

Balance bénéfiques/risques La metformine en pratique clinique

Les dernières recommandations internationales, soutenues par la Société francophone du diabète (SFD), ont consacré la metformine comme l'antidiabétique oral de première ligne. Mais ses indications et contre-indications ont évolué ces dernières années. Les explications du Pr André Scheen (Liège), vice-président de la SFD.

PAR LE Pr ANDRÉ SCHEEN*

Le premier choix dans le diabète de type 2.

La metformine est l'antidiabétique oral de premier choix dans toutes les recommandations, celles conjointes de la Société américaine de diabétologie et de la Société européenne pour l'étude du diabète (relayées par la Société francophone du diabète) (1) comme celles récemment émises par la Haute Autorité de santé (2). Ce médicament exerce son action antihyperglycémique principalement en réduisant la production de glucose par le foie, sans stimuler la sécrétion d'insuline. Il n'occasionne pas d'hypoglycémie ni de prise de poids. De plus, il exercerait une protection contre les complications cardiovasculaires et, peut-être aussi, contre le cancer. Enfin, il bénéficie d'une large expérience clinique et est disponible à un faible coût. Il est donc, incontestablement, le premier choix dans le traitement pharmacologique du diabète de type 2, en combinaison avec les mesures hygiéno-diététiques, seul ou en combinaison avec tout autre traitement antidiabétique, y compris l'insuline (1,2).

Minimiser les troubles digestifs.

La metformine peut occasionner des troubles gastro-intestinaux (dyspepsie, diarrhée). Il faut augmenter la posologie progressive de façon à améliorer la tolérance. Il serait dommage de priver les patients de ce médicament par une prescription à une posologie d'emblée trop élevée, ce qui risquerait de faire arrêter (souvent définitivement) le traitement en raison de troubles digestifs inacceptables. Malgré ces précautions, environ 15 % des patients ne tolèrent pas la metformine et ne pourront donc en bénéficier. Il est recommandé d'interrompre le traitement en cas de diarrhée ou de vomissements, ce qui risquerait d'entraîner une déshydratation avec insuffisance rénale fonctionnelle.

Attention à l'acidose lactique.

La manifestation indésirable la plus redoutée du traitement par metformine est l'acidose lactique (3). Une accumulation d'acide lactique peut survenir en cas de production accrue (stimulation de la glycolyse anaérobie dans les situations hypoxiques) et/ou en cas de métabolisme insuffisant (blocage de la gluconéogenèse hépatique). En cas d'insuffisance rénale, la metformine peut s'accumuler et atteindre des taux tels que la gluconéogenèse est inhibée, avec risque d'acidose lactique. C'est d'autant plus le cas si la situation hémodynamique est précaire

avec hypoperfusion musculaire (production accrue de lactate) et hépatique (défaut de métabolisation du lactate).

Constat d'utilisation en pratique.

Beaucoup de patients diabétiques sont traités par metformine alors qu'ils ont une ou plusieurs contre-indications à la prescription du biguanide selon la notice. C'est le cas de la plupart des patients âgés dont beaucoup ont une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min ou encore sont à risque sur le plan hémodynamique, en raison d'une insuffisance coronarienne ou d'une insuffisance cardiaque. Pourtant, dans la pratique, les cas d'acidose lactique sont rares et il n'est pas certain que la metformine y joue systématiquement un rôle causal (3). Il existe donc un hiatus entre les recommandations officielles, restrictives, et la pratique sur le terrain, plus laxiste.

Balance bénéfiques risques.

Selon des études récentes, les patients qui ont théoriquement une contre-indication à l'utilisation de la metformine tirent néanmoins un bénéfice de ce traitement, y compris sur un critère dur comme la mortalité. C'est le cas des personnes avec une insuffisance rénale modérée (stade 3, clairance entre 30 et 60 ml/min), avec une insuffisance cardiaque stable, dans les suites d'un accident coronarien aigu (avec situation hémodynamique stable) ou encore chez les sujets âgés de plus de 75 ans (4). Dès lors, ne pas prescrire ou stopper la metformine en raison d'un risque hypothétique accru d'acidose lactique entraînerait plus de dommages que de bénéfices, en privant ces patients du médicament le plus efficace. Même une faible dose peut être utile.

Que faire en pratique ?

La metformine doit être prescrite en évaluant le rapport bénéfices risques de chaque patient. Ainsi, en cas d'insuffisance rénale chronique stable, la metformine peut être poursuivie jusqu'à une clairance de créatinine de 45 ml/min, et même jusqu'à 30 ml/min en réduisant la posologie de moitié (1-4). Il convient cependant de renforcer la surveillance de la fonction rénale et d'interrompre le traitement en cas de tout événement aigu, notamment cause de déshydratation. La devise *primum non nocere*** reste de mise, mais doit ici être interprétée intelligemment, en centrant l'approche sur le patient.

*Faculté de médecine de l'université de Liège, vice président de la SFD.

** D'abord, ne pas nuire.

(1) Inzucchi SE et al. *Diabetologia* 2012;55:1577-96.

(2) Haute Autorité de santé. *Recommandation de bonne pratique* 2013.

(3) Lalau JD. *Drug Saf* 2010;33:727-40

(4) Scheen AJ, Paquot N. *Diabetes Metab* 2013; sous presse.

Société francophone du diabète

Enjeux scientifique et éthique au Parlement Le défi de la médecine personnalisée

Saisi par la commission des affaires sociales, l'office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST) a débuté ses auditions sur la médecine personnalisée. Porteuse d'espoirs, elle soulève aussi des défis scientifiques, économiques, et éthiques. Les rapporteurs Alain Claeys et Jean-Sébastien Vialatte rendront leur rapport à l'automne.

LA MÉDECINE personnalisée, avec sa connotation humaniste, charrie beaucoup de promesses. « Elle représente une attente majeure : chaque individu a tendance à se considérer comme un cas particulier », résume Jean-Louis Touraine, député membre de l'OPECST. Mais que recouvre précisément le concept ?

« Il existe plusieurs définitions : d'abord, le traitement le plus personnalisé possible avec une prise en compte du malade dans sa totalité. Ensuite, c'est la prédiction des effets des médicaments et la prévision de la survenue des maladies, grâce aux tests génétiques ou au séquençage du génome », explique devant les parlementaires le généticien Axel Kahn. Une troisième acception recouvre la médecine stratifiée, qui catégorise les individus selon certaines de leurs caractéristiques génétiques.

Thérapies ciblées. D'aucuns préfèrent parler de « *precision-based medicine* », pour marquer l'évolution franchie depuis l'evidence-based medicine. « On passe d'une approche probabiliste à une approche déterministe », analyse le Pr Florent Soubrier, responsable du département génétique du groupe La Pitié-Salpêtrière-Charles Foix.

Endocardites infectieuses Incidence stable depuis 2002

« LA RESTRICTION des recommandations dans la prophylaxie de l'endocardite infectieuse (EI) ne s'est pas accompagnée d'une augmentation des EI à germes dentaires », conclut une étude publiée dans le « Bulletin épidémiologique hebdomadaire ». En revanche, *S. aureus* devient le principal germe le plus souvent rencontré. Les résultats présentés résultent de la comparaison de 3 études observationnelles conduites par l'Association pour l'étude et la prévention de l'endocardite infectieuse (AEPEI) en 1991, 1992 et 2008. Elles ont étudié l'impact des nouvelles recommandations de prophylaxie introduites en France en 2002. La prophylaxie n'est plus recommandée qu'aux seuls patients porteurs de prothèse valvulaire, de valvulopathies cyanogènes non corrigées et aux patients aux antécédents d'EI et devant subir certains gestes dentaires.

Dans l'étude de 2008, 497 patients présentant une EI ont été recrutés dont 369 hommes (74,2 %) et 128 femmes (25,8 %) d'âge moyen de 62,3 ans. Dans la majorité des cas (73,3 %), l'EI est d'origine communautaire; dans 26,7 % des cas; elle est d'origine nosocomiale (liée aux soins). L'étude de 2008 a permis de montrer une augmentation des EI sur cœur non préalablement connu comme pathologie - au-



Des profils moléculaires déjà identifiés pour le cancer du sein

La pertinence de la médecine personnalisée est vérifiée depuis longtemps en oncologie. Dès la fin des années 1990, des thérapies ciblées sont introduites. « La chimiothérapie détruit les cellules en division, dont certaines sont saines. Grâce aux thérapies ciblées, des médicaments sont synthétisés pour inhiber une cible précise, un liant, un récepteur, ou une voie de signalisation », explique le Dr Christophe Le Tourneau, oncologue à l'Institut Curie. À l'hôpital, la localisation de la tumeur est primordiale : un exemple concret de médecine stratifiée.

Les médecins s'interrogent désormais sur la pertinence de l'identification de profils moléculaires. Certaines anomalies sont déjà recherchées, comme l'HER2 qu'on retrouve chez 20 % des patientes souffrant d'un cancer du sein. « On leur donne un anticorps ciblé pendant un an qui diminue par deux le risque de récurrence », affirme le Dr Le Tourneau.

Faut-il aller plus loin et repérer toutes les anomalies moléculaires de chaque patient? S'interroge l'oncologue. Pour y répondre, il a lancé l'essai SHIVA incluant 130 patients (200 escomptés) pour comparer l'efficacité d'une thérapie ciblée choisie en fonction du profil biologique de la tumeur à la chimiothérapie conventionnelle.

La médecine génomique permet au moins de mieux comprendre certains cancers, comme le colorectal. « Longtemps considérée comme une maladie homogène (95 % sont des adénocarcinomes), la maladie s'est révélée très hétérogène sur le plan moléculaire », observe le Pr Pierre Laurent-Puig (Georges Pompidou et Inserm). Les « omics »* ont ainsi permis d'identifier 6 groupes aux caractéristiques spécifiques et aux pronostics différents.

Au-delà du cancer. La médecine personnalisée est très utilisée dans les maladies héréditaires ou orphelines, comme la drépanocytose ou la leucémie promyélocytaire. Le taux de guérison pour cette dernière pathologie était de 25 % à la fin des années 1970 avec une chimiothérapie. Grâce à la synergie de l'arsénique et de l'acide rétinoïque, la plupart des malades sont guéris. « Cela ne peut être généralisé aux autres leucémies. Il faut trouver les biomarqueurs, et former les équipes, le séquençage est complexe, mais les résultats sont impressionnants », estime le Pr Hugues de Thé, chef du service de biochimie à l'hôpital Saint-Louis. La médecine personnalisée s'applique aussi - bien qu'à un stade moins avancé - aux maladies infectieuses chroniques, comme le VIH ou les hépatites. Selon le Pr Jean-François Delraissy, elle permet d'identifier les marqueurs d'évolutivité de la pathologie ou de comprendre pourquoi 3 % des personnes ne répondent pas aux vaccins. En terme de traitement, un marqueur de sensibilité à l'interféron pégylé (contre hépatite C) a déjà été identifié.

Nouveau paradigme, la médecine personnalisée incite d'abord l'industrie pharmaceutique à se repositionner, le blockbuster perdant pertinence et rentabilité. Comment financer ces traitements de niches? D'autre part se pose la question de la confidentialité. Les données des patients sont-elles assez sécurisées? « L'assurance-maladie ou les assureurs ne vont-ils pas faire pression pour connaître les risques? » interroge le Pr André Syrota, président de l'INSERM.

« En termes sociétaux, la médecine de masse n'a pas réduit les inégalités sociales de santé », poursuit-il. Qu'en sera-t-il avec la médecine personnalisée? Quelle différence fera-t-on entre soins et confort? Les associations de patients, au rôle accru, devront se former et dépasser leur unicité de combat pour reconnaître l'hétérogénéité des pathologies.

Enfin il faut renoncer à prédire l'avenir. Comme le fait remarquer Axel Khan, connaître un risque, comme le tabac, ne conduit pas systématiquement les personnes à lutter contre la survenue d'une pathologie. « Un gène ne code jamais un destin : l'être humain est confronté à un environnement », conclut le généticien.

> COLINE GARRÉ

*Nouvelles technologies faisant référence à « genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics... »

> Dr LYDIA ARCHIMÈDE