

INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS DE LA METFORMINE

Lorsqu'un antidiabétique oral s'avère nécessaire dans la prise en charge du diabète de type 2, la metformine est un premier choix. Son utilisation en pratique est cependant parfois limitée par ses contre-indications. Des données de la littérature suggèrent toutefois que dans certaines situations telles que l'insuffisance rénale chronique modérée, la stéatose hépatique non alcoolique, l'insuffisance cardiaque stable et l'âge avancé, les avantages de la metformine contrebalancent les risques d'acidose lactique. Lors de l'évaluation des contre-indications chez un patient en particulier, il convient toutefois de rester attentif aux affections parfois méconnues et aux interactions médicamenteuses avec la metformine pouvant augmenter le risque d'acidose lactique.

La metformine est un premier choix lorsqu'un traitement médicamenteux s'avère nécessaire dans la prise en charge du diabète de type 2, certainement chez les patients obèses. La metformine est en effet le seul hypoglycémiant oral qui n'entraîne pas de prise de poids, et avec lequel un effet favorable sur les complications micro- et macrovasculaires du diabète ainsi que sur la mortalité a été observé chez les patients obèses dans l'étude UKPDS [voir entre autres Folia d'avril 2003, d'avril 2007 et d'octobre 2008]. Les résultats du suivi à long terme de l'étude UKPDS [NEJM 2008;359:1577-89] indiquent que l'effet bénéfique de la metformine se maintient à long terme. En pratique, l'utilisation de la metformine est cependant parfois limitée en raison des contre-indications suivantes: insuffisance rénale, insuffisance hépatique, insuffisance cardiaque, acidose métabolique, déshydratation, alcoolisme, âge > 80 ans, ainsi que toute situation aiguë pouvant donner lieu à un collapsus cardio-vasculaire (infarctus du myocarde, infection grave...), intervention chirurgicale, examen par imagerie médicale avec injection de produit de contraste. Ces contre-indications s'expliquent d'une part par le risque d'accumulation

de la metformine en cas de diminution de la fonction rénale, et d'autre part, par le risque d'acidose lactique pouvant être associé à une situation d'hypoxie aiguë ou chronique. L'incidence de l'acidose lactique chez les patients diabétiques est cependant faible (0,03 cas /1.000 patients/an) et assez comparable chez les patients traités ou non par la metformine.

C'est pourquoi, ces dernières années, une réévaluation critique des contre-indications de la metformine est de plus en plus souvent suggérée. Ainsi, un *âge avancé*, *l'insuffisance rénale chronique modérée* (clairance de la créatinine > 60 ml/min), *la stéatose hépatique non alcoolique* et *l'insuffisance cardiaque stable* (NYHA I et II) ne devraient plus être considérés comme des contre-indications absolues. Des données provenant de méta-analyses et d'études prospectives indiquent en effet que, dans ces situations, les avantages de la metformine contrebalancent le plus souvent le risque d'acidose lactique. Dans un certain nombre de cas, l'instauration ou la poursuite d'un traitement par la metformine est toutefois dangereuse et celle-ci reste contre-indiquée en présence d'une insuffisance rénale grave, d'une insuffisance cardiaque grave, d'une insuffisance

hépatique, d'alcoolisme, ainsi que lors d'un événement aigu pouvant donner lieu à une hypoxie tissulaire ou à une diminution de la fonction rénale (déshydratation, septicémie, choc,...) ainsi que la veille d'un examen par imagerie médicale avec injection de produit de contraste ou la veille d'une intervention chirurgicale. [*Tijdschr. Geneeskd.* 2008;64: 695-700]

Lors de l'évaluation des contre-indications éventuelles à utiliser la metformine, il convient toutefois d'être attentif à chaque situation individuelle. Des affections méconnues, notamment chez les personnes âgées, et la prise concomitante de certains médicaments ayant une interaction avec la metformine, tels les AINS ou les diurétiques, peuvent en effet augmenter le risque d'acidose lactique. Un cas de la littérature rapporté au Centre belge de Pharmacovigilance illustre bien

comment un concours de circonstances à première vue banales peut rapidement donner lieu à des effets indésirables graves pouvant mettre la vie en danger. Il s'agissait d'une femme âgée de 56 ans diabétique de type 2 et hypertendue qui était traitée par la metformine à raison de 850 mg 2 x p.j. ainsi que par une association de valsartan 160 mg + hydrochlorothiazide 12,5 mg et par du furosémide (40 mg p.j.). Elle a été admise dans un service d'urgence dans un état pré-comateux et de choc cardio-vasculaire dû à une acidose lactique grave. Les problèmes sont survenus après une extraction dentaire au cours de laquelle la patiente se déshydrata et reçut par ailleurs un anti-inflammatoire non stéroïdien (piroxicam 20 mg p.j.). Il est probable que l'association des différents médicaments conjointement à la déshydratation soit à l'origine de cet effet indésirable grave.

Bon à savoir

TOP 25 DES PRINCIPES ACTIFS EN FONCTION DES DEPENSES EN SOINS AMBULATOIRES, EN 2007

[Plus de détails dans le communiqué du 24/10/2008 dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web]

Comme chaque année, les dépenses de l'INAMI pour les médicaments dans le secteur ambulatoire ont été publiées début octobre. Le top 25 des principes actifs est intéressant (il ne s'agit pas du top 25 par spécialité) [la publication de l'INAMI peut être consultée via www.inami.fgov.be/drug/fr/index.htm, cliquer sur « Statistiques et informations scientifiques », puis « Info spot »]. Cette liste fournit un certain nombre d'informations intéressantes. On constate ainsi que le top 5 est le même depuis 2004, avec seulement une légère variation dans l'ordre: atorvastatine (Lipitor®), oméprazo-

le, simvastatine, clopidogrel (Plavix®), l'association salmétérol + un corticostéroïde. La liste nous apprend par exemple qu'en 2007, plus de 900.000 patients ont été traités par une statine. Le coût pour traiter environ 500.000 patients par la simvastatine revient à moins de 40 % du coût pour traiter environ 400.000 patients par l'atorvastatine ou la rosuvastatine. Le nombre de patients traités par la simvastatine continue à fortement augmenter (d'environ 300.000 en 2004 à environ 500.000 en 2007) mais le coût total a diminué en raison de la baisse du prix de la simvastatine.