



Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2022

THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

(Arrêté du 8 avril 2013)

Présentée et soutenue publiquement

Le 11 mai 2022 à POITIERS

Par Madame PERRAULT Julia

**Le rôle du pharmacien d'officine dans la prévention de l'acidose
lactique liée à la prise de metformine**

Composition du jury :

Président :

Pr RAGOT Stéphanie, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier en Santé publique et Docteur en pharmacie

Membres :

Mme ZARI Asma, Docteur en pharmacie

Directeur de thèse :

Dr RIOUX BILAN Agnès, Maître de conférences en Biochimie



Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2022

THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

(Arrêté du 8 avril 2013)

Présentée et soutenue publiquement

Le 11 mai 2022 à POITIERS

Par Madame PERRAULT Julia

**Le rôle du pharmacien d'officine dans la prévention de l'acidose
lactique liée à la prise de metformine**

Composition du jury :

Président :

Pr RAGOT Stéphanie, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier en Santé publique et Docteur en pharmacie

Membres :

Mme ZARI Asma, Docteur en pharmacie

Directeur de thèse :

Dr RIOUX BILAN Agnès, Maître de conférences en Biochimie

Liste des enseignants 2021-2022



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie



Année universitaire 2021-2022

PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, PU, chimie thérapeutique
- COUET William, PU-PH, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, PU-PH, pharmacie clinique
- FAUCONNEAU Bernard, PU, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, PU, pharmacochimie
- IMBERT Christine, PU, parasitologie
- MARCHAND Sandrine, PU-PH, pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, PU, galénique
- PAGE Guylène, PU, biologie cellulaire
- RABOUAN Sylvie, PU, chimie physique, chimie analytique
- RAGOT Stéphanie, PU-PH, santé publique
- SARROUILHE Denis, PU, physiologie
- SEGUIN François, PU, biophysique, biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, MCU-PH, immunologie-hématologie
- BARRIER Laurence, MCU, biochimie
- BINSON Guillaume, MCU-PH, pharmacie clinique
- BODET Charles, MCU, bactériologie (HDR)
- BON Delphine, MCU, biophysique
- BRILLAULT Julien, MCU, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, MCU, microbiologie,
- CHAUZY Alexia, MCU, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, MCU, sciences physico-chimiques
- DELAGE Jacques, MCU, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, MCU, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, MCU, biologie végétale et pharmacognosie

- GREGOIRE Nicolas, MCU, pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, MCU, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, MCU, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, MCU, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, MCU, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, MCU, physiologie
- RIOUX BILAN Agnès, MCU, biochimie
- THEVENOT Sarah, MCU-PH, hygiène et santé publique
- TEWES Frédéric, MCU, chimie et pharmacochimie
- THOREAU Vincent, MCU, biologie cellulaire
- WAHL Anne, MCU, chimie analytique

Maîtres de Conférences Associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- MIANTEZILA BASILUA Joe, épidémiologie et santé publique

Enseignant d'anglais

- DEBAIL Didier

REMERCIEMENTS

À ma directrice de thèse, Mme Agnès Rioux Bilan, pour m'avoir accompagnée dans la réalisation de ce travail. Je vous remercie pour l'aide et les conseils que vous avez pu m'apporter, ainsi que pour la qualité de vos enseignements en biochimie.

À Mme Stéphanie Ragot, pour avoir accepté de présider mon jury. Je tenais également à vous remercier pour la qualité de vos enseignements dans le domaine de la santé publique.

À Mme Asma Zari, d'avoir échangé ta place d'amie, le temps d'un instant, pour devenir l'un des membres de mon jury. Je resterai toujours admirative de ton parcours et de ta détermination.

Aux patients de la pharmacie Kérouédan de Carhaix, pour avoir eu la gentillesse de participer à mon enquête.

À mes amis de fac, sans qui ces années à Poitiers n'auraient définitivement pas été les mêmes. Merci pour tous ces bons moments passés ensemble, ceux d'hier, d'aujourd'hui et de demain.

À Carole, Caroline, Nathalie et Valérie, pour m'avoir accompagnée dans la validation de ma 6^{ème} année de pharmacie. Je te tenais à vous remercier pour vos conseils et votre bienveillance durant mes différents stages.

À Mme Kérouédan, Camille, Delphine, Éline et Régis, pour vos encouragements durant la rédaction de ma thèse. Je suis ravie de faire partie de votre belle équipe.

À ma famille et ma belle-famille, pour votre soutien durant mes études. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi.

À Léo, pour le bonheur que tu m'apportes et l'amour dont tu me témoignes chaque jour.

SOMMAIRE

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES.....	8
LISTE DES ANNEXES	8
ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION	11
1. La metformine	12
1.1. L'origine de la metformine	12
1.2. La structure chimique de la metformine	13
1.3. La pharmacocinétique et pharmacodynamie de la metformine.....	13
1.4. Les mécanismes d'action de la metformine	14
1.4.1. Les actions de la metformine sur le métabolisme du glucose.....	14
1.4.2. Les actions de la metformine sur le métabolisme des lipides	18
1.5. Les utilisations de la metformine.....	19
1.5.1. Les produits commercialisés	19
1.5.2. Les indications thérapeutiques de la metformine	20
1.5.3. La posologie et le mode d'administration de la metformine	21
1.5.4. Les effets indésirables	22
1.5.5. Les contre-indications	22
1.5.6. Les précautions d'emploi	23
1.5.7. Les interactions médicamenteuses.....	24
1.5.8. Les utilisations hors AMM et les recherches en cours sur la metformine.....	24
2. La metformine et l'acidose lactique	25
2.1. Le métabolisme du lactate.....	25
2.1.1. La structure chimique de l'acide lactique	25
2.1.2. La production des lactates	26
2.1.3. L'élimination des lactates.....	29
2.2. L'hyperlactatémie	29
2.2.1. Définitions et mécanismes de l'hyperlactatémie	29
2.2.2. La classification des hyperlactatémies.....	31
2.3. L'acidose lactique.....	32
2.3.1. Définition.....	32
2.3.2. Le diagnostic biologique de l'acidose lactique.....	32
2.3.3. Les signes cliniques de l'acidose lactique	33

2.4.	L'acidose lactique liée à la prise de metformine (MALA)	33
2.4.1.	Les facteurs de risque et l'incidence de la MALA	33
2.4.2.	Les mécanismes de la MALA	34
2.4.3.	La prise en charge de la MALA	35
3.	Le patient diabétique à l'officine.....	35
3.1.	L'enquête	35
3.2.	Le diabète en France.....	36
3.3.	Les missions du pharmacien d'officine	37
3.4.	La dispensation médicamenteuse	38
3.4.1.	La démarche ACROPOLE	39
3.4.2.	Le dossier pharmaceutique.....	40
3.4.3.	Le dossier médical partagé	40
3.5.	Le dépistage et la prévention du diabète à l'officine	41
3.6.	La vaccination.....	42
3.6.1.	La grippe saisonnière	43
3.6.2.	La COVID-19	44
3.7.	L'accompagnement pharmaceutique des patients chroniques	45
3.7.1.	Les entretiens pharmaceutiques.....	45
3.7.2.	Le bilan partagé de médication.....	46
4.	Le rôle du pharmacien d'officine dans la prévention de la MALA	47
4.1.	La sensibilisation des patients	47
4.1.1.	La fonction rénale	48
4.1.2.	Le surdosage.....	49
4.1.3.	Les facteurs de risque	49
4.2.	La pharmacovigilance	50
	<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	<i>57</i>
	<i>RESUME</i>	<i>63</i>
	<i>RESUME</i>	<i>65</i>

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Galega officinalis	12
Figure 2 : La formule topologique de la metformine.	13
Figure 3 : Les actions de la metformine sur la néoglucogénèse.....	15
Figure 4 : La chaîne respiratoire mitochondriale	16
Figure 5 : La régulation du métabolisme des lipides par l'AMPK.....	19
Figure 6 : La formule topologique de l'acide lactique.....	26
Figure 7 : La glycolyse.....	27
Figure 8 : Le cycle de Cori.....	28
Figure 9 : Les métabolismes du pyruvate.....	29
Figure 10 : Le diagramme de l'importance du pharmacien dans l'accompagnement thérapeutique des patients interrogés.	45
Figure 11 : Le diagramme de la fréquence du contrôle de la fonction rénale chez les patients non insuffisants rénaux.....	48

LISTE DES TABLES

Tableau 1 : Les spécialités médicamenteuses contenant de la metformine.	20
Tableau 2 : L'adaptation de la posologie de la metformine à la fonction rénale selon l'ANSM	21

Toutes les figures et tables non réalisées par moi-même sont libres de droit ou ont fait l'objet d'une demande d'autorisation d'utilisation à l'auteur ou l'éditeur.

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : Questionnaire.....	53
-------------------------------	----

ABREVIATIONS

ADP : Adénosine diphosphate

AG : Acides gras

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AMP : Adénosine monophosphate

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

AMPK : Protéine kinase activée par l'AMP

ANSM : Agence national de sécurité du médicament et des produits de santé

AOD : Anticoagulant oral par voie directe

ATP : Adénosine triphosphate

AVK : Antivitamine K

BPM : Bilan partagé de médication

CNOP : Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens

COVID-19 : COronaVirus Disease 2019

CPT1 : Carnitine palmitoyltransferase-I

CRPV : Centre régional de pharmacovigilance

CSP : Code de la santé publique

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DHAP : Dihydroxyacétone phosphate

DID : Diabète insulino-dépendant

DMP : Dossier médical partagé

DNID : Diabète non insulino-dépendant

DP : Dossier pharmaceutique

ERO : Espèces réactives de l'oxygène

FAD : Flavine adénine dinucléotide

GLP-1 : Glucagon peptide like 1

GLUT : Transporteur de glucose

GPAT : Glycérol-3-phosphate acyltransférase

HAS : Haute Autorité de Santé

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HMG CoA : Hydroxyméthylglutarylcoenzyme A

LDH : Lactate déshydrogénase

LHS : Lipase hormone-sensible

MALA : Metformin-associated lactic acidosis

mGPD : Glycérol-3-phosphate déshydrogénase mitochondriale

MCT1 : Monocarboxylate transporter 1

mTOR : Mammalian target of rapamycin

NAD⁺ : Nicotinamide adénine dinucleotide

NADH, H⁺ : Dihyronicotinamide adenine dinucléotide

OCT : Transporteur de cations organiques

PDH : Pyruvate déshydrogénase

PFK-1 : Phosphofructokinase-1

Pi : Phosphate inorganique

PKA : Protéine kinase A

SOPK : Syndrome des ovaires polykystiques

SREBP-1c : Sterol regulatory element-binding protein 1c

TG : Triglycéride

TROD : Test Rapide d'Orientation Diagnostique

UNCAM : Union nationale des caisses d'assurance maladie

INTRODUCTION

La metformine est un médicament auquel le pharmacien est fréquemment confronté en officine. Comparée aux autres antidiabétiques oraux, cette vieille molécule est plutôt bien tolérée et semble inoffensive. Or l'acidose lactique dont elle peut provoquer l'apparition n'est pas sans conséquence, d'où l'importance d'attirer l'attention sur cet effet indésirable, certes rare, mais qui peut être fatal.

La place du pharmacien est au centre de la coordination des soins. C'est le professionnel de santé que le patient chronique fréquente le plus régulièrement, à travers le renouvellement de ses ordonnances. Il guide au quotidien le patient dans ses traitements, parfois complexes, qui nécessitent des interventions de la part de ce professionnel de santé, expert en pharmacologie et en thérapeutique.

À l'aide d'une enquête réalisée à la pharmacie Kérouédan dans le centre Bretagne à Carhaix, nous analyserons les connaissances des patients diabétiques concernant leur traitement par metformine ainsi que leur implication dans leur parcours de soins.

Dans la première partie de cette thèse, nous regrouperons l'ensemble des connaissances actuelles sur la metformine, de son origine à ses études en cours. Puis, nous étudierons en détails les mécanismes conduisant à une acidose lactique liée à la prise de metformine. Une troisième partie développera l'intérêt particulier du pharmacien pour les patients diabétiques. Enfin, une dernière partie s'intéressera au rôle du pharmacien dans la prévention de cet effet indésirable de la metformine à l'officine.

1. La metformine

1.1. L'origine de la metformine

La découverte de la metformine remonte à l'utilisation d'une plante médicinale, *Galega officinalis* (**Figure 1**), nommée aussi « rue-des-chèvres », « lilas français », « sainfoin d'Espagne » ou encore « faux indigo ». Il s'agit d'une plante herbacée vivace à fleurs blanches, bleues ou violettes, pouvant atteindre plus d'un mètre de hauteur et poussant dans les régions tempérées. Les parties aériennes de cette plante ont été utilisées au Moyen-Âge pour traiter la peste, les vers, les morsures de serpent, les miasmes ou encore la dysurie mais aussi pour leurs propriétés galactogènes utiles pour augmenter la production de lait par le bétail. Il est également suggéré que cette plante ait été utilisée afin de traiter des symptômes désormais attribués au diabète de type 2 (**W1**).



Figure 1 : *Galega officinalis*

Les principes actifs hypoglycémisants des parties aériennes de cette plante, des alcaloïdes dérivés de la guanidine comme la galégine, ont été isolés dans les années 1920 puis utilisés

comme agents antidiabétiques. En raison de leur toxicité certaine mais mal évaluée, leur utilisation ne fut pas prolongée (**W2**). Les biguanides comme la metformine, la phenformine et la buformine contenant deux molécules de guanidines avec différentes substitutions ont été produites à la même époque. En 1957, Jean Sterne, un médecin et pharmacologue clinicien français formé en diabétologie, a réalisé le premier essai clinique chez l'Homme avec le diméthylbiguanide (la metformine) comme antidiabétique oral. Il a proposé le nom de « Glucophage » pour cette molécule mangeuse de glucose.

À cette époque, la phenformine et la buformine étaient plus largement utilisées que la metformine, car plus actives. Mais à la fin des années 1970, la mise en évidence d'un effet indésirable trop important, l'acidose lactique, a mis fin à l'utilisation de ces deux molécules. Depuis, de nombreux biguanides ont été étudiés en tant qu'agents antidiabétiques potentiels. Cependant les multiples mécanismes d'action et les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la metformine lui confèrent un rapport bénéfice/risque favorable, faisant aujourd'hui de cette molécule un traitement de première intention dans le diabète de type 2 (**W1**).

1.2. La structure chimique de la metformine

La metformine ou 1,1-diméthylbiguanide (**Figure 2**) est une base forte, avec un $pK_a = 12,4$, qui existe à pH physiologique sous forme d'espèce cationique. Elle présente un caractère hydrophile mais peut être transportée à travers les membranes cellulaires par des OCTs (Transporteurs de cations organiques) (**1**).

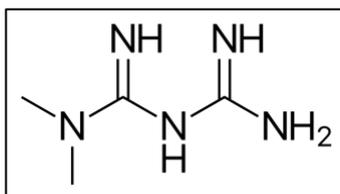


Figure 2 : La formule topologique de la metformine.

1.3. La pharmacocinétique et pharmacodynamie de la metformine

Après administration orale de metformine à libération immédiate chez l'Homme, environ 70 % de la dose est absorbée au niveau de l'intestin grêle, la fraction non absorbée étant excrétée dans les selles (**2**). La biodisponibilité orale de la metformine est de 50 à 60 %.

La liaison aux protéines plasmatiques est faible. Le médicament circule dans le sang de manière non fixée et diffuse dans les érythrocytes, ce qui pourrait représenter un compartiment secondaire de distribution. La metformine est largement distribuée dans les tissus corporels,

principalement les intestins, le foie et les reins par des OCTs, le volume de distribution moyen étant compris entre 63 et 276 litres (**W3**). Les différents sous-types d'OCTs sont les suivants :

- OCT1, exprimé dans l'intestin, le foie et les érythrocytes
- OCT2, exprimé dans le rein
- OCT3, transporteur des monoamines de la membrane plasmique

La metformine n'est pas catabolisée et est excrétée sous forme inchangée dans les urines (**1**).

La clairance rénale de la metformine est supérieure à 400 mL/min avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 6,5 heures. L'élimination se fait par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire *via* le transporteur OCT2. En cas d'altération du fonctionnement des reins, la demi-vie d'élimination est allongée et conduit à une augmentation des concentrations plasmatiques en metformine. Il existe une grande variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique de la metformine (**W3**).

1.4. Les mécanismes d'action de la metformine

Lors du diabète de type 2 non traité, l'insuline ne stimule pas suffisamment l'entrée du glucose dans les cellules cibles. Les voies métaboliques activées dans les cellules sont donc celles qui le sont physiologiquement en période de jeûne : la néoglucogenèse, la lipolyse du tissu adipeux et la dégradation des protéines. L'utilisation de la metformine a pour objectif de restaurer une régulation correcte des voies métaboliques. Les mécanismes d'action de cette molécule n'ont pas encore tous été élucidés, mais en voici l'état actuel des connaissances.

1.4.1. Les actions de la metformine sur le métabolisme du glucose

- **Le transport et le stockage du glucose**

L'absorption de la metformine par les hépatocytes est réalisée par le transporteur OCT1.

Étant chargée positivement, la molécule s'accumule dans les mitochondries en raison de la présence de potentiels membranaires à travers la membrane plasmique mitochondriale.

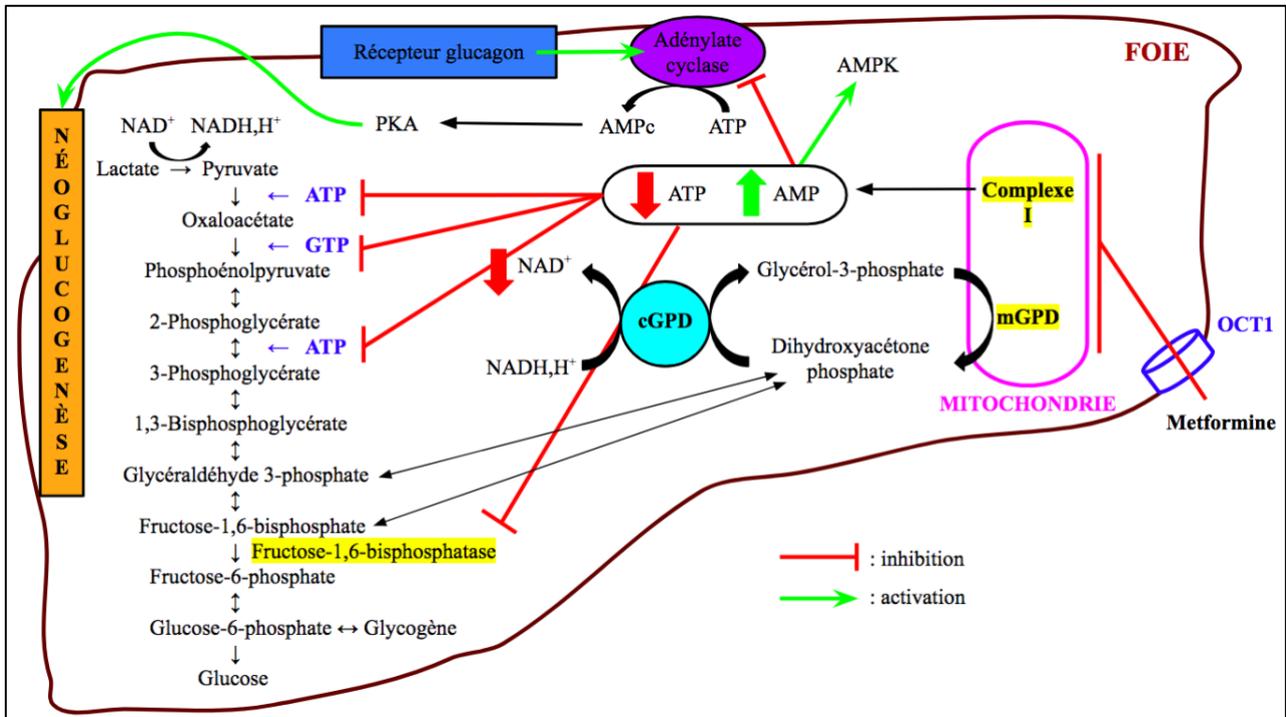


Figure 3 : Les actions de la metformine sur la néoglucogénèse

La première cible de la metformine est le complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale, qu'elle inhibe partiellement, l'explication précise de ce mécanisme n'ayant cependant pas été clairement prouvé (1). La chaîne respiratoire (Figure 4) est un enchaînement de 4 complexes protéiques, au sein de la membrane interne des mitochondries, où ont lieu des transferts de protons et d'électrons. Le complexe I, que l'on appelle également NADH,H⁺ – coenzyme Q oxydoréductase, utilise les deux électrons lors de l'oxydation du NADH,H⁺ (Dihyronicotinamide adénine dinucléotide) en NAD⁺ (Nicotinamide adénine dinucléotide) pour réduire l'ubiquinone (appelée aussi coenzyme Q) en ubiquinol. Il en est de même pour le FADH₂ avec le complexe II qui est oxydé en FAD (Flavine adénine dinucléotide). L'oxygène, accepteur final des électrons cheminant des complexes I et II au complexe IV, sera réduit en eau. L'énergie libérée par ces réactions est utilisée pour transporter des protons de la matrice mitochondriale vers l'espace intermembranaire, ce qui permet la formation d'un gradient électrochimique d'ions H⁺. Le complexe V, appelé également ATP synthase, est associé à cette chaîne respiratoire. Ce complexe catalyse l'oxydation phosphorylante de l'ADP (adénosine diphosphate) en ATP (adénosine triphosphate) en utilisant le gradient de protons. Le canal membranaire de l'ATP synthase laisse passer sélectivement les protons alors que son site catalytique est en charge de la synthèse d'ATP à partir d'ADP et de Pi (phosphate inorganique). Afin de synthétiser une molécule d'ATP, 3 protons sont nécessaires (W4).

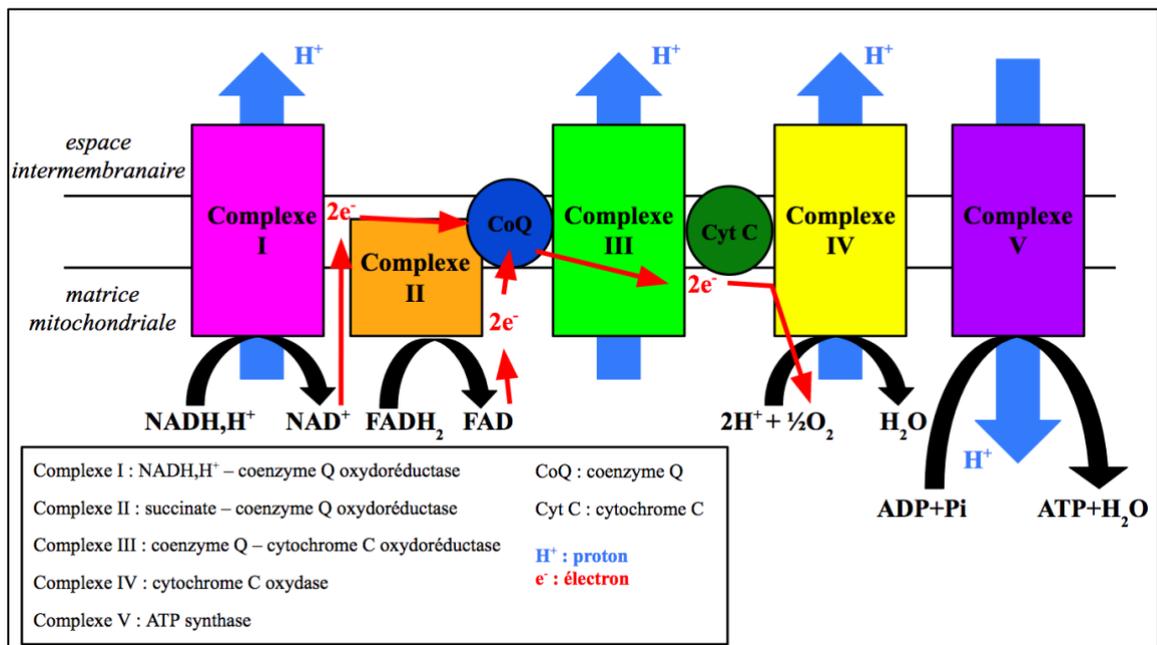


Figure 4 : La chaîne respiratoire mitochondriale

La metformine conduit donc à une réduction de la production d'ATP. Le rapport ATP/AMP est diminué, conduisant alors à :

- L'inhibition allostérique de la fructose-1,6-bisphosphatase, enzyme clé de la néoglucogenèse.
- L'inhibition de l'activité de l'adénylate cyclase. Cette enzyme est activée par la sécrétion de glucagon et permet la transformation d'ATP en AMPc (AMP cyclique). L'AMPc active la PKA (Protéine kinase A) AMPc dépendante. L'activité catalytique de la PKA conduit à l'activation d'enzymes clés des voies métaboliques activées en période d'hypoglycémie.
- L'activation de l'AMPK, une protéine kinase activée par l'AMP (Adénosine monophosphate) hétérotrimérique ubiquitaire composée d'une sous-unité catalytique (α) et de deux sous-unités régulatrices (β et γ). Ce complexe protéique favorise les réactions métaboliques génératrices d'ATP et réduit les voies anaboliques consommatrices d'ATP (2).

La deuxième cible de la metformine est la mGPD (Glycérol-3-phosphate déshydrogénase mitochondriale), une enzyme catalysant la conversion de glycérol-3-phosphate en DHAP (Dihydroxyacétone phosphate), qu'elle inhibe de manière non compétitive. Cette inhibition empêche ainsi le glycérol de contribuer à la néoglucogenèse. De plus, l'arrêt de la navette glycérophosphate conduit à une diminution de la formation du NAD⁺ et donc parallèlement à une accumulation de NADH, H⁺ cytosolique, défavorable à la conversion du lactate en pyruvate

par la LDH (Lactate déshydrogénase). La production de glucose dans les hépatocytes à partir du lactate et du glycérol est ainsi inhibée par la metformine (*cf Figure 3 : Actions de la metformine sur la néoglucogenèse*) (3).

La réduction du taux de production de glucose par inhibition de la néoglucogenèse hépatique est le principal mécanisme par lequel la metformine améliore le contrôle glycémique dans le diabète de type 2. Cette inhibition entraîne également une diminution de l'utilisation des lactates.

- **Le transport et le stockage du glucose**

Dans les cellules musculaires et les adipocytes, l'AMPK augmente l'expression des gènes codant pour GLUT4 (Transporteur de glucose 4) ainsi que sa translocation à la membrane. Les GLUT4 sont situés dans des vésicules intracellulaires et fusionnent avec la membrane plasmique afin de permettre le transport du glucose dans les cellules insulino-sensibles (4).

De manière générale, la metformine augmente la capacité de transport de tous les GLUTs connus à ce jour.

En améliorant la sensibilité des récepteurs à l'insuline, la metformine permet au glucose d'être stocké sous forme de glycogène dans les muscles en stimulant la synthèse intracellulaire par activation de la glycogène-synthase (W3).

- **L'absorption intestinale du glucose**

Une étude récente suggère que la metformine restante dans les intestins exerce un effet hypoglycémiant. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer cette action de la metformine sur le métabolisme du glucose dans les intestins (5).

Une action dépendante de l'AMPK, exerçant un effet direct sur les cellules L, augmente la sécrétion postprandiale de GLP-1 (Glucagon peptide like 1). Cette hormone incrétine va potentialiser la sécrétion d'insuline et contrôler l'absorption intestinale des glucides. Le GLP-1 inhibe aussi la vidange gastrique et la prise alimentaire, ce qui maximise l'absorption des nutriments tout en limitant prise de poids (6).

Une atténuation de la production hépatique de glucose au niveau des intestins a également été démontrée. L'activation de l'AMPK dans les cellules duodénales entraîne une réduction de la production de glucose et une augmentation de l'apport de lactate au foie par augmentation du métabolisme anaérobie du glucose dans les entérocytes. Cette action est liée au système nerveux central. En effet, l'inhibition de la signalisation des branches afférentes ou efférentes

du nerf vague ou bien la suppression de l'activité du noyau du tractus solitaire (noyau relais du nerf vague) suggèrent que cet effet de la metformine fait intervenir un axe duodénum-système nerveux central-foie et est relayé par le nerf vague.

De plus, les résultats d'une étude publiée en 2017 indiquent une action directe de la metformine sur la fonction et la croissance du microbiote intestinal, comme par exemple la stimulation de la croissance de *Bifidobacterium adolescentis* dont l'ampleur est corrélée à l'amélioration du taux d'HbA1c (Hémoglobine glyquée).

Ainsi, la diminution de l'absorption du glucose par l'intestin pourrait non seulement expliquer l'effet hypoglycémiant, mais également les effets indésirables gastro-intestinaux ainsi que l'effet anti-obésité de la metformine (5).

1.4.2. Les actions de la metformine sur le métabolisme des lipides

L'une des fonctions les plus connues de l'AMPK concerne la régulation du métabolisme des lipides (Figure 5). En phosphorylant et inactivant les deux isoformes de l'acétyl-CoA carboxylase (ACC1/ACC2) et en augmentant l'activité de la malonyl-CoA décarboxylase, l'AMPK réduit la teneur en malonyl-CoA intracellulaire, ce qui a des conséquences sur le métabolisme des acides gras. En effet, le malonyl-CoA est à la fois un acteur majeur de la biosynthèse des acides gras et un puissant inhibiteur de l'oxydation des acides gras mitochondriaux par régulation allostérique de la CPT1 (carnitine palmitoyltransferase-I).

La diminution de la concentration des acides gras conduit également à celle des triglycérides. La GPAT (Glycérol-3-phosphate acyltransférase), enzyme catalysant la première étape de la synthèse des triglycérides, est également régulée par l'AMPK.

Parallèlement, l'AMPK inhibe la lipolyse en induisant la phosphorylation inhibitrice de la LHS (Lipase hormono-sensible) dans le tissu adipeux.

La synthèse du cholestérol est contrôlée par l'AMPK grâce à l'inhibition de l'activité de l'HMG CoA (Hydroxyméthylglutarylcoenzyme A) réductase.

L'AMPK participe à la régulation de l'expression génique de la lipogénèse par phosphorylation du facteur de transcription SREBP-1c (Sterol regulatory element-binding protein 1c) qui permet d'empêcher la formation d'enzymes lipogéniques telles que ACC1 ou l'acide gras synthase (FAS, de l'anglais fatty acid synthase) (4).

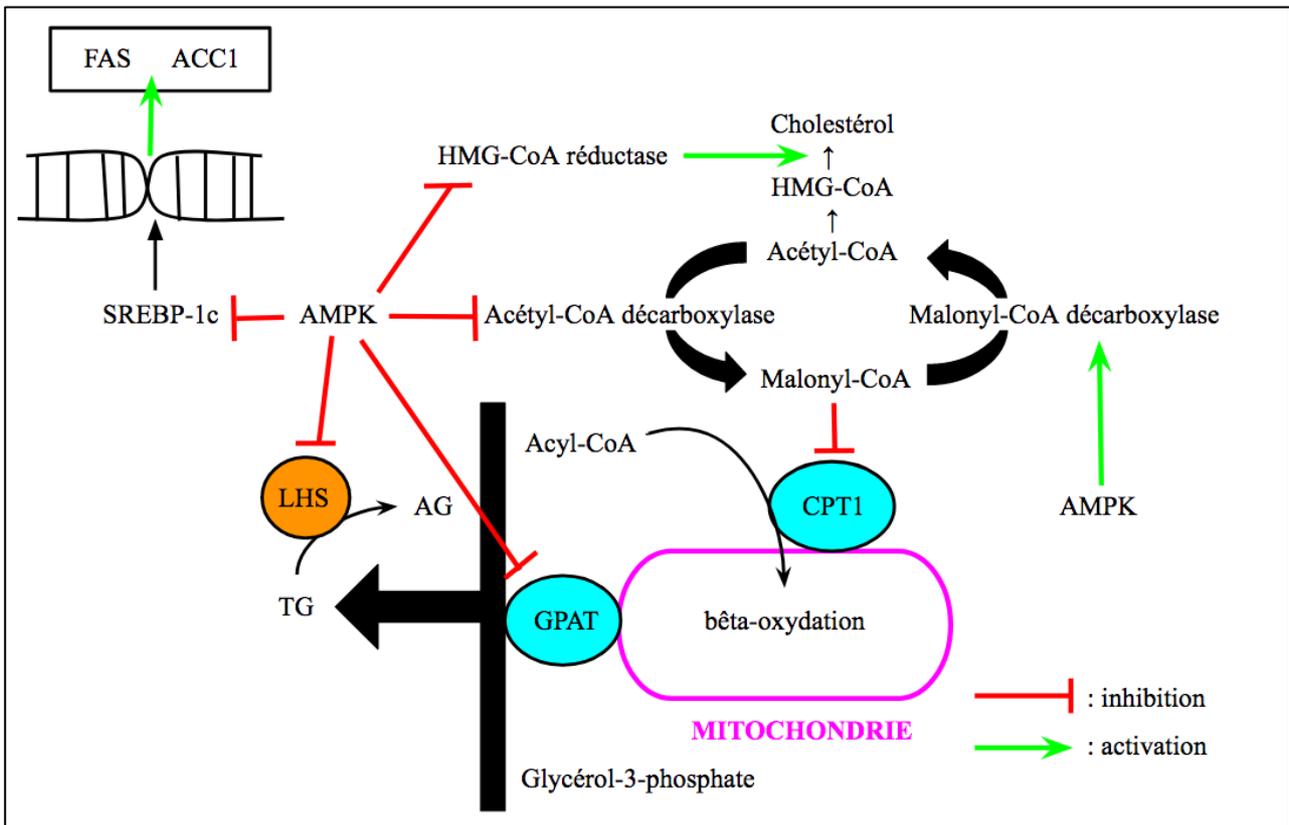


Figure 5 : La régulation du métabolisme des lipides par l'AMPK

La metformine apporte une protection antiathérogène en diminuant les concentrations plasmatiques en triglycérides et en cholestérol. Elle réduit les réserves de lipides et améliore la stéatose hépatique non alcoolique, fréquemment associée au diabète de type 2, permettant ainsi une amélioration de la sensibilité à l'insuline et une réduction de la résistance à l'insuline (2).

1.5. Les utilisations de la metformine

1.5.1. Les produits commercialisés

La présentation la plus souvent utilisée est disponible sous la forme de comprimés sécables (à privilégier pour les patients exprimant des problèmes de déglutition) ou non. Ces comprimés sont dosés en Metformine chlorhydrate à 500 mg, 850 mg ou 1000 mg, ou en Metformine embonate à 700 mg. Les spécialités médicamenteuses contenant de la metformine disponibles en France (**Tableau 1**) sont les suivantes (**W5**) :

Spécialités	Molécules	Dosages
Eucreas [®]	Vildagliptine / Metformine chlorhydrate	50 mg / 1000 mg
Glucophage [®]	Metformine chlorhydrate	500 mg 850 mg 1000 mg
Glucovance [®]	Metformine chlorhydrate / Glibenclamide	500 mg / 2,5 mg 500 mg / 5 mg 1000 mg / 5 mg
Janumet [®]	Sitagliptine / Metformine chlorhydrate	50 mg / 1000 mg
Komboglyze [®]	Saxagliptine / Metformine chlorhydrate	2,5 mg / 1000 mg
Stagid [®]	Metformine embonate	700 mg
Synjardy [®]	Empaglifozine / Metformine chlorhydrate	5 mg / 1000 mg 12,5 mg / 1000 mg
Velmetia [®]	Sitagliptine / Metformine chlorhydrate	50 mg / 1000 mg
Xigduo [®]	Dapaglifozine / Metformine chlorhydrate	5 mg / 1000 mg

Tableau 1 : Les spécialités médicamenteuses contenant de la metformine.

1.5.2. Les indications thérapeutiques de la metformine

La metformine est la seule molécule de la famille des biguanides à être actuellement sur le marché du médicament, en raison des effets indésirables trop importants des autres molécules de cette même famille.

Elle est utilisée en première intention dans le traitement du diabète de type 2, autrement appelé DNID (Diabète non insulino-dépendant), afin de réguler l'équilibre glycémique lorsque l'activité physique et le régime alimentaire n'y suffisent pas, en particulier lors de surcharge pondérale. Contrairement à l'insuline ou aux sulfamides, la metformine permet de réduire l'hyperglycémie sans induire d'hypoglycémie, ni de prise de poids.

La metformine peut être prescrite en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux comme les sulfamides hypoglycémisants, les gliptines (inhibiteurs de dipeptidyl-peptidase-4 ou DPP-4) ou les glifozines (inhibiteurs du co-transporteur sodium glucose de type 2 ou SGLT2) lorsque son utilisation seule est insuffisante pour contrôler la

glycémie. Elle peut également être indiquée dans le diabète insulino-traité en complément de l'insulinothérapie dans le diabète de type 1, également appelé DID (Diabète insulino-dépendant).

1.5.3. La posologie et le mode d'administration de la metformine

La posologie initiale habituelle est de 500 mg ou 850 mg de Glucophage® ou ses génériques, 2 ou 3 fois par jour, administré au cours ou à la fin des repas par voie orale. L'augmentation de la dose est progressive afin d'améliorer la tolérance gastro-intestinale. La dose maximale recommandée est de 3 g par jour répartis en 3 prises (**W3**).

Concernant le Stagid®, la posologie moyenne est de 3 comprimés par jour en 3 prises (**W6**).

La prise de metformine nécessite un contrôle régulier de la fonction rénale. Le DFG (Débit de filtration glomérulaire) doit être mesuré avant l'initiation du traitement, puis :

- Minimum une fois par an chez les patients dont la fonction rénale est normale
- Tous les 3 à 6 mois chez les insuffisants rénaux et les patients âgés.

Le tableau 2 récapitule la dose maximale de metformine à administrer en fonction du DFG (**W3**).

DFG en mL/min	Dose maximale de metformine journalière à répartir en 2 à 3 prises	
	Glucophage® et ses génériques	Stagid®
60-89	3000 mg	8 comprimés
45-59	2000 mg	5 comprimés
30-44	1000 mg	2 comprimés
< 30	Contre-indication	

Tableau 2 : L'adaptation de la posologie de la metformine à la fonction rénale selon l'ANSM

1.5.4. Les effets indésirables

Les effets secondaires les plus fréquents et les plus connus de la metformine sont des troubles digestifs : douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées, perte d'appétit et dysgueusie. Ceux-ci sont liés à une concentration trop importante de metformine au sein des entérocytes, une augmentation de la sérotonine intestinale et une altération de la flore intestinale dont les mécanismes ne sont entièrement élucidés (2). Ces effets peuvent être diminués par une augmentation progressive de metformine, l'utilisation de formes à libération prolongée et la prise des comprimés au milieu ou à la fin des repas.

L'acidose lactique demeure la complication redoutée, mais reste exceptionnelle si les principes de précaution sont respectés. Elle est due à l'accumulation de lactates dans la circulation sanguine entraînant une diminution du pH physiologique. Cette complication très grave nécessite d'interrompre le traitement à titre préventif en cas d'apparition de facteurs de risque (W3).

Le traitement par la metformine est associé à une carence en vitamine B12 par une diminution de son absorption digestive après un traitement de plusieurs années. Ce déficit peut entraîner une augmentation de l'homocystéine et de l'acide méthyl-malonique qui sont neurotoxiques et peuvent provoquer des polyneuropathies (7).

D'autres effets indésirables très rares comme des anomalies de la fonction hépatique ou encore des réactions cutanées telles que l'érythème, le prurit ou l'urticaire ont été rapportés.

1.5.5. Les contre-indications

Les contre-indications à la prise de metformine sont les suivantes :

- Une allergie ou une hypersensibilité à la metformine
- Une insuffisance rénale sévère avec un DFG < 30 mL/min ainsi que les affections susceptibles d'altérer la fonction rénale (déshydratation, infection grave, choc), entraînant une accumulation de metformine dans l'organisme par défaut d'élimination.
- Les pathologies aiguës ou chroniques pouvant entraîner une hypoxie tissulaire ou une ischémie à cause du risque d'acidose lactique : insuffisance respiratoire ou insuffisance cardiaque en décompensation, infarctus du myocarde récent.
- Une insuffisance hépatocellulaire
- Un alcoolisme ou une intoxication alcoolique aiguë
- Tout type d'acidose métabolique : acidocétose diabétique, acidose lactique...
- Le traitement isolé du diabète insulino-dépendant

- Les données disponibles sont limitées quant à l'utilisation de la metformine durant la grossesse et l'allaitement. Il est donc recommandé lors d'une grossesse d'utiliser l'insulinothérapie afin de maintenir une glycémie normale et réduire les risques de malformations fœtales provoqués par le diabète gestationnel ou permanent.
- La metformine étant excrétée dans le lait maternel, les bénéfices de l'allaitement et les risques potentiels d'effets indésirables pour l'enfant doivent être pris en compte.

1.5.6. Les précautions d'emploi

Afin de limiter l'apparition d'une acidose lactique, le patient doit être mis en garde sur les facteurs favorisant cette complication métabolique certes très rare mais grave.

Un professionnel de santé doit être alerté et la metformine temporairement suspendue en cas de déshydratation. Les symptômes de déshydratation qui doivent alerter le patient sont les diarrhées, les vomissements sévères, la fièvre et la diminution de l'apport en liquides.

La prise d'autres médicaments doit être surveillée, certains pouvant fortement altérer la fonction rénale (*cf partie 1.5.7*).

Les produits de contraste iodés (tels que Omnipaque® et Visipaque® par exemple) administrés par voie intravasculaire peuvent entraîner la survenue d'une insuffisance rénale. L'élimination compétitive au niveau rénal du produit de contraste et de la metformine entraîne une accumulation de cette dernière et une exposition à un risque accru d'acidose lactique. La prise de metformine doit être suspendue avant ou au moment de l'examen et réintroduite qu'après un délai minimum de 48 heures suite à un contrôle de la fonction rénale.

Lors d'une intervention chirurgicale sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale, la prise de metformine doit être suspendue. Le traitement ne peut être repris que 48 heures après l'intervention ou à la reprise d'une alimentation par voie orale, à condition que la fonction rénale soit jugée stable.

L'intoxication alcoolique aiguë est associée à un risque majoré d'acidose lactique en particulier lors d'un jeûne prolongé, d'une dénutrition ou d'une insuffisance hépatique. Il est donc recommandé d'éviter la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool avec ce traitement.

La fonction cardiaque et la fonction rénale sont à surveiller tout le long du traitement par metformine, l'insuffisance cardiaque étant à risque d'hypoxie et d'insuffisance rénale. Cependant chez les patients avec une insuffisance cardiaque stable et/ou un DFG > 30 mL/min,

la metformine peut être utilisée si un contrôle régulier de la fonction cardiaque et rénale est réalisée.

1.5.7. Les interactions médicamenteuses

L'association à d'autres médicaments diminuant la perfusion rénale et augmentant ainsi le risque d'acidose lactique tels que les diurétiques (notamment les diurétiques de l'anse), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II et les AINS (Anti-inflammatoires non stéroïdiens) doivent entraîner une surveillance plus importante de la fonction rénale.

Les transporteurs de cations organiques sont également à prendre en compte lors d'une association avec de la metformine :

- Les inhibiteurs d'OCT1 comme le vérapamil réduisent l'efficacité de la metformine.
- Les inducteurs d'OCT1 comme la rifampicine augmentent l'absorption et l'efficacité de la metformine.
- Les inhibiteurs d'OCT2 tels que la cimétidine, le dolutegravir, la ranozaline, le triméthoprime, le vandetanib, l'isavuconazole diminuent l'élimination rénale de la metformine et augmentent ainsi les concentrations.
- Les inhibiteurs d'OCT1 et 2 comme le crizotinib et l'olaparid altèrent l'efficacité et l'élimination de la metformine

Enfin, les médicaments tels que les glucocorticoïdes utilisés par voies systémique et locale ainsi que les sympathomimétiques β -2 ont une activité hyperglycémiant intrinsèque. Il est donc important de contrôler fréquemment la glycémie afin d'ajuster la dose de metformine nécessaire (**L1, W3**).

1.5.8. Les utilisations hors AMM et les recherches en cours sur la metformine

Le SOPK (Syndrome des ovaires polykystiques) est un trouble endocrinien caractérisé par une absence d'ovulation associée à une résistance à l'insuline. La prise de metformine par les femmes porteuses de ce syndrome permet un rétablissement du cycle menstruel et ainsi une augmentation de la fertilité en apportant une amélioration de la sensibilité à l'insuline, bien que cette molécule soit utilisée hors de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) (**8**).

Une étude récente a fait la comparaison de sujets diabétiques, traités ou non par de la metformine, hospitalisés lors de la « première vague » de la COVID-19 (COroNaVirus Disease

2019) en France. Les résultats de cette étude ont soulevé le fait que le traitement par metformine pouvait être associé à une mortalité hospitalière nettement moindre, probablement grâce à ses effets anti-inflammatoires et antimicrobiens conférant un effet protecteur vis-à-vis des complications de la COVID-19. L'hypothèse de cet effet bénéfique de la metformine nécessite cependant des réponses à certaines interrogations avant de pouvoir être confirmée (9).

Plusieurs études ont fait l'état d'un effet préventif ou thérapeutique adjuvant dans certains types de cancers en ayant une action anti-proliférative sur les cellules cancéreuses. Mais la metformine aurait également un effet sur le retard de certains processus de vieillissement ainsi qu'un effet neuro-protecteur dans les maladies neurodégénératives, lesquels permettant une augmentation de l'espérance de vie. Des études cellulaires et animales ont montré que la metformine diminue les marqueurs inflammatoires en inhibant le facteur de transcription NF- κ B *via* des voies dépendantes de l'AMPK. De plus, elle réduit la production d'ERO (Espèces réactives de l'oxygène) en inhibant les voies de signalisation de la protéine mTOR (Mammalian target of rapamycin), diminuant ainsi les dommages à l'ADN.

Des essais cliniques sont en cours afin d'évaluer si la metformine peut réduire la mortalité, quelle qu'en soit la cause, les maladies cardiovasculaires, les accidents vasculaires cérébraux, prévenir ou retarder le développement de maladies liées à l'âge et améliorer les fonctions physiques et cognitives (10).

La metformine est donc une vieille molécule pleine d'espoir, nécessitant encore d'autres études avant d'offrir de nouvelles alternatives thérapeutiques.

2. La metformine et l'acidose lactique

2.1. Le métabolisme du lactate

2.1.1. La structure chimique de l'acide lactique

L'acide lactique (**Figure 6**) est un acide carboxylique hydroxylé de formule brute $C_3H_6O_3$ présent sous forme de deux énantiomères qui diffèrent par l'arrangement spatial des groupes attachés à l'un des 3 atomes de carbone de l'acide, la molécule étant chirale. Sa découverte remonte à environ 200 ans où sa présence a été mise en évidence dans le lait ainsi que dans les composés obtenus par extraction aqueuse du tissu musculaire. L'acide lactique contenu dans le lait est un mélange racémique des deux énantiomères alors que le muscle ne contient que la forme lévogyre soit l'acide lactique L (11).

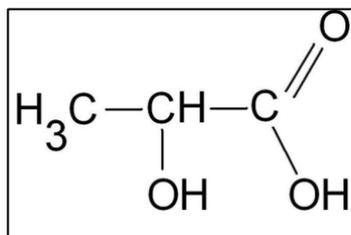
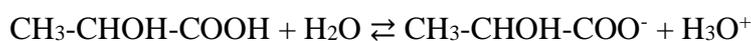


Figure 6 : La formule topologique de l'acide lactique.

La structure chimique de l'acide lactique a été établie par Johannes Wisicenus en 1873. Le lactate correspond à la forme ionisée de l'acide lactique, un acide faible, il est autrement dit sa base conjuguée. À pH physiologique (pH = 7,4), l'ion lactate est l'espèce prédominante de ce couple acidobasique, le pKa étant de 3,9. La réaction de dissolution de l'acide lactique dans l'eau n'est pas totale (W7) :



2.1.2. La production des lactates

L'énergie dérivée du glucose est générée à l'aide de deux processus : la respiration et la fermentation. Les deux débutent dans le cytoplasme par le catabolisme du glucose *via* la glycolyse (**Figure 7**) pour former deux molécules de pyruvate, accompagnées de la production de deux molécules d'ATP et deux molécules de NADH, H⁺. La glycolyse se divise en deux phases, la phase préparatoire qui consomme de l'énergie et la phase de remboursement qui produit de l'énergie sous forme d'ATP.

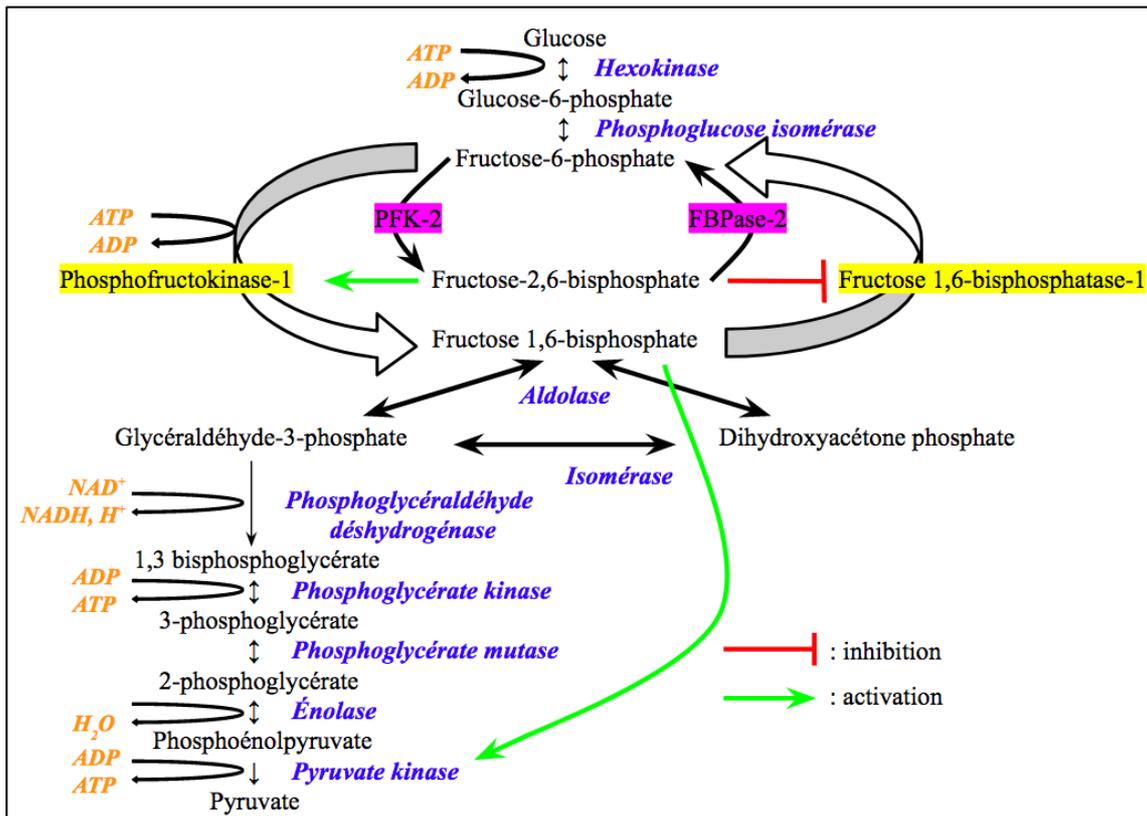
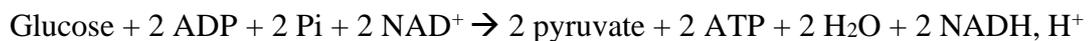
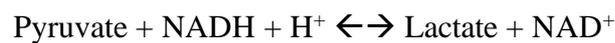


Figure 7 : La glycolyse

Le bilan de la glycolyse est le suivant (W8) :



Dans des conditions anaérobies, le pyruvate est réduit en lactate dans le cytosol en présence du coenzyme NADH, H⁺ sous l'action de la LDH permettant de régénérer le NAD⁺ nécessaire à la glycolyse.



Cette réaction est réversible et entraîne la production de lactates à partir d'un rapport physiologique de lactate/pyruvate de 10/1. Elle permet la formation de 2 molécules d'ATP.

Les lactates sont produits par les muscles (25 %), la peau (25 %), le cerveau (20 %), les globules rouges (20 %) et les intestins (10 %), des organes fonctionnant physiologiquement en anaérobiose (12). Ils sont en grande partie utilisés comme substrats de la néoglucogenèse *via* le cycle de Cori (Figure 8). Ce mécanisme permet des échanges énergétiques, que l'on nomme *lactate-shuttle*, au cours desquels le lactate formé dans un tissu comme le muscle est transporté dans un autre tissu comme le foie pour à nouveau former du pyruvate.

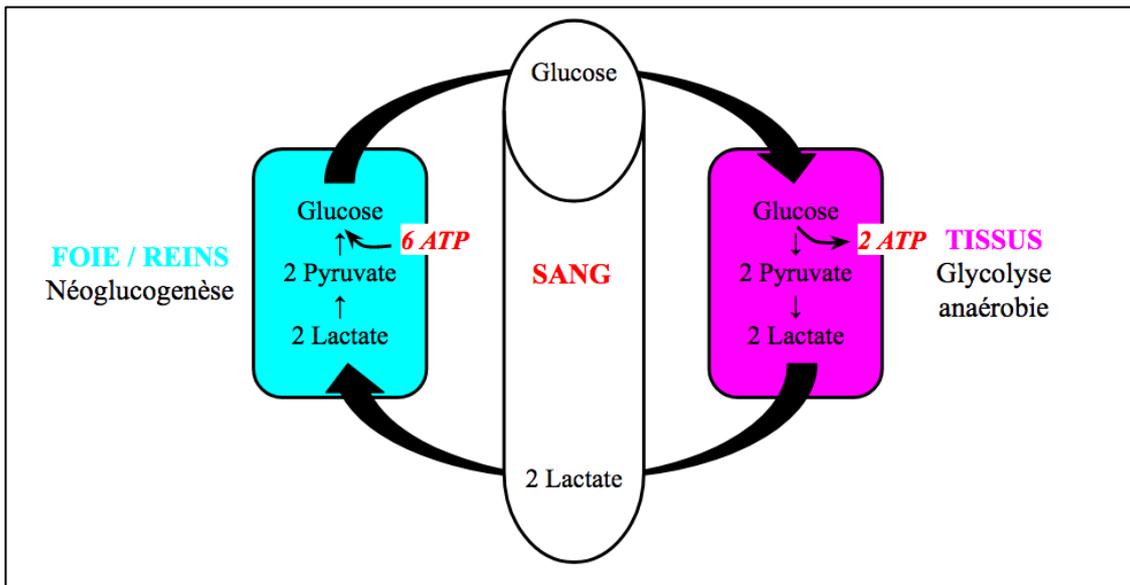
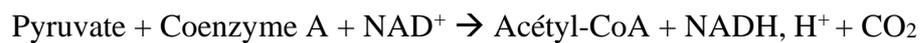


Figure 8 : Le cycle de Cori

Dans des conditions aérobies, le pyruvate est converti en acétyl-CoA par la PDH (Pyruvate déshydrogénase).



L'acétyl-CoA permet l'initiation du cycle de Krebs qui génère des coenzymes réduits nécessaires au fonctionnement de la chaîne respiratoire (*cf Figure 4 : La chaîne respiratoire mitochondriale*), soit 3 NADH, H⁺ et 1 FADH₂ pour une molécule d'acétyl-CoA. Au sein de la chaîne respiratoire ces coenzymes réduits ainsi que ceux formés par la glycolyse vont permettre une importante production d'ATP. Ainsi la dégradation complète aérobie d'une molécule de glucose conduit à la formation de 32 molécules d'ATP (jusqu'à 36 molécules d'ATP selon les méthodes de calcul).

Le rendement de la glycolyse est ainsi beaucoup plus important en aérobie qu'en anaérobie, selon le destin métabolique du pyruvate (**Figure 9**).

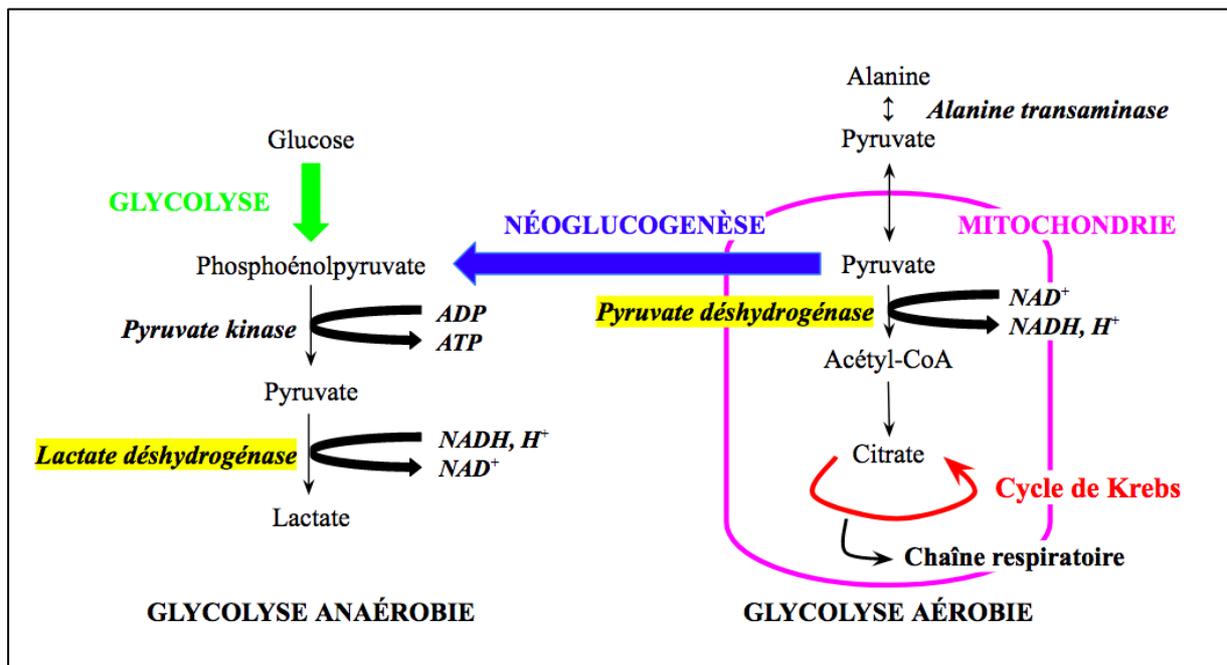


Figure 9 : Les métabolismes du pyruvate

Le pyruvate peut également être converti en oxaloacétate afin de contribuer à la néoglucogénèse ou encore être converti en alanine par transamination (13).

2.1.3. L'élimination des lactates

Les lactates sont en grande partie consommés par le foie, majoritairement par oxydation pour générer de l'énergie mais également par synthèse de glucose *via* la néoglucogénèse, faisant intervenir le cycle de Cori. Lorsque les fonctions hépatiques sont atteintes, la clairance des lactates diminue. Les reins, qui jouent un rôle accessoire dans l'élimination des lactates, peuvent alors éliminer et métaboliser les lactates produits grâce à la néoglucogénèse rénale. Lors de l'effort physique intense, le muscle squelettique qui est habituellement producteur peut également devenir consommateur de lactates, tout comme le cerveau.

2.2. L'hyperlactatémie

2.2.1. Définitions et mécanismes de l'hyperlactatémie

La lactatémie est la concentration plasmatique de lactates résultant d'un équilibre entre sa production et son élimination par l'organisme à un instant donné, sa concentration sanguine physiologique étant d'environ $1 \pm 0,5$ mmol/L. Elle est régie à l'équilibre par l'équation suivante :

$[Lactate] = K \cdot [Pyruvate] \cdot \frac{[NADH]}{[NAD^+]} \cdot [H^+]$ avec K la constante d'équilibre de la réaction.

L'hyperlactactémie correspond à une augmentation de la concentration en lactates, en tant que réponse métabolique nécessaire lors d'un déséquilibre énergétique afin d'apporter un minimum d'apport en ATP, ainsi qu'à une réduction de leur élimination. Les mécanismes de production des lactates dépendent de plusieurs déterminants intervenant dans l'équation précédente : la concentration en pyruvate, le rapport des concentrations des coenzymes $[NADH] / [NAD^+]$ et le pH.

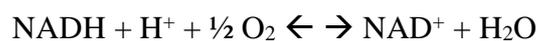
- L'augmentation de la concentration en pyruvate peut être la conséquence de plusieurs défaillances :

Une accélération de la glycolyse aérobie par la présence d'une hyperglycémie augmentant les besoins périphériques en glucose, une augmentation de l'expression des transporteurs membranaires du glucose, ou une activation des enzymes glycolytiques notamment la PFK-1 (Phosphofructokinase-1).

Une libération d'acide aminés, particulièrement l'alanine, qui permet de générer du pyruvate lors d'un important catabolisme protéique (*cf Figure 8 : Les métabolismes du pyruvate*).

Un dysfonctionnement de la pyruvate déshydrogénase entraînant de ce fait une accumulation de pyruvate.

- Le métabolisme oxydatif mitochondrial permet d'établir l'état d'oxydoréduction intracellulaire, déterminé par le rapport $[NADH] / [NAD^+]$.



Le NADH, produit par les réactions d'oxydation cataboliques, est transformé en NAD^+ dans des conditions aérobies. Lors d'une baisse de l'oxygénation cellulaire par inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale, l'augmentation du NADH permet d'accélérer la réduction du pyruvate en lactate *via* la LDH.

- Concernant le pH, l'hydrolyse de l'ATP permet de générer des protons qui vont être utilisés lors de l'oxydation du NADH en NAD^+ , permettant la formation du lactate par réduction du pyruvate. En revanche, l'acidification du pH par augmentation des ions H^+ ($pH = -\log([H^+])$) va inhiber la PFK-1, freinant ainsi la formation de lactate. Au final, le rôle du pH sur la production des lactates est ainsi négligeable.

La clairance du lactate peut être diminuée en raison d'un dysfonctionnement hépatique. L'élimination du lactate dépend de la perfusion hépatique, dont le débit doit être supérieur à 25 %, de sa captation par les hépatocytes *via* MCT1 (Monocarboxylate transporter 1) qui est un transporteur hépatique saturable et de la néoglucogenèse pouvant être inhibée par l'acidose (13).

2.2.2. La classification des hyperlactatémies

En 1976, Cohen et Woods distinguent deux types d'hyperlactatémies : l'hyperlactatémie de type A et l'hyperlactatémie de type B (12).

- **L'hyperlactatémie de type A**

L'hyperlactatémie de type A est associée à une hypoxie cellulaire. L'hypoxie cellulaire peut être présente en cas de diminution du transport en oxygène, provoquée par exemple par une anémie, une ischémie organique, une insuffisance circulatoire ou une hémoglobinopathie (intoxication au monoxyde de carbone). Elle est également présente lors d'une augmentation importante de besoin en oxygène, lors d'un exercice physique intense, de convulsions ou d'hyperthermie maligne.

- **L'hyperlactatémie de type B**

L'hyperlactatémie de type B, non liée à une hypoxie cellulaire, est classée en trois sous-types : B1, B2 et B3.

L'hyperlactatémie de type B1 est due à des états pathologiques ou désordres métaboliques pouvant être provoqués par une stimulation de la glycolyse aérobie à cause d'une tumeur, d'une hyperglycémie ou d'un sepsis, mais également par une diminution de la clairance des lactates liée à une insuffisance hépato-cellulaire ou une acidose sévère inhibant la néoglucogenèse.

L'hyperlactatémie de type B2 est liée à des médicaments et/ou des toxiques, comme par exemple les β -adrénergiques avec une stimulation de la Na^+/K^+ ATPase musculaire et une activation de la PFK-1, les biguanides (la metformine) par une inhibition de la néoglucogenèse et du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale, les alcools (éthylène glycol, éthanol, méthanol, propylène-glycol) par augmentation du rapport $[\text{NADH}, \text{H}^+] / [\text{NAD}^+]$ sous l'action de l'alcool déshydrogénase et de l'aldéhyde déshydrogénase, le propofol par inhibition de la cytochrome oxydase, ou encore les antirétroviraux, les salicylates et le paracétamol.

L'hyperlactatémie de type B3 est liée à l'hérédité avec un dysfonctionnement mitochondrial ou un déficit enzymatique, comme un déficit en vitamine B1 (la thiamine étant un co-facteur de la PDH) (12);(13).

2.3. L'acidose lactique

2.3.1. Définition

L'acidose lactique est une acidose métabolique sévère à trou anionique (*cf partie 2.3.2*) augmenté due à un déséquilibre entre la production et la consommation des lactates. Elle ne doit pas être confondue avec l'hyperlactatémie qui peut être isolée et non associée à une acidose métabolique.

Afin de former de l'acide lactique, les lactates doivent être au contact de protons qui sont produits grâce à l'hydrolyse de l'ATP formé par la glycolyse :



L'acidose lactique est observée lorsque ces protons ne peuvent plus être recyclés pour la synthèse d'ATP, lors de dysoxie cellulaire ou d'inhibition de la néoglucogenèse hépatique. Pour rappel, l'acide lactique se dissocie en ions lactates et en protons (*cf partie 2.1.1*). Ainsi plus l'augmentation en lactates est importante, plus on observe une diminution du pH et donc la formation d'une acidose lactique (13).

L'augmentation de la production de lactate périphérique est rarement seule responsable de l'acidose lactique, la clairance hépatique des lactates dépassant de loin le taux normal de production de lactates. En revanche, une production accrue de lactates en présence d'une réduction de la clairance de l'acide lactique par oxydation ou néoglucogenèse peut entraîner une acidose lactique cliniquement significative.

2.3.2. Le diagnostic biologique de l'acidose lactique

Indépendamment de l'étiologie sous-jacente, l'acidose lactique est caractérisée par un faible pH sanguin (< 7,35) et une élévation du lactate sérique (> 5 mmol/L) démontrant une hyperlactatémie (14). La mesure des gaz du sang artériel révèle une baisse primitive des bicarbonates plasmatiques ($[\text{HCO}_3^-] < 10 \text{ mmol/L}$) entraînant par compensation pulmonaire une baisse secondaire de la pCO_2 (< 35 mm Hg) et une augmentation de la pO_2 (> 100 mmHg) due à l'hyperventilation. La formule d'Henderson-Hasselbalch montre que le pH sanguin est directement lié au rapport $\text{HCO}_3^- / \text{pCO}_2$:

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{\alpha \cdot p\text{CO}_2} \quad \text{avec } \alpha \text{ le coefficient de solubilité aqueuse du CO}_2$$

L'acidose est dite décompensée lorsque le pH est inférieur à 7,35 (valeurs normales du pH sanguin comprises entre 7,35 et 7,45), ce qui est le cas dans l'acidose lactique. L'ionogramme sanguin révèle quant à lui une hyperkaliémie avec une natrémie variable.

Lors d'une acidose lactique, le trou anionique est augmenté en raison de l'apport d'acides endogènes avec accumulation d'anions non dosés. Ce paramètre est calculé lors d'une acidose métabolique, il s'agit de la différence entre les cations et les anions classiquement dosés reposant sur le principe d'électroneutralité :

$$\text{TA} = ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+]) - ([\text{HCO}_3^-] + [\text{Cl}^-]) = 16 \pm 4 \text{ mmol/L}$$

La présence d'une acidose métabolique chez un patient traité par metformine avec une absence de signe d'acidocétose telles qu'une cétonurie ou une cétonémie doit faire suspecter une acidose lactique.

2.3.3. Les signes cliniques de l'acidose lactique

Lors d'une acidose lactique, les principaux symptômes de l'acidose métabolique sévère sont retrouvés. Durant les premiers jours, le patient présente une asthénie avec beaucoup de douleurs comme des crampes musculaires, des douleurs abdominales et thoraciques, ainsi que des troubles digestifs tels que des nausées et des vomissements. Ces symptômes sont déjà des signaux d'alerte et doivent diriger le patient vers un professionnel de santé. L'acidose lactique va ensuite provoquer des signes de détresse respiratoire avec une hyperventilation (sans odeur de pomme, une spécificité de l'acidocétose) pouvant se transformer en une polypnée de Küssmaul. Des troubles neurologiques sont également retrouvés, semblables à des agitations, des troubles de la conscience voire un coma profond ainsi que des troubles cardiovasculaires tels que la tachycardie ou l'hypertension artérielle.

Une évolution vers un collapsus cardiovasculaire, une anurie, des troubles du rythme cardiaque (associés à l'hyperkaliémie secondaire de l'acidose) sont possibles si le patient n'est pas pris en charge rapidement, pouvant conduire jusqu'à son décès.

2.4. L'acidose lactique liée à la prise de metformine (MALA)

2.4.1. Les facteurs de risque et l'incidence de la MALA

La MALA (Metformin-associated lactic acidosis) est une maladie rare mais de mauvais pronostic même lors d'un traitement bien mené. Elle survient le plus souvent chez les patients

de plus de 60 ans atteints de diabète de type 2 non insulino-dépendant suivant un traitement par biguanides (principalement la metformine) en présence de contre-indications aboutissant à une accumulation d'acide lactique **(L2)**.

Certaines conditions peuvent favoriser l'apparition de cette maladie, notamment la déshydratation sévère, la consommation d'alcool, les états hypoxiques, le diabète mal contrôlé, le jeûne prolongé, la septicémie, les affections hépatiques, les maladies cardiaques sévères et l'âge avancé (en raison du taux de filtration glomérulaire réduit).

Bien que la MALA soit une pathologie rare avec une incidence inférieure à 10 événements pour 100 000 patients-années d'exposition, elle est associée à des taux de mortalité de 30 à 50 %, ce qui en fait un point de vigilance important à mémoriser lors de la délivrance de médicaments à base de metformine **(14)**.

2.4.2. Les mécanismes de la MALA

La survenue d'acidose lactique chez les patients traités par metformine est due à son action sur le métabolisme du glucose (*cf. partie 1.4.1*).

D'une part, la metformine contribue à une accélération de la production de lactates en favorisant la glycolyse anaérobie particulièrement au niveau des cellules intestinales où l'absorption du glucose est réduite. D'autre part, elle réduit le métabolisme des lactates en altérant la néoglucogénèse par inhibition du complexe I de la chaîne mitochondriale. La clairance des lactates en l'absence d'accumulation de metformine suffit en temps normal afin d'éviter une acidose lactique.

L'imputabilité seule de l'accumulation de metformine à la MALA est encore difficile à évaluer. Néanmoins, un risque réel semble exister lors d'une intoxication volontaire pour une dose 10 fois supérieure à la dose thérapeutique journalière maximale recommandée. Dans ce cas-là, le pronostic est normalement bon si les troubles acido-basiques sont rapidement corrigés.

L'acidose lactique liée à la metformine où la mortalité est la plus élevée est vraisemblablement multifactorielle ou en lien avec une pathologie sous-jacente, l'accumulation de metformine étant un pré-requis.

L'atteinte rénale étant une complication majeure du diabète de type 2, une augmentation des concentrations plasmatiques en metformine peut être retrouvée en raison de son élimination habituelle par voie rénale. C'est la raison pour laquelle le dosage de la metformine est à adapter selon le DFG. La metformine occasionne également des troubles digestifs, qui, en lien avec l'acidose lactique sont susceptibles d'entraîner une insuffisance rénale aiguë en raison d'une

déshydratation, en particulier chez les sujets âgés. Des médicaments agissant sur la fonction rénale, comme les diurétiques, peuvent également influencer la clairance de la metformine.

Une altération du métabolisme hépatique est également un facteur à prendre en compte, le foie étant l'organe majeur dans lequel se déroule la néoglucogenèse à partir des lactates. Son inhibition entraîne une accumulation des lactates par défaut de leur élimination.

Les états hypoxiques tels qu'un choc cardiogénique, hémorragique ou septique, une anémie sévère, une intervention chirurgicale ainsi que les éléments endogènes (génétique) ou exogènes (toxiques, médicaments) interférant avec la chaîne respiratoire mitochondriale sont également des facteurs à prendre en considération car ils sont susceptibles d'augmenter de façon accrue la production de lactates (**D1**).

2.4.3. La prise en charge de la MALA

Les signes cliniques sont multiples et non spécifiques à l'acidose lactique liée à la prise de metformine, il est parfois difficile de prédire ou de diagnostiquer cette maladie.

L'acidose lactique étant une urgence thérapeutique, le patient doit être hospitalisé en service de réanimation car le risque vital est important.

Il n'existe pas d'antidote spécifique pour la metformine. En raison de l'absorption intestinale retardée de la molécule, la prise de charbon actif peut être employée pour son principe d'adsorption plusieurs heures après l'intoxication. La stabilisation hémodynamique du patient repose sur des injections de catécholamines, une gestion de la volémie et une intubation.

La prise en charge générale consiste en une réhydratation, un rééquilibrage hydro-électrolytique et un maintien de l'oxygénation. Lors d'une acidose métabolique sévère, un traitement de substitution rénale par hémodialyse peut être mis en place afin d'aider à l'élimination des lactates et de la metformine.

Le respect des contre-indications à la metformine correspond à l'aspect préventif de l'acidose lactique liée à la prise de ce médicament, notamment l'insuffisance rénale, l'alcoolisme, l'insuffisance hépatocellulaire, cardiovasculaire et respiratoire sévère (**L2**).

3. Le patient diabétique à l'officine

3.1. L'enquête

L'enquête (Annexe 1) s'est déroulée sur une période de 2 mois au sein de la pharmacie Kérouédan, à Carhaix, dans le Finistère en Bretagne. 25 patients suivant un traitement par

metformine ont répondu à un questionnaire, portant notamment sur leurs connaissances de cette molécule. Il s'agit majoritairement de patients âgés, 76 % de ces patients ayant plus de 65 ans.

3.2. Le diabète en France

En France en 2020, environ 5,3 % de la population est traitée par médicament pour un diabète, ce qui représente plus de 3,5 millions de personnes. Le diabète de type 2 est la forme la plus fréquente (à plus de 90 %). Il survient le plus souvent à l'âge adulte, mais peut également être retrouvé chez l'adolescent (W8). L'âge moyen des patients diabétiques est de 65 ans, sachant qu'un quart d'entre eux sont âgés de plus de 75 ans. Les facteurs de risques de survenue du diabète sont multiples avec notamment la prédisposition (gènes, antécédents familiaux...) et le mode de vie (sédentarité, surpoids, obésité...) (W9).

La fréquence du diabète est plus élevée en Outre-mer et en Seine Saint-Denis, à l'opposé de l'Ouest de la Métropole, avec la Bretagne, où les fréquences sont les plus faibles. Cette différence peut s'expliquer par les différences de niveaux de richesse des populations concernées (W8). En effet, la prévalence du diabète est 1,3 fois plus élevée chez les hommes résidant dans les communes métropolitaines les plus défavorisées comparée aux hommes vivant dans les communes les plus favorisées. Ce *ratio* est de 1,7 chez les femmes. De plus, la prévalence du diabète est deux fois plus élevée chez les bénéficiaires de la CMU-C ayant moins de 60 ans. L'efficacité des soins est également affectée par les inégalités territoriales et socioéconomiques (W9).

Une disparité est également présente entre les sexes. Le diabète est plus présent chez les hommes que chez les femmes, à l'exception des territoires d'Outre-mer où, à l'inverse, les femmes sont plus touchées que les hommes. Deux formes d'obésité existent :

- L'obésité gynoïde où l'excès de graisse se situe au niveau des cuisses et des fesses et qui touche essentiellement les femmes avant la ménopause.
- L'obésité androïde où l'excès de graisse se situe au niveau du ventre et qui touche plus les hommes (80 % des diabétiques de type 2 présentent une obésité de type androïde).

Avant la ménopause, les femmes sont protégées par leurs hormones féminines qui maintiennent une forme gynoïde. En revanche, elles ne sont plus protégées par la suite et leur obésité gynoïde se transforme peu à peu en obésité androïde, entraînant un risque de résistance à l'insuline, propre à ce type d'obésité (W10). Cette disparité est retrouvée au sein de l'enquête réalisée chez les patients traités par metformine qui répertorie les réponses de 72 % d'hommes et 28 % de femmes.

Malheureusement les complications chroniques liées au diabète sont très fréquentes, touchant le cœur, les vaisseaux sanguins, les yeux, les reins et les nerfs. De nombreux patients diabétiques franchissent les portes des officines chaque jour, le suivi régulier de ces patients par les pharmaciens d'officine est un réel enjeu de santé publique.

3.3. Les missions du pharmacien d'officine

L'exercice professionnel du pharmacien d'officine est réglementé par le CSP (Code de la Santé Publique).

L'article L5125-1-1 A du CSP définit les missions du pharmacien d'officine :

« Dans les conditions définies par le présent code, les pharmaciens d'officine :

1° Contribuent aux soins de premiers recours définis à l'article L.1411-11 ;

2° Participent à la coopération entre professionnels de santé ;

3° Participent à la mission de service public de la permanence des soins ;

4° Concourent aux actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de santé ;

5° Peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients définies aux articles L. 1161-1 à L. 1161-5; [...]

8° Peuvent proposer des conseils et prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes ;

9° Peuvent effectuer les vaccinations dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé pris après avis de la Haute Autorité de santé. Cet arrêté peut autoriser, après avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, la prescription par les pharmaciens de certains vaccins. Il en fixe les conditions ; [...]»

Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé de proximité, disponible sans rendez-vous et accessible sur de longues plages horaires. La pharmacie d'urgence ouverte la nuit et la pharmacie de garde ouverte le dimanche et les jours fériés permettent aux patients d'être accueillis et de se procurer des médicaments 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7 à proximité de leur lieu de vie (W11).

Afin de lutter contre la désertification médicale, l'installation des officines en France est réglementée selon le nombre d'habitants. L'ordonnance « maillage territorial » parue le 3 janvier 2018 au Journal officiel a notamment permis de faire évoluer les conditions de

transferts, regroupement et cession d'officine. En janvier 2022, le nombre d'officine est de 20 926 sur l'ensemble du territoire français, ce qui représente 1 officine pour 3 214 habitants (W12).

3.4. La dispensation médicamenteuse

Selon l'article R4235-48 du CSP en vigueur depuis le 8 août 2004 :

« Le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance :

1° L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe ;

2° La préparation éventuelle des doses à administrer ;

3° La mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament.

Il a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale.

Il doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient. »

En raison de ses compétences scientifiques en pharmacologie et en thérapeutique, la dispensation des médicaments est réservée au pharmacien et sa réalisation doit être conforme aux bonnes pratiques en vigueur. Les pharmaciens contribuent ainsi à la surveillance des effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments, à la diminution des risques d'iatrogénie médicamenteuse ainsi qu'à l'amélioration de l'efficacité optimale des traitements.

L'analyse pharmaceutique concerne la vérification des posologies, des doses, des durées de traitement, du mode et des rythmes d'administration, de l'absence de contre-indication, d'interaction ou de redondance médicamenteuse. Le but final étant de renforcer l'adhésion des patients à leur traitement.

De nombreux dispositifs médicaux sont spécifiques à la diabétologie, il revient au pharmacien d'expliquer aux patients diabétiques leur mode d'utilisation, notamment pour :

- Les systèmes de surveillance de l'équilibre glycémique tels que les lecteurs de glycémie, les électrodes/bandelettes, les auto-piqueurs, les capteurs Freestyle® ou encore les bandelettes urinaires que le patient doit apprendre à utiliser.
- Les systèmes d'administration d'insuline avec les stylos injecteurs, les aiguilles ainsi que les techniques d'injection mais aussi les pompes à insuline.

Différents outils permettent au pharmacien d'optimiser au mieux la dispensation médicamenteuse (D2).

3.4.1. La démarche ACROPOLE

Cette méthode proposée par le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOP) propose une approche complète et sécurisée. Le pharmacien est libre de mettre en place tout ou partie de cette démarche, l'objectif étant d'assurer avec compétence une prise en charge effective.

- **Accueillir** : mettre le patient dans les meilleures conditions afin de permettre un dialogue ouvert et constructif, avec un port du badge obligatoire pour faciliter l'identification de son interlocuteur et un respect de la confidentialité avec le dégagement des comptoirs de l'officine.
- **Collecter** : recueillir les informations afin de comprendre au mieux la requête, il s'agit d'écouter attentivement le patient et de lui laisser le temps de s'exprimer.
- **Rechercher** : compléter les demandes du patient en posant des questions ouvertes comme « Que vous arrive-t-il ? » et des questions fermées comme « Prenez-vous d'autres médicaments ? ».
- **Ordonner** : proposer une reformulation des propos afin de vérifier que rien n'a été omis et dont l'approbation du patient est indispensable.
- **Préconiser** : répondre à la demande du patient suite à une analyse de l'ensemble des informations, cela détermine la conduite à tenir, les recommandations ou l'orientation vers un autre professionnel de santé.
- **Optimiser** : expliquer les réponses données afin de renforcer l'adhésion du patient tout en s'assurant d'avoir été bien compris.
- **Libeller** : préciser les modalités du traitement préconisé, il s'agit de laisser une trace écrite des conseils donnés à l'oral tels que le plan de prise, les effets indésirables, les interactions médicamenteuses ou les modalités d'administration des médicaments.
- **Entériner** : finaliser la démarche en s'assurant de la compréhension et de l'absence de question du patient « Mes explications ont-elles été assez claires ? », ouvrir l'échange sur une autre demande « Avez-vous besoin d'autre chose ? » et enfin prendre congé de manière respectueuse (D3).

3.4.2. Le dossier pharmaceutique

Le DP (Dossier pharmaceutique) a été mis en place suite à la loi du 30 janvier 2007, relative à l'organisation de certaines professions de santé par le CNOP. L'ouverture du DP se fait par le pharmacien en accord avec le patient ou un parent s'il s'agit d'un mineur. Le bénéficiaire peut à tout moment refuser la création ou la consultation de son DP, demander une copie papier, rectifier des informations ou mettre fin à son DP s'il en fait la demande. L'accès au DP se fait grâce à la lecture de la carte vitale.

Parmi les patients interrogés durant l'enquête, 60 % ont activé leur DP, 4 % ne l'ont pas activé et 36 % ne savent pas si ce dernier est activé ou non. Les chiffres du 2 avril 2021 ont indiqué que 38 456 393 DP étaient actifs, ce qui représente en moyenne un pourcentage de 57,4 % pour une population d'à peu près 67 millions d'habitants. Il est important de rappeler au patient l'importance du DP, particulièrement dans le cadre de la prise en charge du diabète. Le DP permet au pharmacien de limiter les risques d'interactions entre les médicaments et les traitements redondants grâce au recensement de l'ensemble des médicaments délivrés au cours des 4 derniers mois qu'ils soient prescrits ou non et remboursés ou non. Il contribue au bon usage des médicaments.

Le décret n°2015-208 du 24 février 2015 a permis d'augmenter la durée de conservation des données concernant la dispensation des vaccins à 21 ans et celle pour les médicaments biologiques à 3 ans. Ces extensions d'accès ouvrent de nouvelles perspectives pour le suivi de la couverture vaccinale et la surveillance des médicaments biologiques. De plus, le déploiement du DP gagne progressivement les établissements de santé, permettant ainsi une meilleure coordination des soins entre la ville et l'hôpital.

D'autres services du DP existent afin de sécuriser la chaîne pharmaceutique comme le « DP-Ruptures » concernant les ruptures d'approvisionnement, le « DP-Alertes » recensant les alertes sanitaires, le « DP-Rappels » pour les rappels et les retraits de lots de médicaments ainsi que le « DP-Suivi sanitaire » afin de contribuer au suivi de la situation sanitaire en France (W13).

3.4.3. Le dossier médical partagé

Le DMP (Dossier médical partagé) est un carnet de santé numérique qui conserve les informations de santé des patients. Il contient les antécédents médicaux tels que les allergies,

les pathologies, les comptes rendus d'hospitalisation et les résultats d'examen biologiques et radiologiques. La mise en place du DMP est sous la responsabilité de l'assurance maladie.

40 % des patients ayant répondu à l'enquête possèdent un DMP, 40 % n'en possèdent pas et 20 % ne savent pas s'ils en ont un ou non. Chez les patients diabétiques, le DMP est un outil indispensable pour leur suivi. Il permet au pharmacien d'avoir un retour d'informations sur l'efficacité des traitements que prend le patient. Parmi les patients possédant un DMP, 45,5 % d'entre eux ont ouvert leur DMP à la pharmacie, 27,3 % chez leur médecin généraliste ou spécialiste et 27,3 % ne savent pas où ils l'ont créé.

Cet outil numérique garantit une circulation sécurisée de ces données entre le patient, qui bénéficie d'un accès direct (contrairement au DP), et les différents professionnels de santé. Le DMP est consultable uniquement par les professionnels de santé choisis par le patient. Ce dernier peut également y ajouter les coordonnées de ses proches à contacter en cas d'urgence ainsi que ses directives anticipées pour sa fin de vie (W14).

La création de nouveaux DMP est interrompue depuis le 1^{er} juillet 2021 afin de faire place au nouveau service « Mon espace santé » déployé au premier trimestre 2022. Le DMP est maintenant intégré à cet espace numérique de santé qui contient un coffre-fort sécurisé contenant les documents de santé (ordonnances, résultats biologiques...), un profil médical avec les informations personnelles du patient, une messagerie sécurisée, un agenda santé, un carnet de vaccination et un catalogue d'applications référencées par l'État. Il s'agit du futur carnet de santé numérique des patients.

Avec ce nouveau dispositif les patients seront davantage acteurs de leur santé et au centre de leurs parcours de soins. L'accès pour les pharmaciens à ce nouveau dispositif va permettre d'obtenir des informations en temps réel sur l'état de santé des patients et d'adapter la prise en charge à l'officine (W15).

3.5. Le dépistage et la prévention du diabète à l'officine

Dans le cadre de campagnes sur la prévention du diabète, les pharmaciens d'officine peuvent réaliser un test capillaire afin d'évaluer le taux de glycémie. Il s'agit d'un TROD (Test Rapide d'Orientation Diagnostique), mis en place depuis l'arrêté du 1^{er} août 2016. Le pharmacien prélève une goutte de sang au bout du doigt du patient et vient la déposer sur une bandelette. Cette bandelette est lue dans un lecteur de glycémie. Selon les recommandations de la HAS (Haute Autorité de Santé), un diabète est avéré lorsque la glycémie est supérieure ou égale à 1,26 g/L à jeun ou 2 g/L à tout moment. Le pharmacien qui réalise le test peut adresser

le résultat du dépistage au médecin traitant du patient, après le consentement de ce dernier. La confirmation du résultat peut ensuite être réalisée par un examen de biologie médicale. Ces campagnes de dépistage permettent de détecter de manière fortuite des diabétiques insoupçonnés et de prévenir l'évolution des conséquences de cette maladie. Selon l'Étude nationale nutrition santé, environ 20 % des patients diabétiques âgés de 18 à 74 ans ne sont pas diagnostiqués, cette proportion diminuant progressivement avec l'âge. L'élargissement de ces dépistages au quotidien par le pharmacien, en dehors des campagnes de prévention, permettrait de toucher un maximum de personnes susceptibles de découvrir un diabète de manière fortuite.

Le pharmacien tient une place importante dans la promotion d'une alimentation saine, d'une activité physique régulière et d'une diminution de la sédentarité. En effet, le contact régulier avec le pharmacien permet d'avoir des conseils favorisant la prévention du diabète de type 2. Aider le patient à stabiliser son poids, à éviter le sucre, l'alcool et les graisses saturées au sein de ses repas, à arrêter de fumer et à pratiquer une activité physique d'au moins 30 minutes par jour font partie des missions quotidiennes du pharmacien. Ces actions proposées à l'officine permettent d'éviter ou de retarder la survenue du diabète de type 2.

La prévention des soins des pieds est également importante dans le cadre du diabète où les conseils en pharmacie en termes d'hygiène sont indispensables. Le pharmacien peut également diriger le patient vers d'autres professionnels spécialisés comme les diététiciens ou les pédicures-podologues (**D4**).

3.6. La vaccination

Les patients diabétiques présentent un risque accru d'infection grave en raison d'une diminution de leurs défenses immunitaires. La survenue d'une infection aiguë fébrile comme la grippe ou la COVID-19 peut être source de déséquilibres pouvant entraîner des complications. Dans l'objectif d'obtenir un haut niveau de protection chez les personnes fragiles tels que les patients diabétiques, les pharmaciens d'officine sont amenés à optimiser les campagnes de vaccination contre la grippe et la COVID-19. L'ouverture de la vaccination aux pharmacies d'officine a permis d'améliorer la couverture vaccinale, une prévention primaire indispensable (**W16**).

De plus, le rappel des gestes et des mesures barrières est important, permettant de limiter la propagation de ces deux virus respiratoires :

- Se laver régulièrement les mains avec du savon ou une solution hydroalcoolique
- Utiliser des mouchoirs à usage unique

- Éternuer et tousser dans son coude ou un mouchoir
- Porter un masque chirurgical
- Aérer régulièrement les logements et les locaux professionnels
- Ne pas partager les objets utilisés par les personnes malades
- Pour une personne malade : limiter ses sorties et ses contacts

3.6.1. La grippe saisonnière

La grippe est une infection respiratoire aiguë et très contagieuse due aux virus *Myxovirus influenzae*. Ils sont à l'origine d'épidémies saisonnières annuelles. La transmission interhumaine se fait de manière directe par inhalation des gouttelettes chargées de virus ou de manière indirecte par manuportage. Chaque hiver, entre 2 et 6 millions de personnes sont touchées par la grippe avec une moyenne de 9 000 décès. C'est une maladie particulièrement grave pour les personnes à risque, voire mortelle à cause de complications pouvant apparaître telles qu'une infection pulmonaire bactérienne grave ou une aggravation d'une maladie chronique déjà existante (**D5**). Cette année, la campagne de vaccination contre la grippe saisonnière a commencé le 22 octobre 2021 et a été prolongée jusqu'au 28 février 2022, dans un contexte encore marqué par la crise sanitaire liée à la COVID-19. La HAS recommande de proposer l'administration concomitante des vaccins contre la COVID-19 et la grippe saisonnière sur 2 sites d'injections différents lorsque le patient y est éligible, sachant que le vaccin contre la grippe saisonnière ne protège pas contre la COVID-19 et inversement (**W17**).

Depuis le mois d'octobre 2019, les pharmaciens d'officine peuvent vacciner contre la grippe saisonnière les personnes majeures ciblées ou non par les recommandations vaccinales en vigueur, à l'exception des personnes présentant des antécédents de réaction allergique à l'ovalbumine ou à une précédente vaccination. Les recommandations vaccinales concernent :

- Les patients âgés de 65 ans et plus.
- Les patients souffrant de certaines maladies chroniques (respiratoires, cardiaques, neurologiques, oncologiques, immunologiques, etc.) dont les diabétiques.
- Les patients souffrant d'obésité avec un IMC supérieur ou égal à 40 kg/m².
- L'entourage des nourrissons à risque de grippe grave et des personnes immunodéprimées, dans l'objectif de protéger les personnes fragiles de leur entourage.
- Les femmes enceintes quel que soit le trimestre de grossesse.
- Les aides à domicile des particuliers employeurs vulnérables bénéficiaires de l'exonération.

- Les professionnels de santé en contact prolongé et régulier avec des personnes à risque de grippe grave, dont les pharmaciens.

Selon l'enquête réalisée, 84 % de ces patients diabétiques ont été vaccinés contre la grippe saisonnière cet hiver. Parmi eux, 66,7 % ont été vaccinés par leur pharmacien d'officine, 28,6 % par un.e infirmier.ère et 4,8 % par leur médecin. Le nombre de personnes vaccinées chez les personnes à risque en France était de 47,2 % durant l'épidémie de grippe de l'hiver 2018-2019. L'ouverture de la vaccination aux pharmacies d'officine a permis de sensibiliser plus de patients aux risques de contracter la grippe. Un rappel annuel est préconisé chez ces patients à risque afin d'apporter une protection contre l'infection ou à minima d'atténuer les symptômes et leurs conséquences **(D5)**.

3.6.2. La COVID-19

La COVID-19 est une infection respiratoire virale due au SARS-CoV-2 apparue en 2019 en Chine. Le pourcentage de personnes présentant des formes graves est plus important pour la COVID-19 (10 à 15 %) que pour la grippe saisonnière (moins de 5 %). La gravité de l'infection dépend de plusieurs critères, notamment la vulnérabilité des personnes atteintes mais aussi le type de variant, certains étant plus dangereux que d'autres. La mise en place de la vaccination a également permis de faire diminuer le nombre de formes graves au fil du temps. Le mode de contamination (par l'air ou par contact) et les symptômes généraux tels que la fatigue, la fièvre, la toux, les difficultés à respirer, les courbatures, le mal de gorge, l'écoulement nasal, les nausées, les vomissements ou les diarrhées sont similaires à la grippe saisonnière. D'autres signes sont plus caractéristiques de la COVID-19 comme la perte du goût et de l'odorat. Les personnes âgées de plus de 75 ans et celles ayant des problèmes de santé comme le diabète sont exposés à un risque de forme sévère **(W18)**.

L'ouverture de la vaccination contre la Covid-19 aux pharmaciens d'officine a eu lieu suite au décret n°2021-248 du 4 mars 2021. Les pharmaciens ont désormais la possibilité de prescrire et d'administrer les vaccins ARNm et à vecteur viral sauf exceptions (notamment la prescription pour les femmes enceintes ou les personnes atteintes de troubles de l'hémostase ainsi que l'injection pour les personnes ayant des antécédents de réactions anaphylactiques à un des composants du vaccin ou lors de la première injection) **(W19)**. Les infections étant susceptibles de déséquilibrer un diabète et l'élévation de la glycémie pouvant altérer le système immunitaire, il est recommandé aux patients diabétiques de se faire vacciner contre la COVID-19 tout comme contre la grippe saisonnière. Au sein de l'enquête réalisée à Carhaix, 96 % des patients interrogés ont été vaccinés avec un schéma complet contre la COVID-19. La majorité d'entre

eux, soit 58,3 % se sont fait vacciner en centre de vaccination, 37,5 % à la pharmacie et 4,2 % chez le médecin. La participation des pharmacies d'officine à la vaccination contre la COVID-19 reste importante en matière de prévention.

3.7. L'accompagnement pharmaceutique des patients chroniques

La convention nationale du 4 avril 2012, faisant suite à la loi du 21 juillet 2009 HPST (portant réforme de l'hôpital et relative aux patients à la santé et aux territoires), signée entre l'UNCAM (Union nationale des caisses d'assurance maladie) et les trois syndicats représentatifs des pharmaciens a marqué la revalorisation du rôle du pharmacien d'officine au sein du parcours de soin des patients atteints de maladies chroniques.

Le diagramme suivant montre l'importance du pharmacien aux yeux des patients interrogés concernant leur accompagnement thérapeutique.

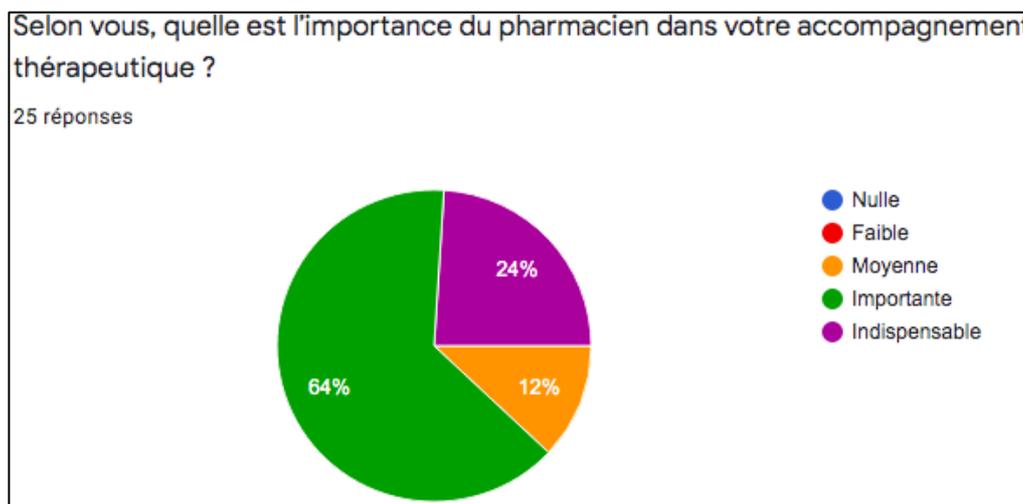


Figure 10 : Le diagramme de l'importance du pharmacien dans l'accompagnement thérapeutique des patients interrogés.

3.7.1. Les entretiens pharmaceutiques

L'entretien pharmaceutique est défini dans la convention nationale comme « *l'un des principaux moyens permettant aux pharmaciens d'assurer la prise en charge personnalisée et optimale du patient* ». La mise en place des entretiens pharmaceutiques permet notamment :

- Le renforcement des rôles de conseil, d'éducation et de prévention du pharmacien auprès des patients
- La valorisation de l'expertise du pharmacien sur le médicament
- La recherche de l'adhésion thérapeutique du patient et de l'appropriation par celui-ci de son traitement

Des avenants sont ensuite venus compléter le texte initial de la convention nationale en incluant les pathologies aujourd'hui concernées par ce dispositif d'accompagnement.

L'avenant 1 paru en janvier 2013 et l'avenant 8 paru en juin 2016 ont permis de fixer les modalités de mise en œuvre des entretiens pharmaceutiques pour les patients traités par AVK (Antivitamine K) ou AOD (Anticoagulant oral par voie directe). Puis en novembre 2014, l'avenant 4 a permis d'inclure les patients asthmatiques aux entretiens pharmaceutiques. Ensuite, c'est en mars 2018 que l'avenant 12 à la convention nationale a ajouté les patients âgés polymédiqués à ce dispositif d'accompagnement dans le cadre d'un bilan partagé de médication. Désormais, avec le développement des traitements par voie orale pour les patients souffrant d'un cancer, l'avenant 21 de juillet 2020 a été créé afin d'inclure les patients sous traitements anticancéreux oraux à ce dispositif.

Afin de recevoir au mieux ses patients et de réaliser ses entretiens dans les meilleures conditions, le pharmacien doit prévoir un espace de confidentialité dans son officine.

Aujourd'hui les patients diabétiques ne peuvent bénéficier d'entretiens pharmaceutiques propres à leur pathologie. Ce dispositif pourrait être mis en place pour ce type de patient dans les officines afin de suivre l'observance et l'autonomie des patients, d'éviter les risques d'effets indésirables, d'assurer l'efficacité des traitements et d'améliorer la qualité de vie des patients au quotidien.

3.7.2. Le bilan partagé de médication

Les patients diabétiques peuvent bénéficier, s'ils entrent dans les critères d'inclusion, d'un bilan partagé de médication. L'avenant 19 de la convention nationale a élargi le bilan partagé de médication aux patients de plus 65 ans polymédiqués, c'est-à-dire 5 molécules ou principes actifs prescrits pour une durée consécutive de traitement supérieure ou égale à 6 mois (**W20**). Lors de l'enquête réalisée auprès des patients traités par metformine, parmi ceux éligibles, 57,9 % d'entre eux sont intéressés par un bilan partagé de médication, 26,3 % ne savent pas et 15,8 % ne sont pas intéressés. Ces chiffres s'expliquent par le manque d'informations de certains patients concernant leurs traitements et leur demande à recevoir des conseils personnalisés selon leurs besoins.

Le bilan partagé de médication se déroule en plusieurs étapes. Tout d'abord, le patient doit donner son consentement en remplissant un formulaire d'adhésion afin d'être intégré au dispositif. Le patient peut demander à tout moment de sortir du dispositif d'accompagnement.

Lors de la première année de suivi, 4 étapes sont prévues :

- Dans un premier temps a lieu l'entretien de recueil d'informations. Le pharmacien explique les objectifs du dispositif et recueille les informations générales concernant le patient : ses habitudes, ses troubles fonctionnels et ses antécédents médicaux. Par ailleurs, il recense l'ensemble des traitements pris par le patient, qu'ils soient prescrits ou non. Enfin, deux questionnaires permettent d'évaluer les connaissances du patient vis-à-vis de son traitement ainsi que son observance.
- La deuxième partie est exclusivement réalisée par le pharmacien. Il s'agit de l'analyse des traitements du patient : vérifier les interactions, les posologies, les formes galéniques adaptées ou non, l'adhésion thérapeutique, les éléments de confusion, etc. Les conclusions de cette analyse sont transmises au médecin traitant.
- Le patient est ensuite recontacté afin de réaliser l'entretien conseil. Durant celui-ci, le pharmacien propose des solutions au patient afin d'améliorer sa prise en charge. Il lui explique les différentes actions à mettre en place.
- Enfin, l'entretien de suivi de l'observance est proposé quelques mois plus tard afin d'assurer le suivi des éléments suggérés. Par la suite, minimum 2 entretiens de suivi de l'observance sont à mettre en place par an **(D6)**.

Le bilan partagé de médication est un outil intéressant pour le suivi des patients polymédiqués. Durant l'enquête réalisée en officine, 84 % des patients interrogés savaient que la metformine est un traitement antidiabétique, ce qui veut dire que 16 % de ces patients prenaient leur traitement sans connaître son rôle.

La responsabilité du pharmacien dans l'adhésion du patient à son traitement est d'une importance capitale. Une venue irrégulière à la pharmacie, un retour de boîtes de médicaments non utilisés, la lassitude ou encore la survenue d'un effet indésirable doivent mettre le professionnel de santé en alerte. La mise en place de ce type de suivi pour les patients traités par metformine permet une actualisation annuelle de leurs connaissances, afin d'acquérir et d'entretenir les points clefs de leur traitement.

4. Le rôle du pharmacien d'officine dans la prévention de la MALA

4.1. La sensibilisation des patients

Lors de l'enquête réalisée chez des patients prenant de la metformine à Carhaix, 44 % d'entre eux connaissaient au moins un effet indésirable de la metformine, le plus cité étant les troubles digestifs. 40 % d'entre eux avaient déjà entendu parler de l'acidose lactique. Il revient

aux professionnels de santé d'informer les patients sur les effets indésirables de leurs traitements afin d'éviter des complications pouvant être fatales, notamment les pharmaciens chez qui le patient se rend chaque mois pour renouveler ses médicaments. Le suivi du traitement se fait notamment par :

- Le contrôle de la fonction rénale.
- Le respect des posologies.
- Le respect des contre-indications.
- La connaissance des premiers signes de surdosage et des facteurs de risque.

4.1.1. La fonction rénale

Plusieurs cas de surdosage avec la metformine conduisant à une acidose lactique secondaire à une insuffisance rénale, dont certains avec une issue fatale, ont été rapportés. En janvier 2018, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a souligné l'importance d'adapter la posologie en cas d'insuffisance rénale modérée.

Un schéma posologique est à respecter selon la fonction rénale du patient (*cf Tableau 2*). Parmi les patients interrogés durant l'enquête, seul l'un d'entre eux présente une insuffisance rénale, sa fonction étant contrôlée tous les 3 mois. Les autres patients, ne présentant pas d'atteinte rénale, font contrôler leur fréquence rénale 1 fois par an pour 54,2 % d'entre eux, tous les 6 mois pour 16,7 % d'entre eux et tous les 3 mois pour 29,2 % d'entre eux.

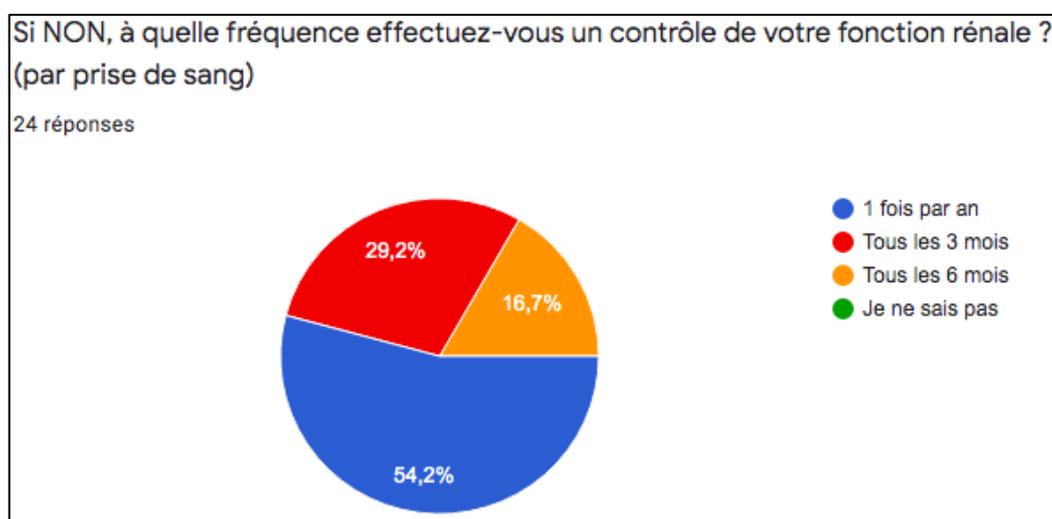


Figure 11 : Le diagramme de la fréquence du contrôle de la fonction rénale chez les patients non insuffisants rénaux.

Les recommandations de l'ANSM sont respectées par les patients interrogés. La surveillance régulière de la fonction rénale, particulièrement chez les patients âgés, est

indispensable lors de la prise de metformine. Le pharmacien doit garder un œil sur l'évolution de la fonction rénale de ses patients traités par ce médicament.

4.1.2. Le surdosage

L'ANSM recommande de sensibiliser les patients sur le respect des posologies prescrites afin de limiter les surdosages. L'enquête réalisée a révélé que seulement 8 % des patients interrogés connaissent certains des premiers signes de surdosage et d'acidose lactique : douleurs abdominales, vomissements, crampes musculaires, difficultés à respirer, sensation générale de malaise avec asthénie, diminution du rythme cardiaque voire hypothermie. Seules les crampes musculaires et la sensation de malaise ont été citées par les patients. L'ANSM rappelle aux professionnels de santé d'insister sur la sensibilisation des patients aux premiers signes de surdosage et d'acidose lactique, restant la clef d'une prise en charge rapide, ainsi que l'importance de consulter immédiatement lors de la survenue de ces signes.

4.1.3. Les facteurs de risque

Le pharmacien tient un rôle important dans la mise en garde des facteurs de risque de développer une acidose lactique. Le patient doit être informé qu'une infection grave, un jeûne prolongé, une importante consommation d'alcool, une déshydratation, un diabète mal contrôlé, une affection hépatique ou encore un apport réduit en oxygène à certaines parties du corps comme le cœur représentent ces facteurs de risque. Parmi les patients interrogés, seulement 16 % d'entre eux connaissent ces facteurs risques. La déshydratation, le diabète mal contrôlé ainsi que la prise d'alcool ont été cités.

Lors d'une intervention chirurgicale sous anesthésie rachidienne, péridurale ou générale ainsi que lors d'administration de produits de contraste iodé, une interruption temporaire de la prise de metformine est nécessaire (W21). Lorsque le patient vient récupérer un produit de contraste pour son futur scanner, le pharmacien a pour rôle de lui demander si celui-ci est diabétique et en cas de réponse positive, il est important de vérifier qu'il ne prend pas de metformine. La metformine étant parfois combinée à une autre molécule dans une spécialité à nom commercial, comme par exemple Komboglyze[®], il peut être difficile pour le patient de savoir qu'il contient de la metformine. L'enquête a révélé que 44 % des patients interrogés savent qu'il peut être nécessaire d'interrompre leur traitement par metformine, la majorité des cas savent que c'est lors de l'administration de produits de contraste iodé, quelques-uns savent qu'il faut aussi l'arrêter lors d'une chirurgie avec anesthésie.

4.2. La pharmacovigilance

Le point de vigilance publié le 29 janvier 2018 par l'ANSM sur la metformine et les risques d'acidose lactique en cas d'insuffisance rénale a très probablement été rédigé suite à plusieurs déclarations de cet effet indésirable. Afin de suivre les déclarations d'acidose lactique chez les patients traités par metformine, un suivi spécifique de pharmacovigilance va être réalisé.

La pharmacovigilance concerne la surveillance, l'évaluation et la prévention du risque d'effet indésirable des médicaments et des produits à usage humain résultant de leur utilisation, que le risque soit potentiel ou avéré. Ce dispositif est effectif durant toute la vie d'un médicament qu'il soit utilisé de façon conforme ou non. En effet, les effets indésirables répertoriés concernent les utilisations conformes aux termes de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du médicament en question mais également les surdosages, les mésusages, les abus de médicaments ainsi que les erreurs médicamenteuses. Il permet aux autorités sanitaires d'identifier de nouveaux risques, de mieux connaître les effets indésirables déjà identifiés ainsi que de mettre en œuvre des mesures afin de prévenir ou limiter ces risques. Les actions mises en place par la pharmacovigilance peuvent être une modification des informations données aux professionnels de santé et aux patients ou une suspension voire un retrait de l'AMM, par exemple.

C'est l'ANSM qui a mis en place ce système de surveillance. 31 CRPV (Centres régionaux de pharmacovigilance) répartis sur l'ensemble du territoire français permettent de recueillir les informations auprès des professionnels de santé et des patients. Tous les professionnels de santé ont le devoir de déclarer immédiatement tout effet indésirable au CRPV dont ils dépendent. Les pharmaciens, les médecins, les chirurgiens-dentistes et les sages-femmes en ont l'obligation. Les patients peuvent également déclarer les effets indésirables qu'ils suspectent être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments. Il revient également aux entreprises du médicament de déclarer tout défaut de qualité (**W22**).

Le pharmacien est un acteur important dans le signalement de ces effets indésirables, en raison des nombreux traitements qu'il délivre en officine et du fait de sa compétence. Au quotidien, le pharmacien exerce une pharmacovigilance préventive, en contrôlant les ordonnances et en donnant des conseils à ses patients concernant le bon usage des médicaments qu'il lui dispense. Depuis le 13 mars 2017, les professionnels de santé ainsi que les usagers peuvent, grâce à un portail de déclaration unique : signalement-sante.gouv.fr, signaler aux autorités sanitaires tout événement indésirable. Cet outil représente une étape importante pour l'amélioration de la sécurité sanitaire. Toute suspicion par le pharmacien d'une acidose lactique

liée à la prise de metformine doit être déclarée auprès des autorités sanitaires. C'est grâce à la mise en œuvre de la pharmacovigilance que l'on peut ainsi garantir une sécurité quant à l'utilisation de la metformine (**W23**).

CONCLUSION

L'objectif de cette thèse, à travers l'enquête réalisée en Bretagne, est d'attirer l'attention sur cet effet indésirable trop peu connu des patients traités par metformine. L'acidose lactique liée à la prise de metformine est une complication rare mais grave. La présence d'un facteur de risque, d'un surdosage ou d'une contre-indication au traitement reste souvent corrélée à l'apparition de ce trouble métabolique. Il est donc nécessaire que cet effet indésirable soit compris à tous les niveaux, par les professionnels de santé mais aussi et surtout par le patient.

De nombreux outils permettent d'aider le pharmacien dans la dispensation quotidienne de metformine. Les démarches qualité, le DP et le DMP font partie de ces éléments. Avec le nouveau carnet de santé numérique « Mon espace santé », qui vient intégrer le DMP, les échanges d'informations entre les professionnels de santé devraient se fluidifier, notamment entre l'hôpital et l'officine. Cependant, l'accès aux personnes âgées à ce nouveau dispositif semble plus délicat. Afin de favoriser leur implication dans leur parcours santé, un accompagnement adapté ou un envoi des données en version papier à leur domicile serait par exemple nécessaire.

Les nouvelles missions du pharmacien concernant le dépistage du diabète à l'officine ainsi que la mise en place de la vaccination ont permis de valoriser les compétences de ce professionnel de santé, au profit de la santé publique. Dans les prochaines années, le rôle du pharmacien va encore évoluer, la prise en charge des patients diabétiques à l'officine étant un enjeu de taille. De nouvelles missions telles que des entretiens pharmaceutiques propres à ces patients vont probablement voir le jour.

ANNEXE 1

Questionnaire d'évaluation des connaissances des patients sur leur traitement par metformine.

Les réponses sont anonymes, ce travail étant réalisé dans le cadre d'une thèse d'exercice de pharmacie.

* Réponse obligatoire

1. Êtes-vous ? *

- Un homme
- Une femme

2. Quel âge avez-vous ? *

- Moins de 65 ans
- Plus de 65 ans

3. Présentez-vous une insuffisance rénale ? *

- Oui
- Non

Si oui, à quelle fréquence effectuez-vous un contrôle de votre fonction rénale ?

- 1 fois par an
- Tous les 3 mois
- Tous les 6 mois
- Je ne sais pas
- Autre (préciser) :

Si non, à quelle fréquence effectuez-vous un contrôle de votre fonction rénale ?

- 1 fois par an
- Tous les 3 mois
- Tous les 6 mois
- Je ne sais pas
- Autre (préciser) :

4. Savez-vous pourquoi votre médecin vous prescrit de la metformine ? *

- Oui
- Non

5. Connaissez-vous les effets indésirables de la metformine ? *

- Oui
- Non

Si oui, pouvez-vous en citer un ?

6. Avez-vous déjà entendu parler de l'acidose lactique ? *

- Oui
- Non

7. Connaissez-vous les premiers signes de surdosage de la metformine ou d'acidose lactique ? *

- Oui
- Non

Si oui, pouvez-vous en citer un ?

8. Connaissez-vous les facteurs de risque de développer une acidose lactique ? *

- Oui
- Non

Si oui, pouvez-vous en citer un ?

9. Savez-vous à quel moment il peut être nécessaire d'interrompre temporairement la prise de la metformine ? *

- Oui
- Non

Si oui, pouvez-vous en citer un ?

10. Avez-vous activé votre Dossier pharmaceutique ? *

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

11. Possédez-vous un Dossier Médical Partagé ? *

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

Si oui, qui vous l'a créé ?

- Votre médecin
- Votre pharmacien
- Votre infirmière
- Je ne sais pas
- Autre (préciser) :

12. Avez-vous été vacciné contre la grippe saisonnière cette année ? *

- Oui
- Non

Si oui, par qui ?

- Votre médecin
- Votre pharmacien
- Votre infirmière
- Autre (préciser) :

13. Avez-vous un schéma complet de vaccination contre la Covid-19 ? *

- Oui
- Non

Si oui, par qui avez-vous été vacciné en grande majorité ?

- Votre médecin
- Votre pharmacien
- Votre infirmière
- En centre de vaccination

- Autre (préciser) :

14. Selon vous, quelle est l'importance du pharmacien dans votre accompagnement thérapeutique ? *

- Nulle
- Faible
- Moyenne
- Importante
- Indispensable

15. Pour les patients éligibles au BPM, seriez-vous intéressé(e) par un bilan partagé de médication BPM ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

BIBLIOGRAPHIE

ARTICLES SCIENTIFIQUES

1. Kinaan M, Ding H, Triggler CR. *Metformin: an old drug for the treatment of diabetes but a new drug for the protection of the endothelium*. Medical Principles and Practice. Juillet **2015**; 24(5):401-15
2. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. *The mechanisms of action of metformin*. Diabetologia. **2017**; 60(9):1577-85
3. Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, Zhang X-M, Braddock D, Albright RA, et al. *Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase*. Nature. 26 juin **2014**; 510(7506):542-6
4. Jeon S-M. *Regulation and function of AMPK in physiology and diseases*. Exp Mol Med. Juillet **2016**; 48(7):e245
5. Minamii T, Nogami M, Ogawa W. *Mechanisms of metformin action: in and out of the gut*. J Diabetes Investig. Juillet **2018**; 9(4):701-3
6. Bahne E, Sun EWL, Young RL, Hansen M, Sonne DP, Hansen JS, et al. *Metformin-induced glucagon-like peptide-1 secretion contributes to the actions of metformin in type 2 diabetes*. JCI Insight. 3(23):e93936
7. Hilda Bandsträtter - Service de médecine de premier recours HUG Genève. *Metformine, déficit en vitamine B12 et polyneuropathie*. Revue médicale suisse. 24 mars **2010**
8. Boudhrâa K, Mahrsi A, Ayachi A, Gara MF. *Rôle de la metformine dans la prise en charge de l'infertilité du syndrome des ovaires polykystiques hors fécondation in vitro*. La lettre du gynécologue n°327. Décembre **2007**
9. Lalau J-D, Al-Salameh A, Wiernsperger N, Goronflot T, Pichelin M, Wargny M, et al. *La metformine est associée à une moindre mortalité chez les patients diabétiques hospitalisés pour la COVID-19*. Médecine Des Maladies Métaboliques. Mai **2021**; 15(3):278-87
10. Valencia WM, Palacio A, Tamariz L, Florez H. *Metformin and ageing: improving ageing outcomes beyond glycaemic control*. Diabetologia. Septembre **2017**; 60(9):1630-8
11. Genin G. *L'acide lactique et ses applications*. INRA Editions. **1960**; 40(391_392):27-37
12. Redant S, Hussein H, Mugisha A, Attou R, Bels DD, Honore PM, et al. *Differentiating hyperlactatemia type A from type B: how does the lactate/pyruvate ratio help?* J Transl Int Med. 11 juillet **2019**; 7(2):43-5
13. Ben-Hamouda N, Haesler L, Liaudet L. *Hyperlactatémie et acidose lactique chez le patient*

critique. Revue Médicale Suisse. 11 décembre **2013**; 9: 2335-40

14. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. *Metformin-associated lactic acidosis: current perspectives on causes and risk*. Metabolism. Février **2016**; 65(2):20-9

LIVRES

- L1 Prépa pharma – Médicaments 2^{ème} édition. Bianchi V, El Anbassi S. De Boeck Supérieur. **2018**.
- L2 Prépa pharma – Biochimie. Dulac M., Sanandedji E., Zimmer L. De Boeck Supérieur. **2018**.

DOCUMENTS

- D1 Payen C, Pillon F. Fiche technique : metformine et acidose lactique. VIGItox n°51 Avril 2013, ISSN 2012-7196.
http://vigitox.cap-lyon.fr/system/revues/pdfs/000/000/051/original/Vigitox_51.pdf?1407245570
- D2 Bonnes pratiques dispensation. Version juillet 2021. Ordre national des pharmaciens.
<http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/307371/1558583/version/3/file/Bonnes-pratiques-dispensation.pdf>
- D3 Accueil pharmaceutique des patients sans ordonnance. Édition de mai 2013. Ordre national des pharmaciens
<http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/130949/669722/version/2/file/37988-Bonnes+pratiques-sectionA-2013-3.pdf>
- D4 Développer la prévention en France - 15 propositions pour renforcer le rôle des pharmaciens. Octobre 2018. Ordre national des pharmaciens.
<http://www.ordre.pharmacien.fr/layout/set/print/layout/set/print/content/download/429901/2024808/version/4/file/Rapport+-+D%C3%A9velopper+la+pr%C3%A9vention+en+France.pdf>
- D5 Fiche d'information professionnelle - Vaccination antigrippale à l'officine. Octobre 2019. Ordre national des pharmaciens – Cespharm.
- D6 Le moniteur des pharmacies. Bilan partagé de médication – La boîte à outils. Cahier 2 du N°3267 du 30 mars 2019.

WEBOGRAPHIE

- W1 Wiley Online Library. Metformin : is botanical background. Dr CJ Bailey.
Date de publication : 25 mai 2004
<https://wchh.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pdi.606>
Dernière consultation : 27-01-2022
- W2 Le dictionnaire de l'académie nationale de Pharmacie. Galéga – Pharmacognosie.
Dernière mise à jour : 2 mars 2017
http://dictionnaire.acadpharm.org/w/index.php?title=Gal%C3%A9ga&mobileaction=toggle_view_desktop
Dernière consultation : 23-03-2022
- W3 Base de données publique des médicaments. Glucophage 1000mg, comprimé pelliculé sécable – Résumé des caractéristiques du produit. Dernière mise à jour : 2 juin 2021.
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61052830>
Dernière consultation : 28-01-2022
- W4 Ressources numériques en biologie. Le métabolisme – Glycolyse.
https://rnbio.upmc.fr/Biochimie_metabolisme_chaine-respiratoire1
Dernière consultation : 28-01-2022
- W5 Vidal. Substance active metformine. Dernière mise à jour : 29 avril 2014.
<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/metformine-2339.html>
Dernière consultation : 27-01-2022
- W6 Base de données publique des médicaments. Stagid 700 mg, comprimé sécable – Résumé des caractéristiques du produit. Dernière mise à jour : 20 novembre 2020.
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61232102>
Dernière consultation : 28-01-2022
- W7 Société chimique de France. Acide lactique. Dernière révision : 29 septembre 2012.
<https://new.societechimiquedefrance.fr/produits/acide-lactique/>
Dernière consultation : 02-02-2022
- W8 Santé publique France. Le diabète en France : les chiffres 2020.
Date de publication : 10 novembre 2021.
<https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/le-diabete-en-france-les-chiffres-2020>
Dernière consultation : 20-02-2022

- W9 Fédération française des diabétiques. Les chiffres du diabète en France.
<https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete/chiffres-france>
Dernière consultation : 26-03-2022
- W10 Diabète 66. Hommes, Femmes égaux face à diabète ?
Date de publication : 19 janvier 2021
<https://www.diabete66.fr/hommes-femmes-egaux-face-au-diabete/>
Dernière consultation : 26-03-2022
- W11 Team officine. Garde en pharmacie d'officine : rémunération et mise en place.
Date de publication : 23 novembre 2020.
<https://www.team-officine.fr/blog-recrutement-pharmacie/article/garde-en-pharmacie-dofficine-remuneration-et-mise-en-place/>
Dernière consultation : 16-02-2022
- W12 Ordre national des pharmaciens. Officine. Date de mise à jour : 6 mai 2020.
<http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Secteurs-d-activite/Officine>
Dernière consultation : 15-02-2022
- W13 Ordre national des pharmaciens. Le dossier pharmaceutique.
Date de mise à jour : 1 août 2019
<http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP>
Dernière consultation : 19-02-2022
- W14 Le Dossier Médical Partagé.
<https://www.dmp.fr/>
Dernière consultation : 20-02-2022
- W15 Ameli. Lancement de Mon espace de santé. Date de publication : 3 février 2022.
<https://assurance-maladie.ameli.fr/presse/2022-02-03-cp-lancement-mon-espace-sante>
Dernière consultation : 26-03-2022
- W16 Vaccination info service. Patient diabétique. Date de mise à jour : 12 avril 2018.
<https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Recommandations-vaccinales-specifiques/Patient-porteur-d-une-maladie-chronique/Patient-diabetique>
Dernière consultation : 27-02-2022
- W17 Ameli. Campagne de vaccination contre la grippe saisonnière 2021-2022.
Date de publication : 14 janvier 2022

- <https://www.ameli.fr/vienne/pharmacien/exercice-professionnel/services-patients/vaccination-grippe-saisonniere>
Dernière consultation : 27-02-2022
- W18 Vidal. Coronavirus COVID-19. Date de mise à jour : 4 février 2022
<https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/coronavirus-covid-19.html>
Dernière consultation : 27-02-2022
- W19 Ordre national des pharmaciens. Campagne de vaccination en officine contre la Covid-19. Date de publication : 8 mars 2021.
<http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Campagne-de-vaccination-en-officine-contre-la-Covid-19>
Dernière consultation : 27-02-2022
- W20 Ameli. Accompagnement des patients chroniques.
Date de publication : 13 décembre 2021
<https://www.ameli.fr/vienne/pharmacien/exercice-professionnel/services-patients/accompagnement-patients-chroniques>
Dernière consultation : 28-02-2022
- W21 ANSM. Metformine et risque d'acidose lactique en cas d'insuffisance rénale.
Date de publication : 29 janvier 2018 ; Date de mise à jour : 6 janvier 2021
<https://ansm.sante.fr/actualites/metformine-et-risque-dacidose-lactique-en-cas-dinsuffisance-renale>
Dernière consultation : 08-03-2022
- W22 Ministère des solidarités et de la santé. La pharmacovigilance.
Date de publication : 13 juin 2016 ; Date de mise à jour : 27 septembre 2016
<https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-pharmacovigilance>
Dernière consultation : 15-03-2022
- W23 Ordre national des pharmaciens. Enfin un portail des vigilances accessible à tous !
Date de publication : 14 mars 2017
<http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Enfin-un-portail-commun-des-vigilances-accessible-a-tous>
Dernière consultation : 15-03-2022



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

De honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

De exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

RESUME

Le rôle du pharmacien d'officine dans la prévention de l'acidose lactique liée à la prise de metformine

La metformine tient un rôle central dans la prise en charge du diabète de type 2 après un échec des mesures hygiéno-diététiques. Les effets indésirables les plus connus sont les troubles digestifs, le plus rare étant l'acidose lactique qui peut être mortelle.

Dans cette thèse, par le biais d'une enquête réalisée auprès de patients traités par metformine, nous analyserons leurs connaissances sur cette molécule, tout en nous intéressant au rôle du pharmacien dans la prise en charge de l'acidose lactique.

La première partie de ce manuscrit portera sur la metformine. Après avoir évoqué son origine, nous détaillerons ensuite ses mécanismes d'action ainsi que ses actuelles recommandations d'utilisation et ses potentielles futures applications.

Afin d'expliquer le développement de l'acidose lactique liée à la prise de metformine et sa prise en charge, nous étudierons dans une deuxième partie le métabolisme des lactates ainsi que les différents types d'hyperlactatémies.

Nous développerons dans une troisième partie la relation du pharmacien d'officine avec ses patients diabétiques. Afin de l'aider dans sa dispensation médicamenteuse au comptoir, le pharmacien dispose de différents outils afin de mener à bien ses analyses pharmaceutiques : comme le dossier pharmaceutique ou encore le nouveau carnet de santé numérique « Mon espace santé ». Le pharmacien peut proposer la réalisation de bilans partagés de médication et, espérons-le bientôt, d'entretiens pharmaceutiques propres aux diabétiques afin de les faire adhérer à leur traitement par metformine. Dans cette partie, nous évoquerons également la vaccination contre la grippe saisonnière et la COVID-19 en officine, qui permet de prévenir les formes graves de ces maladies chez ces patients. Le rôle du pharmacien dans le dépistage et la prévention du diabète sera également abordé.

Enfin, dans une quatrième et dernière partie nous promulguerons la sensibilisation des patients vis-à-vis de l'acidose lactique par la prise de metformine, grâce à une mise en garde sur le contrôle de la fonction rénale, du surdosage et des différents facteurs de risque. Nous évoquerons également les modalités de remontées de cet effet indésirable auprès des autorités compétentes, afin de remédier aux conditions d'utilisation de la metformine.

Mots clés : Metformine ; Acidose lactique ; Pharmacien ; Diabète

RESUME

Le rôle du pharmacien d'officine dans la prévention de l'acidose lactique liée à la prise de metformine

La metformine tient un rôle central dans la prise en charge du diabète de type 2 après un échec des mesures hygiéno-diététiques. Les effets indésirables les plus connus sont les troubles digestifs, le plus rare étant l'acidose lactique qui peut être mortelle.

Dans cette thèse, par le biais d'une enquête réalisée auprès de patients traités par metformine, nous analyserons leurs connaissances sur cette molécule, tout en nous intéressant au rôle du pharmacien dans la prise en charge de l'acidose lactique.

La première partie de ce manuscrit portera sur la metformine. Après avoir évoqué son origine, nous détaillerons ensuite ses mécanismes d'action ainsi que ses actuelles recommandations d'utilisation et ses potentielles futures applications.

Afin d'expliquer le développement de l'acidose lactique liée à la prise de metformine et sa prise en charge, nous étudierons dans une deuxième partie le métabolisme des lactates ainsi que les différents types d'hyperlactatémies.

Nous développerons dans une troisième partie la relation du pharmacien d'officine avec ses patients diabétiques. Afin de l'aider dans sa dispensation médicamenteuse au comptoir, le pharmacien dispose de différents outils afin de mener à bien ses analyses pharmaceutiques : comme le dossier pharmaceutique ou encore le nouveau carnet de santé numérique « Mon espace santé ». Le pharmacien peut proposer la réalisation de bilans partagés de médication et, espérons-le bientôt, d'entretiens pharmaceutiques propres aux diabétiques afin de les faire adhérer à leur traitement par metformine. Dans cette partie, nous évoquerons également la vaccination contre la grippe saisonnière et la COVID-19 en officine, qui permet de prévenir les formes graves de ces maladies chez ces patients. Le rôle du pharmacien dans le dépistage et la prévention du diabète sera également abordé.

Enfin, dans une quatrième et dernière partie nous promulguerons la sensibilisation des patients vis-à-vis de l'acidose lactique par la prise de metformine, grâce à une mise en garde sur le contrôle de la fonction rénale, du surdosage et des différents facteurs de risque. Nous évoquerons également les modalités de remontées de cet effet indésirable auprès des autorités compétentes, afin de remédier aux conditions d'utilisation de la metformine.

Mots clés : Metformine ; Acidose lactique ; Pharmacien ; Diabète