



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Acidose lactique liée à la metformine :  
connaissances des facteurs de risque et prévention  
par les médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais**

Présentée et soutenue publiquement le 5 mars 2020 à 14h  
au Pôle Formation  
par **Coline ALLOUCHERY**

---

**JURY**

**Président :**

**Madame le Professeur Anne VAMBERGUE**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Jean-Marc LEFEBVRE**

**Madame le Docteur Sophie GAUTIER**

**Directeur de thèse :**

**Madame le Docteur Isabelle BODEIN**

---

## **AVERTISSEMENT**

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises  
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.



## **LISTE DES ABREVIATIONS**

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AL : Acidose Lactique

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARA2 : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

EI : Effet Indésirable

HAS : Haute Autorité de Santé

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

IRC : Insuffisance rénale Chronique

MG : Médecin Généraliste

MSU : Maître de Stage Universitaire

# TABLE DES MATIERES

RESUME .....	1
1. INTRODUCTION.....	2
2. MATERIELS ET METHODE .....	9
2.1 Description de l'étude .....	9
2.2 Population étudiée.....	9
2.3 Questionnaire .....	10
2.4 Déroulement de l'enquête et recueil des données.....	11
2.5 Analyses statistiques .....	11
3. RESULTATS .....	13
3.1 Description de la population .....	13
3.2 Connaissances concernant l'acidose lactique liée à la metformine .....	15
3.3 Prévention de l'acidose lactique liée à la metformine .....	21
4. DISCUSSION.....	25
4.1 Intérêt de l'étude.....	25
4.2 Limites et biais de l'étude .....	25
4.3 Discussion des résultats.....	26
5. CONCLUSION .....	33
6. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	34
7. ANNEXES.....	39
Annexe 1 : Questionnaire envoyé aux médecins généralistes .....	39
Annexe 2 : Lettre explicative accompagnant le questionnaire.....	43

## RESUME

**Introduction :** La metformine est le traitement médicamenteux de première intention en cas de diabète de type 2. Ses contre-indications et ses précautions d'emploi découlent du risque d'acidose lactique. Les médecins généralistes font partie des principaux prescripteurs de metformine. L'objectif de l'étude est d'évaluer les connaissances des médecins généralistes concernant l'acidose lactique liée à la metformine, d'évaluer sa prévention et l'information donnée aux patients.

**Méthode :** Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive basée sur un questionnaire envoyé par mail aux médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais. Un score de 30 points a été défini pour évaluer les connaissances à propos de l'acidose lactique liée à la metformine.

**Résultats :** De mi-mai à mi-juin 2019, 211 réponses ont été obtenues. La note moyenne (écart-type) concernant les connaissances à propos de l'acidose lactique à la metformine était de 21,2/30 (2,6). Les praticiens avaient une meilleure connaissance des contre-indications au traitement que des situations à risque aiguës ( $p=0,002$ ). Les médecins ayant déjà été confrontés à cet effet indésirable (13,3%) n'avaient pas une meilleure note ( $p=0,4$ ). L'information sur le risque d'acidose lactique à la metformine était donnée à l'instauration du traitement pour 45,0%, selon le motif de consultation pour 58,3% mais 26,1% des praticiens n'informaient pas leur patient. Soixante-quatre pour cent avaient connaissance des nouvelles recommandations en cas d'insuffisance rénale modérée et 83% procédaient à une adaptation de posologie. Parmi les aides à la prévention, 64,5% citaient la participation du pharmacien de ville et 56,9% une fiche d'information à remettre au patient.

**Conclusion :** Les omnipraticiens du Nord et du Pas-de-Calais ont des connaissances correctes concernant l'acidose lactique à la metformine mais l'information donnée au patient semble insuffisante. Les médecins généralistes soulignent le rôle du pharmacien dans la prévention de ce risque. Aussi, une fiche d'information pour le patient pourrait être envisagée.

# 1. INTRODUCTION

En France, 3,3 millions de patients sont traités pharmacologiquement pour un diabète de type 2 selon les derniers chiffres de 2016, ce qui représente 5% de la population française. Cependant, la prévalence du diabète est plus élevée dans certaines régions comme les Hauts de France (1). Au niveau mondial, le poids du diabète n'a cessé d'augmenter au cours des vingt dernières années. On estime que 592 millions d'adultes auront un diabète en 2035 dans le monde (2,3).

La metformine constitue l'antidiabétique oral de première intention en cas d'échec des règles hygiéno-diététiques seules d'après les recommandations de la HAS (2013) (4). Elle est le seul représentant actuel de la classe des biguanides depuis le retrait du marché de la phenformine. Elle est commercialisée en France depuis 1957. En raison de son efficacité, de son recul en matière d'expérience clinique et de son faible coût, elle est actuellement l'antidiabétique oral le plus utilisé (5). La metformine est aussi le médicament de référence chez le sujet diabétique de type 2 obèse, puisqu'elle peut permettre une diminution du poids ou au moins une stabilisation de celui-ci (6). Elle permet de diminuer le risque de complications macro- et microvasculaires du diabète ainsi que sa mortalité (7).

Elle est disponible sous forme de comprimés dosés à 500mg, 700mg, 850mg et 1000mg. En règle générale, le traitement est débuté à la posologie de 500 à 850mg en deux ou trois prises par jour, puis la dose est adaptée en fonction du contrôle glycémique. La dose maximale est de 3g en trois prises par jour au moment des repas. En France, les spécialités de metformine sont commercialisées sous forme d'embonate de metformine (STAGID) et de chlorhydrate de metformine

(GLUCOPHAGE et ses génériques). Elles ne contiennent pas la même quantité de metformine et donc leurs dosages ne sont pas équivalents (8,9). La metformine est absorbée de façon incomplète au niveau de l'intestin grêle avec une biodisponibilité d'environ 60%. Elle n'est pas métabolisée par le foie et est éliminée par voie rénale sous forme inchangée (10). C'est pourquoi en cas d'insuffisance rénale, la metformine s'accumule dans l'organisme de façon proportionnelle au taux de créatinine plasmatique.

Le mécanisme d'action de la metformine est multiple. Tout d'abord, la metformine agit en diminuant la production hépatique de glucose par diminution de la néoglucogénèse hépatique. Elle agit aussi sur la glycogénolyse. Elle n'augmente pas la sécrétion d'insuline mais diminue l'insulinorésistance. Elle n'induit donc pas de prise de poids et contrairement aux sulfamides hypoglycémiantes, elle n'entraîne pas d'hypoglycémie (6). Un autre mécanisme d'action consiste en l'augmentation de l'utilisation et du stockage de glucose au niveau des muscles squelettiques sous forme de glycogène (11). Enfin, elle agit aussi par diminution de l'absorption intestinale de glucose. La metformine en monothérapie induit une diminution de la glycémie à jeun d'environ 20% et une réduction de l'HbA1c d'environ 1 à 2% (5). Outre son action anti-hyperglycémiant, elle agit sur le métabolisme lipidique en diminuant les concentrations de LDL-cholestérol et de triglycérides (12).

Les principaux effets indésirables (EI) de la metformine sont digestifs : diarrhées, douleurs abdominales, nausées, vomissements. Ces effets sont souvent présents à l'introduction du traitement mais de régression spontanée. Pour les prévenir, il est



recommandé de fractionner la dose de metformine en 2 ou 3 prises quotidiennes et d'augmenter progressivement les doses.

Un effet indésirable rare mais grave est redouté : l'acidose lactique (AL). Les contre-indications et les précautions d'emploi de la metformine sont liées en grande partie à ce risque (13). L'AL est une acidose métabolique organique qui survient lors d'un déséquilibre entre la production de lactates et leur élimination. Elle se définit par deux critères biologiques : une concentration plasmatique en lactates supérieure à 5mmol/l et un pH artériel inférieur à 7,35 (14).

La production de lactate est issue du catabolisme anaérobie du glucose mais aussi des cellules en situation d'hypoxie (15). Le rein et le foie jouent un rôle majeur dans son élimination. Le foie utilise les lactates dans le cadre de la néoglucogénèse (16,17). Les signes cliniques sont peu spécifiques : des diarrhées, des nausées, des douleurs abdominales, des myalgies ou un malaise. Ces signes sont d'autant plus évocateurs quand il s'y associe une dyspnée. A un stade plus avancé, on peut observer un état d'agitation, voire des troubles de la vigilance (11,12,18).

Le patient diabétique de type 2 présente une susceptibilité à l'AL liée à la diminution de la perfusion tissulaire, aux complications vasculaires aiguës responsables d'une hypoxie tissulaire ainsi qu'aux défaillances rénales et hépatiques. Toutes ces situations sont autant de facteurs favorisant l'apparition d'une AL.

Les premiers biguanides, phenformine et buformine, ont été retirés du marché en raison de survenue d'acidoses lactiques mortelles à une fréquence élevée (entre 40 et 64 / 100 000 patients par an) (12). Dans le cas de la metformine, l'incidence est moindre (inférieure à 10/100 000).

Le mécanisme de survenue d'une AL lors d'un traitement par metformine n'est pas clair. La baisse d'absorption du glucose au niveau intestinal entraîne sa métabolisation en lactates au niveau splanchnique. L'inhibition de la néoglucogénèse au niveau hépatique empêche leur métabolisation (19). En accélérant la glycolyse, le métabolisme fonctionne sur un versant anaérobie et aboutit à la production de lactates. En l'absence d'accumulation de metformine ou de défaillance viscérale, le foie et le rein assurent leur rôle d'épuration et suffisent à prévenir la survenue de l'AL (11,12,17). Certaines pathologies ou certaines associations médicamenteuses sont susceptibles d'entraîner une accumulation de metformine et donc un surdosage, et par conséquent une augmentation du risque d'acidose lactique (20). La majeure partie des cas rapportés survient lorsqu'il y a un facteur aigu favorisant ou lorsque les contre-indications n'ont pas été respectées. Les facteurs de risque sont toutes les situations entraînant une hypoxie ou une accumulation de metformine (insuffisance rénale aiguë, insuffisance hépatique). Ce sont de ces situations que découlent les principales contre-indications et précautions d'emploi du traitement.

Les contre-indications actuelles de la metformine sont :

- Insuffisance rénale sévère (Clairance de la créatinine < 30 ml/min) ;
- Tout type d'acidose métabolique aiguë (telle que l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique) ;
- Pré-coma diabétique ;
- Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que : déshydratation, infection grave, choc ;
- Insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme ;

- Maladie pouvant entraîner une hypoxie tissulaire telle que : insuffisance cardiaque en décompensation, insuffisance respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc.

L'implication de la metformine dans la survenue d'une acidose lactique chez un patient diabétique est difficile à évaluer. Il existe trois cas de figures :

- Le premier est caractérisé par la présence d'une cause évidente à la survenue d'une acidose lactique (insuffisance hépato-cellulaire, état de choc), hors metformine (un rôle favorisant de celle-ci ne peut néanmoins être écarté). Le pronostic est dramatique avec une mortalité autour de 50%.
- Dans le deuxième cas de figure, la metformine est la cause principale de l'AL, il n'y a pas de condition autre pouvant expliquer la survenue d'une acidose lactique. C'est le cas des intoxications médicamenteuses volontaires.
- Le dernier cas de figure est le plus complexe et paraît le plus fréquent : on retrouve une cause à l'AL mais celle-ci est aggravée par une accumulation de metformine favorisée par un événement aigu intercurrent comme une insuffisance rénale. (21,22)

L'incidence de cet EI est difficile à quantifier précisément car elle ne repose que sur les données de déclaration de pharmacovigilance. L'AL associée à la metformine est cependant considérée comme très rare, aux alentours de 10/100 000. C'est pourquoi le rôle de la metformine est remis en cause par certains auteurs.

Une méta-analyse regroupant 347 essais prospectifs et études de cohorte observationnelles ne retrouvait pas de cas d'AL et l'incidence estimée d'une AL était

de 4,3 pour 100 000 dans le groupe de patients traité par metformine et de 5,4 pour 100 000 dans le groupe témoin (autres traitements antidiabétiques) (23).

D'autres études, anglaise et australienne, ne retrouvaient pas d'augmentation du risque d'AL en cas de traitement par metformine, y compris chez des patients présentant des contre-indications reconnues (24,25).

Ces données sont en faveur d'un risque faible d'AL lors d'une exposition à la metformine, cependant une augmentation de ce risque ne peut pas être exclue en cas de non-respect des contre-indications.

Des cas d'AL associée à l'usage de la metformine sont régulièrement déclarés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance, même si ce traitement est commercialisé depuis plus de cinquante ans en Europe. Dans l'étude de Boucaud-Maitre et al., une augmentation des déclarations spontanées est constatée chaque année depuis 2002 avec un pic à 121 cas rapportés en 2012 (26). Dans cette étude, les auteurs retrouvaient une corrélation entre concentrations plasmatiques en metformine et en lactates. La prévalence de cet EI était estimée à 7.3 pour 100 000.

La plupart des cas d'AL rapportés dans la littérature surviennent chez des patients présentant des facteurs de risque bien décrits. Cet EI, bien que très rare, a une mortalité entre 25 et 50% qui dépend des comorbidités du patient. (27)

La tendance actuelle est à l'assouplissement des règles de prescription de la metformine en raison du faible risque d'AL et des bénéfices thérapeutiques qu'elle peut apporter. Dans un point d'information en janvier 2018, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a appelé toutefois à la vigilance concernant le risque d'AL (28). La prévention passe par le respect des contre-

indications mais aussi la connaissance des situations aiguës favorisantes. Il semble important que le patient soit informé de ces situations et de la nécessité d'une consultation médicale si elles surviennent.

Le médecin généraliste (MG) a une place prépondérante dans le suivi des patients diabétiques de type 2. Grand prescripteur de metformine, il dispose d'un rôle déterminant dans la prévention de l'acidose lactique mais aussi dans l'information du patient traité par metformine.

Cette étude a pour objectif d'évaluer les connaissances des médecins généralistes concernant l'acidose lactique liée à la metformine, d'évaluer sa prévention et l'information donnée aux patients.

## **2. MATERIELS ET METHODE**

### **2.1 Description de l'étude**

Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive, quantitative, auprès de MG installés dans les départements du Nord et du Pas-de-Calais.

L'enquête était réalisée à l'aide d'un questionnaire anonyme et disponible en ligne, constitué de questions fermées à choix unique ou multiples.

L'objectif principal de l'étude était l'évaluation des connaissances des médecins généralistes concernant l'acidose lactique liée à la metformine ainsi que ses facteurs de risque. Pour cela, un système de notation concernant cinq questions du questionnaire a été mis en place afin d'évaluer le niveau de connaissance des médecins généralistes interrogés.

L'objectif secondaire était l'évaluation de la prévention de l'acidose lactique liée à la metformine et de l'information donnée au patient à propos de ce risque.

### **2.2 Population étudiée**

Critères d'inclusion :

- être médecin généraliste
- être installé
- exercer dans les départements du Nord ou du Pas-de-Calais

Critères d'exclusion :

- les médecins remplaçants
- les internes

### 2.3 Questionnaire

L'enquête a été menée à l'aide d'un questionnaire testé auprès d'internes, pour vérifier la bonne compréhension des questions.

Les questions sur les connaissances ont été élaborées à partir du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des différentes spécialités de metformine et à partir de la littérature.

Il comporte plusieurs parties :

- La première partie concerne le MG et sa pratique : l'âge, le sexe, le milieu d'exercice, le type d'exercice, la maîtrise de stage
- La seconde partie concerne les connaissances concernant l'acidose lactique liée à la metformine : sa fréquence, sa mortalité, ses symptômes.
- La troisième partie du questionnaire s'intéressait aux connaissances concernant les facteurs de risque de cet effet indésirable ainsi qu'à sa prévention et aux informations données au patient concernant les situations à risque.

Le statisticien a relu et corrigé le questionnaire avant sa diffusion.

L'étude a été présentée et validée par le Comité de Recherche des Départements de Médecine générale et de Maïeutique de la Faculté de Médecine et de Maïeutique de Lille. Une déclaration auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) a été effectuée.

## **2.4 Déroutement de l'enquête et recueil des données**

Le questionnaire a été mis en ligne sur le site Sphinx® qui permet la création d'un lien pour une diffusion par mail. Les données recueillies par ce logiciel sont anonymes et confidentielles.

Le lien a été envoyé par mail aux MG Maîtres de Stage Universitaire (MSU) de la Faculté de Médecine et de Maïeutique de Lille et de l'Université de Lille 2. Le questionnaire a aussi été envoyé à deux associations de MG ayant accepté de le diffuser à leurs adhérents.

Ce questionnaire était accompagné d'une lettre explicative. Il était demandé au médecin répondant au questionnaire de le diffuser auprès de son tour de garde ainsi que de son groupe de Formation Médicale Continue.

Le recueil des données a été réalisé durant un mois de mi-mai à mi-juin 2019.

## **2.5 Analyses statistiques**

Les données récoltées à l'aide du questionnaire ont été extraites à l'aide du logiciel Excel® et ont été codées.

Un système de notation des questions de connaissances a été réalisé afin de répondre à l'objectif principal. Ces questions portaient sur la fréquence, la mortalité, les symptômes de l'AL à la metformine, les contre-indications à la prescription de metformine et les facteurs de risque aigus. Une réponse juste cochée ou une réponse incorrecte non cochée apportaient un point. La note globale était sur 30.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS®.

Les moyennes ont été comparées par un test T de Student si les effectifs étaient supérieurs à 30 ou si leur répartition suivait une loi normale. Si ce n'était pas le cas, un test non paramétrique était réalisé, le test de Mann et Whitney.



Pour la comparaison des données quantitatives entre elles, une régression linéaire a été utilisée.

Le seuil de significativité était fixé à 5%.

### 3. RESULTATS

Sur la période d'un mois, 211 MG installés dans le Nord et le Pas-de-Calais ont répondu au questionnaire.

#### 3.1 Description de la population

Les caractéristiques de la population sont résumées dans le tableau 1.

	<b>n=211</b>
<b>Sexe (n, %)</b>	
Femme	86 (40,8)
Homme	125 (59,2)
<b>Age moyen (écart-type)</b>	48,0 (12,9)
<b>Lieu d'exercice (n, %)</b>	
Rural	23 (10,9)
Semi-rural	85 (40,3)
Urbain	103 (48,8)
<b>Type d'exercice (n, %)</b>	
Seul	71 (33,6)
En cabinet de groupe	113 (53,6)
En maison de santé pluriprofessionnelle	27 (12,8)
<b>Maître de stage universitaire (n, %)</b>	66 (31,3)

*Tableau 1 : Description de la population de l'étude.*

##### 3.1.1 Sexe

Sur 211 participants, 86 étaient de sexe féminin soit 40,9% et 125 étaient de sexe masculin soit 59,2%.

### **3.1.2 Age**

L'âge moyen des MG qui ont répondu au questionnaire était de 48,9 ans avec un écart type à 12,9 ans et une médiane à 48ans. L'âge minimum était de 26 ans et l'âge maximum de 73 ans.

### **3.1.3 Lieu d'exercice**

Le lieu d'exercice était préférentiellement urbain puisque 103 médecins exerçaient en milieu urbain soit 48,8%.

Vingt-trois médecins avaient défini leur lieu d'exercice comme rural soit 10,9%. Quarante-cinq médecins généralistes étaient installés en milieu semi-urbain soit environ 40,3%.

### **3.1.4 Mode d'exercice**

Soixante et onze (33,6%) médecins exerçaient en cabinet seul, 113 (53,6%) en cabinet de groupe et 27 (12,8%) dans une maison de santé pluridisciplinaire.

### **3.1.5 Maitrise de stage universitaire (MSU)**

Parmi les 211 répondants, 66 déclaraient être maîtres de stage universitaire (MSU) ce qui représentait 31,3% de l'échantillon.

## **3.2 Connaissances concernant l'acidose lactique liée à la metformine**

### **3.2.1 Confrontation à un cas**

Vingt-huit MG déclaraient avoir déjà eu connaissance d'un cas d'AL liée à la metformine dans leur patientèle, ce qui représentait 13,3% de la population.

### **3.2.2 Fréquence de l'effet indésirable**

Vingt-quatre MG ont correctement répondu que l'AL liée à la metformine était très rare (<10 000), soit 11,4%. La réponse la plus donnée était peu fréquent (entre 1/100 et 1/1000) avec 94 réponses soit 44,5%.

### **3.2.3 Mortalité**

La majorité des MG (n=108 soit 51,2%) répondait à juste titre que la mortalité se situait entre 25 et 50%. Soixante-treize (34,6%) médecins ont répondu « moins de 25% » et 30 ont répondu « plus de 50% » (14,2%).

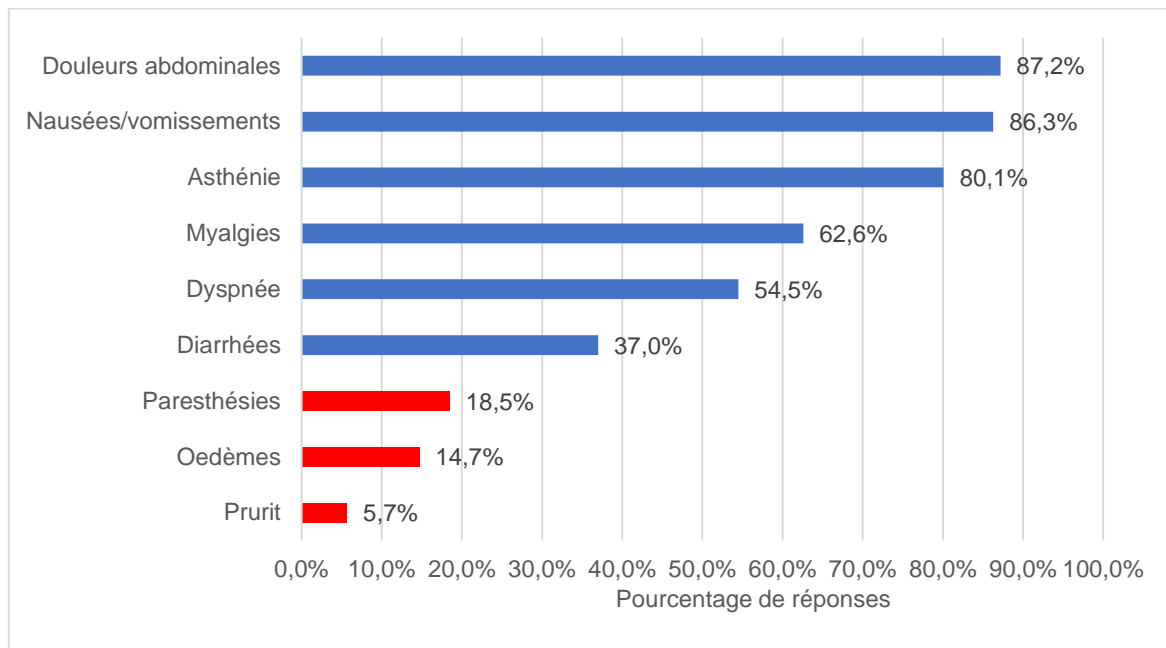
### **3.2.4 Symptômes**

Cette question concernait les symptômes de l'AL liée à la metformine.

Parmi ceux-ci, les réponses justes étaient : nausées/vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, asthénie, dyspnée et myalgies (figure 1).

Certains symptômes étaient bien connus comme l'asthénie (n=169/211, 80,1%), les nausées et vomissements (n=182, 86,3%) et les douleurs abdominales (n=184, 87,2%). La dyspnée (n=115, 54,5%) et les myalgies (n=132, 62,6%) étaient un peu moins connues. Seuls 78 MG (37,0%) estimaient que les diarrhées faisaient partie du tableau clinique.

Enfin concernant les « faux-symptômes », 12 (5,7%) praticiens considéraient le prurit comme un signe clinique, 31 (14,7%) citaient les œdèmes et 39 (18,5%) les paresthésies.



**Figure 1 :** Symptômes de l'acidose lactique liée à la metformine.

*Les réponses bleues sont les réponses justes et les réponses rouges sont les réponses fausses.*

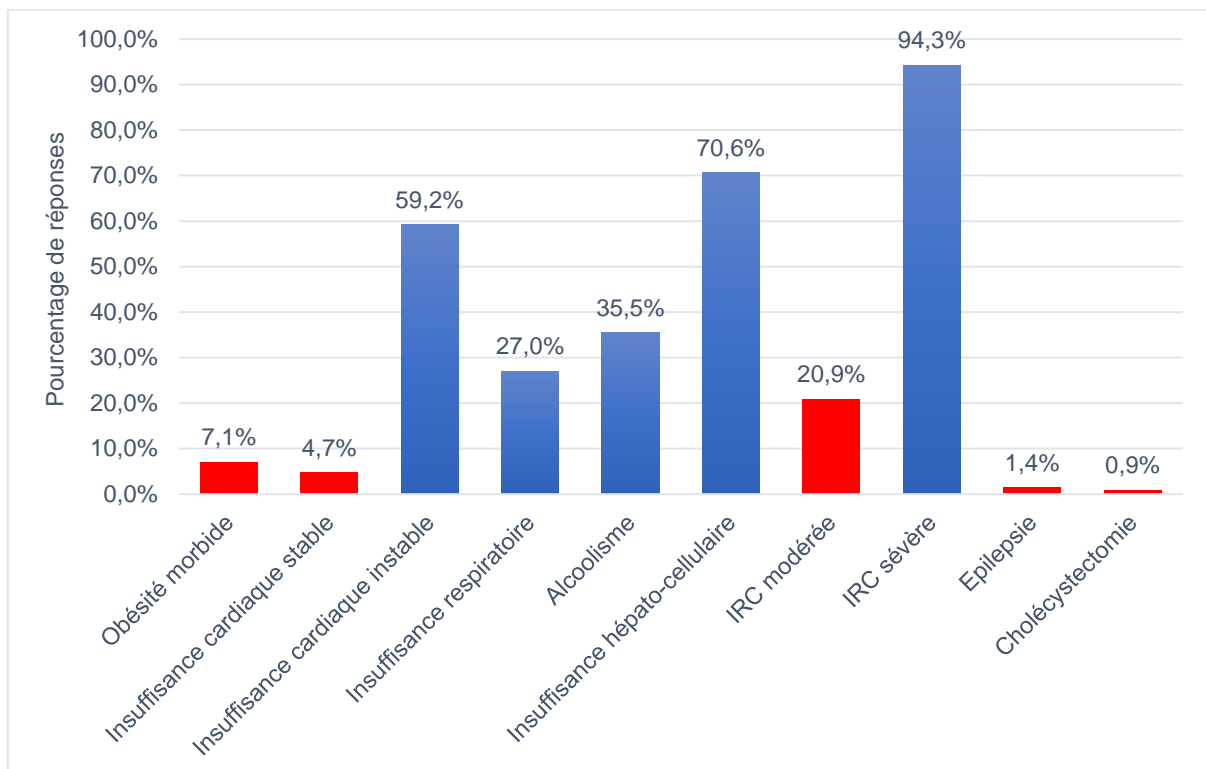
### 3.2.5 Antécédents contre-indiquant la prescription de metformine

La question suivante portait sur les antécédents du patient qui conduisent le médecin à ne pas introduire ou à suspendre un traitement par metformine (figure 2).

La presque totalité des MG (n=199/211) répondait ne pas prescrire de metformine en cas d'insuffisance rénale chronique sévère, 70,6% (n=149) n'en prescrivaient pas non plus en cas d'insuffisance hépatocellulaire et 59,2% (n=125) en cas d'insuffisance cardiaque instable.

En revanche, les contre-indications telles que l'alcoolisme et l'insuffisance respiratoire n'étaient connues que par respectivement 35,5% (n=75) et 27,0% (n=57) des praticiens.

Enfin, l'insuffisance rénale modérée était une cause d'arrêt de traitement par metformine pour 44 praticiens soit 20,9%.



**Figure 2** : Contre-indications à la prescription de metformine.

Les réponses bleues sont les réponses justes et les réponses rouges sont les réponses fausses

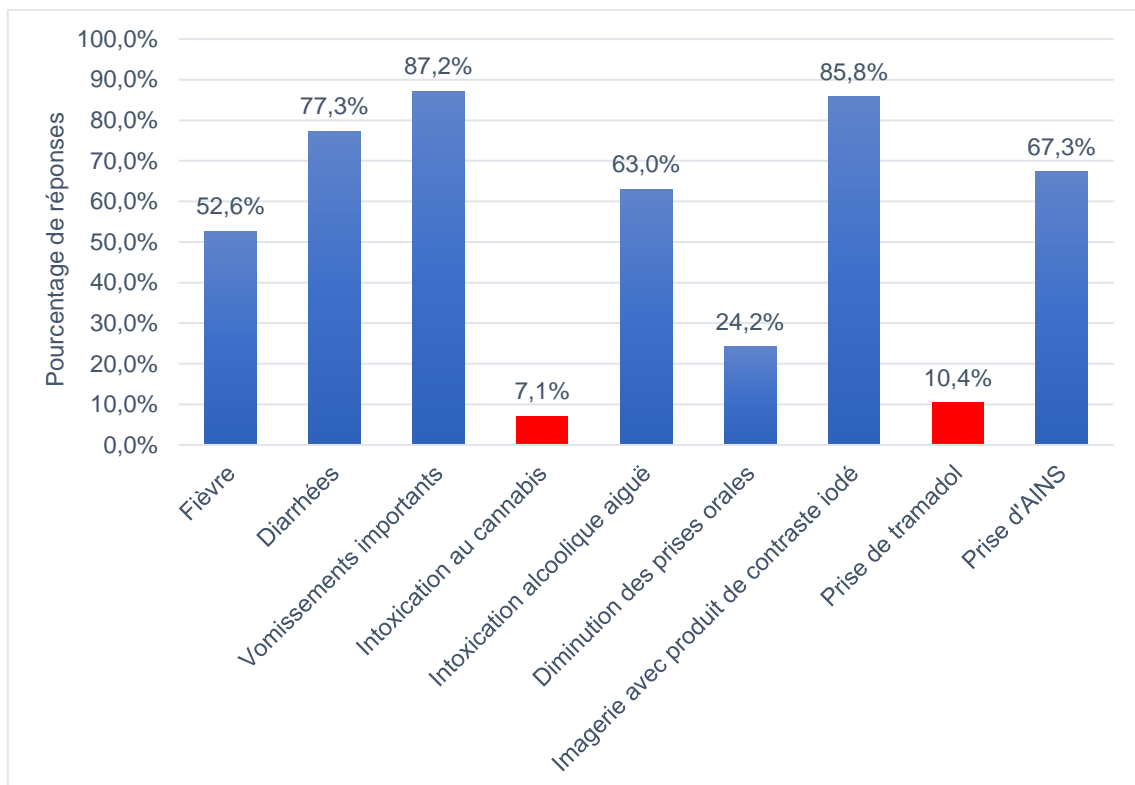
### 3.2.6 Facteurs de risque aigus d'acidose lactique liée à la metformine

Cette question portait sur les situations aiguës qui nécessitent une vigilance en cas de traitement par metformine (figure 3).

Une grande partie des MG interrogés affirmait apporter une vigilance plus particulière en cas de vomissements (n=184, 87,2%), d'injection de produit de contraste iodé (n=181, 85,8%) et de diarrhées (n=163, 77,3%).

Deux tiers d'entre eux citaient aussi la prise d'Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) (n=142, 67,3%) et l'intoxication alcoolique aiguë (n=133, 63,0%) comme des situations à risque.

Seulement la moitié (n=111) évoquait la fièvre et 24,2% (n=51) la diminution des prises orales.



**Figure 3** : Situations nécessitant une vigilance particulière en cas de traitement par metformine.

Les réponses bleues sont les réponses justes et les réponses rouges sont les réponses fausses.

### 3.2.7 Notation

On retrouvait une moyenne (écart-type) à 21,2/30 (2,6). La note maximum était de 27/30 et la note minimum de 15/30.

### **3.2.8 Analyses comparatives bivariées**

La note globale concernant les questions de connaissances sur l'acidose lactique liée à la metformine a été comparée avec chacune des données démographiques des MG interrogés : âge, sexe, lieu d'exercice, mode d'exercice, maîtrise de stage universitaire.

Une analyse bivariée concernait le lien entre la note globale et le fait d'avoir déjà eu un cas d'acidose lactique liée à la metformine dans sa patientèle.

Enfin, nous avons comparé la note intermédiaire concernant les pathologies contre-indiquant la prescription de metformine et la note intermédiaire concernant les facteurs de risque aigus d'acidose lactique liée à la metformine.

#### **3.2.8.1 Lien entre la note globale et les données démographiques**

##### ➤ Sexe

Les femmes avaient une note moyenne de 21,4/30 et les hommes une note moyenne de 21,1/30. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative selon le sexe. ( $p=0,328$ )

##### ➤ Âge

On retrouve une différence statistiquement significative selon l'âge ( $p=0,006$ ). Il existait un lien négatif entre l'âge et la note globale aux questions de connaissance concernant l'acidose lactique liée à la metformine ( $B=-0,039$ ). Il semblerait que les médecins les plus jeunes aient une meilleure note globale comparativement aux médecins les plus âgés.



➤ Mode d'exercice

Il n'y avait pas de différence entre la note moyenne selon le lieu d'exercice rural, semi-rural ou urbain ( $p=0,272$ ). Il n'y avait pas non plus de lien statistique entre la note globale et le mode d'exercice seul, en cabinet de groupe ou en maison de santé pluridisciplinaire ( $p=0,479$ ).

➤ Maitrise de stage universitaire

Il n'y avait pas de lien statistiquement significatif entre le fait d'être MSU et la note globale. ( $p=0,08$ )

### **3.2.8.2 Lien entre la note globale et la survenue d'un cas d'acidose lactique dans la patientèle**

Les 29 MG ayant eu connaissance d'un cas d'AL liée à la metformine parmi leurs patients avaient une note globale moyenne de 21,6/30. Les autres avaient une note moyenne de 21,2/30. Il n'y avait pas de différence significative entre ces deux groupes ( $p=0,387$ ).

Les médecins généralistes ayant déjà été confronté à un cas d'AL liée à la metformine n'avaient pas de meilleure connaissance de cet EI.

### **3.2.8.3 Comparaisons de la note concernant les antécédents et les facteurs de risque aigus**

Les MG avaient une meilleure connaissance des contre-indications à la metformine que des situations aiguës devant amener à une vigilance accrue ( $p=0,002$ ).

### 3.3 Prévention de l'acidose lactique liée à la metformine

#### 3.3.1 Information donnée au patient sur les situations aiguës à risque

Les MG informaient surtout leur patient à propos des précautions en cas d'injection de produit de contraste iodé et de prise d'AINS.

Les symptômes digestifs tels que diarrhées et vomissements faisaient eux aussi partie des sujets abordés avec le patient.

En revanche, peu d'informations étaient données concernant la fièvre, la diminution des prises orales et l'intoxication alcoolique (figure 4).

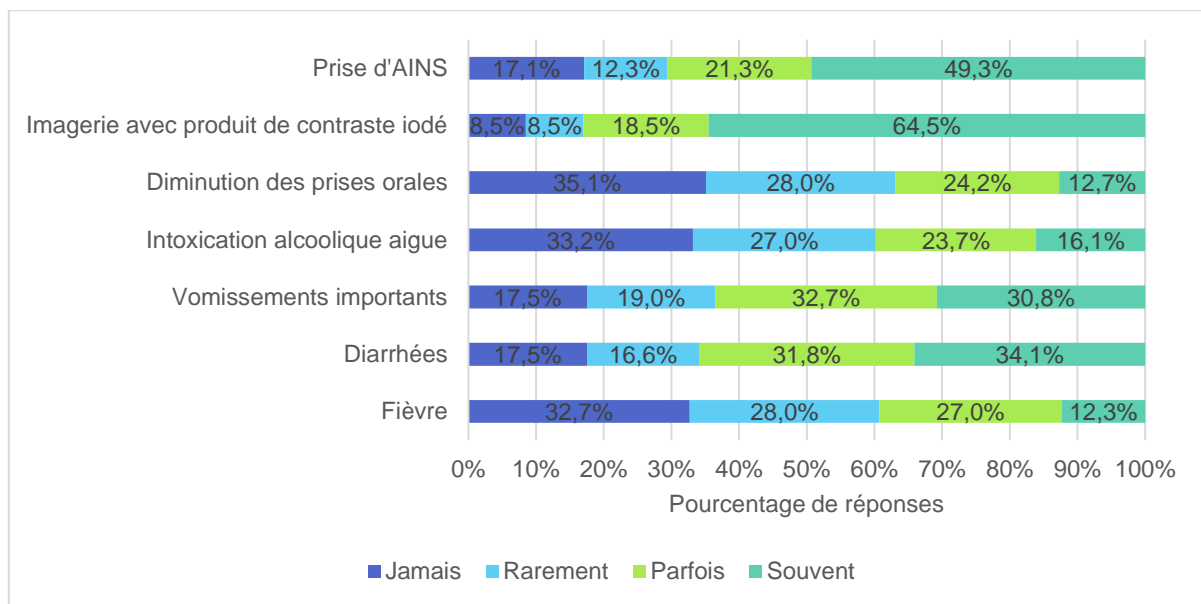


Figure 4 : Information donnée au patient concernant les situations aiguës à risque d'acidose lactique.

Concernant le type de patients à informer, 88 MG (41,7%) ont répondu qu'il leur semblait nécessaire d'informer tous les patients indépendamment de leurs antécédents et de leurs traitements.

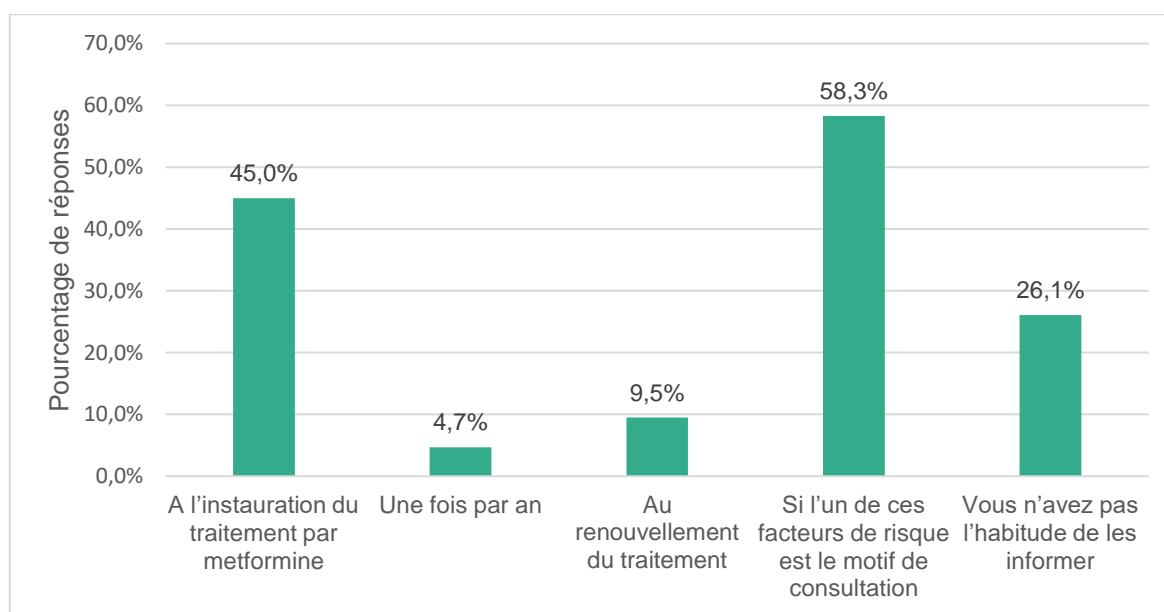
Parmi les autres, 54 (25,6%) discutaient des situations à risque avec leurs patients en cas de pathologies sous-jacentes mais aussi en cas de traitements associés (Inhibiteur

de l'Enzyme de Conversion (IEC), Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II (ARA2), AINS), 44 (20,9%) seulement en cas de pathologies sous-jacentes et 25 (11,8%) seulement en cas de traitements associés.

Quatre-vingt-quinze MG (45,0%) déclaraient informer leurs patients du risque d'AL et des facteurs de risque aigus à l'instauration d'un traitement par metformine (figure 5).

Le motif de consultation pouvait amener à informer le patient (fièvre, diarrhées, vomissements, prise d'AINS...) pour 123 des praticiens interrogés (58,3%).

Cinquante-cinq MG (26,1%) n'avaient pas l'habitude d'informer leur patient.



*Figure 5 : Circonstances d'information du patient.*

### **3.3.2 Conditions de prescription chez le patient insuffisant rénal modéré**

Cent trente-cinq MG (64,0%) avaient connaissance de l'assouplissement des modalités de prescriptions chez le patient insuffisant rénal modéré.

Parmi eux, 83,0% (n=112/135) procédaient à une adaptation de la posologie.

### 3.3.3 Précautions en cas d'imagerie à produit de contraste iodé

En cas d'injection de produit de contraste iodé, 39,8% (n=84/211) des MG suspendaient le traitement par metformine le jour de l'examen pour une durée de 48h, 54,5% (n=115) suspendaient le traitement 48h avant et 48h après et 5,7% (n=12) ne suspendaient pas le traitement (figure 6).

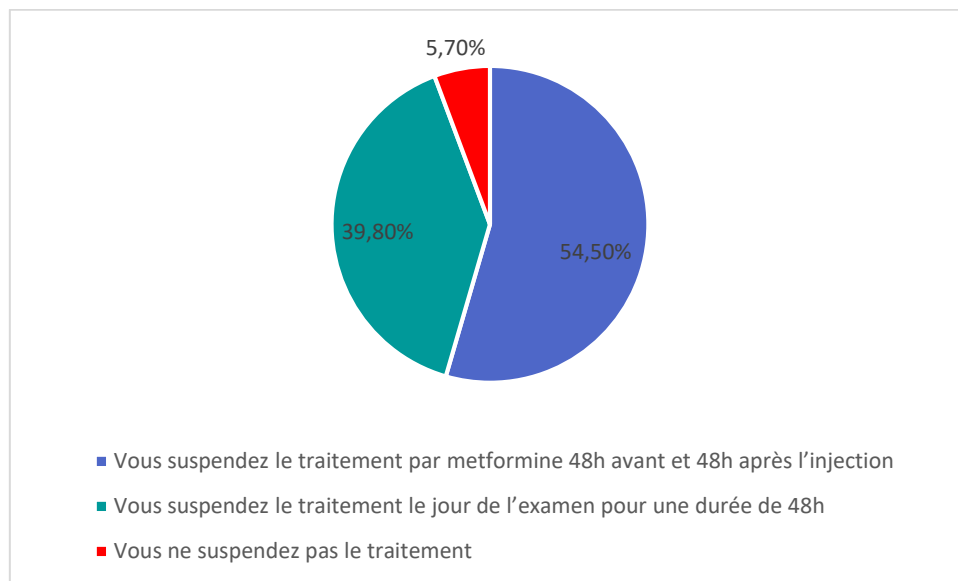
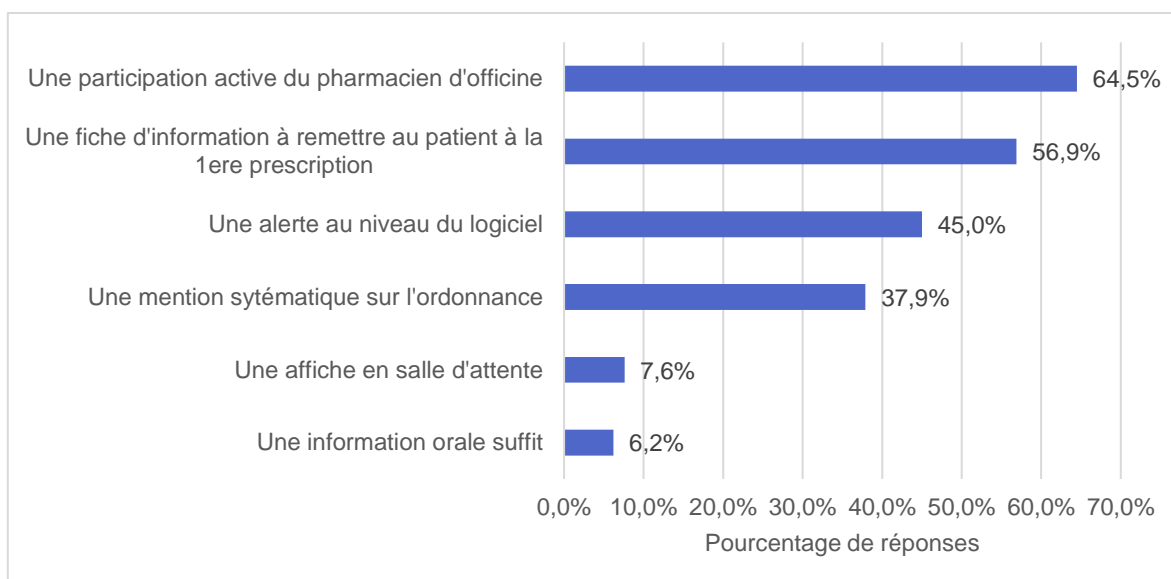


Figure 6 : Attitude des médecins généralistes en cas d'imagerie avec produit de contraste iodé

### 3.3.4 Supports d'informations

Cent trente-six MG (64,5%) soulignaient le rôle du pharmacien d'officine dans l'information donnée au patient (figure 7).

La moitié (n=120) répondait qu'un des outils d'information pourrait être une fiche à remettre au patient à l'instauration d'un traitement par metformine. L'alerte au niveau du logiciel informatique de prescription ne semblait utile que pour 45,0% des praticiens ayant répondu au questionnaire.



**Figure 7** : Supports d'information concernant l'acidose lactique à la metformine

## **4. DISCUSSION**

### **4.1 Intérêt de l'étude**

Les MG ont une place prépondérante dans le suivi des patients diabétiques de type 2 et font partie des principaux prescripteurs de metformine. Ils sont aussi les médecins de premier recours en cas de pathologie intercurrente et le premier interlocuteur du patient en cas d'EI lié à un médicament.

Il n'existe pas d'étude concernant les connaissances des MG sur l'AL liée à la metformine et sa prévention.

### **4.2 Limites et biais de l'étude**

#### **4.2.1 Représentativité**

Les femmes représentaient 40.9% de notre échantillon. Selon les données de 2015, 39% des médecins généralistes étaient des femmes dans le Nord et 36% dans le Pas-de-Calais.

La moyenne d'âge dans notre étude était de 48 ans alors qu'elle est de 51 ans dans le Nord et 52 ans dans le Pas-de-Calais (29).

#### **4.2.2 Biais de sélection**

Le premier biais est un biais de sélection. En effet, il n'existe pas de liste mail des médecins exerçant dans le Nord et le Pas-de-Calais. L'Ordre des médecins ainsi que l'URPS n'autorisent pas la diffusion des questionnaires par mail pour des raisons de confidentialité. Nous avons donc diffusé le questionnaire aux MSU de la faculté catholique de Lille et de la faculté de Lille. Deux associations de MG ont également accepté de diffuser le questionnaire. Nous ne connaissons donc pas le nombre exact

de médecins ayant reçu le questionnaire. L'échantillon n'a par ailleurs pas été tiré au sort.

Il est aussi très probable que les médecins généralistes ayant répondu au questionnaire soient ceux qui étaient le plus intéressés par le sujet et les plus sensibilisés à la problématique.

### **4.2.3 Biais de mesure**

Il existe un biais lié au caractère déclaratif des réponses. Il a été volontairement décidé de ne pas inclure de proposition « je ne sais pas » ce qui obligeait les MG à répondre à la question même si la réponse n'était pas connue.

## **4.3 Discussion des résultats**

### **4.3.1 Connaissances à propos de l'acidose lactique liée à la metformine**

Les résultats montrent que les MG interrogés ont une bonne connaissance de cet EI avec une note moyenne de 21/30. Aucun des MG interrogés n'a obtenu de note inférieure à la moyenne.

Des propositions fausses ont été volontairement incluses dans les questions et n'ont que rarement été cochées à tort.

Les MG les plus âgés avaient une connaissance moins précise de l'AL à la metformine malgré l'ancienneté de la molécule.

Le fait d'avoir déjà été confronté à un cas d'AL liée à la metformine n'avait pas de lien avec la note globale, bien que 13,3% des MG déclaraient avoir déjà eu un cas dans leur patientèle.

Concernant la fréquence de l'EI, une grande partie des MG interrogés a répondu qu'il s'agissait d'un effet indésirable peu fréquent ou rare. Seulement 1 médecin sur 10 avait

évalué cet EI comme très rare. Le fait de penser que cet EI est plus fréquent qu'il ne l'est réellement est plutôt rassurant quant à l'attention portée à celui-ci.

Les symptômes étaient connus partiellement. Les douleurs abdominales et l'asthénie étaient citées par plus de 80% des MG, ces symptômes constituent les prodromes de la pathologie. S'ils constituent un motif de consultation, ces signes peuvent alerter le médecin et remettre en cause la poursuite du traitement par metformine. Le tableau clinique global requiert une consultation aux urgences devant l'intensité des symptômes et on peut penser que le MG ne sera pas celui qui en fera le diagnostic. Cependant, repérer précocement ces symptômes et suspendre rapidement la metformine, permet une meilleure prise en charge du patient.

#### **4.3.2 Contre-indications à la prescription de metformine**

Les MG interrogés dans cette étude avaient une relative bonne connaissance des contre-indications à un traitement par metformine, puisqu'en moyenne ils avaient 75% de réponses correctes à cette question.

S'il apparaît que les contre-indications étaient bien connues, d'autres études montrent que celles-ci ne sont pas toujours respectées en pratique. Une étude allemande montre que 73% des patients hospitalisés avec un diabète de type 2 traité par metformine avaient une contre-indication ou un facteur de risque nécessitant la suspension de la metformine, et parmi ceux-ci la moitié en présentait plusieurs (30). Dans une étude écossaise, 24.5% des patients sous metformine avaient une contre-indication (31). Selon la méta-analyse de Salpeter et al., si les recommandations de prescription étaient strictement respectées, le nombre de patients traités par metformine serait divisé par deux (23,32).



Dans le questionnaire, les contre-indications ont été divisées en deux questions : l'une portant sur les antécédents du patient contre-indiquant la prescription de metformine et l'autre portant sur les situations aiguës nécessitant un arrêt, au moins temporaire du traitement.

Dans cette étude, les MG avaient une meilleure connaissance des antécédents que des situations à risque aigus.

Concernant les antécédents, certaines contre-indications auparavant absolues sont remises en cause, en raison de la rareté de l'AL à la metformine et de son caractère discuté.

Neuf médecins sur dix répondaient qu'une insuffisance rénale sévère les poussaient à arrêter un traitement par metformine.

Les autorités de santé européenne et américaine ont récemment étendu l'autorisation de prescription de la metformine aux patients insuffisants rénaux modérés (33,34). Le risque d'AL liée à la metformine en cas d'insuffisance rénale est lié à l'excrétion rénale de la molécule et donc à son accumulation en cas de débit de filtration glomérulaire (DFG) altéré (35). Cependant, ce risque semble surestimé. L'étude de Lalau et al. a permis d'étayer ces recommandations au niveau français. Les doses journalières de metformine doivent être adaptées : 1500mg/j en cas d'insuffisance rénale chronique (IRC) de stade 3A (DFG 45-59ml/min) et 1000mg/j en cas d'IRC de stade 3B (DFG 30-44ml/min) (36).

Dans l'étude, 64% des MG ont déclaré avoir connaissance de cette extension de prescription au patient insuffisant rénal modéré et 8 MG sur 10 procédaient à une adaptation de posologie. Une étude australienne montrait que chez 52% des patients avec une insuffisance rénale chronique traités par metformine, les doses ne suivaient

pas les recommandations (37). Dans une étude française, 20% des patients âgés de plus de 65 ans traités par metformine recevaient une dose journalière supérieure à celle recommandée selon leur DFG (38).

Par ailleurs, l'ANSM recommande aussi un contrôle plus régulier de la fonction rénale tous les 3 à 6 mois chez ces patients insuffisants rénaux.

Dans l'étude, 59% des MG suspendaient le traitement en cas d'insuffisance cardiaque instable et 5% en cas d'insuffisance cardiaque stable.

Longtemps considérée comme contre-indiquée, la metformine est désormais un traitement de choix du diabète dans l'insuffisance cardiaque stable, avec une amélioration du pronostic en comparaison des autres antidiabétiques oraux. La Société Européenne de Cardiologie place la metformine en 1<sup>ère</sup> intention chez le patient insuffisant cardiaque diabétique de type 2 (39). En revanche, ces études ne portent pas sur l'insuffisance cardiaque décompensée pour laquelle une attention particulière est toujours nécessaire (40,41).

Peu d'études se sont penchées sur le risque d'AL en cas d'insuffisance hépatique, or on sait qu'une partie de l'élimination des lactates se fait via le foie. Dans une étude cas-témoins, on retrouvait comme seul facteur de risque d'acidose lactique chez les patients diabétiques de type 2 l'insuffisance hépatocellulaire (42). L'alcool quant à lui potentialise l'effet de la metformine (43).

Enfin seulement 27% des MG ont identifié l'insuffisance respiratoire comme une contre-indication à la metformine. Elle est liée au risque d'hypoxie et d'acidose. Une

étude anglaise montrait toutefois que l'utilisation de metformine dans le cadre de la Broncho-Pneumopathie Obstructive Chronique semblait sans danger (44).

Les facteurs de risque aigus repris dans le questionnaire pouvaient faire l'objet d'une consultation de médecine générale. Ils peuvent engendrer pour la plupart une insuffisance rénale aiguë ou une majoration d'une insuffisance rénale préexistante et le risque est l'accumulation de metformine. Si les symptômes digestifs sont bien connus par les MG, la fièvre n'est citée que dans 50% des cas.

On remarque par ailleurs qu'une attention particulière est portée sur la iatrogénie avec l'injection de produit de contraste iodé et la prise d'AINS.

Dans la plupart des cas rapportés dans la littérature, on retrouve une insuffisance rénale aiguë entraînant un surdosage en metformine chez un patient traité par d'autres médicaments néphrotoxiques tels que les IEC, les ARA2, ou les AINS (45–49).

Ces situations aiguës à risque doivent attirer l'attention du prescripteur et nécessitent parfois une suspension du traitement mais en aucun cas son arrêt définitif.

Concernant les injections de produit de contraste iodé, la moitié des MG continuait de suspendre le traitement par metformine 48h avant l'injection. Les recommandations actuelles stipulent la suspension du traitement le jour de l'examen pour une durée de 48h (50).

### **4.3.3 Prévention du risque et information donnée au patient**

Dans cette étude, les MG déclaraient surtout informer leur patient sur le risque de iatrogénie, telle que les AINS et les produits de contraste iodés. Une grande partie informait aussi leur patient du risque en cas de diarrhées ou vomissements, soit des facteurs de risque de déshydratation.

Si l'information était donnée à l'instauration du traitement, elle n'était pas répétée régulièrement puisque seulement 5% déclaraient donner une information annuelle et 9,5% au renouvellement du traitement. Il ne faut peut-être pas parler directement d'acidose lactique au patient mais l'informer des situations à risque qui doivent l'amener à consulter pour évaluer avec son médecin l'intérêt de suspendre le traitement au moins momentanément. Vingt-neuf pour cent des MG n'avaient pas l'habitude d'informer leur patient.

Les articles 34 et 35 du code de déontologie médicale concernent l'information donnée au patient. Le médecin doit formuler ses prescriptions avec toute la clarté nécessaire et veiller à leur bonne compréhension. Le médecin doit une information loyale claire et appropriée à la personne qu'il prend en charge que ce soit sur son état, les investigations mais aussi sur les soins qu'il propose. L'Ordre des Médecins ajoute concernant les thérapeutiques que les informations s'imposent pour les conséquences les plus fréquentes mais aussi les plus sérieuses (51). Selon les recommandations de la HAS, l'information porte sur les risques fréquents, et pour les risques normalement prévisibles, sur les risques graves, ce qui est le cas de l'acidose lactique liée à la metformine (52).

A la question concernant les aides à l'information du patient, il n'existe actuellement pas de support spécifique.

On sait que sur toutes les informations orales données pendant une consultation, l'intégralité du message ne sera pas retenue par le patient. De plus, le temps de consultation est limité.

Deux tiers des MG évoquaient la participation active du pharmacien d'officine. Celui-ci peut également jouer un rôle dans la prévention des effets indésirables. Ceci est d'autant plus vrai concernant les médicaments vendus sans ordonnance et sans avis médical préalable.

La prévention primaire de l'AL liée à la metformine passe par le respect des contre-indications mais aussi par l'éducation des patients sur la conduite à tenir en cas de situations à risque notamment de déshydratation, qui semblent parfois anodines. Il faut aussi avertir les patients des signes d'alerte d'intoxication notamment l'apparition de troubles digestifs, liés ou non à la metformine, encore plus si le traitement apparaissait jusqu'alors bien toléré. Ces informations peuvent être données par le MG qui prescrit le traitement mais aussi par le pharmacien qui le délivre (11,12,15,28,35).

Il convient aussi d'informer le patient du risque en cas de consommation excessive d'alcool.

L'information peut être donnée à l'oral mais pourrait aussi faire l'objet d'une fiche d'information à remettre au patient (53). Ce support était sollicité par 57% des MG interrogés.

Un autre outil de prévention peut être une alerte au niveau du logiciel de prescription, qui pourrait en fonction des antécédents et du bilan sanguin, avertir le prescripteur d'une prescription inappropriée. Une étude américaine montrait un taux de prescriptions inadaptées de metformine inférieur après mise en place d'une alerte informatique, dans un cadre hospitalier (54).

## 5. CONCLUSION

Les MG possèdent une bonne connaissance de l'acidose lactique liée à la metformine, notamment des contre-indications du traitement et des situations aiguës favorisantes. L'information donnée au patient sur les signes d'alerte et les facteurs de risque semble toutefois insuffisante et ne semble pas systématique pour tous. Lorsque l'information est donnée elle n'est pas réitérée, or la metformine est un traitement au long cours. S'il n'existe actuellement pas de support dédié à l'information, un traitement par metformine pourrait faire l'objet d'une fiche d'information à remettre au patient lors de sa prescription. Les MG interrogés dans cette étude soulignent aussi le rôle du pharmacien d'officine dans la prévention du risque d'acidose lactique liée à la metformine.

Bien que cet effet indésirable soit très rare, sa sévérité et la tendance actuelle à l'élargissement de prescription aux patients autrefois contre-indiqués, nécessite une vigilance accrue.

## 6. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Prévalence et incidence du diabète / Données épidémiologiques / Diabète / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 16 avr 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Donnees-epidemiologiques/Prevalence-et-incidence-du-diabete>
2. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract.* févr 2014;103(2):137-49.
3. Mandereau-Bruno L. Prévalence du diabète traité pharmacologiquement (tous types) en France en 2015. Disparités territoriales et socio-économiques. 2017;6.
4. HAS. Recommandations de bonne pratique: Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. 2013. [Internet]. [cité 16 mars 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/reco2clics\\_\\_diabete\\_type\\_2.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/reco2clics__diabete_type_2.pdf)
5. Points de repère n°40 - mai 2013 - La diffusion des nouveaux antidiabétiques : une comparaison internationale [Internet]. [cité 6 déc 2019]. Disponible sur: [https://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/Points\\_de\\_repere\\_n\\_40\\_-\\_La\\_diffusion\\_des\\_nouveaux\\_antidiabetiques.pdf](https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Points_de_repere_n_40_-_La_diffusion_des_nouveaux_antidiabetiques.pdf)
6. Sanduloviciu M, R.Jornayvaz F. Metformine: nouvelles données pour une ancienne molécule [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 24 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2015/RMS-N-477/Metformine-nouvelles-donnees-pour-une-ancienne-molecule>
7. Turner RC. Glycemic Control With Diet, Sulfonylurea, Metformin, or Insulin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Progressive Requirement for Multiple Therapies (UKPDS 49). *JAMA.* 2 juin 1999;281(21):2005.
8. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence - GLUCOPHAGE. 2015. [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 1 janv 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2038104/fr/glucophage](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2038104/fr/glucophage)
9. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence - STAGID. 2018. [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 1 janv 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2830780/fr/stagid](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2830780/fr/stagid)
10. Graham GG, Punt J, Arora M, Day RO, Doogue MP, Duong J, et al. Clinical Pharmacokinetics of Metformin. *Clin Pharmacokinet.* 1 févr 2011;50(2):81-98.
11. Fourrier F, Seidowsky A. Intoxication par la metformine : mécanismes de toxicité et prise en charge. *Réanimation.* oct 2010;19(6):539-44.
12. Orban J-C, Ghaddab A, Chatti O, Ichai C. Acidose lactique et metformine. *Ann Fr Anesth Réanimation.* oct 2006;25(10):1046-52.

13. Salber GJ, Wang Y-B, Lynch JT, Pasquale KM, Rajan TV, Stevens RG, et al. Metformin Use in Practice: Compliance With Guidelines for Patients With Diabetes and Preserved Renal Function. *Clin Diabetes Publ Am Diabetes Assoc.* juill 2017;35(3):154-61.
14. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism.* févr 2016;65(2):20-9.
15. VIGItox [Internet]. [cité 1 juill 2019]. Disponible sur: <http://vigitox.cap-lyon.fr/revues/51/articles/258>
16. Boucher A, Descotes J, Gouraud A, Payen C, Pulce C, Saponi JM. Centre Antipoison - Centre de Pharmacovigilance 162, avenue Lacassagne - 69424 Lyon Cedex 03. :6.
17. Orban J, Ichai C. Complications métaboliques aiguës du diabète. *Réanimation.* déc 2008;17(8):761-7.
18. Pharmacovigilance - Metformine [Internet]. [cité 14 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.pharmacovigilance-tours.fr/1781.html>
19. Lalau J-D, Race J-M. Metformin and lactic acidosis in diabetic humans. *Diabetes Obes Metab.* mai 2000;2(3):131-7.
20. Ichai C, Levraut J, Samat-Long C, Grimaud D. Acidose lactique et biguanides : coïncidence ou négligence des règles de prescription? *Ann Fr Anesth Réanimation.* mai 2003;22(5):399-401.
21. Bicsak TA, Walsh B, Fineman M. Metformin-associated lactic acidosis: Moving towards a new paradigm?: INVITED EDITORIAL. *Diabetes Obes Metab.* nov 2017;19(11):1499-501.
22. Lalau J-D, Kajbaf F, Protti A, Christensen MM, De Broe ME, Wiernsperger N. Metformin-associated lactic acidosis (MALA): Moving towards a new paradigm: LALAU ET AL . *Diabetes Obes Metab.* nov 2017;19(11):1502-12.
23. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. In: The Cochrane Collaboration, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010 [cité 27 mai 2019]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002967.pub4>
24. Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, Sulfonylureas, or Other Antidiabetes Drugs and the Risk of Lactic Acidosis or Hypoglycemia. *Diabetes Care.* nov 2008;31(11):2086-91.
25. Kamber N, Davis WA, Bruce DG, Davis TME. Metformin and lactic acidosis in an Australian community setting: the Fremantle Diabetes Study. *Med J Aust.* 21 avr 2008;188(8):446-9.



26. Boucaud-Maitre D, Ropers J, Porokhov B, Altman J-J, Bouhanick B, Doucet J, et al. Lactic acidosis: relationship between metformin levels, lactate concentration and mortality. *Diabet Med.* nov 2016;33(11):1536-43.
27. Corchia A, Wynckel A, Journet J, Frances JM, Skandrani N, Lautrette A, et al. Metformin-related lactic acidosis with acute kidney injury: results of a French observational multicenter study. *Clin Toxicol.* 6 août 2019;0(0):1-8.
28. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Metformine et risque d'acidose lactique en cas d'insuffisance rénale - Point d'Information [Internet]. [cité 8 mars 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Metformine-et-risque-d-acidose-lactique-en-cas-d-insuffisance-renale-Point-d-Information>
29. Francione R, Bissonnier C. La démographie médicale en région Nord-Pas-de-Calais - Situation en 2015. :63.
30. Holstein A, Nahrwold D, Hinze S, Egberts EH. Contra-indications to metformin therapy are largely disregarded. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* août 1999;16(8):692-6.
31. Emslie-Smith AM, Boyle DI, Evans JM, Sullivan F, Morris AD, DARTS/MEMO Collaboration. Contraindications to metformin therapy in patients with Type 2 diabetes--a population-based study of adherence to prescribing guidelines. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* juin 2001;18(6):483-8.
32. Cayley WE. Does metformin increase the risk of fatal or nonfatal lactic acidosis? *Am Fam Physician.* 1 nov 2010;82(9):1068-70.
33. The U.S. Food and Drug Administration (FDA). Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function [Internet], 2016 [cité le 15 juillet 2019]. Disponible sur : <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM494140.pdf>.
34. The European Medicines Agency (EMA). Use of metformin to treat diabetes now expanded to patients with moderately reduced kidney function: recommendations for patients with kidney impairment updated in product information [Internet], 2016. [cité le 15 juillet 2019] Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2016/10/WC500214248.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2016/10/WC500214248.pdf). :4.
35. MacCallum L, Senior PA. Safe Use of Metformin in Adults With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: Lower Dosages and Sick-Day Education Are Essential. *Can J Diabetes.* févr 2019;43(1):76-80.
36. Lalau J-D, Kajbaf F, Bennis Y, Hurtel-Lemaire A-S, Belpaire F, De Broe ME. Metformin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease Stages 3A, 3B, or 4. *Diabetes Care.* mars 2018;41(3):547-53.
37. Manski-Nankervis J-AE, Thuraisingam S, Sluggett JK, Lau P, Blackberry I, Ilomaki J, et al. Prescribing for people with type 2 diabetes and renal impairment in

Australian general practice: A national cross sectional study. *Prim Care Diabetes*. avr 2019;13(2):113-21.

38. Becquemont L, Bauduceau B, Benattar-Zibi L, Al-Salameh A, Berrut G, Bertin P, et al. Cardiovascular Drugs and Metformin Drug Dosage According to Renal Function in Non-Institutionalized Elderly Patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016;118(6):468-73.
39. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [Internet]. *European Journal of Heart Failure*. 2016 [cité 19 juill 2019]. Disponible sur: <https://onlinelibrary-wiley-com-s.bibliopam.univ-catholille.fr/doi/abs/10.1002/ejhf.592>
40. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, et al. Comparative Safety and Effectiveness of Metformin in Patients With Diabetes Mellitus and Heart Failure: Systematic Review of Observational Studies Involving 34 000 Patients. *Circ Heart Fail*. mai 2013;6(3):395-402.
41. Scheen AJ, Paquot N. [Use of metformin in diabetic patients with cardiac disease: benefit-risk balance]. *Rev Med Suisse*. 28 août 2013;9(395):1527-33.
42. Lepelley M, Gai J, Yahiaoui N, Chanoine S, Villier C. Lactic Acidosis in Diabetic Population: Is Metformin Implicated? Results of a Matched Case-Control Study Performed on the Type 2 Diabetes Population of Grenoble Hospital University. *J Diabetes Res*. 2016;2016:1-8.
43. Immonen S, Valvanne J, Pitkälä KH. The prevalence of potential alcohol-drug interactions in older adults. *Scand J Prim Health Care*. juin 2013;31(2):73-8.
44. Hitchings AW, Archer JRH, Srivastava SA, Baker EH. Safety of Metformin in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 4 mars 2015;12(2):126-31.
45. Brasso R, Elkmann T, Hempel M, Gravholt CH. Fulminant lactic acidosis in two patients with Type 2 diabetes treated with metformin. *Diabet Med*. oct 2005;22(10):1451-3.
46. Montini F, Rondeau É, Peltier J, Mesnard L, Jouzel C, Ridet C. Acidose lactique à la metformine. *Presse Médicale*. oct 2012;41(10):907-16.
47. Orban JC, Giunti C, Levraut J, Grimaud D, Ichai C. L'acidose lactique reste une complication grave du traitement par metformine. *Ann Fr Anesth Réanimation*. mai 2003;22(5):461-5.
48. Nestor C, Nasim S, Coyle N, Canavan C. Laboratory-Confirmed Metformin-Associated Lactic Acidosis. :4.
49. Gershkovich B, McCudden C, Burns KD. A Unique Case of Metformin-Associated Lactic Acidosis. *Case Rep Nephrol*. 15 nov 2018;2018:1-5.

50. Clément O. le point sur... - Iatrogénie des produits de contraste. Datarevues0221036300865-C2567 [Internet]. 10 avr 2008 [cité 26 juill 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/138789>
51. Article 35 - Information du patient [Internet]. Conseil National de l'Ordre des Médecins. 2019 [cité 18 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/code-deontologie/devoirs-patients-art-32-55/article-35-information-patient>
52. HAS. Recommandations de bonne pratique : Délivrance de l'information à la personne sur son état de santé. Mai 2012 [Internet]. [cité 18 nov 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-06/recommandations\\_-\\_delivrance\\_de\\_linformation\\_a\\_la\\_personne\\_sur\\_son\\_etat\\_de\\_sante.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-06/recommandations_-_delivrance_de_linformation_a_la_personne_sur_son_etat_de_sante.pdf)
53. Gibbs S, Waters W, George C. The benefits of prescription information leaflets. Br J Clin Pharmacol. juin 1989;27(6):723-39.
54. Rossi AP, Wellins CA, Savic M, Devlin JT. Use of computer alerts to prevent the inappropriate use of metformin in an inpatient setting. Qual Manag Health Care. déc 2012;21(4):235-9.

## 7. ANNEXES

### Annexe 1 : Questionnaire envoyé aux médecins généralistes

#### 1. Vous et votre pratique :

1.1. Vous êtes :

- a. Un homme
- b. Une femme

1.2. Quel est votre âge ?

1.3. Comment définiriez-vous votre lieu d'exercice :

- a. Rural
- b. Semi-rural
- c. Urbain

1.4. Quel est votre type d'exercice :

- a. Seul
- b. En groupe
- c. Maison de santé pluriprofessionnelle

1.5. Etes-vous Maître de Stage Universitaire ?

- a. Oui
- b. Non

#### 2. Concernant l'acidose lactique :

2.1. Avez-vous déjà été confronté à un cas d'acidose lactique liée à l'usage de la metformine dans votre patientèle ?

- a. Oui
- b. Non

2.2. Selon vous, quelle est la fréquence de cet effet indésirable ?

- a. Très fréquent ( $\geq 1/10$ )
- b. Fréquent ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ )
- c. Peu fréquent ( $\geq 1/1000$  et  $< 1/100$ )
- d. Rare ( $\geq 1/10000$  et  $< 1/1000$ )
- e. Très rare ( $< 1/10000$ )

2.3. Quelle est sa mortalité ?

- a. Moins de 25 %
- b. Entre 25% et 50%
- c. Plus de 50%

2.4. Selon vous, l'acidose lactique liée à la metformine se manifeste par :

- a. Des nausées/vomissements
- b. Des diarrhées
- c. Des douleurs abdominales
- d. Un prurit
- e. Une asthénie
- f. Une dyspnée
- g. Des œdèmes
- h. Des myalgies
- i. Des paresthésies

**3. Concernant la prévention de l'acidose lactique :**

3.1. Quel(s) antécédent(s) vous poussent à arrêter/ne pas introduire un traitement par metformine ?

- a. Obésité morbide
- b. Insuffisance cardiaque stable
- c. Insuffisance cardiaque instable
- d. Insuffisance respiratoire
- e. Alcoolisme
- f. Insuffisance hépatocellulaire
- g. Insuffisance rénale modérée (clairance entre 59ml/min et 30ml/min)
- h. Insuffisance rénale sévère (clairance inférieure à 30ml/min)
- i. Epilepsie
- j. Cholécystectomie

3.2. Certaines situations aiguës nécessitent une vigilance particulière en cas de traitement par metformine :

- a. Fièvre
- b. Diarrhées
- c. Vomissements importants
- d. Intoxication au cannabis
- e. Intoxication alcoolique aiguë
- f. Diminution des prises orales
- g. Imagerie avec produit de contraste iodé
- h. Prise de tramadol
- i. Prise d'AINS

3.3. Parlez-vous de ces situations avec votre patient ?

<b>Facteurs de risque aigus</b>	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent
Fièvre				
Diarrhées				
Vomissements importants				
Intoxication alcoolique aiguë				
Diminution des prises orales				
Imagerie avec produit de contraste iodé				
Prise d'AINS				

3.4. Informer le patient sur le risque d'acidose lactique et notamment ces facteurs de risque vous semble nécessaire : (plusieurs réponses possibles)

- a. Pour tous les patients, indépendamment de leurs antécédents et des traitements associés
- b. En cas d'antécédents à risque associés
- c. En cas de traitements associés : IEC, ARA 2, diurétiques, AINS...

3.5. Quand informez-vous le patient de ce risque ? (Plusieurs réponses possibles)

- a. A l'instauration du traitement
- b. Une fois par an
- c. Au renouvellement
- d. Si l'un de ces facteurs de risque est le motif de consultation
- e. Vous n'avez pas l'habitude de les informer

3.6. Avez-vous connaissance de l'assouplissement des modalités de prescription de la metformine en cas d'insuffisance rénale modérée ?

- a. Oui
- b. Non

3.7. Si oui, procédez-vous à une adaptation de posologie ?

- a. Oui
- b. Non

3.8. Votre patient doit passer un examen avec injection de produit de contraste iodé :

- a. Vous suspendez le traitement 48h avant et 48h après l'injection
- b. Vous suspendez le traitement le jour de l'examen pour une durée de 48h
- c. Vous ne suspendez pas le traitement

3.9. Quel(s) support(s) permettraient une meilleure information du patient sur le risque d'acidose lactique sous metformine ?

- a. Une mention systématique sur l'ordonnance
- b. Une fiche d'information à remettre au patient à la première prescription de Metformine
- c. Une alerte au niveau du logiciel
- d. Une information orale suffit
- e. Une affiche en salle d'attente
- f. Une participation active du pharmacien d'officine

## Annexe 2 : Lettre explicative accompagnant le questionnaire

Le 13/05/2019

Objet : Thèse Médecine Générale : Acidose lactique et Metformine

Cher Confrère, chère Consœur,

Dans le cadre de mon travail de thèse, sous la direction du Dr Isabelle BODEIN, je me permets de solliciter votre aide.

Je réalise un travail sur l'acidose lactique liée à la metformine. L'objectif est d'analyser les connaissances des facteurs de risque et la prévention de cet effet indésirable par les médecins généralistes du Nord et du Pas de Calais. La metformine est le traitement de première intention en cas de diabète de type 2 non contrôlé par les règles hygiéno-diététiques et le médecin généraliste fait partie des principaux prescripteurs.

J'ai réalisé un questionnaire anonyme, rapide, disponible via ce lien : <https://sphinx.univ-catholille.fr/v4/s/vueerr>

Cela ne vous prendra que quelques minutes

Pour que l'étude soit interprétable, un maximum de participation est essentiel. S'il était possible pour vous de diffuser ce questionnaire auprès de vos tours de garde et groupes de FMC, je vous en serais reconnaissante.

Je vous adresse mes sincères remerciements,

Coline Allouchery



**AUTEUR : Nom : ALLOUCHERY**

**Prénom : Coline**

**Date de soutenance : 5 mars 2020**

**Titre de la thèse : Acidose lactique liée à la metformine : connaissances des facteurs de risque et prévention par les médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais**

**Thèse - Médecine - Lille 2020**

**Cadre de classement : Médecine générale**

**DES + spécialité : DES de Médecine générale**

**Mots-clés : metformine, acidose lactique, médecine générale, effets secondaires indésirables des médicaments**

**Introduction :** La metformine est le traitement médicamenteux de première intention en cas de diabète de type 2. Ses contre-indications et ses précautions d'emploi découlent du risque d'acidose lactique. Les médecins généralistes font partie des principaux prescripteurs de metformine. L'objectif de l'étude est d'évaluer les connaissances des médecins généralistes concernant l'acidose lactique liée à la metformine, d'évaluer sa prévention et l'information donnée aux patients.

**Méthode :** Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive basée sur un questionnaire envoyé par mail aux médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais. Un score de 30 points a été défini pour évaluer les connaissances à propos de l'acidose lactique liée à la metformine.

**Résultats :** De mi-mai à mi-juin 2019, 211 réponses ont été obtenues. La note moyenne (écart-type) concernant les connaissances à propos de l'acidose lactique à la metformine était de 21,2/30 (2,6). Les praticiens avaient une meilleure connaissance des contre-indications au traitement que des situations à risque aiguës ( $p=0,002$ ). Les médecins ayant déjà été confrontés à cet effet indésirable (13,3%) n'avaient pas une meilleure note ( $p=0,4$ ). L'information sur le risque d'acidose lactique à la metformine était donnée à l'instauration du traitement pour 45,0%, selon le motif de consultation pour 58,3% mais 26,1% des praticiens n'informaient pas leur patient. Soixante-quatre pour cent avaient connaissance des nouvelles recommandations en cas d'insuffisance rénale modérée et 83% procédaient à une adaptation de posologie. Parmi les aides à la prévention, 64,5% citaient la participation du pharmacien de ville et 56,9% une fiche d'information à remettre au patient.

**Conclusion :** Les omnipraticiens du Nord et du Pas-de-Calais ont des connaissances correctes concernant l'acidose lactique à la metformine mais l'information donnée au patient semble insuffisante. Les médecins généralistes soulignent le rôle du pharmacien dans la prévention de ce risque. Aussi, une fiche d'information pour le patient pourrait être envisagée.

**Composition du Jury :**

**Président : Madame le Professeur Anne VAMBERGUE**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Jean-Marc LEFEBVRE,**

**Madame le Docteur Sophie GAUTIER**

**Directeur de thèse : Madame le Docteur Isabelle BODEIN**