

# Hypothyroïdie acquise de l'adulte



A. BENZIAN <sup>(1)</sup>,  
N. BENABADJI <sup>(2)</sup>,

1. Service d'endocrinologie et de diabétologie,  
CHU Benaouda Benzerdjeb, Oran

2. Service d'endocrinologie,  
EHU du 1<sup>er</sup> Novembre 1954, Oran

## Résumé

L'hypothyroïdie est le déficit endocrinien pathologique le plus fréquent. La prévalence augmente avec l'âge et, est plus fréquente chez la femme que chez l'homme. Elle est liée le plus souvent à une atteinte primitivement thyroïdienne, alors qu'une atteinte de la commande hypothalamo-hypophysaire reste rare. Le diagnostic clinique n'est pas toujours aisé en raison du caractère ubiquitaire de l'action des hormones thyroïdiennes donnant lieu à des symptômes variés et peu spécifiques. Son dépistage systématique n'est pas recommandé, mais doit cibler les individus à risque d'hypothyroïdie. Une fois soupçonné, le diagnostic devient très facile grâce au dosage de la TSHus. La cause la plus fréquente de l'hypothyroïdie primaire de l'adulte est dominée par les thyroïdites auto-immunes chroniques. Le traitement standard de l'hypothyroïdie est une hormonothérapie substitutive basée sur la prescription de lévothyroxine, celle-ci doit être initiée et ajustée avec précaution chez les sujets âgés et les insuffisants coronariens. Ce traitement reste indispensable pour permettre le retour à l'euthyroïdie et l'amélioration de la qualité de vie des patients.

### >>> Mots-clés :

Hypothyroïdie, thyroïdite auto-immune, lévothyroxine

## Abstract

Hypothyroidism is a common condition of thyroid hormone deficiency. Prevalence increases with age, and is higher in females than in males. It is often related to a primary thyroid disorder, whereas dysregulation of the hypothalamic-pituitary control is rare. Clinical diagnosis is not always easy because of the ubiquitous action of thyroid hormones giving rise to various and nonspecific symptoms. Routine screening is not recommended, but must target individuals with hypothyroidism risk factors. Once suspected, diagnosis becomes very easy by TSH assay. Chronic autoimmune thyroiditis is the most common cause of hypothyroidism. The standard treatment is thyroid hormone replacement therapy with levothyroxine. It must be initiated and adjusted with caution in the elderly and the coronary insufficiency. This treatment remains essential to allow the return to euthyroidism and the improvement of the quality of life of the patients.

### >>> Key-words :

hypothyroidism, autoimmune thyroiditis, levothyroxine

## Introduction :

L'hypothyroïdie est définie comme une défaillance de la glande thyroïde à produire suffisamment d'hormones thyroïdiennes pour répondre aux besoins métaboliques de l'organisme. L'hypothyroïdie non traitée peut contribuer à l'hypertension, à la dyslipidémie, à l'infertilité, à la déficience cognitive et à la dysfonction neuromusculaire <sup>[1]</sup>. L'hypothyroïdie peut être primaire par atteinte de la glande elle-même ou secondaire à un déficit en TSH (hypothyroïdie centrale ou insuffisance thyroïdienne).

## Historique :

C'est en 1874 que Gull décrit un « état crétinoïde » acquis à l'âge adulte. Quatre ans plus tard, Ord a donné le nom de myxœdème pour décrire l'état de 5 femmes avec un syndrome qui associait une apathie, une peau sèche, un œdème et hypothermie. En 1882, deux chirurgiens suisses, Kocher et Reverdin, rapportent un désordre ressemblant à un état de

crétinisme survenant après thyroïdectomie et qu'ils ont nommé « cachexiastrumipriva ». En 1888, le comité désigné, par la *Clinical Society of London*, établit un rapport mettant le lien entre ces trois conditions (myxœdème, crétinisme et cachexiastrumipriva). [2,4]

### Épidémiologie :

L'hypothyroïdie est la pathologie hormonale la plus fréquente [2]. Sa prévalence, dans la population générale, serait de 2,8 % chez les hommes et de 7,5 % chez les femmes. Dans l'enquête NHANES III menée aux USA entre 1988-1994, l'hypothyroïdie, définie par une TSH supérieure à 4,5 mUI/l, était retrouvée dans 4,6 % des cas (0,3 % avec une hypothyroïdie patente, et 4,3 % avec une hypothyroïdie infraclinique) [3].

Sa prédominance féminine est constante avec un sex-ratio proche de 1/10 et son incidence augmente avec l'âge, tout particulièrement au-delà de la ménopause.

### Présentation clinique :

Les récepteurs des hormones thyroïdiennes régulent de nombreux processus physiologiques clés. Par conséquent, l'hypothyroïdie peut entraîner une myriade de signes cliniques et de symptômes. Les symptômes fréquemment associés sont souvent non spécifiques et varient en fonction du degré de l'hypothyroïdie. (tableau 1)

- Syndrome cutanéomuqueux est caractéristique de l'hypothyroïdie primaire, dominé par la présence d'un myxœdème, il s'agit d'un faux œdème qui ne prend pas le godet. Il intéresse l'ensemble des téguments mais prédomine au visage qui est arrondi « en pleine lune » avec des paupières gonflées et des lèvres épaissies. Aux extrémités les mains et les pieds sont épaissies avec des doigts boudinés, le tronc est également infiltré, avec comblement des creux sus-claviculaires et axillaires.

La peau est froide, sèche et squameuse, d'une pâleur contrastant avec une érythrocyanose des lèvres et des pommettes.

L'infiltration des muqueuses touche la langue (macro-glossie), le larynx (voix rauque avec ronflement nocturne), et trompe d'Eustache (hypoacousie).

Les phanères sont également touchés avec des ongles striés et cassants, diminution de la pilosité axillaire, pubienne et de la queue des sourcils.

- le syndrome d'hypométabolisme comporte :
  - Une asthénie avec prise de poids,
  - Des difficultés de concentration, dépression,
  - Des douleurs musculaires diffuses avec une faiblesse musculaire proximale, syndrome du canal carpien.

- Il s'y associe une constipation, avec intolérance au froid.
- L'examen clinique peut mettre en évidence une bradycardie avec assourdissement des bruits du cœur, un ralentissement des réflexes ostéo-tendineux.

- les symptômes de l'hypothyroïdie peuvent varier en fonction de l'âge et du sexe, ainsi les femmes qui ont une hypothyroïdie peuvent présenter des irrégularités menstruelles et une infertilité. chez les sujet âgés, le déclin cognitif peut être la seule manifestation [1].

- Des anomalies biologiques liées à la carence hormonale peuvent être rencontrées, telles qu'une hyperlipidémie avec augmentation du LDL cholestérol, voire des triglycérides, une augmentation des CPK et des transaminases, une anémie macrocytaire, une hyponatrémie et enfin une hyperprolactinémie.

- L'hypothyroïdie secondaire (centrale) se distingue de l'hypothyroïdie primaire sur le plan clinique par l'absence de l'infiltration myxœdémateuse. Le syndrome d'hypométabolisme est présent et il s'y associe en général des signes d'insuffisance antéhypophysaire.

Arthralgie	Peau sèche	Prise de poids
Intolérance au froid*	Fatigue*	Faiblesse musculaire
Constipation	Chute de cheveux	
Dépression		Troubles des cycles
Difficulté de concentration		
Retard à la relaxation	Perte de mémoire	

\*les plus fréquents

Tableau 1 : Symptômes commun de l'hypothyroïdie (1)

### Dépistage et diagnostic :

Il existe des divergences quand à l'utilité d'un dépistage systématique de l'hypothyroïdie chez les sujets asymptomatiques [6] (tableau 2). Toutefois ce dépistage demeure non recommandé dans une population en bonne santé [6,7], il doit être réservé aux sujets symptomatiques et aux sujets à haut risque de développer une hypothyroïdie [1,2] (tableau 3).

La mesure de la TSH est l'examen de première intention pour le dépistage et le diagnostic d'une hypothyroïdie. Elle est un indicateur extrêmement sensible des petites dysfonctions thyroïdiennes.

Si la TSH est élevée le test doit être répété avec une mesure de la T4 libre (FT4) afin d'évaluer le degré de la carence hormonale. Le dosage de la T4 libre, en première intention, n'est utile qu'en cas de suspicion d'une hypothyroïdie centrale.

Mais celle-ci reste rare, moins fréquente que l'hypothyroïdie périphérique, souvent associée à d'autres signes d'insuffisance antéhypophysaire et un contexte évocateur est souvent retrouvé : pathologie de la région hypothalamo-hypophysaire.

A l'issue de cette première évaluation, 3 situations peuvent se présenter :

1. TSH élevée avec FT4 basse : il s'agit d'une hypothyroïdie patente
2. TSH élevée avec FT4 dans l'intervalle de normalité : c'est une hypothyroïdie infraclinique
3. FT4 basse avec TSH normal, basse, voire discrètement élevée : c'est une hypothyroïdie centrale

American Thyroid Association (ATA)	Femme et hommes > 35 ans devraient être dépistés tous les 5 ans
American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)	Les patients âgés, en particulier les femmes, devraient être dépistés.
American Academy of Family Physicians	Dépistage systématique chez les sujets ≥ 60 ans
American College of Physicians	Dépistage chez les femmes ≥ 50 ans
U.S. Preventive Services Task Force	Dépistage systématique non justifié
Royal College of Physicians of London	Dépistage systématique non justifié

Tableau 2 : Recommandations de 6 organisations concernant le dépistage de l'hypothyroïdie chez les adultes asymptomatiques <sup>(6)</sup>

1. Individus avec antécédents de maladies auto-immunes (diabète sucré type1, insuffisance surrénalienne, vitiligo, maladie coeliaque.)
2. Notion d'irradiation cervicale ou cérébrale
3. Notion d'irathérapie ou de chirurgie thyroïdienne
4. Présence de goitre
5. Antécédents familiaux de maladies thyroïdiennes
6. Syndrome de Turner
7. Sujet prenant des médicaments pouvant influencer la fonction thyroïdienne (amiodarone, lithium, interféron)

Tableau 3 : Sujets à haut risque d'hypothyroïdie (d'après la réf 2)

## Étiologies :

L'enquête étiologique repose sur l'interrogatoire qui recherchera des causes évidentes en particulier iatrogènes. La palpation du cou recherchera un goitre, une thyroïde atrophique, ou une loge thyroïdienne vide.

La recherche des anticorps anti-thyropéroxydase (anti-TPO) et, en cas de négativité, celle des anticorps anti-thyroglobuline (Anti-Tg) est très utiles au diagnostic des thyroïdites auto-immunes.

L'échographie thyroïdienne oriente le diagnostic étiologique. Elle permet de préciser le volume du goitre et ses caractéristiques. Une échostructure hétérogène hypo-échogène et discrètement hypervasculaire est en faveur d'une thyroïdite.

### 1. Thyroïdites auto-immunes :

**a. Thyroïdite lymphocytaire chronique :** c'est la principale cause d'hypothyroïdie dans les zones suffisamment pourvues en iode <sup>(8)</sup>. Elle plus fréquente chez les femmes que chez les hommes et elle se caractérise par une infiltration lymphocytaire de la thyroïde. Elle s'associe parfois à d'autres maladies auto-immunes chez un même patient ou dans la famille.

- La thyroïdite lymphocytaire chronique atrophiante. Elle touche essentiellement la femme après la ménopause. On ne retrouve pas de goitre, la thyroïde est hypo-échogène, hétérogène et hypovascularisée à l'échographie. Les anticorps anti-TPO sont positifs, mais leur titre diminue au fil du temps parallèlement à l'involution thyroïdienne.

- La thyroïdite de Hashimoto : même si cette appellation est devenue un terme générique désignant l'ensemble des formes de thyroïdites auto-immunes, avec ou sans goitre, reposant sur la seule mise en évidence des auto-anticorps thyroïdiens - la thyroïdite d'Hashimoto, depuis sa première description par Hakaru Hashimoto en 1912, où le nom de «Struma Lymphomatosa» lui a été attribué <sup>(9)</sup> ;

- Correspond en réalité à la forme hypertrophique des thyroïdites lymphocytaires chroniques.

Le goitre est constant, diffus, très ferme et indolore. Les anti-TPO sont positifs avec des taux très élevés. L'aspect échographique est globalement hypo-échogène et hétérogène. L'évolution vers l'hypothyroïdie est constante, mais cette progression n'est pas nécessairement irréversible, un retour à l'euthyroïdie a été rapporté dans environ 28 % des cas <sup>(10)</sup>.

- Par ailleurs, il existe des formes de thyroïdites auto-immunes asymptomatiques, sans hypothyroïdie, marquées par la présence d'un taux élevé d'anticorps

antithyroïdiens et un aspect hypo-échogène et hétérogène du parenchyme thyroïdien. Un contrôle annuel de la TSHus dans ces situations est recommandé afin de dépister l'apparition d'une hypothyroïdie.

**b. Thyroïdite du postpartum :** Elle touche 3 à 10 % des jeunes mères, elle est plus fréquente chez les femmes présentant un titre élevé d'Ac anti-TPO et chez celles ayant des antécédents de maladie auto-immunes. Elle évolue habituellement en 3 phases : une phase de thyrotoxicose peu symptomatique, une phase d'hypothyroïdie de 4 à 6 mois suivie d'un retour à l'euthyroïdie, dans 80 % des cas, après une année. Une hypothyroïdie définitive est possible.

## 2. Thyroïdite de De Quervain,

déclenchée par une infection virale ou un processus inflammatoire postviral, se manifeste par un goitre douloureux, des symptômes pseudo-grippaux et des signes de thyrotoxicose. Après cette phase se met en place une phase d'hypothyroïdie généralement transitoire.

## 3. Thyroïdites médicamenteuses :

Certains médicaments favorisent l'émergence d'une hypothyroïdie, soit par exacerbation d'une thyroïdite auto-immune chronique ou par induction d'une thyroïdite auto-immune. On peut citer le cas de l'amiodarone, le lithium et l'interféron  $\alpha$ .

## 4. L'hypothyroïdie iatrogène

Induite par un traitement par l'iode  $^{131}$  ou radiothérapie externe ou survenant à la suite d'une chirurgie thyroïdienne.

**5. Rarement, l'hypothyroïdie** peut se voir dans le cadre d'une hémochromatose, amylose, sarcoïdose.

## Traitement :

L'objectif du traitement est la normalisation des concentrations de TSH et la résolution des symptômes physiques et psychiques tout en évitant le sous-dosage et le surdosage.

Le médicament de choix pour le traitement de l'hypothyroïdie est la lévothyroxine (L-T4) : Lévothyrox®, comprimés sécables dosés à 25, 50, 75, 100  $\mu$ g. Cette multiplicité des dosages permet une adaptation optimale de la posologie.

Du fait de l'interférence avec l'alimentation, la L-T4 doit être prise une fois par jour, de préférence à jeun une demi-heure avant le petit déjeuner et à distance de la prise d'autres médicaments susceptibles de modifier

l'absorption de la L-T4, tels que les sels de fer, le calcium, et les inhibiteurs de la pompe à proton, etc. La posologie quotidienne optimale dans l'hypothyroïdie patente et de 1,5 à 1,8  $\mu$ g/kg de poids <sup>[11]</sup>.

Chez les personnes atteints de coronaropathie et les sujet âgés avec de nombreuses comorbidités, la dose initiale est généralement de 12,5 à 25  $\mu$ g et devrait être progressivement ajustée sur la base des symptômes et des niveaux de TSHus. Par ailleurs, après une thyroïdectomie totale, le L-T4 est prescrit d'emblée à la posologie cible 1,5 à 1,8  $\mu$ g/kg/j afin d'éviter tout risque de passage transitoire en hypothyroïdie. Pendant la grossesse, les besoins en hormones thyroïdiennes augmentent, dans ce cas, la posologie de L-T4 doit être systématiquement majorée d'environ 30 % dès la confirmation du diagnostic de la grossesse.

La surveillance du traitement de l'hypothyroïdie primaire se fera par le dosage de la TSHus. Elle sera contrôlée 6 à 8 semaines après toute modification de posologie. Une fois l'état d'euthyroïdie atteint, la TSHus sera contrôlée tous les 6 mois, puis annuellement.

Lorsque l'hypothyroïdie est d'origine centrale, la surveillance de l'équilibre thérapeutique se fera au moyen d'un dosage de la thyroxine Libre (FT4).

## Cas particulier de l'hypothyroïdie infraclinique

Elle est définie par un niveau de TSHus élevé, avec une FT4 normale, les patients peuvent présenter ou non des symptômes attribuables à l'hypothyroïdie. Pour de nombreux patients, la normalisation spontanée de la TSHus est possible. Cependant, un taux initial de TSHus compris entre 10 à 15 mUI/l et un titre élevé d'anticorps anti-TPO même si la TSHus est en dessous de 10 mUI/l augmentent le risque de progression vers l'hypothyroïdie patente.

Le traitement par L-T4 doit être envisagé chez les patients avec un taux de TSHus supérieur à 10 mUI/l, ceux ayant un titre élevé d'anti-TPO, les patients présentant des symptômes évocateurs d'hypothyroïdie avec un niveau de TSHus compris entre 5 à 10 mUI/l et chez les femmes enceintes ou celles qui envisagent une grossesse.

## Date de soumission :

16 Avril 2018.

## Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références :

1. Gai tonde DY, Rowley KD, and Sweeper LB. Hypothyroidism: An Update. *Am Fam Physician*. 2012 Aug 1;86(3):244-251.
2. Roberts CGP, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet* 2004; 363: 793-80
3. Hollowell, JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States Population (1988–1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J ClinEndocrinolMetab*2002;87: 489–99.
4. Wiersinga WM. Thyroid disease manager. Adult hypothyroidism. <http://www.thyroidmanager.org/chapter/adult-hypothyroidism>. Accessed January 12, 2012.
5. Laboureau S, Barbosa S, Rohmer V. Hypothyroïdie de l'adulte. In: *Traité d'endocrinologie*. Paris: Flammarion Médecine Sciences; 2007. p 221-29.
6. Garber ER, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. ATA/AACE guidelines for hypothyroidism in adults, *Endocr Pract*. 2012;18 (N° 6) 988-1028.
7. Vanderpump MP, Ahlquist JA, Franklyn JA, Clayton RN. Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. The Research Unit of the Royal College of Physicians of London, the Endocrinology and Diabetes Com-mittee of the Royal College of Physicians of London, and the Society for Endocrinology. *BMJ*. 1996;313(7056):539-544.
8. Laurberg P, Bulow Pedersen I, Knudsen N, Ovesen L, Andersen S. Environmental iodine intake affects the type of nonmalignant thyroid disease. *Thyroid*. 2001;11(5):457-69.
9. Amino N, Tada H, Hidaka Y, Hashimoto K. Hashimoto's disease and Dr. Hakaru Hashimoto. *Endocrine journal*. 2002; 49 (4):393-97
10. Takasu N, Yamada T, Takasu M, Komiya I, Nagasawa Y, Asawa T, et al. Disappearance of thyrotropin-blocking antibodies and spontaneous recovery from hypothyroidism in autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med*. 1992;326(8):513-8.
11. Minder AE, Zulewski H. Thyroïdites. *Forum Médical Suisse* 2016;16(6):130–136.
12. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *the lancet* 2017; 391: 1-13

# Prochain dossier

## Urologie - Endrologie

## Décembre 2018

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT : 1-Dénomination:** Glucoformine 500 mg, Comprimés pelliculé. Glucoformine 850 mg, comprimé pelliculé. Glucoformine 1000 mg, comprimé pelliculé sécable. **2-Composition qualitative et quantitative :** Glucoformine 500 mg Chlorhydrate de metformine 500 mg Correspondant à metformine base 390 mg Pour un comprimé pelliculé. Glucoformine 850 mg : Chlorhydrate de metformine. 850 mg Correspondant à metformine base 662.90 mg Pour un comprimé pelliculé. Glucoformine 1000 mg : Chlorhydrate de metformine 1000 mg Correspondant à metformine base 780 mg Pour un comprimé pelliculé. Excipient du noyau : Povidone , stéarate de magnésium . Pelliculage : hypromellose , propylène glycol ,dioxyde de titane. **3-Forme pharmaceutique:** Glucoformine 500 mg : Comprimé pelliculé. Glucoformine 850 mg : Comprimé pelliculé. Glucoformine 1000 mg : comprimé pelliculé sécable. **4-Données cliniques:**

**4.1-Indication thérapeutique:** Traitement du diabète de type 2, en particulier en cas de surcharge pondérale, lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique. · Chez l'adulte, Glucoformine peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux ou avec l'insuline. · Chez l'enfant de plus de 10 ans et l'adolescent, Glucoformine peut être utilisé en monothérapie ou en association avec l'insuline. Une réduction des complications liées au diabète a été observée chez des patients adultes diabétiques de type 2 en surcharge pondérale traités par la metformine en première intention, après échec du régime alimentaire. **4.2-Posologie et mode d'administration:** Posologie Adultes dont la fonction rénale est normale (DFG  $\geq$  90 ml/min) En monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux · La posologie initiale habituelle est de 500 mg ou 850 mg de chlorhydrate de metformine, 2 ou 3 fois par jour, administré au cours ou à la fin des repas. Au bout de 10 à 15 jours, la posologie sera adaptée en fonction de la glycémie. Une augmentation progressive de la posologie peut permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale. Chez les patients prenant une dose élevée de chlorhydrate de metformine (2 à 3 g par jour), il est possible de remplacer deux comprimés de GLUCOFORMINE 500 mg par 1 comprimé de GLUCOFORMINE 1000 mg. La dose maximale recommandée de chlorhydrate de metformine est de 3 g par jour, en 3 prises distinctes. La dose maximale recommandée de chlorhydrate de metformine est de 3 g par jour, en 3 prises distinctes. · Si une substitution à un autre antidiabétique oral est envisagée, il convient d'arrêter le traitement précédent, et de le substituer par la metformine à la posologie indiquée ci-dessus. En association avec l'insuline La metformine et l'insuline peuvent être associées afin d'obtenir un meilleur contrôle glycémique. La posologie initiale habituelle de chlorhydrate de metformine est de 500 mg ou 850 mg, 2 ou 3 fois par jour, et la dose d'insuline sera adaptée en fonction de la glycémie. Sujet âgé : Compte tenu de la diminution éventuelle de la fonction rénale chez le sujet âgé, la posologie de metformine doit être adaptée à la fonction rénale, et un contrôle régulier de celle-ci est nécessaire. Insuffisance rénale : Le DFG doit être évalué avant toute initiation de traitement par un médicament contenant de la metformine et au moins une fois par an par la suite. Chez les patients dont l'insuffisance rénale risque de progresser et chez les patients âgés, la fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment, par exemple tous les 3 à 6 mois. DFG mL/min Dose journalière totale maximale (à répartir en 2 à 3 prises quotidiennes) Autres éléments à prendre en compte

DFG mL/min	Dose journalière totale maximale (à répartir en 2 à 3 prises quotidiennes)	
60-89	3000 mg	Une diminution de la dose peut être envisagée selon la détérioration de la fonction rénale.
45-59	2000 mg	Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'une acidose lactique doivent être passés en revue avant d'envisager l'instauration de la metformine. La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.
30-44	1000 mg	
<30	-	La metformine est contre-indiquée.

Population pédiatrique En monothérapie ou en association avec l'insuline · Glucoformine peut être utilisé chez l'enfant de plus de 10 ans et l'adolescent. · La posologie initiale habituelle est de 500 mg ou 850 mg de chlorhydrate de metformine 1 fois par jour, administrée au cours ou à la fin des repas. Après 10 à 15 jours, la posologie doit être ajustée en fonction de la glycémie. Une augmentation progressive de la posologie peut permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale. La dose maximale recommandée de chlorhydrate de metformine est de 2 g par jour, en 2 ou 3 prises. **4.3-Contre indications:** · Hypersensibilité à la metformine ou à l'un des excipients. · Tout type d'acidose métabolique aiguë (telle que l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique). · Précoma diabétique. · Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min). · Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale telles que : déshydratation, infection grave, choc. · Maladie (en particulier maladie aiguë ou maladie chronique

aggravée) pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle que : insuffisance cardiaque en décompensation, insuffisance respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc. · Insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme. **4.4-Mise en garde et précautions particulières d'emploi:** Acidose lactique L'acidose lactique, une complication métabolique très rare mais grave, survient le plus souvent lors d'une dégradation aiguë de la fonction rénale, d'une maladie cardio-respiratoire ou d'une septicémie. Une accumulation de metformine se produit en cas de dégradation aiguë de la fonction rénale et augmente le risque d'acidose lactique. En cas de déshydratation (diarrhée, vomissements sévères, fièvre ou diminution de l'apport en liquides), la metformine doit être temporairement arrêtée et il est recommandé de contacter un professionnel de la santé. Les médicaments pouvant fortement altérer la fonction rénale (tels que les antihypertenseurs, les diurétiques et les AINS) doivent être instaurés avec prudence chez les patients traités par metformine. D'autres facteurs de risque de survenue d'une acidose lactique sont une consommation excessive d'alcool, une insuffisance hépatique, un diabète mal contrôlé, une cétose, un jeûne prolongé et toutes affections associées à une hypoxie, ainsi que l'utilisation concomitante de médicaments pouvant provoquer une acidose lactique. Les patients et/ou leurs soignants doivent être informés du risque d'acidose lactique. L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidosique, des douleurs abdominales, des crampes musculaires, une asthénie et une hyperthermie suivie d'un coma. En cas de symptômes évocateurs, le patient doit arrêter la prise de metformine et immédiatement consulter un médecin. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin (< 7,35), une augmentation du taux de lactates plasmatiques (>5 mmol/l) ainsi qu'une augmentation du trou anionique et du rapport lactate/pyruvate. Fonction rénale Le DFG doit être évalué avant le début du traitement et régulièrement par la suite. La metformine est contre-indiquée chez les patients avec un DFG < 30 ml/min et doit être temporairement interrompue dans des situations pouvant altérer la fonction rénale. Fonction cardiaque Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque ont un plus grand risque d'hypoxie et d'insuffisance rénale. Chez les patients avec une insuffisance cardiaque chronique stable, la metformine peut être utilisée si un contrôle régulier de la fonction cardiaque et rénale est réalisé. La metformine est contre-indiquée chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque aiguë et instable. Administration de produits de contraste iodés L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés peut provoquer une néphropathie induite par le produit de contraste qui entraînera une accumulation de metformine et une augmentation du risque d'acidose lactique. La metformine doit être arrêtée avant ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être reprise qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable. Intervention chirurgicale La metformine doit être interrompue au moment de l'intervention chirurgicale sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale. Le traitement ne peut être repris que 48 heures au moins après l'intervention ou la reprise de l'alimentation orale, et à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable. Population pédiatrique Le diagnostic d'un diabète de type 2 doit être confirmé avant d'initier le traitement par la metformine. Aucun effet de la metformine sur la croissance et la puberté n'a été détecté au cours des études cliniques contrôlées d'une durée d'un an, mais aucune donnée à long terme sur ces points spécifiques n'est disponible. De ce fait, chez les enfants traités, et particulièrement chez les enfants pré-pubères, une surveillance attentive des effets de la metformine sur ces paramètres est recommandée. Enfants âgés de 10 à 12 ans Seulement 15 sujets âgés de 10 à 12 ans ont été inclus dans les études cliniques contrôlées menées chez l'enfant et l'adolescent. Bien que l'efficacité et la tolérance de la metformine chez ces enfants ne diffèrent pas de l'efficacité et de la tolérance chez les enfants plus âgés et chez les adolescents, une attention particulière est recommandée lors de la prescription chez un enfant de 10 à 12 ans. Autres précautions Tous les patients doivent poursuivre leur régime alimentaire, avec une répartition régulière de l'apport glucidique au cours de la journée. Les patients en surcharge pondérale doivent poursuivre le régime alimentaire hypocalorique. Les analyses biologiques recommandées pour la surveillance du diabète doivent être effectuées régulièrement. La metformine administrée seule ne provoque pas d'hypoglycémie, mais des précautions doivent être observées lorsqu'elle est utilisée en association avec l'insuline ou avec d'autres antidiabétiques oraux (comme les sulfamides hypoglycémiques ou les méglitinides). **4.5-Interactions médicamenteuses et autres :** Associations déconseillées + Alcool Une intoxication alcoolique aiguë est associée à un risque accru d'acidose lactique, particulièrement en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique. + Produits de contraste iodés La metformine doit être arrêtée avant, ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être reprise qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable. Associations faisant l'objet de précautions d'emploi Certains médicaments peuvent altérer la fonction rénale, augmentant ainsi le risque d'acidose lactique, par exemple les AINS, y compris les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase II (COX), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II et les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse. Lors de l'introduction ou de l'utilisation de tels médicaments en association avec la metformine, une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire. + Médicaments avec une activité hyperglycémique intrinsèque (par ex, les glucocorticoïdes (en utilisation locale ou par voie systémique) et les sympathomimétiques) Il peut être nécessaire de contrôler plus fréquemment la glycémie, spécialement au début

du traitement. Ajustez si nécessaire la dose de metformine au cours du traitement en fonction du médicament concerné et lors de l'arrêt de celui-ci. + Les transporteurs de cations organiques (TCO) La metformine est un substrat des deux transporteurs TCO1 et TCO2. La co-administration de metformine avec : • Les inhibiteurs de TCO1 (comme le verapamil) peuvent réduire l'efficacité de la metformine. • Les inducteurs de TCO1 (comme la rifampicine) peuvent augmenter l'absorption gastro-intestinale et l'efficacité de la metformine. • Les inhibiteurs de TCO2 (tels que la cimétidine, le dolutégravir, la ranolazine, le triméthoprime, le vandetanib, l'isavuconazole) peuvent diminuer l'élimination rénale de la metformine et entraîner ainsi une augmentation de la concentration plasmatique de metformine. • Les inhibiteurs de TCO1 et de TCO2 (tels que le crizotinib, l'olaparib) peuvent altérer l'efficacité et l'élimination rénale de la metformine. La prudence est donc recommandée, surtout chez les patients atteints d'insuffisance rénale, lorsque ces médicaments sont co-administrés avec la metformine, car la concentration plasmatique de metformine peut augmenter. Si nécessaire, l'ajustement posologique de la metformine peut être considéré car les inhibiteurs / inducteurs des TCO peuvent altérer l'efficacité de la metformine. **4.6-Grossesse/ Allaitement :** Grossesse Un diabète non contrôlé pendant la grossesse (gestationnel ou permanent) est associé à un risque accru d'anomalies congénitales et de mortalité périnatale. Le nombre limité de données sur l'utilisation de la metformine chez la femme enceinte n'indique pas une augmentation du risque d'anomalies congénitales. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères sur la grossesse, le développement embryonnaire ou foetal, l'accouchement ou le développement postnatal. Lorsqu'une grossesse est envisagée ou pendant la grossesse, il est recommandé de ne pas traiter le diabète par la metformine mais d'utiliser l'insuline pour maintenir une glycémie aussi proche de la normale que possible, afin de réduire les risques de malformations fœtales. Allaitement La metformine est excrétée dans le lait maternel humain. Aucun effet indésirable n'a été observé chez le nouveau-né et le nourrisson allaité. Cependant, les données disponibles étant limitées, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par la metformine. La décision de poursuivre ou non l'allaitement doit être prise en tenant compte des bénéfices de l'allaitement et du risque potentiel d'effets indésirables pour l'enfant. **4.7-Effets sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser les machines :** La metformine en monothérapie n'entraîne pas d'hypoglycémie et n'a donc pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Par contre, il convient d'attirer l'attention du patient sur les risques de survenue d'hypoglycémie lorsque la metformine est utilisée en association avec d'autres antidiabétiques (comme les sulfamides hypoglycémisants, l'insuline, les méglitinides). **3.1 Effets indésirables :** Les effets indésirables les plus fréquents au début du traitement sont les suivants : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et perte d'appétit qui disparaissent spontanément dans la plupart des cas. Pour prévenir ces effets indésirables, il est recommandé de fractionner la dose de metformine en 2 ou 3 prises quotidiennes et d'augmenter progressivement les doses. Les effets indésirables suivants peuvent apparaître sous traitement par la metformine. La fréquence est définie de la manière suivante : très fréquent :  $\geq 1/10$ ; fréquent :  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; peu fréquent :  $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ , rare :  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ; très rare :  $< 1/10\ 000$ . Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Troubles du métabolisme et de la nutrition Très rare : • Acidose lactique • Diminution de l'absorption de la vitamine B12 avec une réduction des taux sériques lors d'un traitement de longue durée par la metformine. Il est recommandé d'envisager une telle étiologie lorsqu'un patient présente une anémie mégalo-blastique. Affections du système nerveux Fréquent : • Perturbation du goût. Affections gastro-intestinales Très fréquent : • Troubles gastro-intestinaux, notamment nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et perte d'appétit. Ces effets indésirables surviennent le plus souvent lors de l'instauration du traitement, et régressent spontanément dans la plupart des cas. Pour les prévenir, il est recommandé d'administrer la metformine en 2 ou 3 prises dans la journée, au cours ou à la fin des repas. Une augmentation progressive de la posologie peut aussi permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale. Affections hépatobiliaires Très rare : • Cas isolés d'anomalies des tests de la fonction hépatique ou hépatite disparaissant à l'arrêt du traitement par la metformine. Affections de la peau et du tissu sous-cutané Très rare : • Réactions cutanées comme érythème, prurit, urticaire. Population pédiatrique Dans les données publiées et post-marketing ainsi que dans les études cliniques menées dans une population pédiatrique d'effectif limité, âgée de 10 à 16 ans et traitée pendant un an, les effets indésirables rapportés étaient similaires à ceux rapportés chez les adultes en termes de nature et de sévérité. **4.9-Surdosage :** Il n'a pas été observé d'hypoglycémie même avec des doses de chlorhydrate de metformine atteignant 85 g bien que dans de telles conditions une acidose lactique soit survenue. Un surdosage important de metformine ou l'existence de risques concomitants peuvent conduire à une acidose lactique. L'acidose lactique est une urgence médicale et doit être traitée en milieu hospitalier. Le traitement le plus efficace est l'élimination des lactates et de la metformine par hémodialyse. **5-Propriétés pharmacologiques:** **5.1-Pharmacodynamiques:** Classe pharmacothérapeutique : Antidiabétiques oraux. Biguanides, code ATC : A10BA02. Mécanisme d'action La metformine est un biguanide possédant des effets antihyperglycémisants, réduisant la glycémie basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline, et par conséquent ne provoque pas d'hypoglycémie. La metformine peut agir par l'inter-

médiaire de trois mécanismes : • En réduisant la production hépatique de glucose en inhibant la néoglucogenèse et la glycogénolyse. • Au niveau musculaire, en augmentant la sensibilité à l'insuline, en favorisant la captation et l'utilisation périphérique du glucose. • Enfin, en retardant l'absorption intestinale du glucose. La metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène, en agissant sur la glycogène-synthase. La metformine augmente la capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires du glucose (GLUTs) connus à ce jour. Effets pharmacodynamiques Dans les études cliniques, l'utilisation de la metformine était associée à une stabilité pondérale ou une modeste perte de poids. Chez l'homme, indépendamment de son action sur la glycémie, la metformine a des effets favorables sur le métabolisme lipidique. Ceci a été démontré à doses thérapeutiques au cours d'études contrôlées à moyen ou long terme : la metformine réduit le cholestérol total et le LDL-cholestérol, ainsi que les taux de triglycérides. Population pédiatrique Des études cliniques contrôlées, menées dans une population pédiatrique d'effectif limité, âgée de 10 à 16 ans et traitée pendant un an, ont montré une réponse glycémique similaire à celle observée chez l'adulte. **5.2-Pharmacocinétiques:** Absorption Après administration par voie orale d'un comprimé de chlorhydrate de metformine, la concentration maximale plasmatique (C<sub>max</sub>) est atteinte en 2,5 heures (T<sub>max</sub>) environ. La biodisponibilité absolue d'un comprimé de chlorhydrate de metformine de 500 mg ou de 850 mg est environ de 50 à 60 % chez le sujet sain. Après administration orale, la fraction non absorbée retrouvée dans les fèces a été de 20 à 30 %. Après administration orale, l'absorption de la metformine est saturable et incomplète. Il semble que l'absorption de la metformine soit non linéaire. Aux doses et schémas posologiques recommandés de metformine, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 24 à 48 heures, et restent généralement inférieures à 1 µg/ml. Dans des essais cliniques contrôlés, les concentrations plasmatiques maximales de metformine (C<sub>max</sub>) n'ont pas excédé 5 µg/ml, même aux posologies maximales. L'alimentation diminue et ralentit légèrement l'absorption de la metformine. Après administration orale d'un comprimé à 850 mg, il a été observé une diminution du pic de concentration plasmatique de 40 %, une diminution de 25 % de l'AUC (aire sous la courbe) et un allongement de 35 minutes du délai nécessaire pour atteindre le pic des concentrations plasmatiques. La traduction clinique de la diminution de ces paramètres reste inconnue. Distribution La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine diffuse dans les érythrocytes. Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique et apparaît approximativement au même moment. Les érythrocytes représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution. Le volume de distribution (V<sub>d</sub>) moyen est compris entre 63 et 276 litres. Biotransformation La metformine est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'homme. Élimination La clairance rénale de la metformine est supérieure à 400 ml/mn, ce qui indique une élimination par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire de la metformine. Après une administration orale, la demi-vie apparente d'élimination terminale est d'environ 6,5 heures. En cas d'altération de la fonction rénale, la clairance rénale est réduite de manière proportionnelle à celle de la créatinine. Ce phénomène conduit à un allongement de la demi-vie d'élimination, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de metformine. Caractéristiques des groupes de patients particuliers Insuffisance rénale Les données disponibles chez les sujets souffrant d'une insuffisance rénale modérée étant rares, aucune estimation fiable de l'exposition systémique à la metformine n'a pu être réalisée dans ce sous-groupe par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. Par conséquent, l'adaptation posologique devra être effectuée en fonction de l'efficacité clinique et de la tolérance. Population pédiatrique Etude à dose unique : après une dose unique de chlorhydrate de metformine 500 mg, le profil pharmacocinétique chez l'enfant était similaire à celui observé chez des adultes sains. Etude à doses répétées : les données sont réduites à une étude. Après administration de doses répétées de 500 mg deux fois par jour pendant 7 jours à des enfants et des adolescents, la concentration plasmatique maximale (C<sub>max</sub>) et l'exposition systémique (AUC<sub>0-t</sub>) ont été réduites d'environ 33 % et 40 % respectivement en comparaison à des adultes diabétiques ayant reçu des doses répétées de 500 mg deux fois par jour pendant 14 jours. Comme les posologies sont adaptées de façon individuelle en fonction du contrôle glycémique, ces résultats ont une pertinence clinique limitée. **6-Données pharmaceutiques:** **6.1-Incompatibilités:** Sans objet. **6.2-Durée de conservation:** 36 mois **6.3-Précautions particulières de conservation:** Pas de précautions particulières de conservation. **6.4-Nature et contenance du récipient:** Glucoformine 500 mg : 30 Comprimés sous plaquettes thermoformés (PVC/Aluminium). Glucoformine 850 mg : Boite de 30 : étuis en carton contenant 3 blisters de 10 comprimés et une notice Boite de 100 : étuis en carton contenant 10 blisters de 10 comprimés et une notice. Glucoformine 1000 mg : Boite de 30 : étuis en carton contenant 3 blisters de 10 comprimés et une notice Boite de 100 : étuis en carton contenant 10 blisters de 10 comprimés et une notice. **6.5-Mode d'emploi:** les comprimés sont à avaler avec un verre d'eau. **7-Condition de délivrance:** Liste I. **8-Présentation:** Glucoformine 500 mg : comprimé pelliculé. Glucoformine 850 mg : boîte de 30 comprimés et boîte de 100 comprimés. Glucoformine 1000 mg : boîte de 30 et de 100 comprimés. **9-Numéro d'identification administrative:** 14A 006 **10-Titulaire de la décision d'enregistrement:** SARL HUPP PHARMA. ZI Le Palma N° 50 Constantine – Algérie Mis à jour le : 19/07/2017