui illustré dans la figure ci-dessous :



Figure n°10 : Modèle PK/PD de la metformine. Ici,  $K_a$  = constante d'absorption en  $h^{-1}$  ;  $CL$  = clairance de la metformine en  $l.h^{-1}$  et  $t$  = temps moyen entre effecteurs en h.  
(31)

Celui-ci est décrit comme modèle à un seul compartiment (ce qui contraste avec les analyses citant un double compartiment) et élimination de premier ordre où la metforminémie est liée à la pharmacodynamie. Le biguanide interagit avec son récepteur, formant un complexe  $D+R$  à l'origine d'une transduction du signal où le temps moyen entre les effecteurs est  $t$ . 3 effecteurs intermédiaires matérialisés par  $M1$ ,  $M2$  et  $M3$  sont nécessaires, ce dernier marquant le début de l'activité thérapeutique.

Les paramètres pharmacocinétiques trouvés à l'issue de l'étude furent les suivants :

$$K_a = 0.41 \times \exp(\eta_1)$$

$$CL/F = 52.6 \times (CL_{CR}/106.5)^{0.782}$$

$$V = 113 \times \exp(\eta_3)$$



Ainsi, constante de vitesse d'absorption =  $0,41 \text{ h}^{-1}$  ; clairance apparente =  $52,6 \text{ L.h}^{-1}$ , et volume apparent de distribution :  $113 \text{ L}$ . La plupart des paramètres ont montré une part importante de variabilité interindividuelle exprimée par  $\eta$ . Les moyennes de population pour l'efficacité ( $E_{\text{max}}$ , production maximale de l'effecteur M1) et la puissance ( $EC_{50}$ , concentration pour avoir 50% de l'effet de  $E_{\text{max}}$ ) ont été estimées à  $19,8$  et  $3,68 \text{ mg ml}^{-1}$ . Le temps de transit estimé ( $t$ ) était d'environ  $0,5 \text{ h}$ , le coefficient de Hill a été estimé à  $0,55$  (fixation anti-coopérative) et la variabilité entre les sujets était de  $4,05 \%$ . Le coefficient de variation pour la constante résiduelle aléatoire était de  $40,4\%$ . Dans la figure ci-dessous sont exprimées les valeurs mesurées et celles prédites par ce modèle des metforminémies et glycémies à jeun post-administration de  $500\text{mg}$  du biguanide en question.

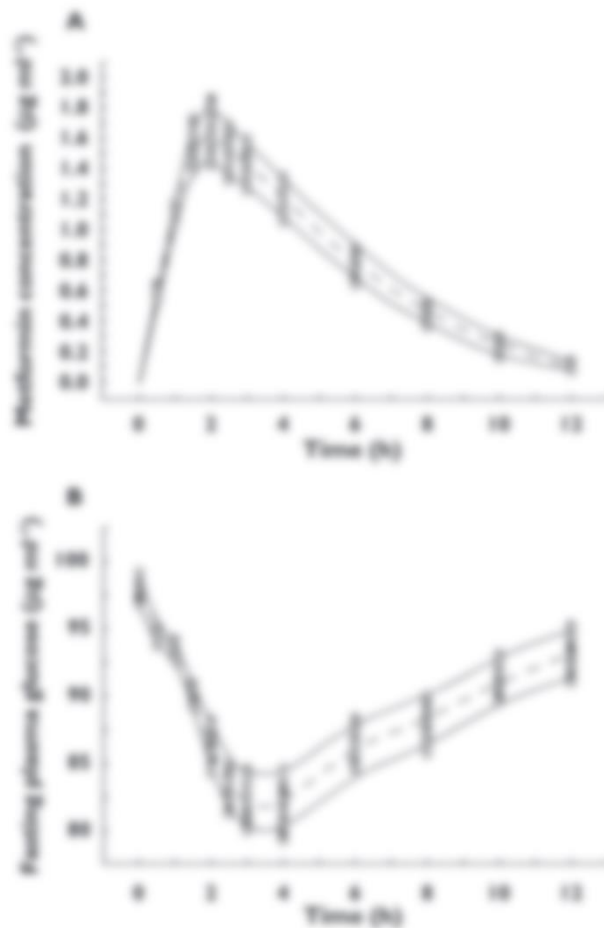


Figure n°11 : Concentrations plasmatiques de metformine et de glucose à jeun mesurées et prédites par le modèle (*lignes continues : 5<sup>e</sup> et 95<sup>e</sup> percentiles simulés ; ligne discontinue : médiane simulée ; cercles : valeurs mesurées*). (31)

### 2.3 Pharmacodynamie

Le mécanisme d'action de la metformine est encore empreint de quelques interrogations mais il semblerait qu'elle agisse au niveau des mitochondries par inhibition de manière incomplète du complexe 1 de la chaîne respiratoire ce qui provoquerait donc une diminution de la consommation en oxygène des hépatocytes et une diminution de la production d'ATP, sans pour autant inhiber la respiration cellulaire. En effet, la metformine s'accumulant dans la cellule de façon auto-limitante, elle provoque une diminution de la perméabilité membranaire (ce mécanisme d'auto-contrôle expliquerait également le faible risque d'acidose lactique associé à la metformine par rapport à ses prédécesseuses) (25,27).

La modification du rapport AMP/ATP provoque l'activation de l'AMP protéine kinase, qui, phosphorylée, induit une activation des voies cataboliques productrices d'ATP, entraînant ainsi une augmentation de la phosphorylation oxydative ainsi que de la bêta oxydation des acides gras (25,27). De plus, elle induit une modification de l'ouverture du pore de transition mitochondrial, prévenant ainsi l'apoptose cellulaire induite par l'hyperglycémie (25).

Par ces mécanismes, la metformine :

- Favorise l'action hypoglycémiante de l'insuline par réduction de l'insulinorésistance (notamment hépatique) (25,27),
- Augmente l'utilisation et le stockage du glucose dans le muscle sous forme de glycogène (25),
- Diminue l'absorption et la production intestinale de glucose (25),
- Diminue la glycogénolyse ainsi que la néoglucogenèse hépatique (25,27).

## 2.4 Effets bénéfiques

Comme cité précédemment dans sa pharmacodynamie, la metformine possède une action anti-hyperglycémique sans pour autant provoquer d'hypoglycémie (27).

Contrairement à d'autres ADO, elle ne provoque pas de prise de poids, et mène même à une perte pondérale. Ceci est sans doute lié à son effet sur l'insuline, même si un effet anorexigène est suggéré (27).

Il y a également un effet protecteur du DT2 chez les patients à terrain favorable (surpoids), et une amélioration des cas de diabète gestationnel (27).

Il a été démontré que la Metformine possédait une action bénéfique sur le profil lipidique circulant, et ce, par une diminution des taux de triglycérides et de cholestérol, amenant un effet antiathérogène et une amélioration des patients en stéatose hépatique. On note également une capacité de la metformine à provoquer une adaptation métabolique du myocarde lors de situations critiques (ischémie) ainsi qu'une diminution des radicaux libres et des molécules responsables de l'inflammation. Ces phénomènes entraînent une réduction de la mortalité de près de 40% (infarctus du myocarde et attaques cérébrales) et une diminution des complications cardiovasculaires chez les patients diabétiques avec surcharge pondérale (25,27,32). Des effets anti-inflammatoires et antithrombotiques pouvant améliorer l'issue de maladies graves ont aussi été rapportés (la prise de metformine avant admission serait associée à une réduction de la mortalité chez les patients DT2 en soins intensifs médicaux et chirurgicaux) (33).

Depuis plusieurs années, des études sont menées sur un effet potentiellement antitumoral de la metformine. En effet, il semblerait qu'elle ait un impact sur la prolifération cellulaire par :

- Son action de réduction des taux circulants d'insuline et d'IGF1 (27);
- Inhibition de la voie mTORC1, provoquant une diminution de l'expression du récepteur de l'EGF (*epidermal growth factor*) ainsi que de sa forme oncogénique HER2 (cancer du sein) (27);
- Régulation du cycle cellulaire et arrêt en phase G0/G1 via diminution de l'expression de la cycline D1 (27);
- Inhibition de la chaîne respiratoire dans les certaines cellules tumorales ne pouvant faire face à cette modification métabolique (exemple : cellules ayant perdu le gène p53), provoquant ainsi une crise énergétique chez celles-ci et aboutissant à leur apoptose (27);

- Stimulation de la génération de LT CD8+ (artisans de la protection antitumorale) (27);
- Inhibition de l'angiogénèse tumorale par réduction des taux circulants de PAI-1 et VEGF (27).

Un rôle important semble aussi se dessiner dans la lutte contre les maladies neuro-dégénératives, notamment la maladie d'Alzheimer, par la déphosphorylation de la protéine tau, grande suspecte dans la genèse de cette pathologie (27).



Figure n°12 : Bilan des effets bénéfiques de la metformine (27).

## 2.5 Indication

La metformine est, depuis maintenant plus de 50 ans, la molécule de référence dans le traitement du diabète de type 2. Sa bonne tolérance, l'absence de risque d'hypoglycémie et son efficacité en ont fait l'antidiabétique oral de première intention, recommandé par *l'American diabetes association* ainsi que *l'European association of the study of diabetes* (27). Elle est indiquée en première intention lorsque les mesures hygiéno-diététiques ont été inefficaces chez les patients DT2 en surpoids. Elle peut également être associée à d'autres molécules lors de bithérapies et trithérapies (cf Traitement du DT2).

## 2.6 Posologies et dosage

La Metformine a une posologie initiale usuelle de 500 mg à 850 mg à prendre 2 à 3 fois par jour au cours ou à la fin des repas. Après 10 à 15 jours de traitement, les doses sont adaptées en fonction de la glycémie du patient. Cette méthode permet une meilleure tolérance, notamment au niveau des effets indésirables gastro-intestinaux. La dose maximale est de 3g par jour, divisée en trois prises. Chez le sujet âgé, la fonction rénale est estimée avant la mise en place du traitement. En effet, si celle-ci est dégradée, une adaptation de la posologie sera nécessaire (voir tableau ci-dessous), la metformine étant excrétée par voie rénale (34).

Il existe de nombreuses spécialités pharmaceutiques contenant de la metformine seule ou en association (disponible en annexe 1).

La liste de référence de *l'International Association of Forensic Toxicologists* indique que la concentration plasmatique de metformine est "thérapeutique" entre 1 et 4 mg/l et est considérée comme toxique au-dessus de 45 mg/l (28).

Une étude de Lalau et al. (28) rapporte des concentrations thérapeutiques plus élevées, avec  $0,5 \pm 0,4$  mg/l en plasmatique et  $0,8 \pm 0,4$  mg/l en intra érythrocytaire.

Tableau II : Adaptation posologique selon la fonction rénale du patient selon les RCP (34).

<b><u>DFG ml/min</u></b>	<b><u>Dose journalière totale maximale</u></b> (à répartir en 2 à 3 prises quotidiennes)	<b><u>Autres éléments à prendre en compte</u></b>
<b><u>60-89</u></b>	3 000 mg	Une diminution de la dose peut être envisagée selon la détérioration de la fonction rénale.
<b><u>45-59</u></b>	2 000 mg	Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'une acidose lactique doivent être passés en revue avant d'envisager l'instauration de la metformine. La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.
<b><u>30-44</u></b>	1000 mg	
<b><u>&lt; 30</u></b>	-	La metformine est contre-indiquée

## 2.7 Interactions médicamenteuses et précautions d'emploi

La metformine fait l'objet d'associations déconseillées avec (34,35) :

- L'alcool (risque accru d'acidose lactique),
- Les produits de contraste iodés (fonction rénale impliquée dans l'élimination, arrêt du traitement avant examen et reprise 48h après),

Et a également des précautions d'emploi avec (34,35) :

- Les traitements pouvant altérer la fonction rénale (AINS, IEC, ARAII, diurétiques de l'anse) ;
- Les traitements présentant une activité hyperglycémique (glucocorticoïdes et sympathomimétiques) ;
- Les traitements ayant une action sur les transporteurs OCT1 et 2 (verapamil, rifampicine, cimétidine, dolutégravir, ranolazine, triméthoprime, vandétanib, isavuconazole, crizotinib et laparib).

Si une apparition de diarrhée, vomissements sévères, fièvre, diminution de l'apport en liquides, ou toute situation de déshydratation est notés, la metformine doit être arrêtée et reprise après consultation d'un professionnel de santé (34).

## 2.8 Contre-indications

Comme avec tout médicament, l'hypersensibilité à la metformine elle-même ou à l'un des excipients utilisés constitue une contre-indication absolue à l'utilisation de ce traitement (34,35).

Le risque d'acidose lactique contre-indique la metformine dans toutes les situations pathologiques pouvant mener (27,34) :

- Soit à une hypoxie tissulaire ou une ischémie ;
- Soit à une accumulation de metformine dans l'organisme par défaut d'élimination.

Les contre-indications absolues au traitement par la metformine sont donc (25,27,34,35) :

- L'insuffisance rénale sévère (DFG<30mL/min) ;
- L'insuffisance hépatocellulaire ;
- L'intoxication alcoolique aiguë ou l'alcoolisme ;
- Les situations à risque de diminution du DFG (états infectieux, déshydratation, choc) ;
- Les maladies aiguës ou chroniques susceptibles d'induire une d'hypoxie tissulaire (insuffisance respiratoire et cardiaque, infarctus du myocarde récent) ;
- Les diverses causes d'acidoses métaboliques (acidose lactique, acidocétose diabétique) ;
- Pré-coma diabétique.

## 2.9 Effets indésirables

Dans la grande majorité des cas, les effets indésirables liés à la prise de metformine sont mineurs (25).

Les plus couramment décrits sont des troubles gastro-intestinaux incluant dyspepsie, nausées, vomissements et diarrhées, douleurs abdominales et perte de l'appétit, symptômes survenant au début et disparaissant en quelques temps (25,27) (34,35). De manière moins fréquente sont décrits des cas de rhabdomyolyse, hépatite ou hyperglycémie (souvent signe d'une pancréatite, ce qui est associé à un mauvais pronostic), ainsi que des carences en vitamine B12 (25,35).

Les effets indésirables hépatiques de la metformine sont relativement peu fréquents, une étude ayant référencé 35 cas d'insuffisance hépatique aiguë due aux

antidiabétiques oraux chez 170 000 patients diabétiques (normalement 0,12 pour 1000 patients par an) (25).

On note également des effets sur la coagulation, par inhibition de l'activité du facteur XIII, de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI- 1) et du facteur VII, ce qui confère à la metformine des propriétés antithrombotiques (25).

On considère aujourd'hui que la complication majeure d'un traitement par metformine est l'apparition d'une acidose lactique liée à l'augmentation de la production de lactate par l'organisme (cf Acidoses lactiques liées à la metformine) (25,36).



### **3. Intoxications à la metformine et acidoses lactiques**

#### **3.1 Définition et contexte**

Les intoxications à la metformine peuvent se produire chez des patients diabétiques traités par ce biguanide après le non-respect de contre-indications du traitement, dans des conditions physiopathologiques particulières, mais également chez des patients sains.

L'issue de l'intoxication à la metformine est contexte-dépendante, généralement favorable lorsqu'elle est volontaire chez le patient sans terrain pathologique particulier, elle est relativement sombre (mortalité >50%) après un surdosage accidentel chez les patients insuffisants rénaux, hépatiques ou victimes d'agressions systémiques (hypoxie, choc, états infectieux ...) (25).

L'acidose lactique est considérée comme la complication principale de l'intoxication à la metformine. Rare, elle présente un mécanisme multifactoriel complexe et se caractérise par une acidose (pH sanguin < 7,35) de type métabolique avec trou anionique élevé. Elle est liée à l'accumulation d'acide lactique dans l'organisme de l'ordre de 5mmol/L (valeurs physiologiques généralement admises :  $1\pm 0,5$ mmol/L) (37–39).

Une augmentation des rapports de cas d'acidoses lactiques ayant un lien avec la prise de metformine a été notée depuis le milieu des années 2000 en France (voir figure ci-dessous). Ce phénomène d'augmentation, sans doute plus imputable à une vigilance accrue des praticiens qu'à l'augmentation des patients prenant ce traitement, met en lumière cet effet indésirable grave (40).

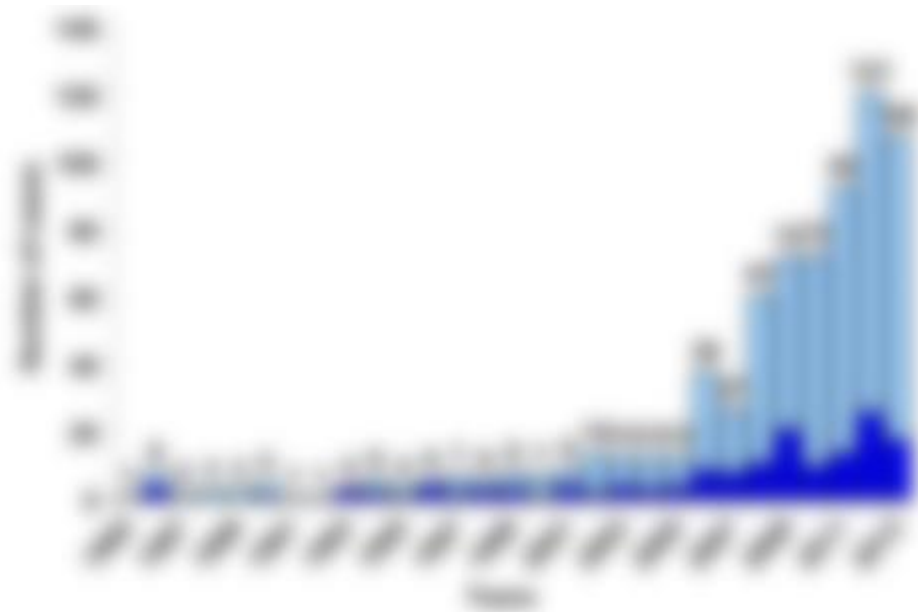


Figure n°13 : Nombre d'acidoses lactiques (n=727) en lien avec la metformine dans la base de pharmacovigilance française de 1985 au 31 octobre 2013. La partie bleu foncée représente les cas de patients décédés (n=158) (40).

Généralement estimée entre 4,5 et 10 cas pour 100.000 patients par an (en fonction des sources), l'existence du lien entre acidose lactique et metformine est au cœur d'un vigoureux débat et celui-ci est souvent remis en question, l'incidence de celle-ci étant pratiquement identique chez les patients diabétiques traités par un autre antidiabétique oral selon certaines sources (25,41,42).

En effet, une étude de 2003 passant en revue 347 essais thérapeutiques sur 70.000 patients diabétiques dont 55.000 traités par metformine n'a relevé aucun cas d'acidose lactique (25). Ces résultats induisent donc la réflexion suivante : la metformine est un traitement dont la tolérance est excellente et dont l'utilisation entraîne peu d'effets indésirables. Chez les partisans de cette théorie, l'idée de l'existence d'une acidose lactique liée à la metformine est alors caduque, la survenue d'une AL étant uniquement provoquée par une hyperlactatémie d'une tierce étiologie (25).

Certains ont même avancé la possibilité que la metformine ait un rôle de protection vis-à-vis de celle-ci, les metforminémies plasmatiques étant retrouvées parfois à des taux trois fois plus élevés chez les survivants par rapport aux patients décédés (25).

En opposition à ces points de vue, les professionnels de santé soutenant l'hypothèse d'un lien entre metformine et acidose lactique soulignent le fait qu'insuffisance rénale, pathologies cardiovasculaires et âges > 65 ans étaient des critères d'exclusion dans cette étude, ceci pouvant sous-estimer le rôle de l'accumulation de la metformine dans la survenue de l'AL (41). Pour étayer leurs propos, ils peuvent s'appuyer sur une littérature conséquente (plus de 450 références) faisant état en réanimation d'intoxications majeures chez les patients traités par ce médicament. Une étude notamment réalisée sur 35.000 patients admis en réanimation a montré que sur 42 AL observées, toutes étaient liées à des patients atteints de DT2 traités par metformine (29 surdosages vraisemblablement liés à des pathologies concomitantes et 13 intoxications volontaires) (25). Ces intoxications volontaires chez des patients sains menant à une AL sont autant d'arguments supplémentaires en faveur de cette hypothèse (41).

### 3.2 Physiopathologie

Le métabolisme du lactate est intimement lié à celui du glucose. Lors de la glycolyse, celui-ci est métabolisé tour à tour en 1-3diphosphoglycérate puis en pyruvate par les phosphofructokinase et pyruvates kinases (respectivement). Une fois formé, le pyruvate peut suivre 4 voies différentes (détaillées dans la figure suivante) : (39).



Figure n°14 : Glycolyse et destin métabolique du pyruvate (39)

Le pyruvate peut être :

- Réduit en lactate par la lactate-deshydrogénase (LDH) (rapport physiologique lactate/pyruvate = 10) ;
- Oxydé (en présence d'oxygène) en acétyl-CoA par la pyruvate-deshydrogénase (ce produit étant ensuite destiné au cycle de Krebs pour la chaîne respiratoire) ;
- Carboxylé en oxaloacétate par la pyruvate-carboxylase (permettant d'initier la néoglucogénèse) ;
- Transaminé en alanine par l'alanine-aminotransférase (faible proportion), prenant part également à la néoglucogénèse.

Il est important de noter que le lactate peut également être utilisé comme substrat dans le cycle de Cori, menant à la néoglucogénèse (reformation de pyruvate puis de glucose au niveau du foie et du rein) (39).

Le mécanisme des acidoses lactiques en lien avec les intoxications à la metformine est multifactoriel. Il se baserait en premier lieu sur la perturbation de la chaîne respiratoire de la mitochondrie hépatique par la metformine. L'inhibition du complexe 1 mitochondrial oriente alors la cellule vers un métabolisme anaérobie (diminution de la  $VO_2$  (25)). La baisse de l'oxygénation cellulaire entraîne :

- La diminution de l'utilisation de la voie d'oxydation du pyruvate (39) ;
- La diminution du rapport  $NAD^+/NADH$ , et donc l'augmentation du  $NADH$ , accélérant la réduction du pyruvate en lactate et donc l'accumulation de ce dernier, avec un rapport lactate/pyruvate atteignant des valeurs supra-physiologiques ( $>10$ ) (39).

Cette accumulation de lactates est alors majorée par d'autres effets de la metformine :

- Baisse de l'absorption intestinale de glucose, alors métabolisé en lactates au niveau splanchnique (25) ;
- Inhibition de la néoglucogénèse hépatique qui empêche la métabolisation du lactate produit par le muscle. Il est important de noter que la néoglucogénèse est un processus pouvant être inhibé par un pH sanguin  $< 7,1$  ; une lactatémie  $> 2,4$  mmol/L (saturation des récepteurs hépatiques) et par un état de choc (hypoperfusion du foie) (25,39).

Dans ce processus, l'accumulation de lactates est accompagnée de l'accumulation d'ions  $H^+$ , provenant de l'hydrolyse de l'ATP durant la glycolyse. Dans des conditions aérobies, ceux-ci sont recyclés via le cycle de Krebs ou par la néoglucogénèse (cycle de Cori). Ces voies sont cependant inhibées par la metformine. Cette accumulation d'ions  $H^+$  participe à l'acidose métabolique (39).

L'acidose lactique ne s'observe théoriquement que dans les situations de dysoxie cellulaire ou dans des situations de diminution de néoglucogénèse hépatique (en dehors de ces situations ce sont uniquement des hyper-lactatémies car aucune accumulation d'ions  $H^+$ ) (39).

Il est important de préciser que chez le patient diabétique sain (sans comorbidité supplémentaire) traité par metformine à dose thérapeutique, la chaîne respiratoire et la néoglucogénèse sont uniquement diminuées (et non pas totalement inhibées). La lactatémie est alors comprise dans les intervalles physiologiques ou bien discrètement élevée (42).

### 3.3 Signes cliniques et biologiques

Les signes cliniques liés à l'acidose lactique sont les suivants (25) :

- Syndrome douloureux diffus ;
- Asthénie avec myalgies ;
- Nausées et vomissements ;
- Troubles digestifs ;
- Douleurs abdominales ;
- Polypnée et dyspnée de Kussmaul ;
- État d'agitation, troubles de l'attention ;
- État de choc ;
- Déshydratation ;
- Défaillance circulatoire.

Sur le plan biologique, voici les paramètres indiquant une acidose lactique (25) :

- Acidose,  $\text{pH} < 7,35$  pouvant même atteindre 6,50 ;
- Bicarbonates effondrés ;
- Trou anionique très élevé, potentiellement avec un rapport TA/Trou bicar = 1 ;
- Hyperlactatémie majeure supérieure à 5mmol/L pouvant dépasser 30mmol/L ;
- Compensation par hyperventilation et donc hypocapnie.

Ces signes associés à une metforminémie plasmatique élevée permettent de poser le diagnostic. Néanmoins, de la vigilance est à apporter sur le point suivant : les différentes affections dont souffrent les patients peuvent modifier leurs biologiques. Ainsi, les caractéristiques cliniques et biologiques de l'AL présentées ci-dessus peuvent se retrouver modifiées (exemple : trou anionique aggravé par les troubles rénaux ; état de choc et hypoxie avec la lactatémie). L'entièreté de l'état du patient est donc à considérer avant la pose d'un quelconque diagnostic (25).

### 3.4 Cas de figure

Les acidoses lactiques en rapport avec une intoxication à la metformine ont une nomenclature particulière, dont les termes diffèrent par le degré d'imputabilité de la molécule par rapport à la survenue de l'évènement (41,42) :

- En 1985 a été décrite pour la première fois la « MALA », désignant les acidoses lactiques liées à la metformine, de l'anglais *Metformine Associated Lactic Acidosis*. Celle-ci désigne les acidoses lactiques survenant chez des patients DT2 traités par metformine où l'accumulation, propulsée par une insuffisance rénale aiguë, s'est faite sur un terrain pathologique propice à la survenue d'une AL. Les pathologies (autres que le diabète) dont souffrent ces patients auraient pu, par elles-mêmes et sans intervention du biguanide, mener à une acidose lactique. Ainsi, dans la MALA, la metformine ne fait qu'augmenter un risque déjà existant. En pratique clinique, ce cas de figure est considéré comme le plus commun.
- De ce premier concept est né en 2004 celui de « MILA », pour acidose lactique induite par la metformine (*Metformin Induced Lactic Acidosis*). Ici, la molécule est l'unique responsable de l'AL, et on y retrouve généralement des metforminémies élevées. Seuls deux cas de figure y sont liés :
  - Les intoxications massives volontaires (autolyse) chez des patients sains ingurgitant de grandes quantités du traitement ;
  - Les cas d'insuffisances rénales aiguës (IRA) chez des patients DT2 traités par metformine sans aucune autre condition pathologique.
- Enfin, la MULA, pour acidose lactique non liée à la metformine (*Metformin Unrelated Lactic Acidosis*) où l'évènement survient sans qu'il n'y ait aucune accumulation du médicament.

MALA, MILA et MULA sont illustrées dans la figure suivante, présentant le risque d'acidose lactique en fonction du degrés l'accumulation de la metformine.

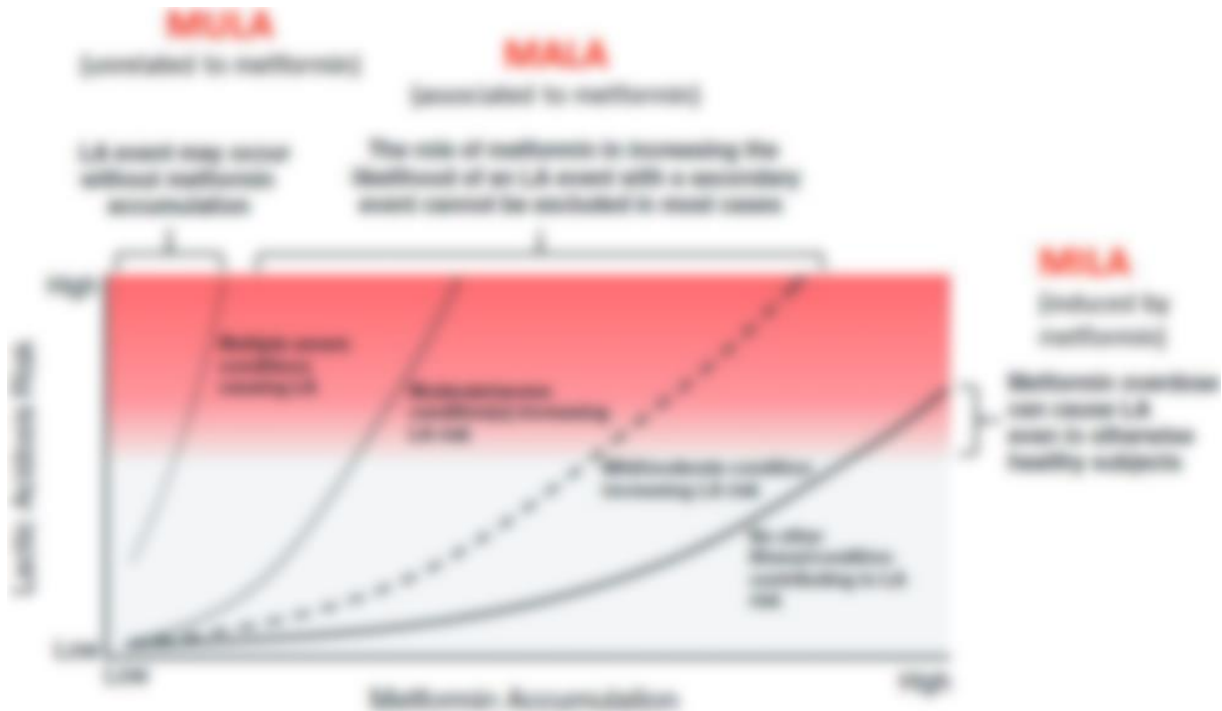


Figure n°15 : Représentation graphique du risque d'acidose lactique en fonction de l'accumulation de la metformine et des différents cas de figure rencontrés (42).

En 2016, une étude rétrospective publiée par Boucaud-Maitre et al (40) sur 727 cas d'acidoses lactiques en lien avec la metformine déclarés au système de pharmacovigilance français (plus large étude de cas d'AL chez des patients DT2 traités par ce biguanide) a notamment analysé le lien entre metforminémie et lactatémie. Il en est ressorti que ces derniers, pH et créatinine plasmatique étaient tous corrélés, argument en faveur du lien entre metformine et hyper production de lactates qui indique alors l'IRA comme facteur déclenchant. Les auteurs ont également soulevé le point suivant : aucun cas d'acidose lactique n'a été signalé au système français de pharmacovigilance avec un quelconque antidiabétique autre que la metformine, ce qui indique une responsabilité directe de ce médicament.

Une autre étude rétrospective menée en 2019 par Corchia et al (41) a étudié la distribution des cas de MALA et de MILA dans 126 unités de néphrologie et 23 unités de soins intensifs, dans le but de clarifier le rôle de la metformine dans l'acidose lactique. Parmi les 173 patients inclus victimes d'insuffisances rénales aiguës, 109 MILA et 64 MALA ont été recensés. L'analyse des données a montré que chez les patients MALA, la metforminémie n'était associée ni au pH sanguin, ni à la lactatémie, au contraire des patients MILA. Ceci corrobore le fait que la metformine est essentielle



à la survenue de cette dernière, alors qu'elle n'est qu'un facteur parmi d'autre dans le cadre de la MALA. Ainsi, il est important de séparer les AL en fonction du cas de figure. Le décès et les états de chocs (liés à un sepsis ou une insuffisance cardiaque aiguë) étaient associés à la MALA, tandis que troubles digestifs (déshydratation) et créatininémies de départ élevées étaient eux associés à la MILA. Ces deux derniers paramètres furent également associés à une lactatémie > à 5mmol/L.

Les patients MILA présentaient dans 81% des cas une déplétion volémique diminuant la perfusion rénale provoquant une IRA.

### 3.5 Facteurs favorisant la survenue des MALA

Les facteurs favorisant la survenue d'une acidose lactique de type MALA chez les patients DT2 sont bien souvent des pathologies constituant des contre-indications au traitement par metformine. Celles-ci sont (25,37,41,42) :

- L'insuffisance rénale chronique. Provoquant l'accumulation du traitement, elle constitue aujourd'hui une contre-indication dans son stade terminal (DFG<30ml/min), et même selon certaines RCP à des stades de gravité moindre (dès un DFG<60ml/min).

Cette contre-indication de la metformine chez les patients IRC est cependant remise en cause. Une étude observationnelle de 2012 publiée par Duong et al (37) menée sur 22 patients IRC stables (clairance de la créatinine entre 15 et 40 ml/min) et 2 patients dialysés pendant 6 semaines n'a révélé aucune corrélation entre metformine et lactatémie. Sur les 24 patients étudiés, seuls 3 ont présenté des concentrations de lactate >2,7mmol/L et 2 autres, des concentrations de metformines comprises entre 3 et 5mg/L. Aucun d'entre eux n'a présenté de troubles gastro-intestinaux. Cette étude a donc mis en lumière la bonne tolérance de la metformine chez les patients avec une fonction rénale altérée mais stable (les études précédemment menées sur le sujet n'ayant pas rapporté les concentrations de lactate).

L'étude de Corchia et al. (41), en plus d'appuyer la non-corrélation entre metforminémie et lactatémie chez les patients MALA, a montré que la combinaison IRC et metformine n'était pas associée à un risque plus élevé de décès ou de dialyse. Cette conclusion ne remet cependant pas en cause le fait que la metformine est à utiliser avec précaution chez ces patients.

Dans ce contexte, Duong et al ont publié en 2013 une étude (29) investiguant la pharmacocinétique de la metformine chez les sujets sains et DT2 et ont émis des recommandations sur les posologies de celle-ci selon la fonction rénale. Les simulations de dosage ont mis en lumière des doses journalières maximales en fonction de la clairance de la créatinine à prescrire aux patients pour ne pas dépasser 5mg/L. Ces simulations sont représentées dans la figure suivante :

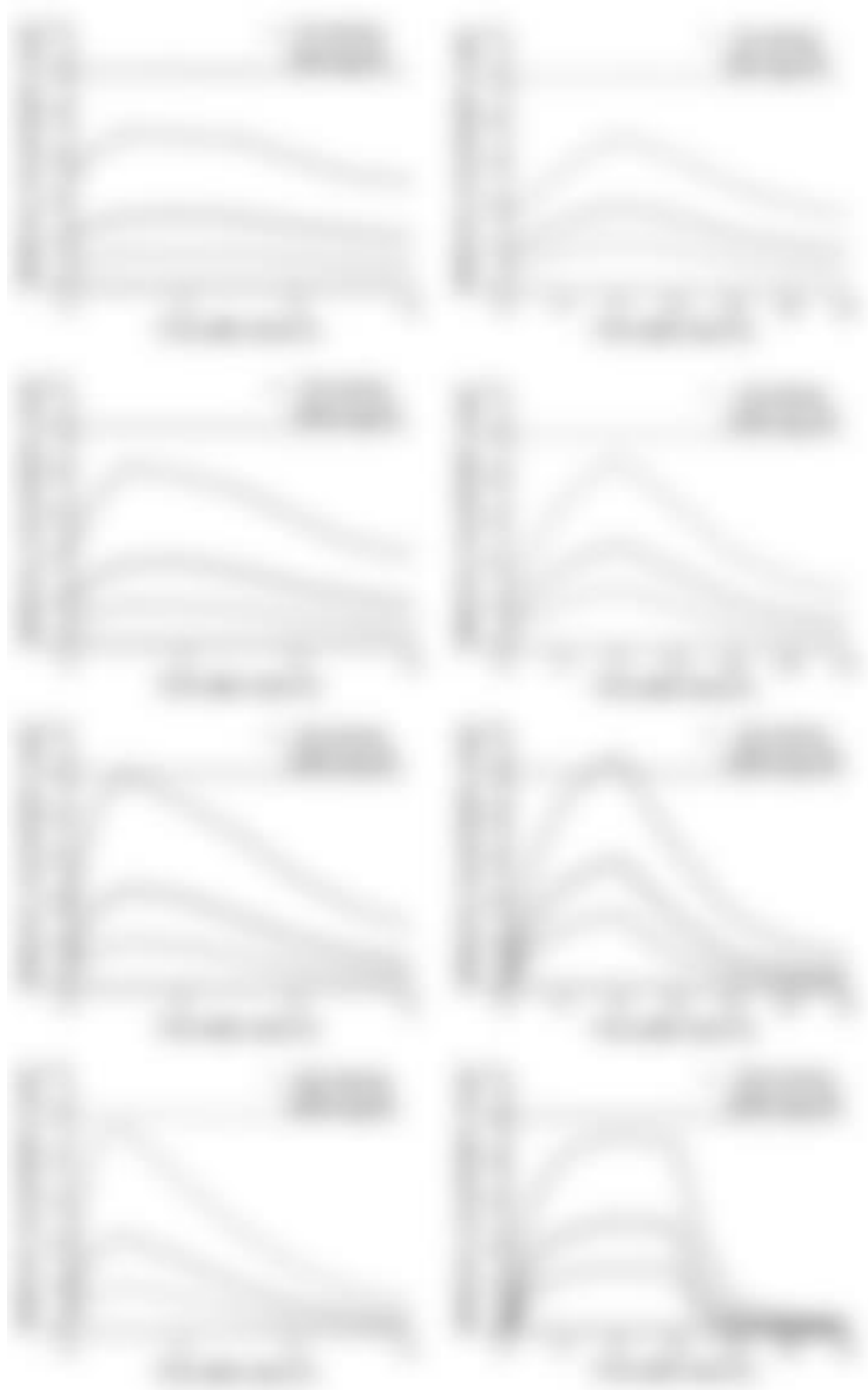


Figure n°16 : Simulations de l'évolution de la metforminémie aux doses maximales de metformine administrées selon les différents stades de fonction rénale

Les doses journalières maximales en fonction de la clairance de la créatinine à prescrire aux patients pour ne pas dépasser 5mg/L sont donc celles présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau III : Posologies de metformine maximales afin de ne pas dépasser le seuil toxique de 5mg/L selon la fonction rénale

DFG	Doses max IR et XR / j
120 ml/min	3000 mg
60 ml/min	2000 mg
30 ml/min	1000 mg
15 ml/min	500 mg

*(Nb : Même si la posologie maximale de la forme XR est de 2000mg/L, prendre 3000 chez un patient sain permet de rester inférieur à 5mg/L).*

Les concentrations plasmatiques de metformine à ces niveaux de dosage sont encore très variables et le suivi des concentrations de metformine peut être utile pour individualiser le dosage. Cette étude fournit des données confirmant que la metformine peut être utilisée, avec une adaptation posologique appropriée, chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Pour aller plus loin, une étude de 2020 publiée par Sinnappah et al (43) suggère même que la metformine peut être utilisée chez les patients dialysés avec une posologie de 250mg une fois par jour en post-dialyse tout en maintenant les concentrations plasmatiques médianes en dessous de 5mg/L.

- Défaut d'oxygénation tissulaire, hypoperfusion, lié à une maladie aiguë ou chronique (insuffisance cardiaque ou respiratoire) ;
- Insuffisance hépatocellulaire.

Le non-respect de ces contre-indication constitue en soi une première étape dans l'accumulation de la metformine et de l'acide lactique, menant ensuite à une MALA.

Les acidoses de sévérités majeures sont associées à des dysfonctions viscérales concomitantes et à la présence de pathologies sévères, notamment sceptiques (25) (41).

Il est intéressant de noter que la fonte musculaire induit une transamination de l'alanine pour la formation de pyruvate et donc d'acide lactique. L'hyperlactatémie engendrée majeure donc l'acidose. Également, les perfusions de sérum glucosé suite à des situations hypoglycémiques peuvent précipiter une AL (25,39).

Une hypothèse a été soulevée concernant l'implication du polymorphisme génétique des récepteurs OCT1 et OCT2/MATE1 dans le processus d'accumulation de la metformine, et donc de survenue des acidoses lactiques (42). Une étude a été menée sur le sujet par Duong et al (29), et 57 SNP (*Single nucleotide polymorphisms*, dont la liste est disponible dans le tableau ci-dessous) ont été étudiés chez 103 patients. Aucun d'entre eux n'a eu d'effet particulier sur la clairance de la metformine. Cependant, la faible représentation des patients porteurs de 2 allèles d'OCT1 à faible activité nécessiterait d'autres études, Christensen et al ayant reporté dans leur étude une metforminémie plus faible chez ces patients.

Tableau IV : Liste des 57 SNP investigués chez les patients DT2 traités par metformine par Duong et al. (29)

### 3.6 Facteurs déclenchant MALA et MILA

L'élément déclencheur le plus régulièrement rencontré lors d'acidoses lactiques en lien avec la metformine est une baisse brusque du DFG : l'insuffisance rénale aiguë (41). Celle-ci peut être de différents types. On rencontre (41,44) :

- Les IRA post-rénales, dites « obstructives » (où une hyper pression des voies urinaires bloque la filtration glomérulaire) ;
- Les IRA pré-rénales dites « fonctionnelles » (diminution du flux sanguin). Elles regroupent les cas suivants :
  - Hypovolémies vraies : déshydratation potentiellement liée aux troubles digestifs et aux hémorragies. On rappelle ici que 81% des cas de MILA dans l'étude de Corchia et al (41) présentaient une déplétion volémique.
  - Hypovolémie efficace : chocs septiques.Ces IRA fonctionnelles sont majorées lorsque le mécanisme de compensation (vasoconstriction de l'artère efférente rénale) est rendu impossible par la prise d'IEC, de sartans ou d'AINS.
- Les IRA organiques, ischémiques ou toxiques (avec par exemple les néphropathies provoquées par des produits de contraste ou encore certains anticancéreux comme la cisplatine).

Comme évoqué précédemment, en plus des évènements d'IRA ayant lieu chez des patients DT2 respectant les posologies, les MILA peuvent être déclenchée par surdosage volontaire ou accidentel de la metformine (sans cas d'insuffisance rénale aiguë). Ces cas sont notamment documentés lors de tentatives d'autolyse (45,46).

### 3.7 Facteurs pronostiques

Hors défaillance viscérale aiguë, le pronostic d'une intoxication à la metformine est très bon, avec moins de 3% de mortalité (25).

Dans la série présentée par Fourrier et Seidowski (25), les patients DT2 sans autre pathologie ayant présenté un cas d'intoxication volontaire (MILA) affichent même une survie de 100%. Cependant, cette donnée descend à 50% chez les patients victimes d'un surdosage accidentel (MALA). Le taux général de décès y était de 39% (sur 42 patients). Dans l'étude de Corchia et al (41), la mortalité était également plus importante chez les patients MALA (26%), que chez les patients MILA (7%).

En ce qui concerne la valeur pronostique de la metforminémie, aucun consensus n'est encore établi. Fourrier et Seidowski (25) établissent d'après leurs données que celle-ci n'en a aucune, là où Dell'Aglio et al. associent à une issue positive une valeur inférieure à 50mg/L. Lalau évoque quant à lui en 2001 un possible effet protecteur de la metformine après avoir relevé des metforminémies jusque 3 fois plus élevées chez les survivants. Ce dernier point peut s'expliquer par la différence entre MALA et MILA, la première présentant un taux de décès supérieur et une implication de la metformine moins importante dans sa survenue que dans la MILA (41).

En ce qui concerne pH sanguin et lactatémie, Dell'Aglio et al mettent en avant le fait que les patients avec un  $\text{pH} > 6,9$  et une concentration plasmatique en lactates  $< 25 \text{ mmol/L}$  présentent un excellent taux de survie (100%). Ceci va dans le sens des données de Fourrier et Seidowski, dont la série montre qu'acidose métabolique et hyperlactatémie étaient plus sévères chez les patients décédés (25). Corchia et al (41) n'ont, eux, pas trouvé de différence statistique entre survivants et non survivants quant au pH artériel, lactates, et taux de metformine. L'IRC et le recours à l'EER n'étaient pas non plus statistiquement différents.

L'étude menée par Boucaud-Maitre et al (40) sur 727 cas rapportés à la base française de pharmacovigilance a quant à elle établi des différences significatives entre patients survivants et décédés en termes de metforminémies (25,2 contre 37,4 mg/l) lactatémies (10,8 vs. 16,3 mmol/l,  $P < 0,001$ ). 30% des patients sont décédés lorsque la concentration de metformine était  $> 5 \text{ mg/l}$  contre 11 % pour les patients dont la concentration était  $< 5 \text{ mg/l}$  ( $P = 0,003$ ). Ils ont de plus établi trois graphiques

représentant la probabilité de décès selon les différents niveaux de metforminémie, lactatémie et pH sanguin (voir figure ci-dessous).

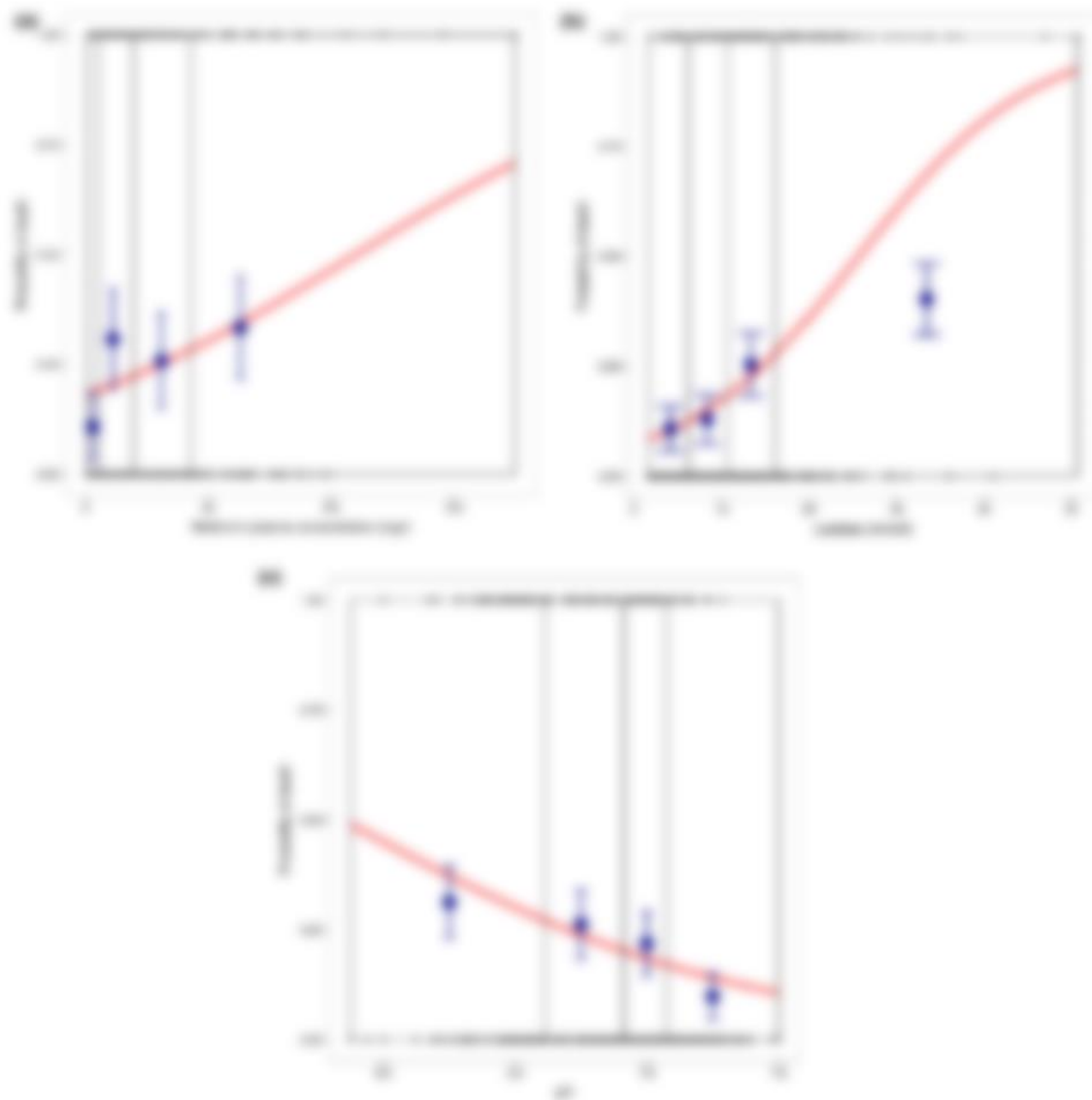


Figure n°17 : Probabilité de décès selon la metforminémie, la lactatémie et le pH sanguin chez les patients victimes d'acidoses lactique en lien avec la metformine (40).

Dans l'étude de Fourrier et Seidowski (25), en analyse univariée, voici les critères qui ont été associés au décès des patients :

- Un âge élevé ;
- Une hypotension à l'arrivée ;
- Un score LODS élevé (témoigne d'une défaillance multi-viscérale) ;
- Nécessité d'une assistance respiratoire dans le traitement ;



- Nécessité d'un traitement par cathécholamines (état de choc) ;
- Un taux de prothrombine abaissé (il s'agit d'après les analyses du seul facteur en analyse multivariée réellement associé au décès) ;
- Des antécédents de cirrhose ou d'insuffisance hépato cellulaire ;
- Une pancréatite.

Corchia et al (41) ont identifié que le choc était associé au décès, et qu'une créatininémie élevée et des troubles digestifs comme facteurs déclenchants étaient plus souvent retrouvés chez les survivants.

### **3.8 Prise en charge**

#### 3.8.1. Principe général

L'acidose lactique liée à la metformine représente une urgence médicale nécessitant une prise en charge rapide en milieu hospitalier. Le traitement de celle-ci se base sur 3 objectifs (25,42) :

- Correction de l'acidose métabolique ;
- Épuration du biguanide ;
- Traitement des pathologies intercurrentes et/ou soutien des organes défaillants.

La notion « d'antidote » n'existe pas avec cette molécule. Une décontamination gastro-intestinale peut être indiquée peu de temps après un surdosage aigu (47).

Les techniques d'épuration extrarénale (EER) permettent l'élimination du médicament ainsi que la correction de l'acidose lactique. Elles seront traitées dans la partie suivante (3.8.2).

Une antibiothérapie à large spectre est généralement débutée de manière précoce car il est difficile d'exclure un sepsis à l'arrivée du patient (42).

Certains patients peuvent se trouver en état de défaillance cardio-respiratoire. Dans une série publiée de 42 AL liées à la metformine observées dans deux services de réanimation sur une période de 10 ans (25), 50% des patients ont nécessité un traitement par catécholamines, et 45% une ventilation mécanique.

Dans ce registre, une étude récemment publiée (46) traitant d'une tentative de suicide d'une patiente ayant ingéré 95,2g de metformine (soit l'intoxication la plus importante recensée dans la littérature) a montré que la vasopressine (ADH) avait un rôle clé dans le maintien du tonus artériolaire au repos et de la pression sanguine dans le choc vasodilatateur réfractaire aux catécholamines.

Un point de vigilance est à apporter aux patients présentant une hypoglycémie à leur arrivée. La prise en charge de cette dernière par perfusion de sérum glucosé est susceptible de précipiter l'acidose lactique (25).

### 3.8.2. Épuration extrarénale

#### *3.8.2.a Définition et grands principes*

L'épuration extrarénale est un terme regroupant les différentes méthodes qui permettent d'éliminer du sang divers éléments dans un liquide appelé bain de dialyse. Ceci se fait via un abord vasculaire prélevant le sang du patient et le faisant passer par une circulation sanguine extracorporelle comprenant une membrane semi-perméable favorisant les échanges selon différents principes physiques.

Le but de l'EER est de suppléer les reins et de rétablir les équilibres acido-basique, hydrosodé et électrolytique lorsqu'aucune alternative médicamenteuse n'existe ainsi que d'éliminer toxines urémiques, médicaments ou autres molécules toxiques.

Il existe plusieurs techniques d'épuration extrarénale :

- Les méthodes intermittentes : hémodialyse intermittente (HDI) ;
- Les méthodes continues :
  - Ultrafiltration lente continue (SCUF) ;
  - Hémofiltration veino-veineuse continue (CVVH) ;
  - Hémodialyse veino-veineuse continue (CVVHD) ;
  - Hémodiafiltration veino-veineuse continue (CVVHDF).
- L'hémodialyse péritonéale (ne sera pas traitée ici).

En HDI et en CVVHD, c'est grâce à un gradient de **concentration** que les échanges de molécules s'effectuent : ceci est le **principe de diffusion** (illustré dans la figure ci-dessous). Cette méthode, utilisée dans des situations cliniques très diverses (insuffisance rénale, intoxication, hyperkaliémie ou acidose métabolique sévère), permet de restaurer l'homéostasie avec des séances d'une durée de 4 à 6 heures et des débits de dialysat/sanguins plus élevés que les méthodes continues (respectivement, HDI/EER continue = 2/1 et HDI/EER continue = 10/1). La diffusion est très efficace sur les petites molécules (44,48).

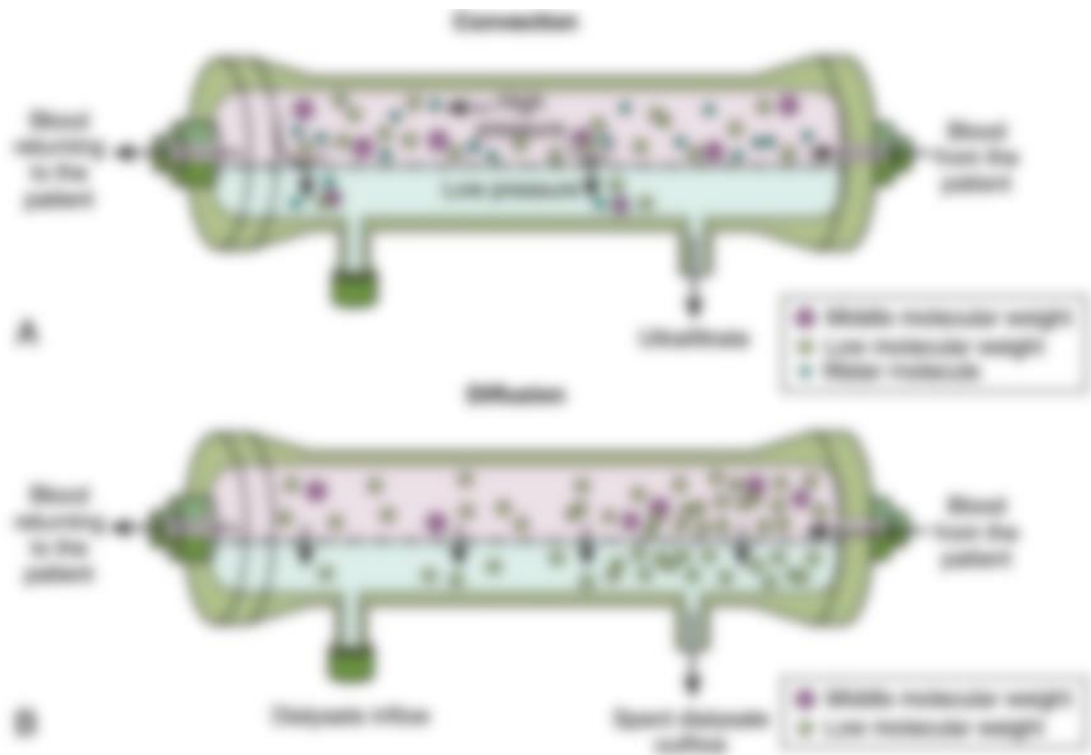


Figure n°18 : Principes de convection et de diffusion (49)

Le second grand principe utilisé lors d'épuration extrarénale est celui de **convection** (également illustré dans la figure ci-dessus). Ici, il y a échange d'eau et de solutés grâce à l'utilisation d'un gradient de **pression**. Ce principe est majoritairement utilisé en soins intensifs dans certaines méthodes continues d'EER (ultrafiltration SCUF et hémofiltration CVVH). Ce processus consistant à forcer un liquide contre une membrane est appelé ultrafiltration, et le liquide recueilli après son passage à travers la membrane est appelé ultrafiltrat. Il faut noter que la CVVH (aujourd'hui méthode continue de référence) nécessite l'utilisation d'un liquide de remplacement afin d'éviter une instabilité hémodynamique chez le patient (44,48,49). Le tableau ci-dessous résume les caractéristiques des modes d'EER continus.

Tableau V : Les grandes méthodes d'EER continues et leurs caractéristiques (49)

Modality	Urea Clearance (g/d)	Replacement Fluid	Dialysate	Solute Transport	UF Flow (mL/hr)	Dialysate Flow (mL/hr)
SCUF	1-4	No	No	Convection	100-400	0
CVVH	22-24	Yes	No	Convection	500-4000	0
CVVHD	24-30	No	Yes	Diffusion	0-350	500-4000
CVVHDF	36-38	Yes	Yes	Convection + diffusion	500-4000	500-4000



Le dialysat est établi à une température arbitraire de 37°C, mais peut être ajusté à 36 ou 35°C en fonction de la tolérance du patient (50).

Dans les méthodes continues, le liquide de remplacement peut être administré avant le filtre (= pré-dilution) ou après celui-ci (=post-dilution) (50).

Le filtre de dialyse s'apparente à un cylindre dans lequel est contenue la membrane semi-perméable. Autrefois en cuprophane ou en cellulose, elles sont aujourd'hui issues de dérivés cellulosiques ou synthétiques (présentés dans le tableau suivant) présentant une meilleure biocompatibilité. La prescription du filtre repose sur deux facteurs : sa performances (perméabilité à l'eau et aux solutés) et son d'hémocompatibilité (48–50).

Tableau VII : Matériaux employés constituant les membranes de dialyse (49)

Matériau	Caractéristiques	Avantages	Inconvénients	Utilisation
Cuprophane	Membrane naturelle	Biocompatibilité	Perméabilité limitée	Historique
Cellulose	Membrane naturelle	Biocompatibilité	Perméabilité limitée	Historique
Dérivés cellulosiques	Membranes modifiées	Meilleure perméabilité	Meilleure biocompatibilité	Actuellement
Synthétiques	Polymères artificiels	Meilleure perméabilité	Meilleure biocompatibilité	Actuellement

Une anticoagulation est nécessaire lors d'une EER car les voies de coagulations sont activées. Le citrate est utilisé en première intention. En cas de contre-indication à celui-ci, l'héparine non fractionnée ou de faible poids moléculaire est utilisée. Si le patient présente une thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH), l'héparine est stoppée à la faveur d'argatroban, de danaparotide ou de fondaparinux (49).

Les séances d'EER sont régies par différents paramètres, différentes données.

En HDI, la bonne épuration du sang lors de la séance est exprimée par la notion du  $Kt/V$ , relation entre le taux d'élimination de l'urée ( $=K$  en ml/min) multiplié par la durée du traitement ( $=t$  en min) et divisé par le volume de distribution de l'urée ( $=V$  en ml, superposable à l'eau totale). Cette équation tente d'équilibrer la clairance corporelle de l'urée (représentée par le numérateur) et les besoins physiologiques (représentés par le dénominateur). On considère que la dialyse est adéquate lorsque le  $Kt/V$  est supérieur à 1,2 et inférieur à 1,4. Un  $Kt/V$  de 1,2 se traduit de la manière suivante : la clairance de la dialyse est équivalente à 1,2 fois celle de l'eau totale du patient (20% de plus), soit 48 litres chez un patient de 70 kg présentant 40 litres d'eau totale. Aujourd'hui, le  $Kt/V$  est synonyme de dose de dialyse. Celle-ci est donc directement proportionnelle à la durée de la séance, ce qui fait de ce paramètre temporel, une donnée capitale (49,50).

En ce qui concerne les débits de sang, de dialysat et d'effluent, ils sont tous optimisés en fonction des capacités de la machine pour maximiser la clairance (dialysance) d'un soluté.

Le débit sanguin est généralement compris entre 100 et 150 ml/min en méthode continue, et entre 200 et 400ml/min en HDI pour une clairance optimisée. Au cours d'une séance de 3 à 4 heures, près de 50 à 100 litres de sang peuvent être traités. La clairance corporelle ( $Kt$ ) est proportionnelle au volume de sang épuré lors d'une séance de dialyse (50).

Le débit du dialysat est habituellement compris entre 500 et 600 ml/min (50).

Le débit effluent est le plus souvent établi aux alentours de 30 à 35 ml/kg/h (51).

La tolérance hémodynamique du patient lors de la séance dépend du débit d'ultrafiltration. Celui-ci exprime la perte de poids nette (en kg par séance) du patient par rapport à la durée de la séance (50).

### 3.8.2.b Indication dans le cadre de MALA / MILA

Le but de l'épuration extrarénale est de suppléer les reins et de rétablir les équilibres acido-basiques, hydrosodés et électrolytiques lorsque ceux-ci sont déficients. Elle est principalement indiquée lors d'insuffisances rénales chroniques terminales, d'insuffisances rénales aiguës, d'intoxications ou de troubles des équilibres précédemment cités (hyperkaliémie, acidose, hypervolémie ...).

Dans le cadre d'une d'IRA, la prise en charge se fait généralement par HDI car cette méthode présente :

- Une élimination rapide des solutés ;
- La meilleure efficacité concernant la normalisation du pH sanguin et donc la correction des acidoses par adjonction d'un tampon bicarbonate.

Il faut cependant noter que les patients avec une instabilité hémodynamique tolèrent mal cette technique. Les recommandations KDIGO suggèrent donc d'utiliser les EER continues pour traiter ces derniers, même si l'utilisation d'amines vasoactives est courante (48,49).

Concernant les intoxications, tous les toxiques ne justifient pas une EER. Celle-ci est uniquement pratiquée si la molécule présente (48) :

- Une toxicité immédiate ;
- Aucune alternative thérapeutique ;
- Aucune voie d'élimination efficace.

Pour la méthode à employer, le choix se fait (en plus de la considération de l'état hémodynamique du patient) en fonction de la taille et de la masse du soluté à épurer. Les EER continues peuvent éliminer les molécules aux dimensions les plus importantes (jusque 50.000Da), tandis que l'HDI se cantonne à celles inférieures à 1000 Da. Cette limitation est toutefois compensée par son efficacité d'élimination supérieure de l'ordre d'un facteur 6 sur ces dernières par rapport aux méthodes continues. Il est important de noter qu'une écrasante majorité des toxiques présentent une masse inférieure à 1000 Da (48).



Ainsi, par l'élimination efficace de la majorité des toxiques et la correction rapide des acidoses, l'HDI représente le traitement de choix des intoxications, le facteur temps étant décisif dans les cas sévères. On note également que les méthodes intermittentes sont peu coûteuses, jouissent d'une bonne disponibilité au niveau mondial et sont associées à moins de complications (47,48).

Cette efficacité de l'HDI sur les molécules de petites masses est cependant conditionnée par d'autres paramètres (48) :

- Une faible liaison aux protéines plasmatiques ;
- Un petit volume de distribution ;
- Une faible liposolubilité ;
- Une équilibration rapide avec le compartiment plasmatique.

Un point notable des méthodes intermittentes reste à signaler : l'effet rebond. Lié à la durée limitée des séances et au volume de distribution du toxique, il est difficilement prévisible, et est à prendre en considération puisqu'il peut être positif ou négatif en fonction du profil d'action du toxique (action intracellulaire ou non). L'effet rebond est absent des méthodes continues (47–49).

Par ses propriétés, la metformine est bon candidat à l'épuration extrarénale, son seul facteur limitant étant son volume de distribution élevé (47).

Selon la revue de littérature (175 références) réalisée par Calello et al concernant l'utilisation de l'EER dans le cadre d'empoisonnements à la metformine, la décision de sa mise en place ne devrait pas être basée uniquement sur une suspicion d'ingestion importante (relation dose/effet mal définie), mais sur la présence d'un ou plusieurs des critères ci-dessous (42,47) :

- Lactates > 15-20 mmol/l ;
- pH < 7,0 ;
- Instabilité hémodynamique / choc ;
- Insuffisance rénale ;
- Insuffisance hépatocellulaire (INR>1.5) ;
- Troubles de l'état de conscience.

### 3.8.2.c Mise en place et déroulement dans le cadre de MALA / MILA

Lors d'intoxications à la metformine et d'acidose lactique en lien avec celle-ci, l'HDI est à mettre en place en première intention et peut être répétée plusieurs fois. Une initiation précoce combinée à des durées de séances suffisantes (entre 4 et 6 heures chacune) peut permettre de limiter l'effet rebond en post relargage cellulaire. Après la correction de l'acidose, une méthode continue (hémodiafiltration ou hémofiltration) peut être établie en relais. En effet, l'hémodiafiltration continue est efficace s'il y a utilisation d'un débit d'ultrafiltration élevé (25,42,48).

La correction de l'acidose est effectuée par adjonction d'un tampon bicarbonate. Celle-ci est cependant débattue en raison des effets néfastes qu'on lui attribue (augmentation de la production de CO<sub>2</sub> et augmentation de la glycolyse et de la production de lactates) et n'est recommandée qu'en cas d'acidose sévère avec pH < 7,20 (42,44).

Lors de l'épuration, on observe dans un premier temps une décroissance exponentielle dans le secteur plasmatique, puis un plateau, visible sur la figure ci-dessous. Ce phénomène est dû à l'apparition d'un gradient de concentration entre le compartiment intracellulaire (majoritairement les hématies) et le plasma (25). Ceci met en avant la mauvaise valeur pronostique de la metforminémie plasmatique et l'importance du dosage intra-érythrocytaire pour mieux apprécier l'accumulation et l'épuration de celle-ci (25,28).

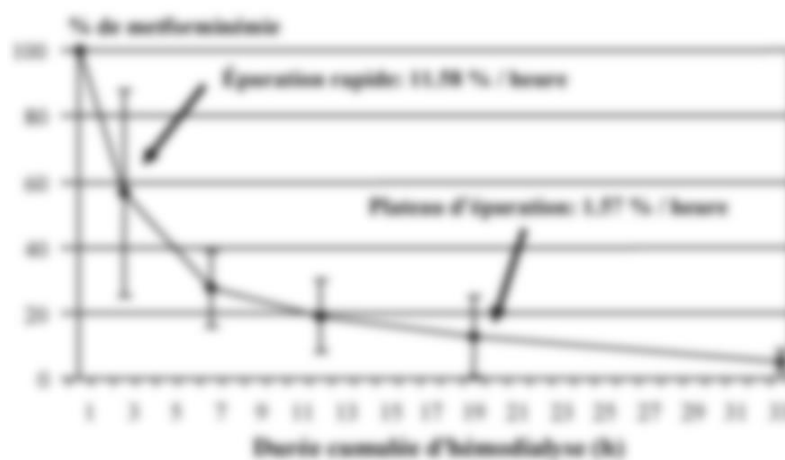


Figure n° 19 : Évolution de la metforminémie en fonction du temps dans une cohorte de 20 patients en hémodialyse (temps cumulé) (25).

Lalau et al (42) ont publié un cas de patient présentant une MALA dite sévère : état de choc, lactatémie à 31 mmol/l et metforminémie à 31,4 mg/l. Une hémodialyse a été initiée, et les taux de lactate et de metformine ont diminué durant les 90 premières minutes du traitement (voir la figure ci-dessous) avant d'atteindre un plateau. Ces paramètres ont ensuite remonté durant la fin de la séance. Ceci est la mise en évidence du phénomène de relargage du biguanide du compartiment intracellulaire vers le compartiment plasmatique. Après interruption de l'HDI, cet effet rebond est plus prononcé. L'introduction de la seconde séance de dialyse permet une nouvelle diminution des lactatémies et metforminémies.

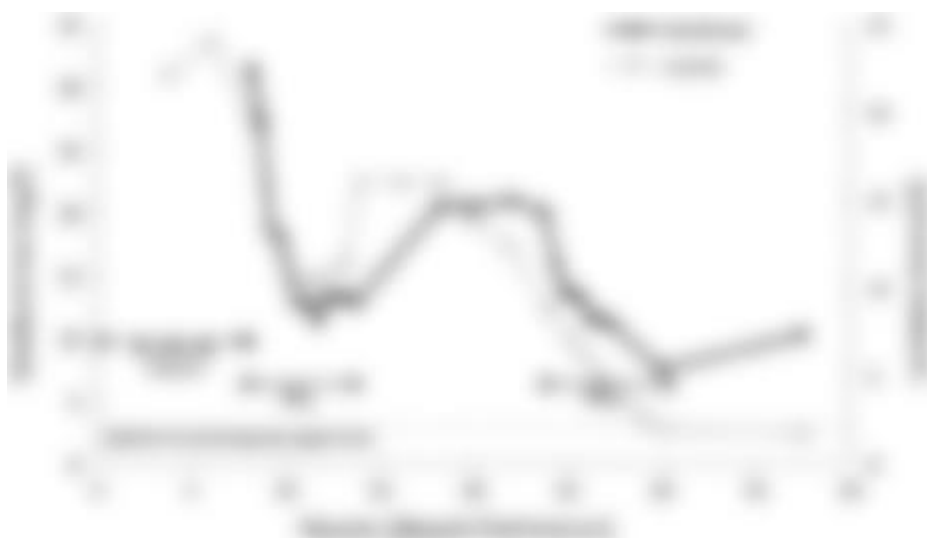


Figure n°20 : Lactatémie et metforminémie chez un patient MALA en fonction des différentes séances d'HDI (42).

Concernant l'arrêt du traitement, le raisonnement est le même que celui pour l'indication : la relation dose/effet étant mal connue, il est difficile de définir un seuil de levée de l'EER, d'autant plus qu'un possible effet rebond est à prendre en compte. Cependant, certains professionnels estiment raisonnable et sûr le pallier de 3mg/L associé à un pH sanguin > 7.35 (47).

### 3.8.2.d Efficacité dans le cadre de MALA / MILA

La durée minimale d'hémodialyse cumulée pour obtenir un retour à la concentration thérapeutique de la metforminémie plasmatique semble être de 15h (efficace chez 85% des patients), à raison d'une épuration de 12%/h (25).

Dans l'étude menée par Corchia et al (41), l'épuration extrarénale a été effectuée chez 133 des 173 patients inclus (81 MILA et 52 MALA). Les méthodes utilisées étaient l'HDI ou la CVVHDF (hémodiafiltration veino-veineuse continue). Il n'y avait pas de différence concernant le taux de décès entre les patients dialysés et ceux non dialysés. La durée de la dialyse était deux fois plus élevée chez les patients MALA (24h) par rapport aux MILA (12h).

L'étude réalisée par Calello et al (47) a également montré que le taux de mortalité est similaire entre les patients dialysés et ceux non dialysés. Cependant, étant donné que les premiers présentent des comorbidités de base plus importantes un bénéfice potentiel de l'hémodialyse est à suggérer.

Dans deux des études traitées par cette revue de littérature (47), l'utilisation d'un cathéter et d'un circuit extracorporel supplémentaires aurait augmenté l'amélioration clinique et l'élimination du lactate par rapport à un circuit unique.

La technique d'EER idéale devrait donc combiner une clairance efficace du médicament ainsi qu'une bonne stabilité hémodynamique, tout en réduisant le risque d'effet rebond.

Une publication de Greco et al (52) en 2018 a investigué l'efficacité d'une autre méthode : la SLED (*Sustained Low Efficiency Dialysis*, ou dialyse continue à faible efficacité). Cette technique, utilisable tant avec un générateur HDI qu'un générateur continu, est un parfait compromis entre les deux car elle propose d'allier leurs bénéfices : plus de stabilité hémodynamique qu'avec la première et une meilleure efficacité d'épuration que la seconde. Sur les 10 patients critiques pris en charge avec 16h de SLED, les paramètres acido-basiques et la lactatémie ont été améliorés chez 9 d'entre eux. 2 sont décédés et 3 ont eu recours à une séance de dialyse supplémentaire (2 SLED et 1 HDI, effet rebond 4h après la première séance). Concernant les metforminémies (médiane à 32,5 mg/l, dont 4 > 50mg/L), elles ont

diminué rapidement jusqu'à la fin de la SLED (8,1 mg/L) en suivant un modèle bi compartimental, sans différence selon le type de générateur de dialyse utilisé. Le ratio de drug reduction médian était de 78,5, soit supérieur à ceux associés à la CVVHD ou à l'HDI conventionnelle répétée.

Cette étude évoque donc le fait qu'une séance de SLED de 16 heures, réalisée avec des machines de dialyse HDI ou continue, permet d'éliminer efficacement la metformine chez les patients atteints de MALA et d'IRA. En raison de la possibilité d'un effet rebond post-SLED des taux sériques de metformine, une séance de dialyse supplémentaire est recommandée le jour suivant chez certains patients.

Il existe cependant très peu de données sur cette méthode.

### 3.9 Prévention

La prévention des acidoses lactiques liées à la prise de metformine passe en premier lieu par le respect des règles de prescription par les professionnels de santé (contre-indications, interactions médicamenteuses, précautions d'emploi et connaissance des évènements indésirables). Selon les études, il est estimé que dans 25 à 75% des cas, le non-respect de ces règles est responsable des intoxications (25).

La plupart des évènements ayant lieu consécutivement à une insuffisance rénale aiguë, l'éducation des patients quant aux traitements incompatibles et évènements devant induire un arrêt du biguanide est indispensable (déshydratation, infection, intervention chirurgicale ou injection de produit de contraste iodé). Attirer l'attention sur l'importance de l'observance est également nécessaire.

La mesure de la metforminémie est un outil intéressant dans la lutte contre les MALA et MILA. Au-delà des cas d'intoxication, celle-ci doit être attentivement scrutée dans le cadre plus général de la prise en charge du patient (instauration du traitement adéquat, ajustement posologique, observance).

Dans ce cadre, une étude de Lalau et al de 2011 (28) a recensé près de 798 mesures chez 467 patients dans le but d'établir la première base de données de concentrations plasmatiques et érythrocytaires. En effet, une meilleure connaissance des concentrations de metformine est nécessaire pour ajuster le traitement, mais également pour avoir de la nuance dans le diagnostic des acidoses lactiques.

La surveillance régulière de la fonction rénale est également recommandée afin d'ajuster la posologie selon l'évolution du DFG.

La metformine reste, nonobstant ses effets indésirables, un traitement sûr avec une bonne tolérance.

**SECONDE PARTIE**

## **1. Introduction**

---

Comme présenté dans la première partie, les intoxications à la metformine (et plus particulièrement les acidoses lactiques liées à celles-ci) bénéficient d'une couverture bibliographique importante et font l'objet d'une attention particulière, due à la position de cette molécule dans l'arsenal thérapeutique contre le diabète de type 2.

Cependant, la pharmacocinétique de ce biguanide lors de son épuration extrarénale par hémodialyse ou méthode continue reste relativement peu documentée.

Cette seconde partie présentera succinctement les résultats préliminaires d'un travail d'étude concentré sur ce dernier point. Elle se situe dans la continuité d'un travail initié par Dr MINGASSON Juliette (53), et sera intégrée dans une publication ultérieure présentant des résultats complémentaires.

## **2. Objectifs**

---

L'étude des données recueillies a pour objectif premier de proposer une modélisation pharmacocinétique de la clairance de la metformine par épuration extrarénale chez les patients victimes d'acidoses lactiques en lien avec la prise de cette molécule.

L'objectif secondaire consiste en l'étude de facteurs associés étant susceptibles d'influencer cette clairance.

## **3. Méthode**

---

Cette étude est rétrospective et observationnelle. Elle est basée sur les données des patients hospitalisés pour acidoses lactiques liées à la metformine (MALA) et acidoses lactiques induites par la metformine (MILA) au CHU de Reims en service de réanimation ou de néphrologie entre janvier 2015 et juin 2021 (cohorte monocentrique).

Du fait de son caractère et de l'anonymisation des données, l'approbation d'un comité éthique n'était pas nécessaire pour mener cette étude (type MR004).

L'inclusion des patients s'est faite sur les critères suivants :

- Au moins une séance d'EER réalisée (Intermittente ou continue) ;



- Metforminémie > 5mmol/L ;
- Lactatémie > 2mmol/L ;
- Pas d'intoxication volontaire.

Une fois les sujets identifiés, les données suivantes ont été récupérées chez chaque patients lorsqu'elles étaient disponibles :

- Données relatives au patient :
  - o Posologie de metformine administrée dans le cadre de son traitement (quantité et intervalle de prise) ;
  - o Genre ;
  - o Âge (en années) ;
  - o Taille et poids (en cm et kg) ;
  - o Association avec un autre ADO ou non ;
  - o Créatininémie de base (en  $\mu\text{mol/L}$ ) ;
  - o Étiologie de l'IRA (inconnue, fonctionnelle, lésionnelle, obstructive ou mixte) ;
  - o Scores IGS et SOFA ;
  - o Statut du patient à la sortie (vivant ou décédé) ;
  
- Données relatives à la clinique du patient en fonction du temps :
  - o Metforminémie (en mg/L) ;
  - o pH sanguin ;
  - o Lactatémie (en mmol/L) ;
  - o Créatininémie ( $\mu\text{mol/L}$ ) ;
  - o DFG du patient en DFG (ml/min) ;
  - o Urémie (mmol/L)
  
- Données relatives à l'épuration :
  - o Modalité d'épuration : intermittente ou continue ;
  - o Nombre de séances d'épuration ;
  - o UF perte de poids du patient (en ml) ;
  - o Débit sanguin (en ml/min) ;
  - o Volume de sang traité (en ml) ;
  - o Dialysance (en ml/min) ;

- KT théorique avec formule de Watson H et C (en L/min) ;
- Type de filtre utilisé (N4, N3, E19, E21, ST) ;
- Débit de dialysat intermittent (en cas d'utilisation d'HDI, en ml/min) ;
- Débit de dialysat continu (en cas d'utilisation d'une méthode continue, en ml/min) ;
- Débit de réinjection (en ml/min) ;
- Quantité de metformine dans le Dialysat ( $\mu\text{g/L}$ ) ;

Les données ont été analysées avec l'aide du laboratoire de pharmacologie et de toxicologie du CHU de Reims et celle du Dr Zoubir Djerada.

Le profil pharmacocinétique de la metformine a été modélisé de la même façon que le travail de Dr MINGASSON Juliette (53), via l'utilisation du logiciel MONOLIX (version 4.2.2) et son approche de régression non linéaire à effets mixtes. De la même manière, les paramètres ont été inférés par maximum de vraisemblance en utilisant une version stochastique de l'algorithme Expectation-Maximization (SAEM) couplée avec un algorithme Monte Carlo par chaîne de Markov (MCMC) (Markov Chain Monte Carlo : 5 pour le nombre de chaînes), et les séquences ont été répétées 9 fois pour s'assurer de la stabilité des estimations. Le langage MIXTRAN, inclus dans MONOLIX, a été utilisé afin d'explorer différents modèles pharmacocinétiques. L'intérêt de cette approche était de déterminer les paramètres pharmacocinétiques moyens de l'ensemble des patients intégrés ainsi que leur variabilité inter-individuelle (53).

L'analyse pharmacocinétique a été effectuée en 4 étapes :

- 1-** Détermination du modèle structural (type compartimental). Les transferts  $y$  obéissent à des cinétiques d'ordre 1 et sont exprimés sous la forme de débits ou clairances (notées CL en  $\text{L}\cdot\text{h}^{-1}$ , où  $\text{CL} = \text{Volume de distribution} \cdot \text{Constante de transfert}$ ) (53).
- 2-** Choix du modèle d'erreur. Dans un modèle pharmacocinétique, l'erreur est la différence observée entre la valeur d'un paramètre de population et la valeur d'un paramètre pour un individu donné pouvant être décomposée en une variabilité intra et inter-individuelle. Ici, plusieurs modèles ont été utilisés : additif (variance de l'erreur indépendante de la concentration) ; proportionnel (variance de l'erreur

proportionnelle à la concentration) ; multiplicatif ; et mixte (combinaison de plusieurs modèles) (53).

- 3-** Choix du meilleur modèle. La sélection s'est portée sur un modèle décrivant au mieux les données expérimentales, tout en minimisant sa complexité, en se basant sur un rapport de vraisemblance (53).
- 4-** Validation du modèle. Les performances du modèle ont été évaluées à l'aide des graphiques diagnostiques Visual Predictive Checks et Normalized Prediction Distribution Errors (53).

Le VPC (Visual Predictive Check) permet une évaluation de la mauvaise spécification des modèles structurels, de variabilité et de co variables. Il s'agit de comparer les percentiles empiriques (percentiles des données observées résumant la distribution des observations) et les percentiles théoriques (données simulées de multiples simulations avec le modèle d'intérêt et la structure de conception de l'ensemble des données original). Si le modèle est correct, les percentiles observés doivent être proches des percentiles prédits et rester dans les intervalles de prédiction correspondants (répartis autour de la médiane des concentrations simulées et moins de 5% à l'extérieur des 5ème et 95ème percentiles) (53,54).

Les NPDE (erreurs de distribution de prédiction normalisées) et IWRES (résidus pondérés par l'individu) présentent les distributions empiriques des résidus. Si le modèle est correct, NPDE et IWRES se comportent comme des variables aléatoires normales standardisées indépendantes (55).

Le modèle final améliore le graphe concentrations observées vs concentrations prédites) (53).

Également, pour chaque paramètre, le logiciel Monolix renvoyait l'erreur standard de l'estimation (RSE, en %). Un RSE inférieur à 30% pour des effets fixes et 50% pour des effets aléatoires était considérée comme acceptable (53).

Concernant les analyses statistiques, celles-ci ont été menées grâce au logiciel de calcul Microsoft Excel version 16.7.

## 4. Résultats

---

### 4.1. Flow-chart

65 patients ont été inclus dans ce recueil de données. 55 d'entre eux ont reçu une épuration extra-rénale intermittente et 10 ont reçu une méthode continue. 5 patients sont décédés à l'issue de leur prise en charge (8%).

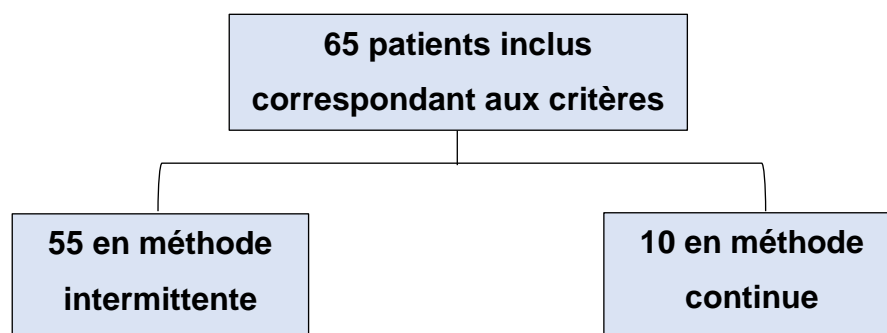


Figure n°21 : Flow-chart de l'étude

### 4.2. Principales caractéristiques des patients inclus

Tableau VIII : Caractéristiques générales de la cohorte (effectifs)

		Nombre de patients	Proportion
<b>Sexe</b>	<b>Masculin</b>	31	47,7%
	<b>Féminin</b>	34	52,3%
<b>Méthode d'EER</b>	<b>Intermittente</b>	55	84,6%
	<b>Continue</b>	10	15,4%

Tableau IX : Caractéristiques générales de la cohorte (moyenne)

	<b>Moyenne</b>	<b>Écart type</b>
<b>Age (années)</b>	70,94	9,51
<b>Posologie quotidienne de metformine (mg/j)</b>	2213,85	665,99
<b>Metforminémie à l'admission (g/L)</b>	30,68	18,48
<b>Créatininémie de base (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	108,54	51,55
<b>Créatininémie à l'admission (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	713,22	378,47
<b>Lactatémie à l'admission (mmol/L)</b>	8,37	5,43
<b>Urémie à l'admission (mmol/L)</b>	30,18	13,06
<b>pH sanguin à l'admission</b>	7,18	0,18
<b>DFG à l'admission (ml/min)</b>	9,08	12,97
<b>Nombre de séances d'EER pratiquées</b>	2,17	1,05
<b>Score IGS</b>	50,33	12,62
<b>Score SOFA</b>	5,39	2,69

### 4.3. Modèle pharmacocinétique

Le modèle qui décrit le mieux la cinétique de la metformine est un modèle bi-compartimental (celui-ci considérant l'individu comme un ensemble de 2 compartiments distincts dans lesquels se distribue le médicament de manière homogène et pouvant échanger entre eux).

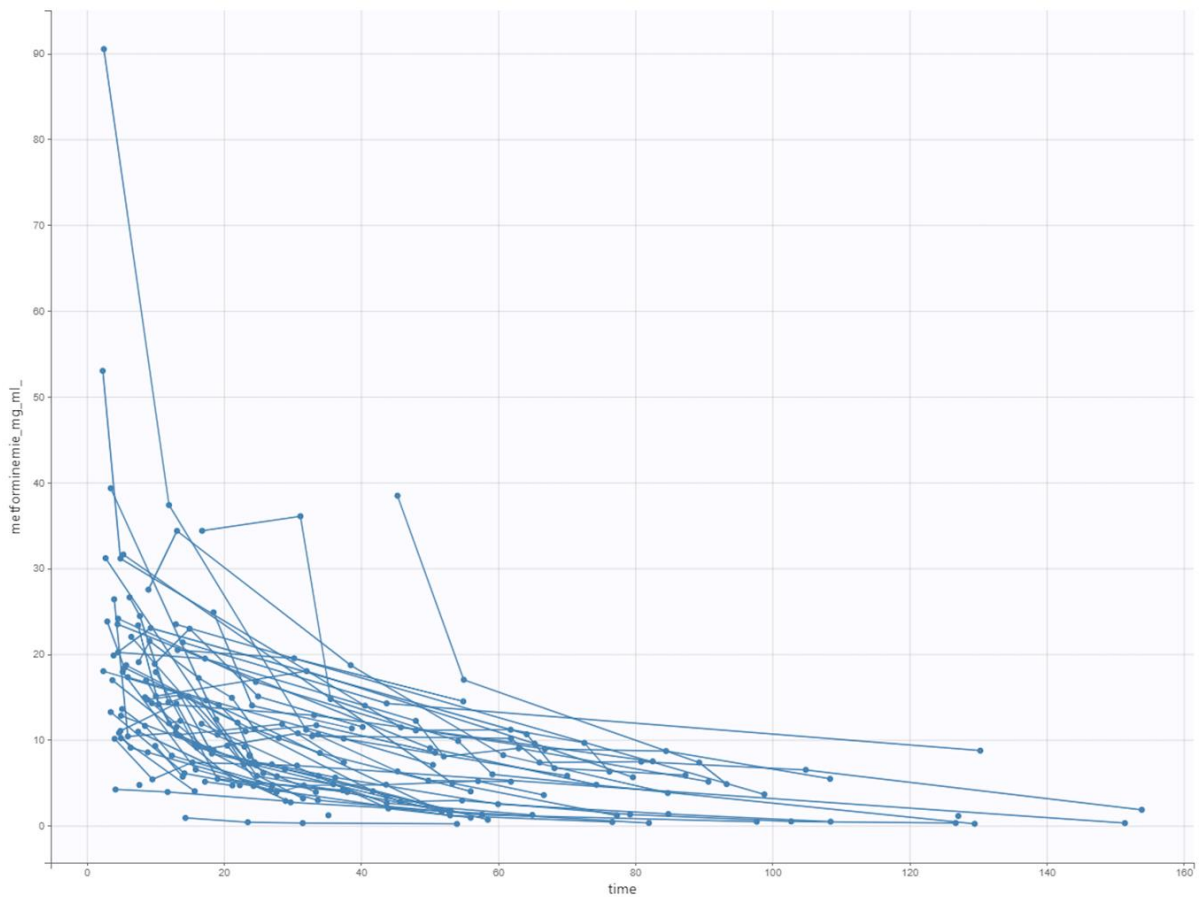


Figure n°22 : Évolution de la metforminémie au cours du temps chez les patients bénéficiant d'une EER.

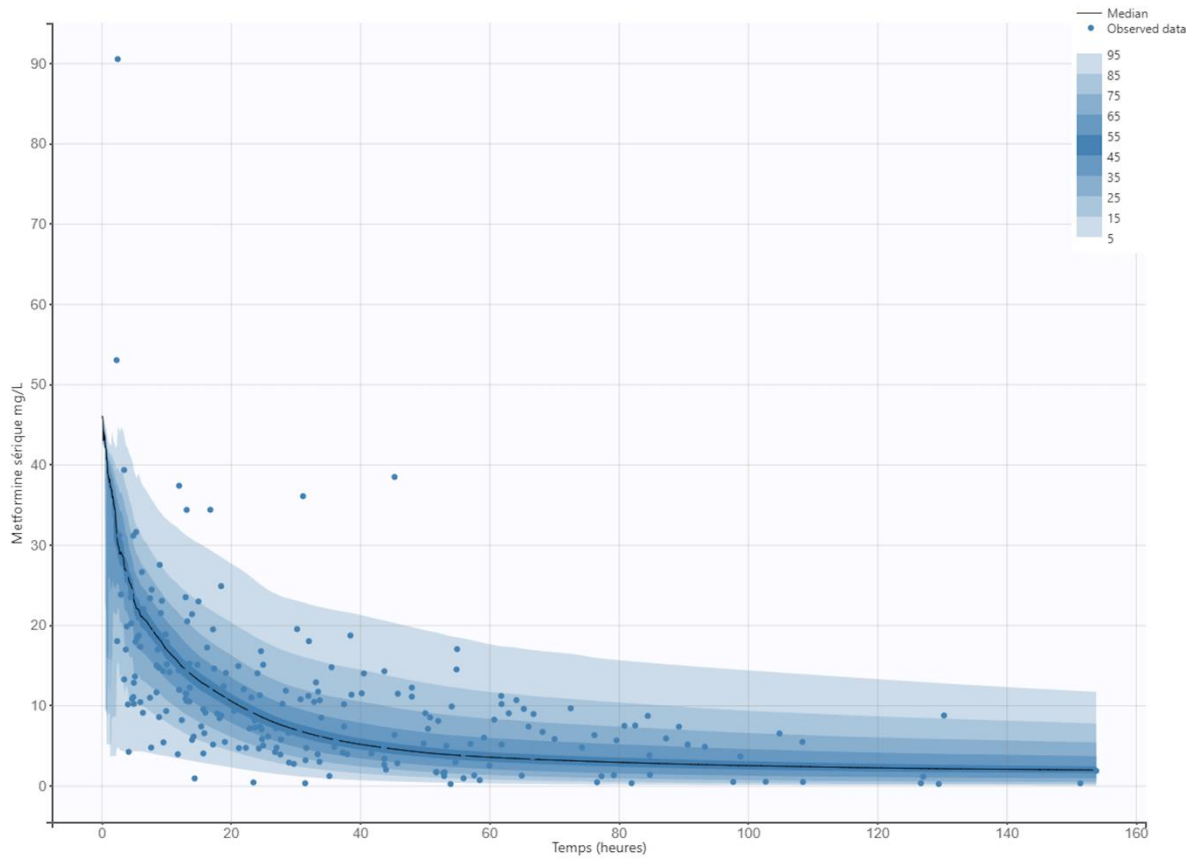


Figure n°23 : Densité de distribution des paramètres

Ci-dessous est exprimée la courbe de corrélation entre les valeurs prédites par le modèle et les valeurs mesurées de metforminémies.

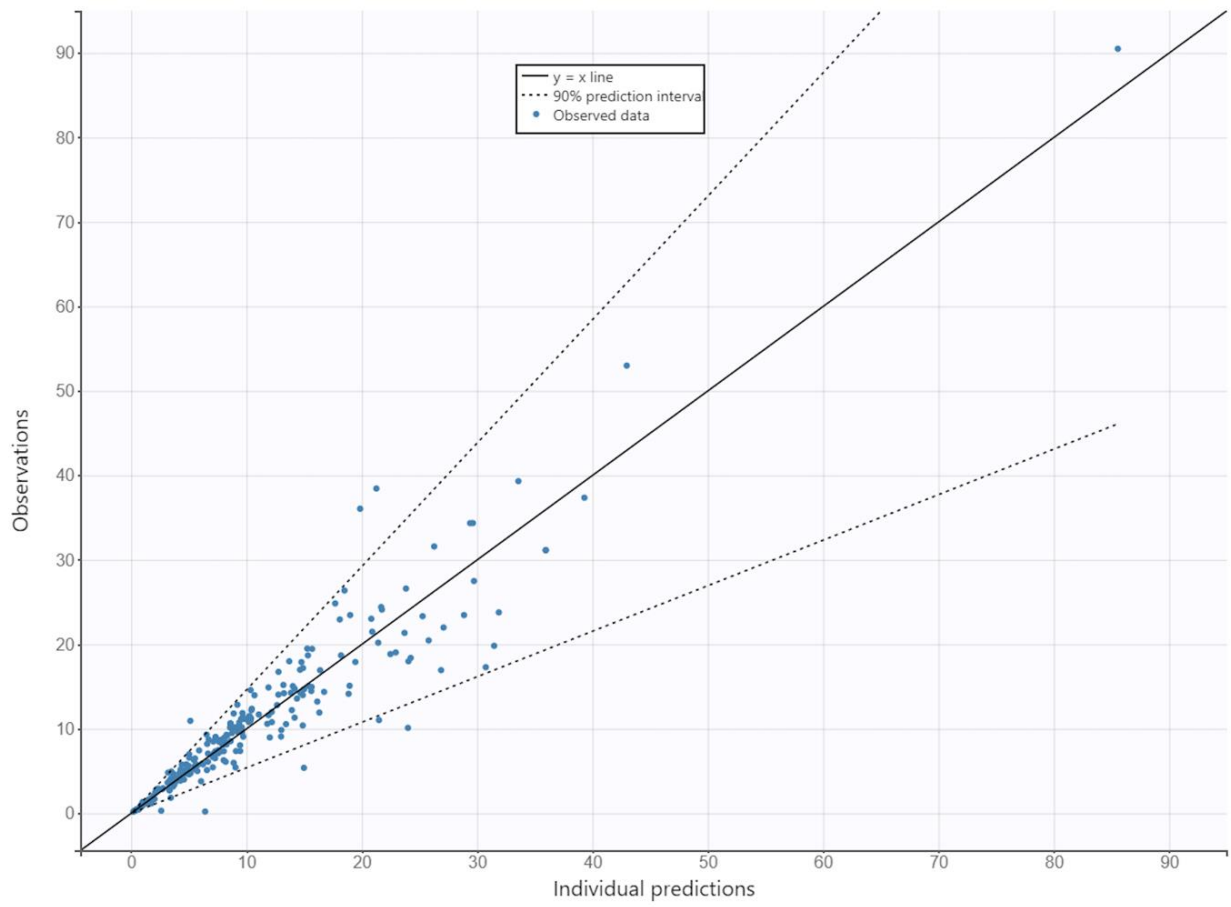


Figure n°24 : Courbe de corrélation entre les valeurs observées et les valeurs prédites par le modèle.



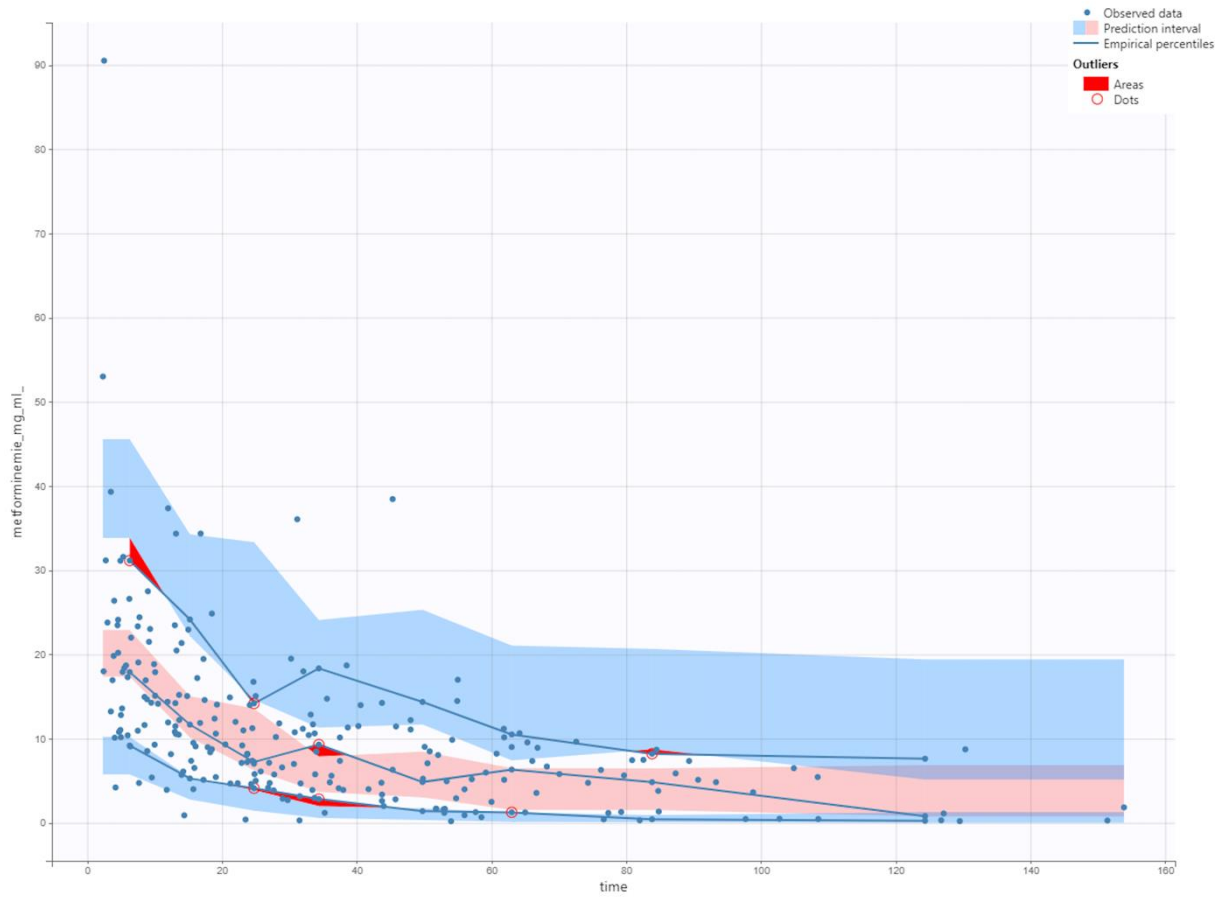


Figure n°25 : Visual Predictive Check avec intervalles de prédiction pour les 10e, 50e et 90e percentiles. Les valeurs aberrantes sont mises en évidence par des points et des zones rouges.

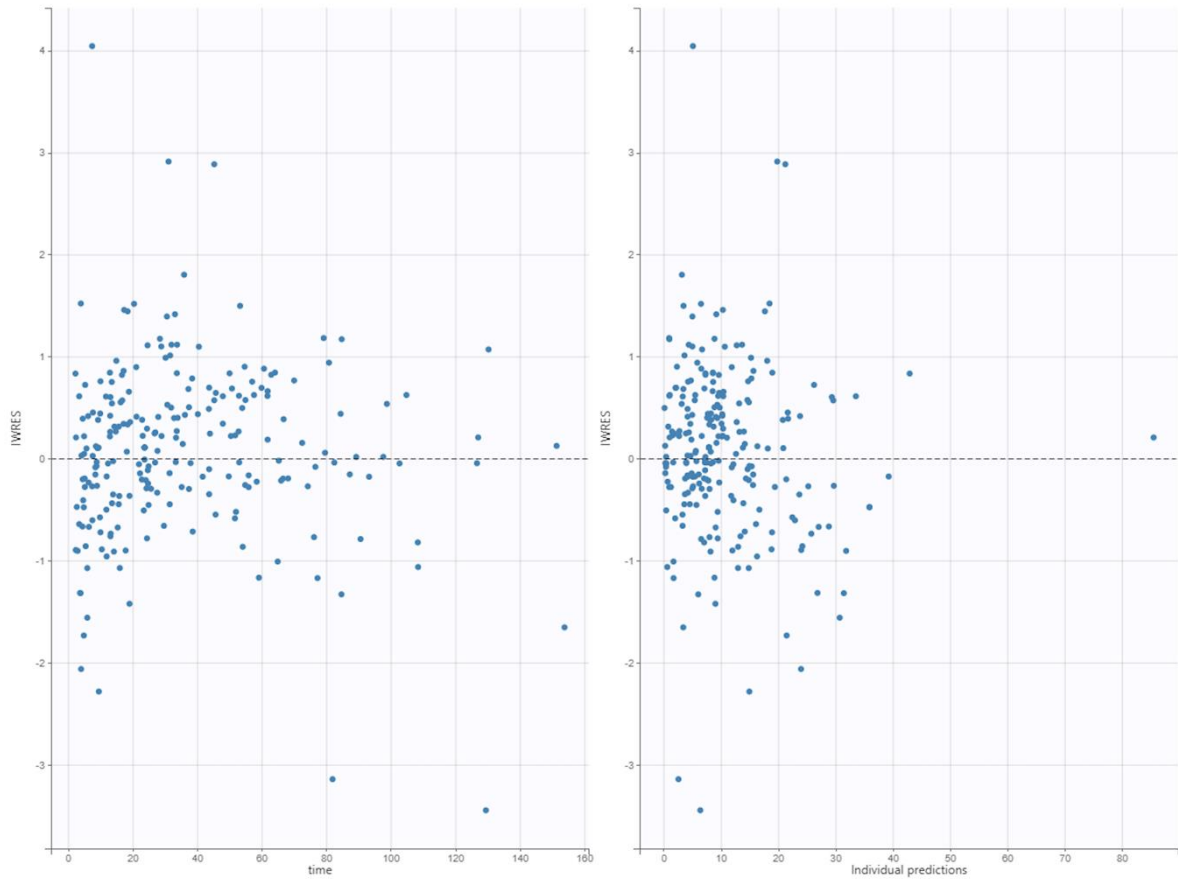


Figure n°26 : Résidus individuels pondérés en fonction du temps (gauche) et du niveau de concentration (droite)

Sur la figure ci-dessus, les données représentées sont issues de la soustraction des données prédites aux données observées. Ainsi, plus le résultat est centré sur 0 et les valeurs comprises entre -3 et +3, plus le modèle est approprié. Nous pouvons ici constater que notre modèle est correct, avec uniquement 3 valeurs hors de ces spécifications.

Tableau X : Valeurs des estimations des paramètres de population

	Value	Stoch.	Approx.
		S.E.	R.S.E. (%)
<b>Fixed effects</b>			
<b>Clnr_pop</b>	<b>0,7</b>		
<b>Cldi_pop</b>	<b>9,06</b>	2,8	30,9
<b>Beta_Cldi_creat_de_base_μmol_L_</b>	<b>-0,0048</b>	0,0023	47,4
<b>V1_pop</b>	<b>149,77</b>	10,7	7,15
<b>Q_pop</b>	<b>6,82</b>	0,62	9,14
<b>V2_pop</b>	<b>346,63</b>	197,56	57,0
<b>Standard deviation of the random effects</b>			
<b>Omega_Cldi</b>	<b>0,56</b>	0,13	23,2
<b>Omega_V1</b>	<b>0,11</b>	0,042	38,2
<b>Omega_Q</b>	<b>0,31</b>	0,085	27,2
<b>Omega_V2</b>	<b>3,06</b>	0,52	17,1
<b>Error model parameters</b>			
<b>b</b>	<b>0,28</b>	0,017	5,94

Dans le tableau ci-dessus, les valeurs des estimations sont dans la colonne value. La clairance rénale ou non rénale résiduelle est représentée par la valeur Clnr et la clairance dialytique est représentée par la valeur Cldi. La clairance totale correspond à la somme de celles-ci ( $Cl_{tot} = Clnr + Cldi$ ). Les unités des clairances sont en litres par heure (L/h) et les volumes en litre (L).

Q correspond à la clairance d'échange entre compartiment central et périphérique.

Les valeurs omega représentent les variabilités inter-individuelles de chaque paramètres (à multiplier par 100 pour l'avoir en pourcentage).

Dans ces résultats préliminaires, seul la créatininémie de base en  $\mu\text{M}$  est significativement associée ( $p < 0.0048$ ) à la clairance dialytique suivant l'équation :

$$\log(Cl_{di}) = \log(Cl_{di\_pop}) + (\text{beta\_Cl}_{di\_creat\_de\_base\_}\mu\text{mol\_L\_}) * (\text{creat\_de\_base\_}\mu\text{mol\_L\_}) + (\text{beta\_Cl}_{di})$$

Toutes les valeurs des patients ont été correctement prédites ( $R^2 > 0.95$  ;  $p < 0.001$ ) et les erreurs de prédictions sont raisonnables.

#### 4.4. Discussion

Dans notre étude, le patient moyen était âgé de 71 ans, diabétique avec une posologie journalière de 2200 mg de metformine pour une créatininémie de base à  $108,54 \mu\text{M.L}^{-1}$ . A son admission suite à une accumulation accidentelle, il présentait une metforminémie de  $30,68 \text{ g.L}^{-1}$ , une lactatémie de  $8,37 \text{ g.L}^{-1}$ , une acidose à 7,18, ainsi qu'un DFG de  $9,08 \text{ ml/min}$  et une créatininémie de  $713 \mu\text{M.L}^{-1}$ . Il fallait en moyenne  $2,17 (\pm 1,05)$  séance de dialyse intermittente pour que notre patient moyen revienne à une metforminémie inférieure à  $5 \text{ g.L}^{-1}$ .

Ceci est un argument supplémentaire à l'utilisation d'EER et notamment de l'HDI en première intention dans le cadre des intoxications aiguës sévères à la metformine, déjà avancé par plusieurs études, dont celle réalisée par Calello et al (47) (recherche systématique de la littérature sur 175 références), même si ceux-ci ont suggéré un effet comparable entre l'hémodialyse veino-veineuse continue utilisant un débit de dialysat de 5L/h et l'hémodialyse intermittente. Ils ne préconisent néanmoins l'arrêt du traitement que lorsque la concentration de lactate ai atteint 3 mmol/L ou moins et que le pH soit supérieur à 7,35. La durée de l'EER dépend ainsi probablement selon eux de la concentration initiale de metformine, de sa demi-vie d'élimination pendant l'EER et de la clairance endogène. Attention à l'effet rebond en cas de durée insuffisante du traitement.

Ces résultats préliminaires nous ont permis de déterminer que le modèle le plus approprié était un modèle bi-compartmental, point déjà mis en avant par quelques études, notamment celle publiée en 2020 par Sinnappah et al (43), qui ont également étudié la pharmacocinétique de la metformine chez les patients recevant une HDI. Dans leurs résultats, le modèle pharmacocinétique à deux compartiments était également le plus approprié (absorption et élimination de premier ordre, paramètre de clairance supplémentaire pour tenir compte de l'élimination du médicament pendant la dialyse).

Ce résultat est donc en accord avec l'hypothèse évoquée précédemment selon laquelle, chez les patients intoxiqués traités par de courtes séances d'EER, le rebond

de lactate et de metformine serait en lien avec un relargage plus lent par un compartiment profond, de la metformine accumulée dans celui-ci.

Les valeurs des clairances rénales ou non rénales résiduelles ( $Cl_{nr}$ ) et dialytiques ( $Cl_{di}$ ) issues de nos données étaient respectivement de  $0,7 \text{ L.h}^{-1}$  et  $9,06 \text{ L.h}^{-1}$ , soit une clairance totale  $Cl_{tot}$  de  $9,76 \text{ L.h}^{-1}$ . La clairance inter compartimentale ( $Q$ ) était de  $6,82 \text{ L.h}^{-1}$ . La variabilité de clairance était de 56%.

L'étude de Sinnappah et al (43) a, elle, recueilli une clairance non rénale de  $1,6 \text{ L.h}^{-1}$ , une clairance rénale de  $17 \text{ L.h}^{-1}$  et pas de données concernant la clairance dialytique. Leur clairance inter compartimentale était de  $13 \text{ L.h}^{-1}$ , et la variabilité de 69%.

Dans nos résultats, seul la créatininémie de base en  $\mu\text{M}$  était significativement associée à la clairance dialytique. Cette dernière diminue de 0,0048 pour chaque  $\mu\text{M.L}^{-1}$  de plus. Ainsi, une meilleure fonction rénale de base permet une meilleure élimination de la metformine dans des situations d'accumulation accidentelles.

#### **4.5. Conclusion**

Ces résultats préliminaires permettent d'apporter une proposition de modèle pharmacocinétique quant à l'évolution de la metforminémie chez les patients intoxiqués pris en charge par dialyse. Celui-ci devrait être testé à l'avenir sur une cohorte plus imposante.

2 séances d'hémodialyse semble être la dose la plus appropriée pour revenir dans l'air thérapeutique de la metformine post intoxication dans la plupart des cas.

## BIBLIOGRAPHIE

1. OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Rapport mondial sur le diabète [Internet]. Organisation mondiale de la Santé; 2016 [cité 26 avr 2021]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254648>
2. Réseau diabefant [Internet]. [cité 16 mars 2022]. Réseau diabefant - L'histoire du diabète et de son traitement. Disponible sur: <http://www.reseau-diabefant.org/l-histoire-du-diabete-et-de-son-traitement-85028.kjsp?RH=1559649235099>
3. Roselli A. Les malades d'Arétée de Cappadoce. *Publ Académie Inscr B-lett.* 2004;15(1):163-76.
4. Dinno Santé. Histoire du diabète [Internet]. [cité 26 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.dinnosante.fr/fre/17/histoire-du-diabete>
5. Ahmed AM. History of diabetes mellitus. *Saudi Med J.* avr 2002;23(4):373-8.
6. OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Diabète [Internet]. World Health Organization; [cité 26 avr 2021]. Disponible sur: [http://www.who.int/topics/diabetes\\_mellitus/fr/](http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/fr/)
7. Tenenbaum M, Bonnefond A, Froguel P, Abderrahmani A. Physiopathologie du diabète. *Rev Francoph Lab.* 1 mai 2018;2018(502):26-32.
8. Collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques (CEEDMM). *Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques.* Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier Masson; 2021. 491 p. (Les références des collèges, Elsevier Masson).
9. CEED (Centre européen d'étude du Diabète). L'insuline [Internet]. [cité 14 juill 2021]. Disponible sur: <http://ceed-diabete.org/fr/le-diabete/traitements/insuline/>
10. Fougere É. Les insulines. *Actual Pharm.* mai 2021;60(606):55-7.
11. Unité hépatobiliaire et pancréatique de Strasbourg. Pancréas [Internet]. [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: <https://foie-pancreas-strasbourg.eu/pathologies/pancreas/>
12. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 30 août 2020;21(17).
13. Thevis M, Thomas A, Schänzer W. Insulin. *Handb Exp Pharmacol.* 2010;(195):209-26.

14. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev.* 1 oct 2018;98(4):2133-223.
15. Sonksen P, Sonksen J. Insulin: understanding its action in health and disease. *Br J Anaesth.* juill 2000;85(1):69-79.
16. Neal Micheal. *Pharmacologie médicale*. 6e édition. Louvain-la-Neuve, Belgique: DeBoeck Supérieur; 2017. 108 p. (DeBoeck Supérieur).
17. Niswender KD. Basal insulin: physiology, pharmacology, and clinical implications. *Postgrad Med.* juill 2011;123(4):17-26.
18. Ilonen J, Veijola R, Lempainen J. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. nov 2019 [cité 29 avr 2021];15(11). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31534209/>
19. Beam CA, MacCallum C, Herold KC, Wherrett DK, Palmer J, Ludvigsson J, et al. GAD vaccine reduces insulin loss in recently diagnosed type 1 diabetes: findings from a Bayesian meta-analysis. *Diabetologia.* janv 2017;60(1):43-9.
20. Flamment M, Foufelle F. Le stress du réticulum endoplasmique: de la physiologie à la pathogenèse du diabète de type 2. *Med Sci (Paris).* août 2013;29(8-9):756-64.
21. HAS (Haute Autorité de Santé), ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé). Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 [Internet]. HAS et ANSM; 2013 janv [cité 5 sept 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/reco2clics\\_\\_diabete\\_type\\_2.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/reco2clics__diabete_type_2.pdf)
22. Bianchi V, El Anbassi S. *Medicaments*. DeBoeck Supérieur. Louvain-la-Neuve, Belgique: DeBoeck Supérieur; 2018. 207 p. (Prépa Pharma).
23. Pruijm M, Beaud F, Humbert A, Zanchi A, Burnier M. Les inhibiteurs du cotransporteur SGLT2 comme nouveau traitement du diabète : aspects rénaux. *Rev Med Suisse.* fevr 2015;11:488-92.
24. VIDAL. Diabète de type 2 : prise en charge initiale - Prise en charge [Internet]. [cité 5 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr>
25. Fourrier F, Seidowsky A. Intoxication par la metformine : mécanismes de toxicité et prise en charge. *Réanimation.* oct 2010;19(6):539-44.
26. Simonnet X, Milojevic V. Galega officinalis: une plante médicinale et ornementale envahissante très toxique pour le bétail. 2021;((131)):1-8.
27. Foretz M, Viollet B. Les nouvelles promesses de la metformine: Vers une

meilleure compréhension de ses mécanismes d'action. *Med Sci (Paris)*. janv 2014;30(1):82-92.

28. Lalau JD, Lemaire-Hurtel AS, Lacroix C. Establishment of a Database of Metformin Plasma Concentrations and Erythrocyte Levels in Normal and Emergency Situations: *Clin Drug Investig*. juin 2011;31(6):435-8.

29. Duong JK, Kumar SS, Kirkpatrick CM, Greenup LC, Arora M, Lee TC, et al. Population Pharmacokinetics of Metformin in Healthy Subjects and Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Simulation of Doses According to Renal Function. *Clin Pharmacokinet*. mai 2013;52(5):373-84.

30. Posma RA, Wessels AMA, Dieperink W, Roggeveld J, Leuvenink HGD, van der Horst ICC, et al. Renal Trapping in Accidental Metformin Intoxication. *Kidney Int Rep*. sept 2020;5(9):1525-8.

31. Chae J woo, Baek I hwan, Lee B yo, Cho S kwon, Kwon K il. Population PK/PD analysis of metformin using the signal transduction model: Population PK/PD analysis of metformin using signal transduction modelling. *Br J Clin Pharmacol*. nov 2012;74(5):815-23.

32. Ekström N, Schiöler L, Svensson AM, Eeg-Olofsson K, Miao Jonasson J, Zethelius B, et al. Effectiveness and safety of metformin in 51 675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ Open*. juill 2012;2(4):e001076.

33. Christiansen CF, Johansen MB, Christensen S, O'Brien JM, Tønnesen E, Sørensen HT. Preadmission metformin use and mortality among intensive care patients with diabetes: a cohort study. *Crit Care*. sept 2013;17(5):R192.

34. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé). Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0304587.htm>

35. VIDAL. GLUCOPHAGE 1000 mg cp pellic séc [Internet]. [cité 5 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr>

36. Liu F, Lu J xi, Tang J ling, Li L, Lu H juan, Hou X hong, et al. Relationship of plasma creatinine and lactic acid in type 2 diabetic patients without renal dysfunction. *Chin Med J (Engl)*. 5 nov 2009;122(21):2547-53.

37. Duong JK, Roberts DM, Furlong TJ, Kumar SS, Greenfield JR, Kirkpatrick CM, et al. Metformin therapy in patients with chronic kidney disease: DIABETES, OBESITY AND METABOLISM. *Diabetes Obes Metab*. oct 2012;14(10):963-5.



38. James L. Lewis III. Acidose lactique - Troubles endocriniens et métaboliques [Internet]. [cité 19 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/r%C3%A9gulation-et-troubles-acido-basiques/acidose-lactique>
39. Nawfel Ben-Hamouda, Laurence Haesler, Lucas Liaudet. Hyperlactatémie et acidose lactique chez le patient critique. *Rev Med Suisse*. déc 2013;9(410):2335-40.
40. Boucaud-Maitre D, Ropers J, Porokhov B, Altman JJ, Bouhanick B, Doucet J, et al. Lactic acidosis: relationship between metformin levels, lactate concentration and mortality. *Diabet Med*. nov 2016;33(11):1536-43.
41. Corchia A, Wynckel A, Journet J, Moussi Frances J, Skandrani N, Lautrette A, et al. Metformin-related lactic acidosis with acute kidney injury: results of a French observational multicenter study. *Clinical Toxicology*. mai 2020;58(5):375-82.
42. Pampurik C, De Seigneux S, Dufey Teso A. Acidose lactique associée à la metformine : mythe ou réalité ? *Rev Médicale Suisse*. 2019;15(639):422-6.
43. Sinnappah KA, Kuan IHS, Thynne TRJ, Doogue MP, Wright DFB. The pharmacokinetics of metformin in patients receiving intermittent haemodialysis. *Br J Clin Pharmacol*. juill 2020;86(7):1430-43.
44. Moulin B, Peraldi MN. *Néphrologie*. Ellipses editions. Paris, France; 2016. 423 p.
45. Lacher M, Hermanns-Clausen M, Haeffner K, Brandis M, Pohl M. Severe metformin intoxication with lactic acidosis in an adolescent. *Eur J Pediatr*. juin 2005;164(6):362-5.
46. Galiero F, Consani G, Biancofiore G, Ruschi S, Forfori F. Metformin intoxication: Vasopressin's key role in the management of severe lactic acidosis. *Am J Emerg Med*. févr 2018;36(2):341.e5-341.e6.
47. Calello DP, Liu KD, Wiegand TJ, Roberts DM, Lavergne V, Gosselin S, et al. Extracorporeal Treatment for Metformin Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup. *Crit Care Med*. août 2015;43(8):1716-30.
48. Mariangela Ventresca, Daniel Teta, Sebastien Kissling, Michel Burnier. L'hémodialyse intermittente, irremplaçable dans certains cas d'intoxications sévères. *Rev Med Suisse*. fevr 2015;11(463):499-504.
49. Nissenson AR, Fine RN, éditeurs. *Handbook of dialysis therapy*. Philadelphie, Etats Unis: Elsevier; 2017. 1171 p.

50. Canaud B. <https://duter.unistra.fr>. DUTER; 2022 [cité 10 déc 2022]. Conduite de l'hémodialyse. Disponible sur: <https://duter.unistra.fr/110>
51. Ichai PC. Gestion d'une épuration extrarénale (EER). SFAR - Congrès Conférence IDE. 2018;13.
52. Greco P, Regolisti G, Maggiore U, Ferioli E, Fani F, Locatelli C, et al. Sustained low-efficiency dialysis for metformin-associated lactic acidosis in patients with acute kidney injury. *J Nephrol.* avr 2019;32(2):297-306.
53. Mingasson J. Clairance de la metformine et épuration lors de l'acidose lactique à la metformine [Mémoire]. [Reims, France]: Université de Reims Champagne-Ardenne. Faculté de médecine; 2020.
54. Monolix. Visual Predictive Check [Internet]. [cité 11 avr 2023]. Disponible sur: <https://monolix.lixoft.com/graphics/vpc/>
55. Monolix. Distribution of the residuals [Internet]. [cité 11 avr 2023]. Disponible sur: <https://monolix.lixoft.com/graphics/distribution-residuals/>

## ABREVIATIONS

AA : Acides aminés

Ac : Anticorps (*Auto-Ac = Auto Anticorps*)

ADO : Anti-diabétique oral

AG : Acides gras

AGL : Acides gras libres

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

AL : Acidose lactique

ARAI : Antagoniste du récepteur à l'angiotensine II

ATP : Adénosine tri phosphate

AVC : Accident vasculaire cérébral

CVVH : Hémofiltration veineuse continue

CVVHD : Hémodialyse veineuse continue

CVVHDF : Hémodiafiltration veineuse continue

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

Da : Dalton

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DID : Diabète insulino-dépendant

DNID : Diabète non-insulino-dépendant

DT1 : Diabète de type 1

DT2 : Diabète de type 2

HDI : Hémodialyse intermittente

HPLC : Chromatographie liquide à haute performance

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IR : Insuffisance rénale

IRC : Insuffisance rénale chronique

IRCT : Insuffisance rénale chronique terminale

HTA : Hypertension artérielle

IMC : Indice de masse corporelle

LT : Lymphocyte T

LTCD8<sup>+</sup> : Lymphocyte T cytotoxique

OMS : Organisation mondiale de la santé

RE : Reticulum endoplasmique

SCUF : Ultrafiltration lente continue

SNC : Système nerveux central

UPR : Unfolded protein response, voie apoptotique

VLDL : Very low density lipoproteins (Lipoprotéines à très basse densité)

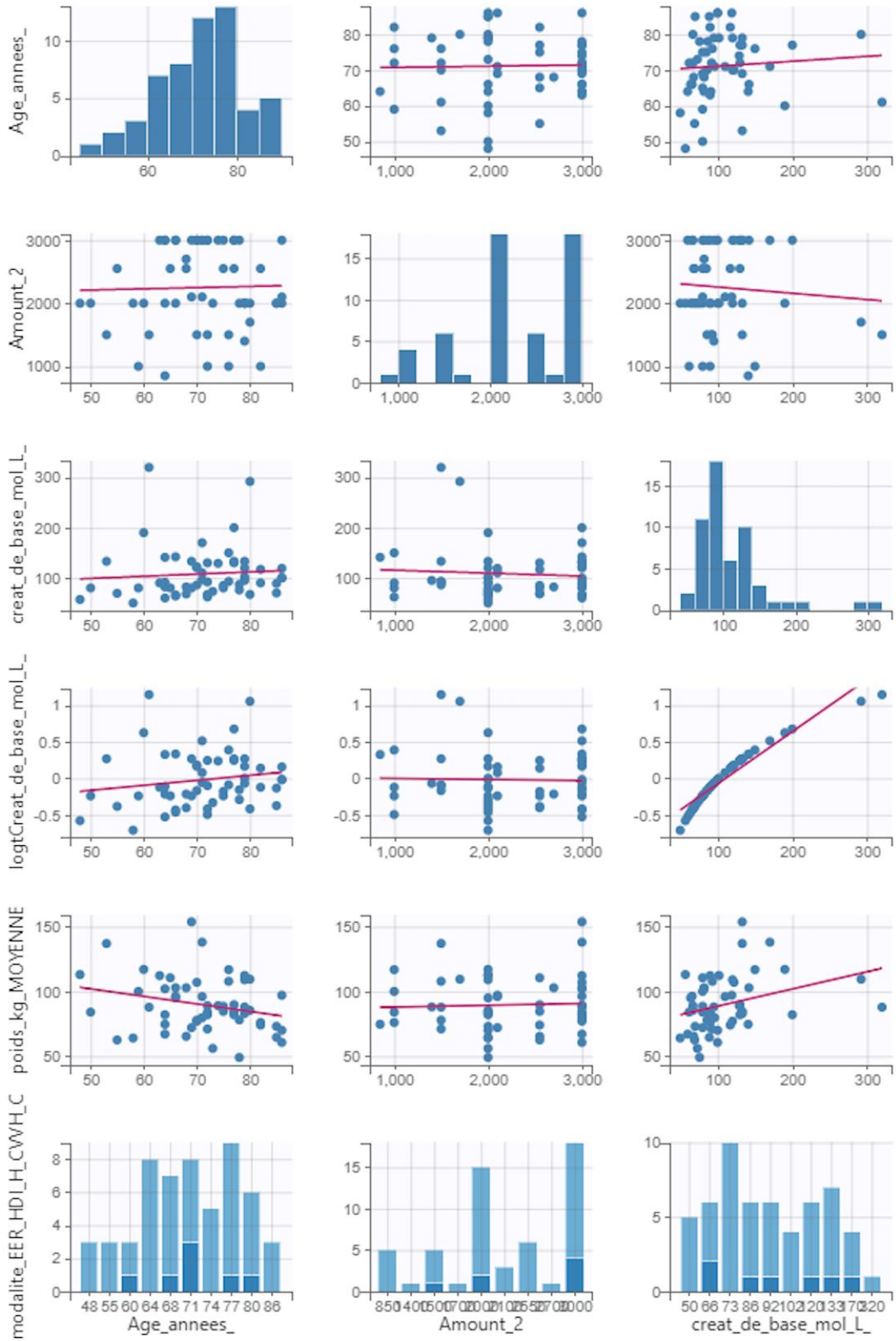
## ANNEXES

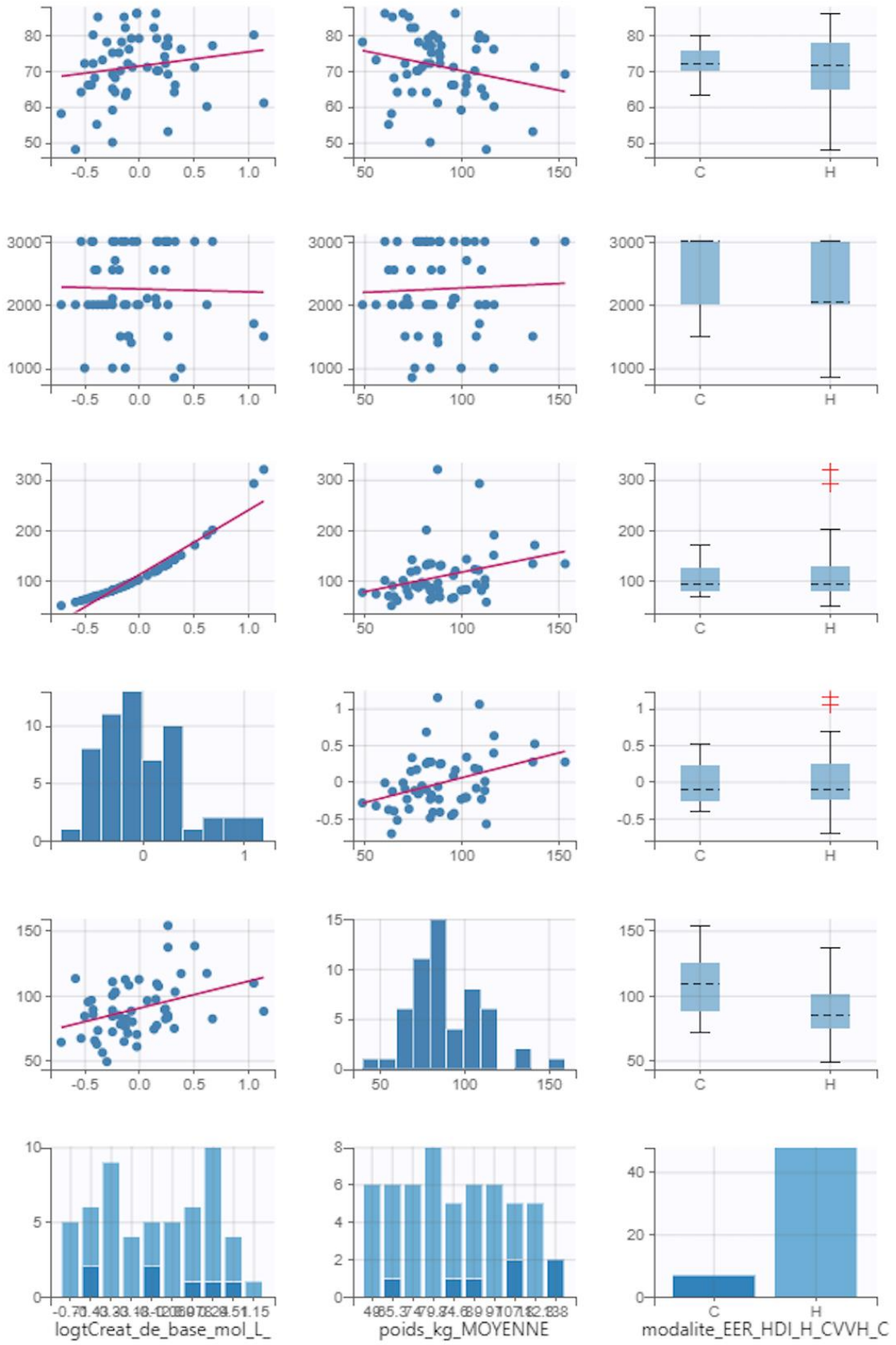
### Annexe n°1 :

Liste des spécialités pharmaceutiques sur le marché contenant de la metformine	
Nom	Molécule(s)
GLUCOPHAGE 500mg cp pellic sec.	Metformine
GLUCOPHAGE 850mg cp pellic sec.	
GLUCOPHAGE 1000mg cp pellic sec.	
METFORMINE ALMUS 500mg cp pellic.	
METFORMINE ALMUS 850mg cp pellic.	
METFORMINE ALMUS 1000mg cp pellic.	
METFORMINE ALTER 850mg cp pellic.	
METFORMINE ARROW 500mg cp pellic.	
METFORMINE ARROW 850mg cp pellic.	
METFORMINE ARROW LAB 500mg cp pellic.	
METFORMINE ARROW LAB 850mg cp pellic.	
METFORMINE ARROW LAB 1000mg cp pellic.	
METFORMINE BGR 500mg cp pellic.	
METFORMINE BGR 850mg cp pellic.	
METFORMINE BGR 1000mg cp pellic.	
METFORMINE BLUEFISH 500mg cp pellic.	
METFORMINE BLUEFISH 850mg cp pellic.	
METFORMINE CRISTERS 500mg cp pellic.	
METFORMINE CRISTERS 1000mg cp pellic.	
METFORMINE EG 1000mg cp pellic sec.	
METFORMINE EG 500mg cp pellic.	
METFORMINE EG 850mg cp pellic.	
METFORMINE GNR 1000mg cp pellic sec.	
METFORMINE MYLAN 500mg cp dispers	
METFORMINE MYLAN 850mg cp dispers	
METFORMINE MYLAN 1000mg cp dispers	
METFORMINE RANBAXY 500mg cp pellic.	

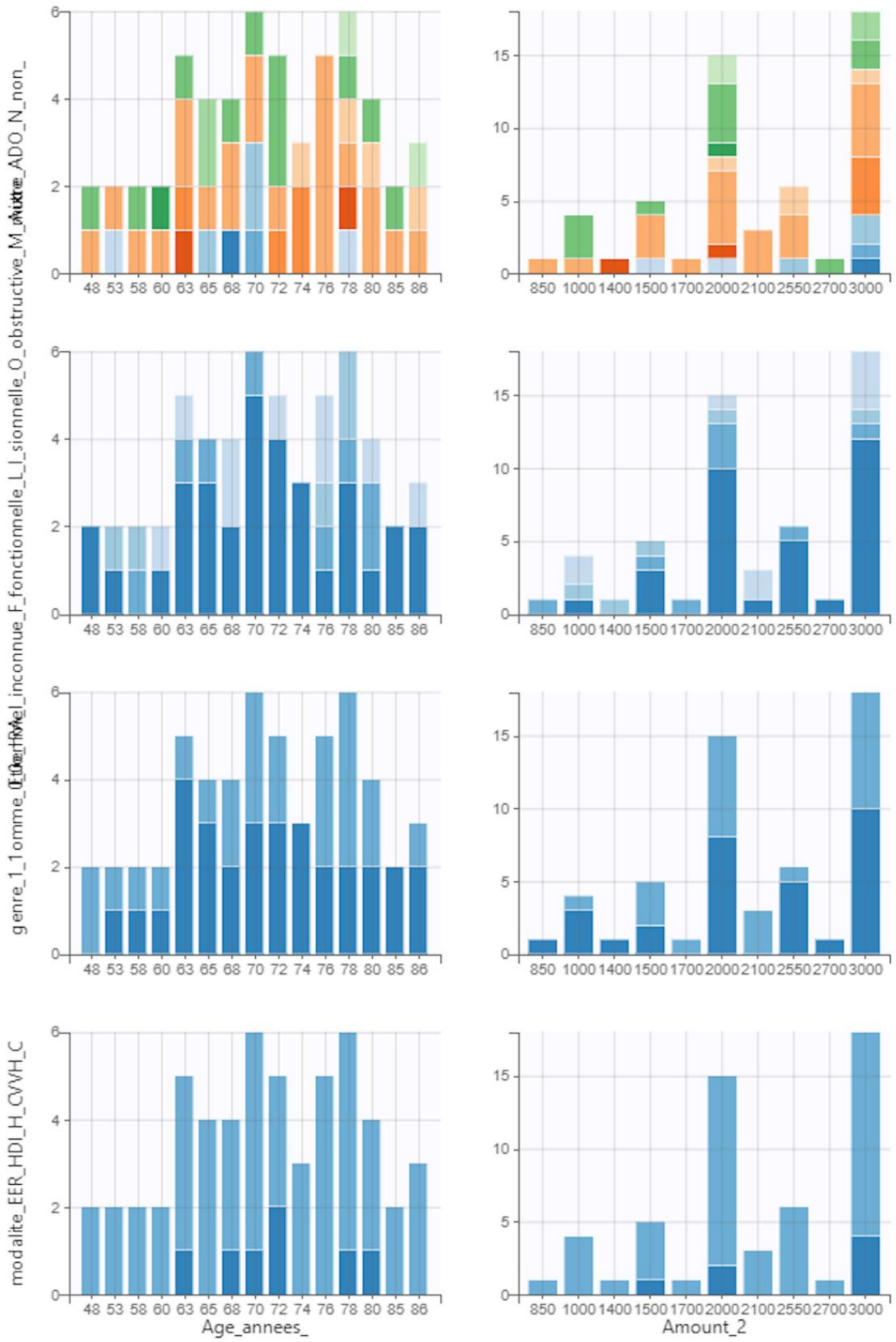
METFORMINE RANBAXY 850mg cp pellic.	
METFORMINE RANBAXY 1000mg cp pellic.	
METFORMINE SANDOZ 500mg cp pellic.	
METFORMINE SANDOZ 850mg cp pellic.	
METFORMINE SANDOZ 1000mg cp pellic.	
METFORMINE TEVA 500mg cp pellic.	
METFORMINE TEVA 850mg cp pellic.	
METFORMINE TEVA 1000mg cp pellic.	
METFORMINE ZENTIVA 500mg cp pellic.	
METFORMINE ZENTIVA 850mg cp pellic.	
METFORMINE ZENTIVA 1000mg cp pellic.	
METFORMINE ZYDUS 500mg cp pellic.	
METFORMINE ZYDUS 850mg cp pellic.	
METFORMINE ZYDUS 1000mg cp pellic sec.	
STAGID 700mg cp sec.	
EUCREAS 50mg/1000mg cp pellic.	Vildagliptine + Metformine
GLUCOVANCE 1000mg/5mg cp pellic.	Metformine + Glibenclamide
GLUCOVANCE 500mg/2,5mg cp pellic.	
GLUCOVANCE 500mg/5mg cp pellic.	
JANUMET 50mg/1000mg cp pellic.	Sitagliptine + Metformine
KOMBOGLYZE 2,5mg/1000mg cp pellic.	Saxagliptine + Metformine
SYNJARDY 12,5mg/1000mg cp pellic.	Empagliflozine + Metformine
SYNJARDY 5mg/1000mg cp pellic.	
VELMETIA 50mg/1000mg cp pellic.	Sitagliptine + Metformine
XIGDUO 5mg/1000mg cp pellic.	Dapagliflozine + Metformine

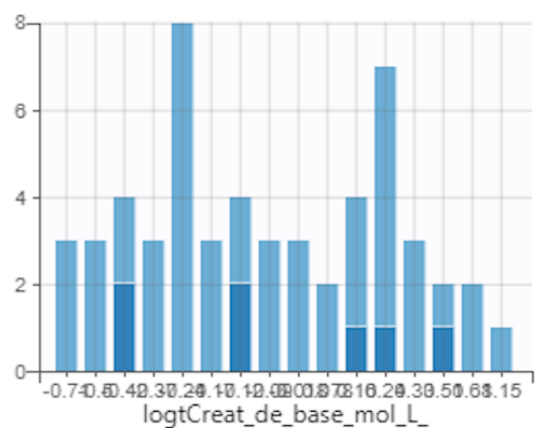
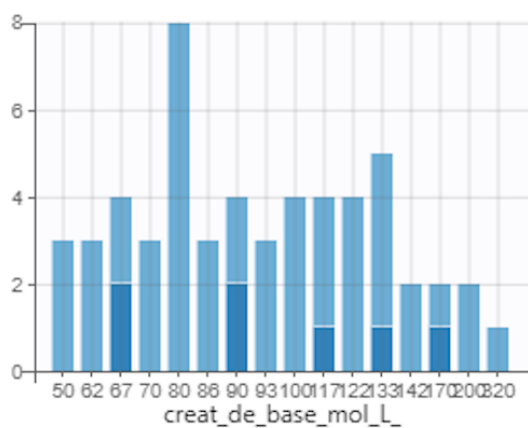
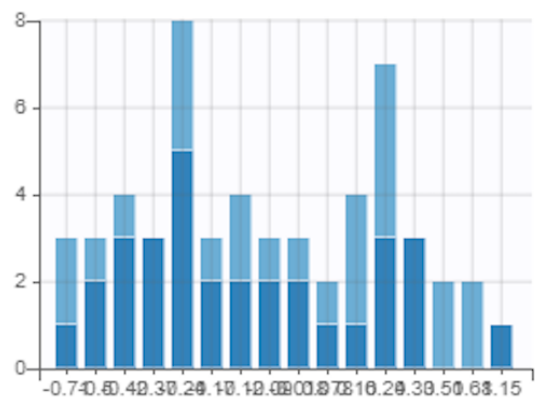
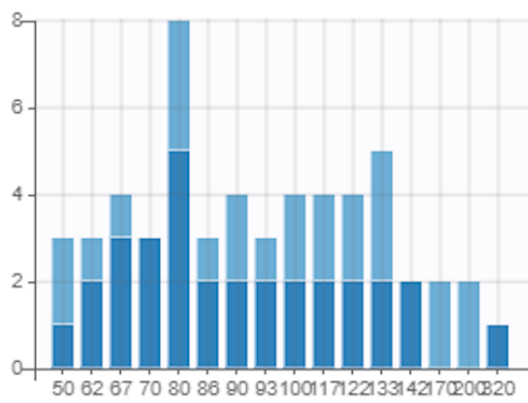
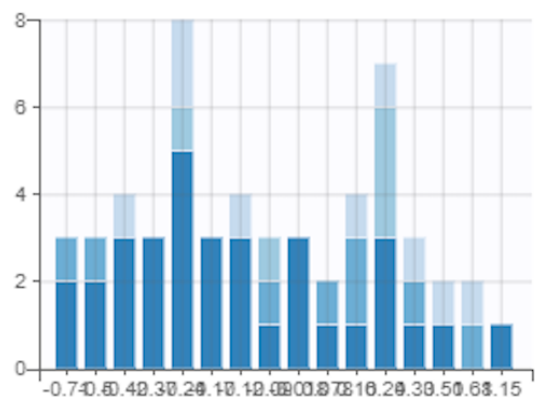
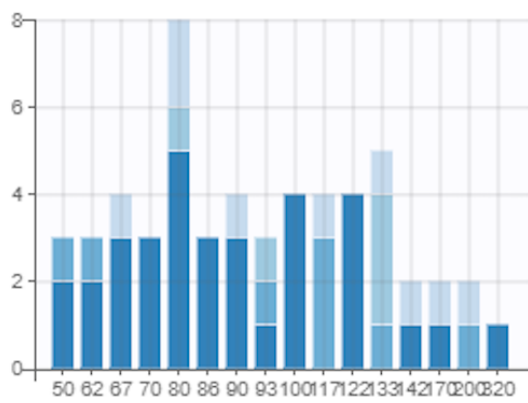
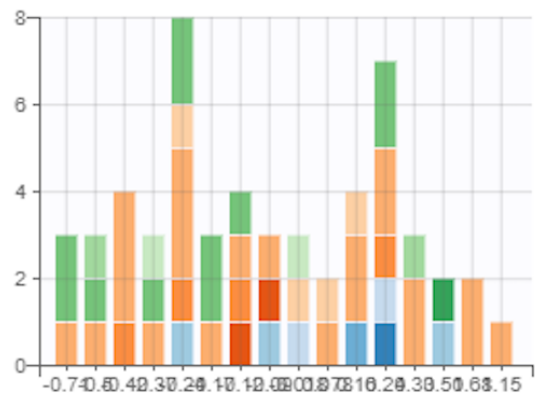
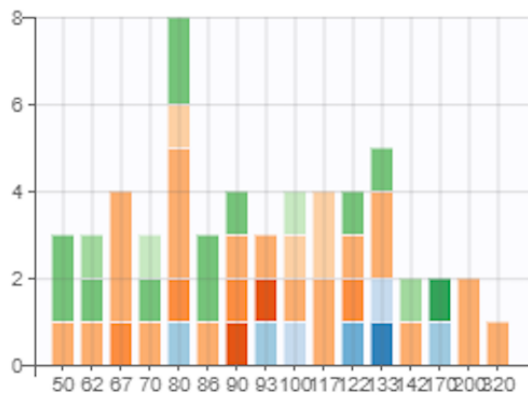
**Annexe n°2**











## TABLE DES ILLUSTRATIONS

### Figures :

Figure n°1 : Représentation d'une coupe anatomique du pancréas.....	5
Figure n°2 : Mécanisme de libération de l'insuline.....	6
Figure n°3 : Évolution de la prévalence du diabète de 1980 à 2014.....	9
Figure n°4 : Évolution de la prévalence du diabète de 1980 à 2014... ..	10
Figure n°5 : Facteurs de risques liés à la physiopathologie du diabète de type 2.....	15
Figure n°6 : Stress du réticulum endoplasmique.....	16
Figure n°7 : Schémas d'administration des insulines.....	22
Figure n°8 partie 1 : Algorithme de stratégie thérapeutique dans le diabète de type 2.....	25
Figure n°8 partie 2 : Algorithme de stratégie thérapeutique dans le diabète de type 2.....	26
Figure n°9 : <i>Galega Officinalis</i> .....	28
Figure n°10 : Modèle PK/PD de la metformine.....	30
Figure n°11 : Concentrations plasmatiques de metformine et de glucose.....	31
Figure n°12 : Bilan des effets bénéfiques de la metformine.....	34
Figure n°13 : Nombre d'acidoses lactiques (n=727) en lien avec la metformine dans la base de pharmacovigilance française de 1985 au 31 octobre 2013.....	40
Figure n°14 : Glycolyse et destin métabolique du pyruvate.....	42
Figure n°15 : Représentation graphique du risque d'acidose lactique en fonction de l'accumulation de la metformine et des différents cas de figure rencontrés.....	46
Figure n°16 : Simulations de l'évolution de la metforminémie aux doses maximales de metformine administrées selon les différents stades de fonction rénale.....	49
Figure n°17 : Probabilité de décès selon la metforminémie, la lactatémie et le pH sanguin chez les patients victimes d'acidoses lactique en lien avec la metformine.....	54
Figure n°18 : Principes de convection et de diffusion.....	58
Figure n° 19 : Évolution de la metforminémie en fonction du temps dans une cohorte de 20 patients en hémodialyse.....	64
Figure n°20 : Lactatémie et metforminémie chez un patient MALA en fonction des différentes séances d'HDI.....	65
Figure n°21 : Flow-chart de l'étude.....	74

Figure n°22 : Évolution de la metforminémie au cours du temps chez les patients bénéficiant d'une EER.....	76
Figure n°23 : Densité de distribution des paramètres.....	77
Figure n°24 : Courbe de corrélation entre les valeurs observées et les valeurs prédites par le modèle.....	78
Figure n°25 : Visual Predictive Check avec intervalles de prédiction pour les 10e, 50e et 90e percentiles.....	79
Figure n°26 : Résidus individuels pondérés en fonction du temps (gauche) et du niveau de concentration (droite).....	80

**Tableau :**

Tableau I : Prévalence et nombres estimatifs de diabétiques dans le monde.....	8
Tableau II : Adaptation posologique selon la fonction rénale du patient selon les RCP.....	36
Tableau III : Posologies de metformine maximales afin de ne pas dépasser le seuil toxique de 5mg/L selon la fonction rénale.....	50
Tableau IV : Liste des 57 SNP investigués chez les patients DT2 traités par metformine par Duong et al.....	51
Tableau V : Les grandes méthodes d'EER continues et leurs caractéristiques.....	58
Tableau VI : Composition des dialysats et liquides de remplacement.....	59
Tableau VII : Matériaux employés constituant les membranes de dialyse.....	60
Tableau VIII : Caractéristiques générales de la cohorte (effectifs).....	74
Tableau IX : Caractéristiques générales de la cohorte (moyenne).....	75
Tableau X : Valeurs des estimations des paramètres de population.....	81

<b>TABLE DES MATIERES</b>
---------------------------

INTRODUCTION .....	10
PREMIERE PARTIE .....	11
1. Le Diabète .....	12
1.1 Historique et définition .....	12
1.1.1. Historique .....	12
1.1.2. Définition .....	13
1.2 L'insuline .....	14
1.3. Épidémiologie .....	17
1.4. Physiopathologies et étiologies .....	20
1.4.1. Diabète de Type 1 .....	20
1.4.2. Diabète de type 2 .....	22
1.4.2.a. Dysfonction des cellules $\beta$ .....	25
1.4.2.b. Résistance à l'insuline .....	26
1.5 Manifestations cliniques, biologiques et complications .....	28
1.5.1 Diabète de type 1 .....	28
1.5.2 Diabète de type 2 .....	28
1.5.3 Complications .....	28
1.6 Diagnostic .....	29
1.7 Traitement .....	30
1.7.1 Type 1 .....	30
1.7.2 Type 2 .....	31
2. La Metformine .....	36
2.1 Pharmacognosie .....	36
2.2 Pharmacocinétique .....	38
2.3 Pharmacodynamie .....	41
2.4 Effets bénéfiques .....	42
2.5 Indication .....	44
2.6 Posologies et dosage .....	44
2.7 Interactions médicamenteuses et précautions d'emploi .....	45
2.8 Contre-indications .....	46
2.9 Effets indésirables .....	46

3.	Intoxications à la metformine et acidoses lactiques .....	48
3.1	Définition et contexte .....	48
3.2	Physiopathologie .....	51
3.3	Signes cliniques et biologiques.....	53
3.4	Cas de figure .....	54
3.5	Facteurs favorisant la survenue des MALA.....	57
3.6	Facteurs déclenchant MALA et MILA .....	61
3.7	Facteurs pronostiques .....	62
3.8	Prise en charge.....	65
3.8.1.	Principe général .....	65
3.8.2.	Épuration extrarénale.....	66
3.8.2.a	Définition et grands principes .....	66
3.8.2.b	Indication dans le cadre de MALA / MILA.....	71
3.8.2.c	Mise en place et déroulement dans le cadre de MALA / MILA .....	73
3.8.2.d	Efficacité dans le cadre de MALA / MILA .....	75
3.9	Prévention.....	77
	SECONDE PARTIE .....	78
1.	Introduction .....	79
2.	Objectifs.....	79
3.	Méthode.....	79
4.	Résultats.....	83
4.1.	Flow-chart.....	83
4.2.	Principales caractéristiques des patients inclus.....	83
4.3.	Modèle pharmacocinétique.....	85
4.4.	Discussion .....	91
4.5.	Conclusion.....	92
	BIBLIOGRAPHIE .....	93
	ABREVIATIONS .....	98
	ANNEXES .....	100
	TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	106
	TABLE DES MATIERES.....	108

**DUCLOS-HEURPÉ Clément – INTOXICATIONS À LA METFORMINE ET EPURATION EXTRA-RÉNALE****Thèse d'exercice : Pharmacie : Reims : 2023****RESUME**

Cette thèse d'exercice est basée sur un travail débuté dans le cadre de mon externat de 5ème année de Pharmacie au laboratoire de Pharmacologie/Toxicologie du CHU de Reims. Nous nous intéresserons donc dans une première partie au diabète, à la metformine, à l'intoxication pouvant survenir lors d'un traitement à celle-ci, puis à son traitement, en se penchant particulièrement sur l'hémodialyse.

Dans la seconde partie, nous ferons un état des lieux de la prise en charge des patients en hémodialyse au CHU de Reims après une intoxication à la metformine et nous étudierons succinctement le comportement de la metforminémie lors de ces séances d'épuration extra-rénale.

**MOTS-CLES**

- Metformine
- Intoxication
- Dialyse rénale
- Diabète
- Néphrologie

**JURY**

Président : M. DUKIC Sylvain  
Directeur : M. DJERADA Zoubir  
Assesseur(s) : Mme. DUNTZE Julie