La metformine est-elle devenue le traitement de première intention chez la personne âgée ?

RÉSUMÉ : La metformine est depuis dix ans la base du traitement du diabète de type 2 du fait de ses effets préventifs propres indépendants du contrôle glycémique. De plus, l'absence d'hypoglycémie induite par ce traitement employé seul en fait un produit de choix chez une personne fragile. Traditionnellement, l'âge avancé était une contre-indication à ce traitement comme le sont l'insuffisance rénale, les pathologies hypoxémiantes et l'alcoolisme chronique. Au vu des bénéfices importants accompagnant le traitement par metformine, il ne paraît pas justifié de maintenir cette précaution d'emploi. Toutefois, chez les personnes âgées dépourvues de contre-indications, des précautions lors la mise en route du traitement et une posologie maximale faible peuvent améliorer la tolérance et éviter ainsi la prescription de produits de moindre sécurité.

→ **I. BOURDEL-MARCHASSON**
UMR 5536 CNRS,
Université Bordeaux Segalen,
BORDEAUX.

La metformine est devenue la pierre angulaire du traitement du diabète de type 2, du fait de ses effets préventifs constatés chez les patients jeunes et en surpoids nouvellement diagnostiqués comme diabétiques de l'étude UKPDS, et cela de manière indépendante du niveau de contrôle glycémique [1]. Une étude rétrospective a montré une meilleure survie chez les patients sous metformine que ceux sous sulfamides isolés ou en association [2]. La moyenne d'âge des patients inclus dans cette étude était de 64 ans, ce qui semble proche de la moyenne d'âge des diabétiques de type 2. Cependant, les sulfamides utilisés ne font pas partie de la pharmacopée française (acétohexamide, chlorpropamide, glyburide, tolbutamide, tolazamide), et les personnes âgées étaient plus fréquemment traitées avec des sulfamides sans metformine que les plus jeunes. La toxicité propre des sulfamides pourrait s'exprimer par un excès de mortalité par rapport à celle de la metformine.

Pourtant, longtemps la metformine a été considérée comme un médicament dangereux chez la personne âgée, et donc assez peu utilisée. L'enthousiasme suscité par ces rares études a créé les conditions d'un changement considérable de comportement des prescripteurs.

Les avantages de la metformine pour une personne âgée

La metformine est tout d'abord un antidiabétique oral efficace et connu depuis très longtemps. Son prédécesseur, la phenformine, mise sur le marché en 1950, avait été retiré en raison de la survenue fréquente d'acidoses lactiques avec issue fatale. Depuis 1978 en Europe et 1995 aux Etats-Unis, la metformine fait partie du traitement du diabète de type 2.

Employée seule ou en association, elle abaisse le niveau d'HbA1c de 1 à 1,5 % chez des adultes obèses ou non,

de 55 ans de moyenne d'âge, avec un effet favorable sur le bilan lipidique. Un essai chez 77 personnes âgées (70-80 ans) dont le contrôle glycémique était mauvais sous sulfamides (HbA1c 10 %) a montré une amélioration similaire du contrôle glycémique [3]. Les auteurs avaient surveillé les lactates sanguins qui n'étaient pas modifiés au cours du traitement. Les patients en surpoids ont maigri. La posologie de metformine était de 1,5 g/j, et les patients ne présentaient aucune des contre-indications de la metformine. Il est toutefois notable qu'aucun patient de plus de 80 ans n'a été observé. Malheureusement, il n'y a pas d'autres études concernant les patients âgés et aucune étude, même observationnelle, concernant les plus âgées d'entre elles.

Sa deuxième qualité, très appréciable chez la personne âgée, est qu'elle ne produit pas d'hypoglycémie lorsqu'elle est utilisée seule. Cette absence de risque améliore probablement beaucoup la qualité de vie des personnes atteintes de diabète. En effet, chez les patients âgés, les hypoglycémies peuvent se manifester par des chutes ou des troubles du comportement inhabituels et ne sont pas facilement reconnues comme telles. Chez un patient atteint de démence, elles peuvent expliquer des fluctuations de compétences cognitives. Les personnes démentes sont de plus à risque accru de présenter une hypoglycémie sévère. L'avantage d'utiliser ce produit est évident chez les personnes fragiles ou dépendantes pour cette absence de risque hypoglycémique.

Les effets de la metformine sur la réduction de mortalité par rapport aux sulfamides ont été évoqués plus haut. Encore une fois, cette réduction de la mortalité suggère aussi qu'il existe une augmentation du risque de décès avec l'utilisation de certains sulfamides, surtout dans le cadre d'un contrôle glycémique drastique chez des patients adultes (ACCORD study [4]). Dans cette dernière étude, les hypoglycémies n'expliquaient pas la surmortalité.

Une étude spécifique chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque a également montré cette réduction de mortalité pour les patients sous metformine. Il est à noter que la diminution de la mortalité n'était pas significative chez les plus âgés. Aucun épisode d'acidose lactique n'était survenu.

L'ensemble de ces faits amène tout naturellement à choisir en première intention la metformine pour tout patient atteint de diabète.

Les inconvénients de la metformine pour une personne âgée

La préoccupation essentielle est la toxicité potentielle. L'acidose lactique est un événement réputé aussi rare (3 à 9/1 000 patients-années) que redoutable, avec une mortalité déclarée d'un patient sur deux. La rareté de ce type d'accident expose les patients concernés à de fréquents retards diagnostiques qui alourdissent la mortalité.

Une étude néerlandaise [5] a décrit une série de cas d'acidose lactique chez des patients diabétiques de type 2. La plupart des patients ayant une mesure de concentration élevée de metformine avaient des facteurs de risque d'acidose lactique dont une insuffisance rénale avant ou au moment de l'admission. Les autres facteurs de risque étaient une insuffisance cardiaque, un alcoolisme ou une insuffisance respiratoire. Il n'y avait pas de corrélation entre la concentration plasmatique de metformine et la concentration en lactates. La mortalité a été de 31 %. Il est donc notable que deux tiers des cas d'acidose lactique étaient évitables par le respect des contre-indications.

D'autre part, les auteurs ont estimé l'incidence de l'acidose lactique cinq fois supérieure à celle précédemment annoncée. Lorsqu'on s'intéresse à l'âge des patients de cette série, on ne peut que remarquer l'âge élevé des victimes (âge moyen de 77 ans), particulièrement pour celles qui avaient une fonction rénale supérieure à 40 mL/min selon la formule MDRD avant l'admission. Cependant, aucun des patients n'avait une clairance supérieure à 60 mL/min. Les doses de metformine utilisées étaient aussi très variables et même une dose de 750 mg/j chez une patiente insuffisante cardiaque avec une insuffisance rénale modérée pouvait être associée à une acidose lactique. Le seuil de contre-indication de la metformine a été porté en France à 60 mL/min de clairance, sans possibilité d'ajuster les doses depuis 2006. Le choix des autorités sanitaires a été d'éviter le risque rare, mais le plus souvent fatal, par un seuil plutôt élevé de clairance de la créatinine.

Cela amène aussi à discuter du mode d'évaluation de la fonction rénale en pratique quotidienne chez les personnes âgées. Aucune formule n'est valide chez les personnes de plus de 80 ans. Les personnes très âgées peuvent avoir une créatinine sérique basse en raison de problème de dénutrition, même chez les personnes diabétiques qui, au-delà de 80 ans, sont rarement obèses ou en surpoids [6]. Dans cette population, la formule de Cockcroft & Gault est plus pertinente car elle tient compte du poids et donc de la masse musculaire [7]. Une évaluation nutritionnelle ou plus exactement gérontologique des patients diabétiques âgés, surtout s'ils sont fragiles, doit être réalisée avant la prise de décision thérapeutique [8].

La discussion sur la pertinence de la metformine chez la personne âgée s'est essentiellement focalisée sur la toxicité. D'autres points méritent discussion. La metformine diminue la prise alimentaire des diabétiques de type 2 obèses, comme évoqué plus haut. L'effet anorexigène apparaît dose-dépendant [9]. Un mécanisme possible serait une chute postprandiale prolongée de la ghréline,

hormone orexigène d'origine intestinale [10]. Parallèlement, les sujets de l'étude décrivaient une sensation de satiété prolongée après le repas. L'effet de la metformine sur les personnes de corpulence normale ou chez les personnes âgées n'a pas fait l'objet d'étude spécifique. La perte de poids n'est pas un effet recherché chez une personne âgée et l'obésité est beaucoup plus rare. Cet avantage pour certains patients peut se révéler très gênant pour une personne très âgée et dénutrie. L'existence d'un effet dose incite à rechercher la posologie efficace la plus faible possible et à ne pas proposer de posologie supérieure à 1,7 g de metformine.

Enfin, la metformine est bien connue pour causer de l'inconfort digestif, voire une diarrhée qui conduit le plus souvent à l'arrêt du traitement. Cet effet indésirable semble également dose-dépendant et tend à s'atténuer avec le temps. Il est possible, mais non étudié, que les personnes les plus âgées aient le plus de problèmes de tolérance. Une ascension progressive des doses et une dose maximale plus faible que chez les personnes plus jeunes pourraient permettre à plus de patients âgés de bénéficier de ce traitement.

En pratique, qu'est-ce qui est fait et que peut-on faire ?

La plupart des descriptions des thérapeutiques utilisées pour les patients diabétiques de type 2 montrent que les contre-indications ne sont pas respectées. En France, l'étude ENTRED 2007 rassemble un échantillon représentatif des patients diabétiques traités et ayant obtenu un remboursement pour leur traitement par leur caisse d'assurance maladie. Cette étude menée par l'InVs (Institut national de veille sanitaire) permet l'accès aux traitements des patients et un questionnaire renvoyé par les médecins traitants a fourni les valeurs de la clairance de la créatinine. Parmi les patients de plus de 65 ans, dont la clairance était inférieure à 60 mL/min/1,73 m^2, environ 45 % prenaient de la metformine [11]. Les contre-indications n'étaient pas non plus respectées pour les sulfamides pris encore par 33 % de ceux dont la clairance était inférieure à 30 mL/min, seuil de l'insuffisance rénale sévère. Les personnes âgées recevaient par ailleurs globalement les mêmes traitements que les plus jeunes.

Que peut-on retenir pour mieux prescrire la metformine chez le patient âgé ? En l'absence de contre-indication et quel que soit l'âge, la metformine doit être le traitement de première intention du diabète de type 2. Toutefois, le traitement doit être établi en fonction d'objectifs glycémiques choisis de manière individualisée et sur la base d'une évaluation gérontologique [8]. Il n'est pas souhaitable que l'HbA1c soit inférieure à 6,5 % sous traitement. Une ascension lente des doses avec des paliers d'un minimum d'une semaine, pour atteindre la dose minimale efficace et chez les plus âgés une dose maximale de 1,7 g/j peut permettre d'éviter les effets anorexigènes non recherchés ou les troubles digestifs.

Il n'est pas possible de passer outre les contre-indications légales de la metformine. L'application du principe de précaution fait partie de notre politique actuelle de santé et régit la liste des contre-indications au produit. Cependant, les risques liés aux sulfamides pourraient être plus importants et leur prescription malgré des contre-indications tout aussi fréquente. Le traitement global du diabète de type 2 devrait faire l'objet d'une étude bénéfices/risques qui permettrait de proposer le traitement le mieux adapté pour le patient âgé avec une information claire sur les risques encourus.

Bibliographie

1. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 1998 ; 352 : 854-865.
2. Johnson JA, Majumdar SR, Simpson SH *et al.* Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care,* 2002 ; 25 : 2 244-2 248.
3. Gregorio F, Ambrosi F, Filipponi P *et al.* Is metformin safe enough for ageing type 2 diabetic patients ? *Diabetes Metab,* 1996 ; 22 : 43-50.
4. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S *et al.* Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *New Eng J Med*, 2011 ; 364 : 818-828.
5. Van Berlo-van de Laar IR, Vermeij CG, Doorenbos CJ. Metformin associated lactic acidosis : incidence and clinical correlation with metformin serum concentration measurements. *J Clin Pharm Ther,* 2011 ; 36 : 376-382.
6. Pornet C, Bourdel-Marchasson I, Lecomte P *et al.* Trends in the quality of care for elderly people with type 2 diabetes : The need for improvements in safety and quality (the 2001 and 2007 Entred Surveys). *Diabetes Metab*, 2011 ; 37 : 152-161.
7. Pequignot R, Belmin J, Chauvelier S *et al.* Renal function in older hospital patients is more accurately estimated using the Cockcroft-Gault formula than the modification diet in renal disease formula. *J Am Geriatr Soc,* 2009 ; 57 : 1 638-1 643.
8. Bourdel Marchasson I, Doucet J *et al.* Key priorities in managing glucose control in older people with diabetes. *J Nutr Health Aging,* 2009 ; 13 : 685-691.
9. Lee A, Morley JE. Metformin decreases food consumption and induces weight loss in subjects with obesity with type II non-insulin-dependent diabetes. *Obesity Research*, 1998 ; 6 : 47-53.
10. English PJ, Ashcroft A, Patterson M *et al.* Metformin prolongs the postprandial fall in plasma ghrelin concentrations in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev,* 2007 ; 23 : 299-303.
11. Pornet C, Bourdel-Marchasson I, Lecomte P *et al.* Trends in the quality of care for elderly people with type 2 diabetes : the need for improvements in safety and quality (the 2001 and 2007 ENTRED Surveys). *Diabetes Metab,* 2011 ; 37 : 152-161.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.