Cette metformine, si connue. Si méconnue pour ses taux thérapeutiques...

Metformin: Well-known, but unrecognized for the therapeutic doses...

F. Kajbaf, J.-D. Lalau
Service d'endocrinologie-nutrition,
Hôpital Nord, Amiens, France.

Résumé

Plus de 50 ans après la disponibilité de la metformine, nous pouvons légitimement nous poser la question de savoir si une définition de ses taux thérapeutiques est elle aussi disponible. Nous avons ainsi interrogé la littérature scientifique à ce sujet, en croisant les mots « metformine » et « concentrations thérapeutiques ». Quand des taux ont été suggérés en relayant une référence antérieure, nous avons étudié la nature du travail cité et la concordance entre la source et ce qui a été cité à son sujet. Nous avons ainsi identifié 120 documents proposant ou citant en référence 65 valeurs ou fourchettes de valeurs s'échelonnant, respectivement, de 0,129 à 90 mg/L, et de 0 à 1 800 mg/L. Parmi ces publications, quatre seulement étaient des études originales, 54 citaient simplement une référence, les 62 restantes ne citaient même pas de référence. Enfin, les références citées étaient non seulement généralement inappropriées (cas, par exemple, des études réalisées *in vitro* ou d'études pharmacocinétiques réalisées en aigu), mais non concordantes avec le texte original plus d'une fois sur deux. Force est ainsi de constater que, en raison d'erreurs méthodologiques ou conceptuelles majeures, la communauté diabétologique ne dispose toujours pas de l'information aussi importante que celle relative aux taux thérapeutiques de l'agent antidiabétique de référence.

Mots-clés : Diabète de type 2 – metformine – concentrations thérapeutiques – acidose lactique.

Summary

To establish whether or not there is a literature consensus on the "therapeutic concentrations" of metformin, we systematically searched the scientific literature with the key-words "metformin" and "therapeutic concentration". When the suggested values were defined by citing a literature reference, the types of studies in cited references and the concordance of data between the citations and their sources were studied. We identified 120 documents, which reported or cited 65 different "therapeutic" plasma metformin concentrations or ranges. The values ranged from 0.129 to 90 mg/L, and the lowest and highest boundaries were 0 and 1800 mg/L. Only four original research studies determined a "therapeutic concentration". Fifty-four publications cited previous studies as defining the therapeutic concentrations, whereas 62 publications did not even cite a supporting reference. The supporting references were mostly reviews, pharmacokinetic studies and in vitro studies. In the 54 publications that cited references, concordance between the wording of the citation and the true nature of the source data was observed in only 23 cases (42.6%). In conclusion, although metformin is the key medication in first-line treatment of type 2 diabetes, major methodological and/or conceptual errors have confounded the literature on its therapeutic concentrations.

Key-words: Type 2 diabetes – metformin – therapeutic concentrations – lactic acidosis.

Correspondance

Jean-Daniel Lalau
Service d'endocrinologie-nutrition
Hôpital Nord
80054 Amiens cedex 1
lalau.jean-daniel@chu-amiens.fr

Introduction

• Chaque médication devrait être prescrite à « dose thérapeutique », c'est-à-dire à une dose qui permette d'obtenir le plein effet thérapeutique, c'est-à-dire encore qui permette à la fois d'éviter un effet insuffisant et de s'affranchir du risque de surdosage. En deux mots plutôt qu'en cent : efficacité et sécurité.

En pratique clinique, il ne s'agit bien sûr pas d'une dose très précise, mais plutôt d'une fourchette de dose, d'une dose quelque peu variable inscrite dans un bornage ; d'un « *range* », comme disent les anglo-saxons (mot dont nous pouvons aussi faire usage dans la langue française). Pour oser un parallèle, il n'y a pas de chiffre très précis pour qualifier le « poids normal » ; c'est une fiction. Nous nous exprimons plutôt en termes de « poids de santé », avec un poids inscrit dans un bornage assez large entre 18,5 et 25,0 kg/m² d'indice de masse corporelle. Le range thérapeutique, lui, peut être défini par le range de concentration plasmatique permettant d'atteindre le double objectif de l'efficacité et de la sécurité [1]. Il peut être établi sur la base de courbes dose-réponse obtenues avec des posologies variables, mettant donc en regard la variation des taux plasmatiques et la variation aussi des effets cliniques. En définitive, ce sont bien des données pharmacologiques et des données cliniques (ou clinico-biologiques) qui sont combinées pour statuer sur les « taux thérapeutiques ». Le raisonnement, dès lors, est le même pour catégoriser les taux infra- et supra-thérapeutiques.

• S'agissant de notre bonne vieille metformine, l'enjeu est de taille. Il s'agit, en effet, d'assurer le plein effet thérapeutique, tout en évitant une accumulation qui fasse courir le risque d'acidose lactique. Même si la problématique de cette acidose lactique a été largement surdimensionnée, elle n'en continue pas moins à conditionner les pratiques ; et l'insuffisance rénale sévère n'en demeure pas moins une contre-indication évidente au traitement par metformine [2-4].

Nous devrions pouvoir faire très court pour rapporter ce qu'est en définitive la

« concentration thérapeutique », ou ce que sont les « taux thérapeutiques » : la metformine est disponible depuis 1957, les premiers éléments relatifs à ces taux ont été publiés dès les années 1960 [5, 6], et depuis lors nous sommes en droit de nous attendre à un large consensus à ce sujet. Donc, trois petits tours dans la littérature (les faits les plus anciens, les faits depuis lors, et notamment les faits les plus récents), et puis s'en va ? Eh bien non, cher lecteur. Ce sont en réalité des pages et des pages que nous avons publiées à ce sujet dans une revue de pharmacocinétique [7]. Et pour vous éviter la lecture fastidieuse de plus de 10 pages rien que pour un tableau de synthèse, nous vous présentons ici les données sous forme synthétique. Et vous allez voir, ce n'est pas seulement une cacophonie, une véritable foire d'empoigne. C'est pire. C'est plus grave, docteur. C'est consternant même. Car ce n'est pas un roc, ce n'est pas un pic, c'est une montagne d'informations disponibles, mais qui n'accouche même pas d'une souris.

Méthodes

Nous avons donc interrogé toute la littérature scientifique à partir des grandes bases de données (*Medline*, *Scopus*, *ScienceDirect*, et *Wiley-Blackwell*), et ce dès l'année de la parution de la metformine (pour rappel : 1957). Nous avons effectué en outre une recherche *via* le moteur de recherche Google, et dans notre propre bibliothèque (qui commence à avoir un certain âge aussi...). La sélection des données a été faite *in english* à l'aide des mots-clés suivants : «*metformin*», «*therapeutic concentration*», «*therapeutic range*», «*therapeutic level*», «*plasma concentration*», et «*normal value*» (*i.e.* au regard des effets de la metformine sur le seul métabolisme, sans considérer donc les effets pléiotropes).

De la masse d'informations ainsi accessibles, nous avons extrait toutes les propositions de valeurs ou de fourchettes de valeurs de « taux thérapeutiques ». Lorsque des taux présentés ne sont pas une proposition personnelle de l'auteur, mais plutôt le relais d'une publication

antérieure, nous avons étudié la nature du travail cité et la concordance entre la source et ce qui a été cité à son sujet. Précisons enfin que nous avons exprimé toutes les propositions d'une seule et même manière, en mg/L, après avoir effectué si besoin la conversion en mg/L à partir de valeurs exprimées en mmol/L, μ mol/L, mg/mL, etc.

Résultats

À partir d'un millier de documents étudiés environ, nous avons pu identifier 120 publications citant les mots-clés d'intérêt et proposant ou citant un taux thérapeutique de metformine (ou une fourchette de taux). Il nous reste à vous présenter nos observations ; et autant vous le dire dès maintenant : nous sommes allés de surprise en surprise.

Première surprise

La première surprise déjà est de faire le constat qu'un tel travail n'a jamais été réalisé jusqu'alors. Nous ne sommes donc pas les continuateurs de travaux antérieurs, simplement réactualisés ; il n'y en avait pas, un point c'est tout.

Deuxième surprise

Un consensus n'est pas obtenu à partir de la littérature, très loin s'en faut. Nous avons noté, tout au contraire, rien moins que 65 propositions différentes de taux ou de range de taux thérapeutiques.

Troisième surprise

De nombreuses propositions donc, mais qui plus est avec des écarts énormes. Parce que 65 propositions différentes, si « l'on tourne autour du pot » comme le dit le langage populaire, ce n'est pas trop grave ; mais que les valeurs individuelles puissent varier de 0,129 à 90 mg/L, soit pratiquement d'un facteur 1 à 1 000 ; là, cela dépasse les bornes.

Tiens : les bornes, justement. Les bornes maximales des ranges sont de 0 (nous disons bien « 0 » !) à 1 800 mg/L. La fourchette la plus étroite est de 0,000225 à 0,003 mg/L, et la plus large de 150 à 1 800 mg/L.

Pour tenter de sauver au moins un instant l'honneur, il est vrai que la plupart

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5656744>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5656744>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)