



ADAPTATION POSOLOGIQUE DE LA METFORMINE CHEZ LE SUJET INSUFFISANT RENAL CHRONIQUE

E.K. OKIEMY^{1,2}, J.B. MOUANKIE², C. MADOULET³

¹Pharmacie, Centre Hospitalier Universitaire Brazzaville, Congo ²Laboratoire de pharmacologie et de biochimie, Faculté des sciences de la santé, Université Marien Ngouabi P.O. Box 69 Brazzaville, Congo ³Laboratoire de biochimie, U.F.R. de médecine et de pharmacie Reims, France
Correspondant principal : Evissi-Kouva OKIEMY evissi_kouva@msn.com

RESUME

L'insuffisance rénale chronique est une maladie grave et fréquente qui est d'autant plus élevée chez les patients diabétiques et notamment de type 2 parmi lesquels la moitié souffre d'une insuffisance rénale chronique (IRC) définie par un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 ml/min/1.73 m² et/ou une microalbuminurie ≥ 30 mg/g. La metformine étant le traitement de première intention, son adaptation posologique à la fonction rénale est primordiale. Afin de définir un outil fiable pour les prescripteurs, nous avons évalué les recommandations des résumés des caractéristiques produit (RCP) de 46 spécialités et celles de 3 sociétés savantes internationales. Les RCP de 3 spécialités émettent des recommandations claires, 2 ne sont pas précises et 41 recommandent une adaptation à la fonction rénale des patients âgés. Les sociétés savantes recommandent une utilisation de la metformine jusqu'à une valeur de DFG de 30 ml/min.

Cette étude a montré que les RCP étaient peu fiables et que les prescripteurs devaient davantage se baser sur des recommandations d'experts validées. Un des rôles du pharmacien hospitalier est de diffuser les recommandations et d'aider le prescripteur dans le choix du meilleur traitement adapté à la fonction rénale des patients.

Mots-clés : metformine, adaptation posologique, DFG, RCP, insuffisance rénale chronique.

SUMMARY

METFORMIN'S POSOLOGICAL ADAPTATION IN CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY

Chronic renal failure is a serious and frequent disease that is even higher in diabetic patients especially type 2, of whom half have chronic renal insufficiency (CKD) defined by a glomerular filtration rate (GFR) less than 60 ml / min / 1.73 m² and / or microalbuminuria ≥ 30 mg / g. Since metformin is the first-line treatment, its dose adjustment to renal function is essential. In order to define a reliable tool for prescribers, we evaluated recommendations of the product characteristics summaries (PCRs) of 46 pharmaceuticals and those of 3 international learned societies. The PCRs of 3 pharmaceuticals give clear recommendations, 2 are not precise and 41 recommend an adaptation to the renal function of the elderly patients. Learned societies recommend the use of metformin up to a GFR of 30 ml / min.

This study showed that PCRs were unreliable and that prescribers needed to rely more on validated expert recommendations. One of the roles of the hospital pharmacist is to release the recommendations and help the prescriber in choosing the best treatment adapted to the renal function of patients.

Key words: metformin, posological adaptation, GFR, PCR, chronic renal insufficiency (CKD).

INTRODUCTION

L'insuffisance rénale est une maladie grave qui n'est pas toujours détectée et évaluée. La plupart des études épidémiologiques montrent que la prévalence des adultes atteints d'insuffisance rénale de stade 3 à 5 est de 10% (1). Elle est d'autant plus élevée chez les patients diabétiques et notamment de type 2 parmi lesquels la moitié souffre d'une insuffisance rénale chronique (IRC) définie par un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 ml/min/1.73 m² et/ou une microalbuminurie ≥ 30 mg/g (2).

La metformine est le traitement de première intention chez les patients diabétiques de type 2. Il est donc primordial d'adapter la posologie de la metformine chez ces patients afin d'éviter un surdosage ou un sous-dosage pouvant entraîner une inefficacité du médicament ou

des effets indésirables graves comme l'acidose lactique. Pour adapter au mieux la metformine à la fonction rénale, les prescripteurs peuvent s'appuyer sur les recommandations des résumés des caractéristiques produits (RCP) et sur celles des sociétés savantes. Cependant celles-ci ne sont pas toujours en concordance.

L'objectif de cette étude est de définir un outil fiable pour l'adaptation posologique de la metformine en évaluant et comparant les recommandations issues des RCP et celles issues de la littérature scientifique internationale.

MATERIELS ET METHODE

Nous avons dans un premier temps recensé toutes les spécialités contenant uniquement de la metformine à partir du Vidal®. Nous avons ensuite recherché dans les RCP de ces spé-

cialités les recommandations concernant l'adaptation posologique à la fonction rénale dans les rubriques « posologie et voies d'administrations », « contre-indications » et « mises en garde et précautions d'emploi ».

Nous avons ensuite recherché dans la littérature internationale les recommandations de sociétés savantes à partir de Pubmed en utilisant les mots-clés suivants : metformine, insuf-

Tableau I : Liste des spécialités contenant uniquement de la metformine (3)

Spécialité (dosage, forme)	Laboratoire
GLUCOPHAGE 1000 mg cp pellic séc	MERCK SERONO
GLUCOPHAGE 500 mg cp pellic	MERCK SERONO
GLUCOPHAGE 850 mg cp pellic	MERCK SERONO
METFORMINE ALTER 850 mg cp pellic	ALTER
METFORMINE ARROW GENERIQUES 500 mg cp pellic	ARROW GENERIQUES
METFORMINE ARROW GENERIQUES 850 mg cp pellic	ARROW GENERIQUES
METFORMINE ARROW LAB 1000 mg cp pellic	ARROW GENERIQUES
METFORMINE ARROW LAB 500 mg cp pellic	ARROW GENERIQUES
METFORMINE ARROW LAB 850 mg cp pellic	ARROW GENERIQUES
METFORMINE BGR 500 mg cp pellic	BIOGARAN
METFORMINE BGR 850 mg cp pellic	BIOGARAN
METFORMINE BIOGARAN 1000 mg cp pellic	BIOGARAN
METFORMINE BLUEFISH 500 mg cp pellic	BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB
METFORMINE BLUEFISH 850 mg cp pellic	BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB
METFORMINE CRISTERS 1000 mg cp pellic	CRISTERS
METFORMINE CRISTERS 500 mg cp pellic	CRISTERS
METFORMINE CRISTERS 850 mg cp pellic	CRISTERS
METFORMINE EG 1000 mg cp pellic séc	EG LABO
METFORMINE EG 500 mg cp pellic	EG LABO
METFORMINE EG 850 mg cp pellic	EG LABO
METFORMINE EVOLUGEN 1000 mg cp pellic séc	EVOLUPHARM
METFORMINE EVOLUGEN 500 mg cp pellic	EVOLUPHARM
METFORMINE EVOLUGEN 850 mg cp pellic	EVOLUPHARM
METFORMINE MYLAN 1000 mg cp dispers	MYLAN
METFORMINE MYLAN 500 mg cp dispers	MYLAN
METFORMINE MYLAN 850 mg cp dispers	MYLAN
METFORMINE MYLAN PHARMA 1000 mg cp pellic séc	MYLAN
METFORMINE MYLAN PHARMA 500 mg cp pellic	MYLAN
METFORMINE MYLAN PHARMA 850 mg cp pellic	MYLAN
METFORMINE RANBAXY 1000 mg cp pellic	RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES
METFORMINE RANBAXY 500 mg cp pellic	RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES
METFORMINE RANBAXY 850 mg cp pellic	RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES
METFORMINE RATIOPHARM 850 mg cp pellic	RATIOPHARM
METFORMINE SANDOZ 1000 mg cp pellic séc	SANDOZ
METFORMINE SANDOZ 500 mg cp pellic	SANDOZ
METFORMINE SANDOZ 850 mg cp pellic	SANDOZ
METFORMINE TEVA 1000 mg cp pellic	TEVA SANTE
METFORMINE TEVA 500 mg cp pellic	TEVA SANTE
METFORMINE TEVA 850 mg cp pellic	TEVA SANTE
METFORMINE ZENTIVA 1000 mg cp pellic	SANOFI
METFORMINE ZENTIVA 500 mg cp pellic	SANOFI
METFORMINE ZENTIVA 850 mg cp pellic	SANOFI
METFORMINE ZYDUS 1000 mg cp pellic séc	ZYDUS FRANCE
METFORMINE ZYDUS 500 mg cp pellic	ZYDUS FRANCE
METFORMINE ZYDUS FRANCE 850 mg cp pellic	ZYDUS FRANCE
STAGID 700 mg cp séc	MERCK SERONO

Les RCP de 3 princeps (le même sous 3 dosages différents) émettent des recommandations claires d'adaptation posologique : « Dans

la mesure où la metformine est éliminée par le rein, la clairance de la créatinine (qui peut être estimée à partir des taux sériques de créati-

RESULTATS

Les RCP de la metformine (3)

46 spécialités contenant uniquement de la metformine ont été recensées à partir du Vidal® (tableau I).

Tableau I : Liste des spécialités contenant uniquement de la metformine (3)

nine à l'aide de la formule de Cockcroft et Gault) ou DFGe doivent être mesurés avant la mise en place du traitement, et contrôlées ensuite régulièrement : au moins 1 fois par an chez les sujets présentant une fonction rénale normale, au moins 2 à 4 fois par an chez les patients dont la clairance de la créatinine est à la limite inférieure de la normale, ainsi que chez les sujets âgés. »

Les RCP de 41 spécialités recommandent une adaptation posologique à la fonction rénale uniquement chez le patient âgé et elles ne précisent pas le mode d'adaptation à réaliser.

Les recommandations pour 2 spécialités ne précisent pas si l'adaptation concerne les patients atteints d'IRC.

Dans la rubrique « contre-indications », pour 3 spécialités la metformine est « contre-indiquée chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 45 mL/min ou un DFGe < 45 mL/min/1,73 m² » ; pour 36 en cas de clairance de la créatinine < 60 ml/min et pour 7 en cas de créatininémie $\geq 135 \mu\text{mol/L}$ chez l'homme et $\geq 110 \mu\text{mol/l}$ chez la femme.

Pour 4 laboratoires, les recommandations diffèrent entre les trois dosages d'une même spécialité (500 mg, 850 mg et 1000 mg).

La littérature scientifique internationale

En 2013, le supplément de la revue *Kidney International* classifie la maladie rénale chronique en six stades (Tableau II). Les deux premiers stades ne concernent que les patients avec au moins un marqueur d'atteinte rénale associé à un taux de DFG supérieur ou égal à 90 ml/min (stade 1) ou entre 60 et 90 ml/min (stade 2). A partir du stade 3a, on observe une déclinaison du DFG de 15 ml/min. Le stade 5 (DFG < 15 ml/min) étant le plus critique.

Tableau II : Classification de la maladie rénale chronique (4)

Stade	DFG (ml/min/1,73m ²)
1 si marqueur d'atteinte rénale associé*	≥ 90
2 si marqueur d'atteinte rénale associé*	$60 \leq \text{DFG} < 90$
3a	$45 \leq \text{DFG} < 60$
3b	$30 \leq \text{DFG} < 45$
4	$15 \leq \text{DFG} < 30$
5	< 15

*Marqueurs d'atteinte rénale : protéinurie clinique, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de trois mois.

Selon les recommandations actuelles de l'American Diabetes Association (ADA), de l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) et de la National Kidney Foundation, la metformine peut être administrée chez le patient insuffisant rénal chronique dont le DFG est supérieur à 30 ml/min (5, 6, 7). Ainsi, une valeur de DFG entre 30 et 45 ml/min entraîne une diminution de la posologie maximale de 50%. Une valeur de DFG entre 45 et 60 ml/min permet l'administration de la posologie usuelle sous une surveillance de la fonction rénale tous les 3 à 6 mois (tableau III).

L'utilisation de metformine est contre-indiquée lors d'une valeur de DFG strictement inférieure à 30 ml/min.

Tableau III : Adaptation posologique de la metformine à la fonction rénale (5, 6, 7)

DFG (ml/min)	Recommandations
≥ 60	Posologie usuelle et surveillance annuelle de la fonction rénale
$45 \leq \text{DFG} \leq 60$	Posologie usuelle et surveillance de la fonction rénale tous les 3 à 6 mois
$30 \leq \text{DFG} \leq 45$	Ne pas initier de traitement. Diminution de la posologie maximale de 50%
<30	Contre-indiqué

Lalau et al. ont réalisé une étude qui a consisté à traiter par metformine pendant 4 mois des sujets diabétiques de type 2 de stade 3A, 3B, et 4 à trois dosages différents. La validation d'une posologie fixe de metformine a pu être réalisée pour les stades 3 et 4 d'insuffisance rénale soit pour une clairance de la créatinine de 60 à 15 ml/min grâce à une étude pharmacocinétique (8). Les valeurs de metforminémies sont restées stables dans le temps et un seul cas d'hyperlactatémie a été recensé.

DISCUSSION

Bien que la clairance de la metformine diminue selon le DFG (3), le risque d'acidose lactique en cas d'administration de metformine chez le patient insuffisant rénal semble surévalué et la balance bénéfique risque reste favorable pour les patients IRC dont le DFG est supérieur à 30 ml/min (7). Contre-indiquer la metformine dès 60 ml/min comme le recommandent les RCP de 36 spécialités pénaliserait les patients

insuffisants rénaux chroniques atteints de diabète de type 2. De plus, ces RCP ne tiennent pas compte de la classification éditée en 2013 dans le supplément de la revue *Kidney international* (4) qui permet de guider la prescription et d'adapter les posologies le cas échéant.

Les recommandations des sociétés savantes ont montré qu'une administration chez le patient insuffisant rénal chronique ayant un DFG ≥ 30 ml/min était possible. Cependant, un nouveau traitement ne devra pas être initié pour un DFG ≤ 45 ml/min et la posologie maximale de metformine devra être diminuée avec une surveillance étroite de la fonction rénale (6, 7).

Nous avons été surpris de constater que l'adaptation posologique de la metformine soit aussi différente d'un laboratoire à un autre. Comment choisir la spécialité en sachant que le patient n'aura pas le choix de celle-ci une fois dans la pharmacie de quartier.

De par les résultats de cette étude, le Vidal® semble peu utilisable dans l'adaptation de la metformine à la fonction rénale puisque les informations chez l'insuffisant rénal sont soit inexistantes soit inexactes voire imprécises. Nous conseillons pour les populations particulières telles que les patients insuffisants rénaux chroniques de se baser sur les dernières recommandations des sociétés savantes et d'utiliser les formules de calcul appropriées (formule de Cockcroft et Gault, formule aMDRD).

CONCLUSION

Les RCP doivent aider les prescripteurs à adapter les posologies des médicaments même pour les populations particulières. Or celles-ci ne tiennent pas toujours compte des avancées scientifiques. Il est indispensable de se baser sur des données *evidence-based* validées par des experts. L'outil le plus fiable à l'heure actuelle est la compilation des recommandations des sociétés savantes et l'utilisation des formules de calcul. Un des rôles du pharmacien hospitalier est d'attirer l'attention des médecins sur les médicaments nécessitant une adaptation posologie chez les populations à risque et de les inciter à la réaliser.

REFERENCES

- (1) Bénédicte Stengel, Cécile Couchoud, Catherine Helmer, Carole Loos-Ayav, Michèle Kessler. *Epidemiology of chronic kidney disease in France*. La Presse Médicale, Elsevier Masson, 2007, 36 (12P2), pp.1811-1821
- (2) Thomas MC, Cooper ME, Zimmet P. *Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease*. *Nat Rev Nephrol*. 2016 Feb ; 12(2):73-81.
- (3) Vidal® 2017 consulté sur <https://www.vidal.fr> le 1/10/2017
- (4) *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease*. *Kidney Int Suppl*. 2013; 3:1-150.
- (5) Inzucchi SE., Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. *Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. *Diabetologia*. 2015 Mar; 58(3):429-42.
- (6) Molitch ME., Adler AI, Flyvbjerg A, Nelson RG, So WY, Wanner C, Kasiske BL, Wheeler DC, de Zeeuw D, Mogensen CE. *Diabetic kidney disease: a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes*. *Kidney Int*. 2015 Jan; 87(1):20-30
- (7) Scheen AJ, Paquot N. *Metformin revisited: a critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Metab*. 2013 May; 39(3):179-90
- (8) Lalau JD., Kajbaf F., Bennis Y., Anne-Sophie Lemaire-Hurtel AS., De Broe M. *Traitement par metformine du sujet diabétique insuffisant rénal: validation d'une posologie ajustée à la fonction rénale*. *Diabetes et métabolisme-Société francophone de diabète*. March 2017 Volume 43, Issue 2, Supplément, Pages A35-A36