

Intoxication à la metformine

Metformin-Associated Lactic Acidosis

M. Simon · T. Baudry · R. Hernu · M. Cour · L. Argaud

Reçu le 16 juillet 2019 ; accepté le 11 septembre 2019
© SRLF et Lavoisier SAS 2019

Résumé La metformine, seul représentant disponible en France de la classe des biguanides, est un médicament anti-diabétique largement prescrit. L'effet thérapeutique bénéfique du contrôle glycémique obtenu par inhibition de la néoglucogenèse est objectivé par une réduction de la morbi-mortalité chez les patients diabétiques de type 2. Néanmoins, la metformine affecte aussi le métabolisme du lactate en augmentant sa production par la cellule. Ainsi, l'effet secondaire le plus redouté est l'acidose lactique associée à la metformine (*metformin-associated lactic acidosis* [MALA]). Celle-ci est liée à une augmentation brutale de la concentration en metformine dans le sang et dans les tissus, que ce soit après ingestion d'une grande quantité de médicament ou plus souvent dans les suites d'une insuffisance rénale aiguë chez un patient traité au long cours. Dans ce contexte d'acidose métabolique majeure avec hyperlactatémie, la sévérité des défaillances d'organes conditionne le pronostic. La prise en charge thérapeutique est symptomatique avec recours précoce à une épuration extrarénale dans les formes sévères ou ne répondant pas au traitement initial. La prévention de la MALA repose avant tout sur le respect des contre-indications de la metformine chez les patients diabétiques.

Mots clés Metformine · Biguanides · Intoxication · Acidose lactique · Diabète

Abstract Metformin, the only biguanide available in France, is a widely prescribed anti-diabetic agent. It improves glycaemic control by inhibition of gluconeogenesis and its use has shown reduction in morbidity and mortality in type-2 diabetic patients. However, it also affects the lactate metabolism by increasing its production by the cell. Thus, the most serious adverse effect is the onset of a metformin-associated lactic acidosis (MALA). MALA is caused by the accumulation of

excessive levels of metformin in the plasma and tissues, either after ingestion of a large amount of the drug, or more frequently in presence of a precipitating factor such as renal insufficiency. In this context of major metabolic acidosis with hyperlactatemia, prognosis is correlated with the severity of organ failure. Treatment is symptomatic with early use of renal replacement therapy in severe forms of the disease. The prevention of MALA is based on the respect of contraindications of metformin in diabetic patients.

Keywords Metformin · Biguanide · Intoxication · Metformin-associated lactic acidosis · Diabetes

Introduction

Les biguanides sont utilisés depuis les années 1950 dans la prise en charge thérapeutique des patients diabétiques. Depuis le retrait de la phenformine et de la buformine dans les années 1970, en raison de leur toxicité, la metformine est l'unique représentant des biguanides disponible en France [1]. Ce vieux médicament est le traitement de référence du patient diabétique obèse et actuellement l'antidiabétique oral le plus prescrit au monde [2]. En plus de son action sur la glucogenèse, à l'origine du contrôle glycémique, la metformine possède d'autres propriétés en rapport avec une activité pléiotrope ; ses effets cardiovasculaires, anti-inflammatoires ou cytoprotecteurs sont largement décrits dans une abondante littérature récente, témoignant d'un net regain d'intérêt pour cette thérapeutique aux multiples facettes [3]. En général bien tolérée, la metformine peut être responsable d'une complication rare mais grave : l'acidose lactique associée à la metformine ou *metformin-associated lactic acidosis* (MALA). Rapportée au grand nombre de patients traités, l'incidence des MALA demeure faible, estimée à environ trois cas par an pour 100 000 patients traités [4]. Le plus souvent accidentelles, les intoxications les plus graves s'observent en cas d'insuffisance rénale aiguë qui participe à l'accumulation de

M. Simon · T. Baudry · R. Hernu · M. Cour · L. Argaud (✉)
Service de médecine intensive-réanimation,
hôpital Édouard-Herriot,
5, place d'Arsonval, F-69437 Lyon cedex 03, France
e-mail : laurent.argaud@chu-lyon.fr

metformine. En raison de la mortalité élevée des MALA (près de 50 % dans certaines séries), il est recommandé de prendre en charge ces patients en soins critiques. L'épuration extrarénale (EER) est la pierre angulaire de la prise en charge thérapeutique selon des modalités récemment discutées dans la littérature [5]. Dans le contexte d'une utilisation toujours croissante de la metformine, cette mise au point décrit les caractéristiques pharmacologiques et les indications de la metformine, les conséquences métaboliques et physiopathologiques de l'intoxication, les caractéristiques clinicobiologiques et la prise en charge thérapeutique des MALA.

Metformine

Pharmacologie

La metformine, ou diméthylbiguanide, est un antidiabétique oral synthétisé à partir de la guanidine, alcaloïde actif d'une plante herbacée (*Gallega officinalis*) utilisée depuis le Moyen Âge pour ses propriétés diurétique et galactagogue. Cette molécule de petite taille (poids moléculaire de 165 Da) a une biodisponibilité estimée entre 40 et 60 % chez l'adulte [3]. Peu liée aux protéines, la metformine se distribue dans le secteur plasmatique mais également dans le secteur intracellulaire, notamment dans les érythrocytes. On estime que les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues environ une à deux heures après la prise de metformine et que la demi-vie plasmatique de la molécule est comprise entre quatre et neuf heures [3]. La posologie journalière habituelle se situe entre 1 500 et 2 000 mg, répartie en deux ou trois prises. Non métabolisée par le foie, la metformine est éliminée, sous une forme inchangée, à plus de 90 % dans les urines. Avec une fonction rénale normale, la clairance de la metformine est quatre à cinq fois supérieure à la celle de la créatinine [6].

Indications thérapeutiques

La metformine améliore le contrôle glycémique des patients diabétiques non insulino-dépendants sans induire d'hypoglycémie ni de prise de poids. Cet effet est la conséquence d'une diminution de la production hépatique de glucose et d'une augmentation de la consommation glucidique périphérique [2]. Cette molécule à l'efficacité démontrée, médicament par ailleurs de faible coût, est actuellement indiquée en première intention dans le traitement de l'hyperglycémie chez ces patients, après échec des règles hygiénodietétiques [2]. L'utilisation de la metformine repose principalement sur un essai clinique randomisé anglais, réalisé dans les années 1980 sur une période prolongée avec un effectif limité de patients. Cette étude a mis en évidence, chez des patients obèses avec diagnostic récent de diabète non insulino-dépendant, une diminution du risque cardiovasculaire et

de la mortalité [7]. Bien que d'autres études et méta-analyses aient depuis confirmé ces données, certains auteurs appellent aujourd'hui à la réalisation de nouveaux essais cliniques de grande envergure afin de valider définitivement le bénéfice de cette thérapeutique [8]. Par ailleurs, chez les patients pré-diabétiques à haut risque, la metformine a montré son efficacité pour réduire le poids des patients et diminuer le risque d'évolution vers un véritable diabète [9]. Enfin, il a également été montré que l'utilisation de la metformine améliorerait le devenir des patientes atteintes de diabète gestationnel ou d'un syndrome des ovaires polykystiques [10].

Après plus de 60 ans d'utilisation, nous disposons aujourd'hui de données suffisantes pour documenter une sécurité d'utilisation satisfaisante de la metformine. En raison du risque d'acidose lactique, une surveillance rapprochée est néanmoins préconisée chez certains profils de patients avec facteurs de risque spécifiques : insuffisance rénale chronique, hépatopathie, insuffisance cardiaque terminale, intolérance gastro-intestinale. Récemment, le seuil de débit de filtration glomérulaire en dessous duquel la metformine est contre-indiquée a été abaissé à 30 ml/min [8].

Par ailleurs, de multiples travaux sont en cours afin de préciser les implications potentielles d'autres effets cliniques de la metformine, par exemple dans le domaine de l'oncologie ou de la protection cellulaire.

Effets pléiotropes de la metformine

De nombreuses données cliniques suggèrent que la metformine possède des propriétés cardioprotectrices, neuroprotectrices et antitumorales, indépendantes de son effet antidiabétique. Un des principaux mécanismes proposés pour expliquer ces effets bénéfiques pléiotropes est la régulation de l'*adenosine monophosphate-activated protein kinase* (AMPK), un senseur énergétique qui favorise l'adaptation métabolique cellulaire dans des situations énergétiques critiques (telles que l'ischémie), mais aussi le contrôle de la prolifération cellulaire (via la voie de signalisation AMPK/mTOR) [11]. La metformine diminuerait également le stress oxydant tout en augmentant la biodisponibilité du monoxyde d'azote (NO), ce qui contribuerait à prévenir l'inflammation et la formation d'athérome tout en améliorant la microcirculation. Ainsi, le risque cardiovasculaire (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, cardiopathie diabétique, etc.) à court et long termes pourrait être diminué jusqu'à 40 % chez des patients diabétiques en surpoids, comparativement aux autres stratégies hypoglycémiantes [7,12]. Même des patients non diabétiques, mais à haut risque cardiovasculaire, pourraient bénéficier de ce traitement. L'intérêt pour la metformine, en dehors de ses effets hypoglycémiantes, a encore été renforcé par de larges études épidémiologiques qui ont rapporté une diminution significative du risque de cancer avec ce traitement [13]. Des études

plus récentes sur la neuroprotection permettent aussi d'envisager des applications cliniques de la metformine dans le traitement de la maladie d'Alzheimer [14]. En effet, la metformine limiterait l'hyperphosphorylation de la protéine tau associée aux microtubules, dont l'implication dans la physiopathologie de cette maladie est bien établie. Enfin, les résultats récents d'une méta-analyse montrent qu'un traitement au long cours par metformine pourrait aussi diminuer la mortalité des patients hospitalisés en réanimation pour sepsis [15]. Néanmoins, il n'y a pas à notre connaissance d'essai clinique planifié afin de tester cet agent pharmacologique à la phase aiguë du choc septique.

Acidose lactique associée à la metformine

Définition et épidémiologie

L'acidose lactique était une complication fréquente des traitements par phénformine, autre représentant de la classe des biguanides, aujourd'hui retiré du marché. Elle est également un effet secondaire associé à la metformine (MALA), considéré comme une complication rare mais grave du traitement. Elle est habituellement définie par la survenue d'une acidose métabolique avec un taux artériel de lactate supérieur à 5 mmol/l et un pH inférieur à 7,35 chez un patient traité par metformine [16]. Il existe néanmoins un débat sur la relation entre acidose lactique et metformine. En effet, dans la méta-analyse récente de 347 études, dont 209 essais cliniques comparatifs, totalisant 69 642 patients (70 490 patients-année), il n'a pas été rapporté de surrisque d'acidose lactique chez les patients traités par metformine [4]. L'incidence maximale calculée d'acidose lactique était alors de 4,3 cas/100 000 patients-année dans le groupe de patients traités par metformine versus 5,4 cas/100 000 patients-année chez ceux non traités par biguanides. Néanmoins, de nombreux cas cliniques et séries de MALA chez des patients admis en réanimation sont régulièrement publiés [17–32]. Il est également décrit des cas d'acidoses lactiques sévères lors d'intoxications aiguës volontaires à la metformine [28,33].

En pratique, il est difficile d'estimer l'incidence réelle des MALA, car la définition ne permet pas de différencier facilement les patients pour qui la metformine est la principale cause d'acidose lactique des nombreux patients traités par metformine qui vont présenter une pathologie aiguë pourvoyeuse d'acidose lactique. Chez ces derniers, la metformine peut n'avoir aucun rôle, ou un rôle partiel, dans la genèse de l'acidose lactique. La plupart des séries de cas en réanimation permettent d'estimer l'incidence des MALA entre 3 et 10 par 100 000 patients-année avec, pour certaines études, une recrudescence des cas dans les années 2010 [18,34].

La MALA survient habituellement lorsqu'il existe une augmentation brutale de la concentration en metformine dans le sang et les tissus. Celle-ci peut être liée à une ingestion accidentelle ou volontaire d'une grande quantité de médicament. Plus souvent, ce surdosage est la conséquence d'une accumulation de metformine par diminution de l'élimination rénale dans un contexte d'insuffisance rénale aiguë. Des facteurs favorisant la survenue de cette insuffisance rénale aiguë sont alors fréquemment retrouvés tels qu'une déshydratation, une injection de produits de contraste iodé ou une infection. Par ailleurs, cette complication survient souvent chez des patients âgés, chez qui il existe très fréquemment une prise concomitante de médicaments néphrotoxiques, dont les inhibiteurs du système rénine-angiotensine pouvant majorer le risque de défaillance rénale dans certaines circonstances [22,26]. Le profil des patients présentant une intoxication aiguë est différent de celui des patients traités de façon chronique par metformine. Des doses ingérées importantes sont nécessaires, mais probablement pas suffisantes pour induire une MALA. Dans l'étude de Spiller et al., regroupant 55 cas pédiatriques d'ingestion accidentelle de metformine, il n'a pas été observé d'acidose lactique [35]. Il est néanmoins également rapporté des formes sévères de MALA après intoxication aiguë volontaire, dont le pronostic est diversement apprécié, parfois à l'origine d'une mortalité importante [28,33].

Physiopathologie

La MALA est un phénomène difficile à interpréter du point de vue physiopathologique, car il s'inscrit le plus souvent dans un contexte clinique d'hypoxie cellulaire expliquant tout ou partie de l'acidose lactique [36]. La metformine a cependant plusieurs effets cellulaires associés à une augmentation du lactate produit par la cellule. Expérimentalement, la prise de metformine entraîne une augmentation faible de la concentration sanguine en acide lactique, surtout postprandiale, concentration qui reste généralement inférieure à 2 mmol/l [37]. Cette augmentation semble liée à une production accrue au niveau intestinal par glycolyse anaérobie [38]. Une exposition importante à la metformine induit par ailleurs une inhibition de la néoglucogenèse et l'oxydation du lactate au niveau hépatique par probable diminution de la captation du lactate [39]. En revanche, aux doses thérapeutiques, le métabolisme du lactate semble globalement maintenu dans le muscle, le cœur et le foie, et le taux de lactate sanguin reste habituellement faible sous metformine [40,41].

Les mécanismes cellulaires modifiant le métabolisme du lactate, quoique imparfaitement compris, apparaissent corrélés aux propriétés antihyperglycémiantes connues de la metformine. La metformine favoriserait le transfert intracellulaire du glucose au niveau du muscle squelettique et des adipocytes en potentialisant l'activité insulindépendante des transporteurs membranaires du glucose GLUT1 et GLUT4 (Fig. 1)

[42,43]. Mais l'activité essentielle de la metformine apparaît être le blocage partiel de la chaîne respiratoire mitochondriale au niveau du complexe 1 (Fig. 1) [44]. Cet effet semble être concentration-dépendant mais autolimitant [40]. La conséquence est une diminution de l'ATP intracellulaire et une activation de l'AMPK ; du fait de l'abaissement du niveau énergétique de la cellule, il s'ensuit un effet indirect d'inhibition de la néoglucogénèse hépatique, voie coûteuse en énergie. Par ailleurs, la glycolyse anaérobie, productrice de lactate, est stimulée par l'inhibition de la phosphorylation oxydative induite par la metformine [45].

En pratique, l'inhibition de la respiration mitochondriale interviendrait dans les situations cliniques d'acidose lactique avec surdosage en metformine. Ainsi, Protti et al. ont montré que, lors d'intoxications à la metformine avec des taux sanguins du médicament très élevés, l'acidose lactique était

associée à une diminution de la consommation en oxygène sans signes d'hypoxie cellulaire, en faveur d'une atteinte mitochondriale [25].

Présentation clinicobiologique

La présentation clinique des MALA n'est pas spécifique. Il est retrouvé chez la plupart des patients des symptômes digestifs à type de diarrhées, nausées et vomissements survenant habituellement plusieurs jours avant la prise en charge. Ce tableau digestif peut être à l'origine de l'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle par déshydratation, responsable in fine du surdosage en metformine. Néanmoins, il est également possible que ces symptômes digestifs soient directement liés à l'accumulation de metformine dans la paroi intestinale et donc une conséquence du surdosage

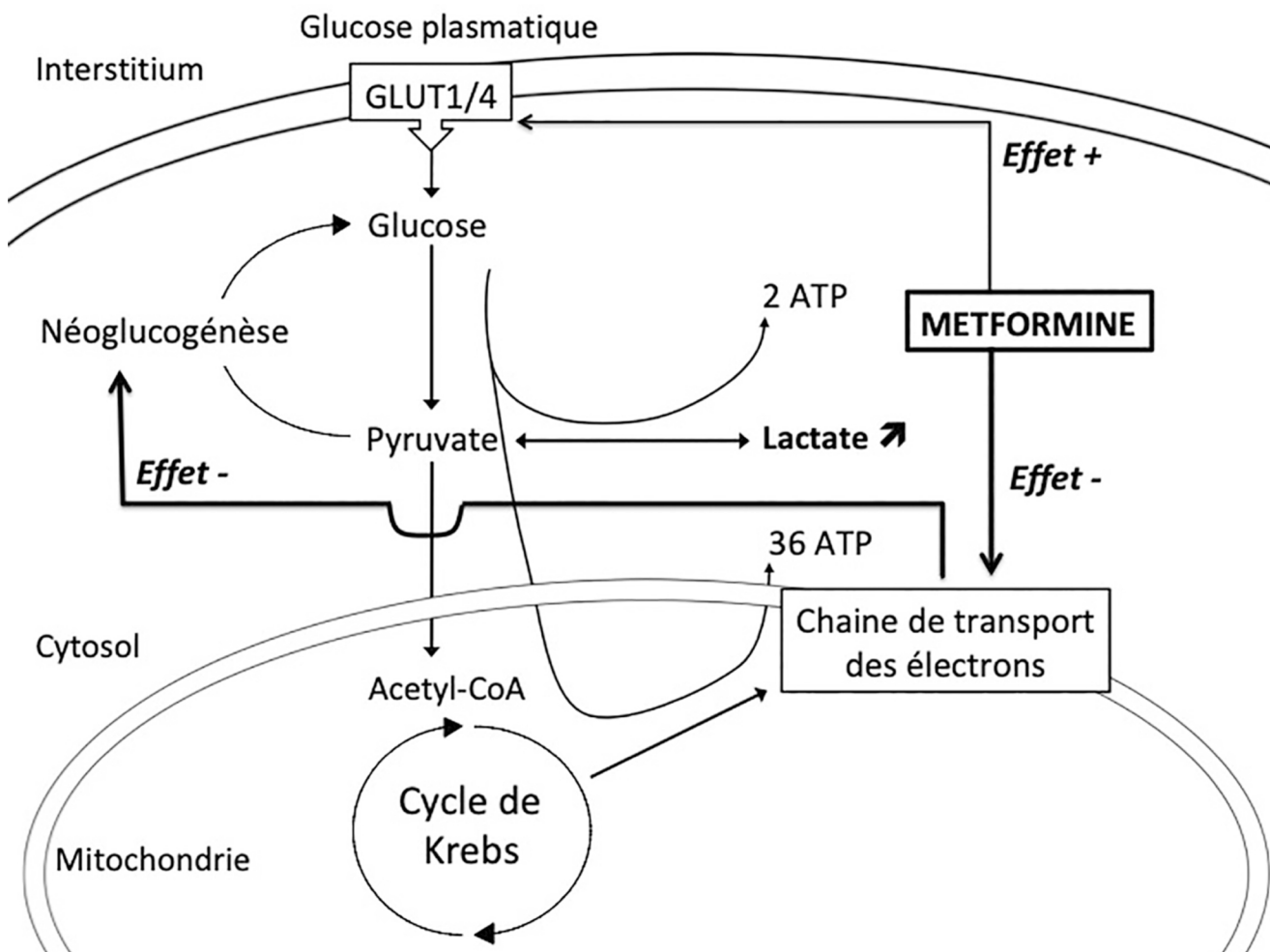


Fig. 1 Effets intracellulaires de la metformine associés à la production de lactate. La metformine agit sur les transporteurs membranaires du glucose de types 1 et 4 (GLUT1/4) et favorise donc l'entrée du glucose dans le cytoplasme de la cellule. De plus, la metformine inhibe la chaîne respiratoire mitochondriale et inhibe ainsi indirectement la néoglucogénèse hépatique (suite à une diminution de la production d'ATP et un ratio AMP/ATP élevé). Ces effets s'associent pour augmenter le flux glycolytique anaérobie avec accumulation potentielle de lactate.

plutôt qu'une cause [6]. Ces symptômes digestifs devraient, dans tous les cas, être un signal d'alerte chez les patients traités par metformine et à risque de complications.

À l'admission aux urgences ou en réanimation, le tableau clinique est le plus souvent sévère avec la présence fréquente d'un état de choc, de troubles de conscience et/ou d'une défaillance respiratoire. Ces défaillances d'organes semblent liées à la gravité de l'acidose. Par ailleurs, lorsque la température est rapportée, on constate une hypothermie dans plus de 60 % des cas, ce qui est inhabituel lors des autres causes d'acidose lactique [26,32,46]. Cette hypothermie pourrait être le reflet de la défaillance énergétique cellulaire. En effet, la thermogénèse générée par le turnover d'ATP est compromise en situation de MALA [32].

Le tableau biologique est celui d'une acidose lactique profonde. On observe en effet des chiffres de pH souvent très bas, régulièrement inférieurs à 7,0 et un taux de lactate plus élevé que lors d'autres étiologies d'acidose lactique (Tableau 1). La quasi-totalité des patients présentent une insuffisance rénale aiguë avec des chiffres de créatinine souvent très élevés. En somme, le diagnostic de MALA doit être évoqué lors d'un tableau d'acidose lactique chez un patient traité par metformine, surtout lorsque la sévérité de l'acidose lactique et celle de l'insuffisance rénale sont inhabituelles [47].

Intérêt du dosage de metformine

Le dosage de metformine n'est pas accessible en routine dans tous les hôpitaux. Il peut être plasmatique et/ou intra-

érythrocytaire. La metformine peut en effet s'accumuler dans de nombreux tissus avec une distribution selon un modèle bicompartimental, le secteur intraérythrocytaire faisant partie du compartiment profond. En l'absence d'accumulation, le taux plasmatique de metformine correspond en général aux deux tiers du taux intraérythrocytaire. Les deux dosages sont alors étroitement corrélés. En cas d'accumulation, le taux plasmatique de metformine augmente rapidement et est alors plus élevé que le taux intraérythrocytaire. La metformine disparaît ensuite plus rapidement dans le sang que dans les érythrocytes ; la persistance prolongée d'un taux intraérythrocytaire élevé peut être à l'origine d'un effet rebond. La signification de la concentration plasmatique ou intraérythrocytaire de metformine est néanmoins limitée. En effet, les concentrations varient de façon importante entre les patients, et il n'y a pas toujours de corrélation entre le taux de metformine et le taux de lactate ou le pH [24]. Un dosage de metformine normal incite néanmoins à rechercher une autre étiologie d'acidose lactique [26]. On retient habituellement un dosage de metformine plasmatique supérieur à 5 mg/l pour évoquer une accumulation, mais les concentrations plasmatiques sont souvent beaucoup plus élevées dans les séries de cas rapportées (Tableau 1).

Éléments pronostiques

La mortalité constatée dans les MALA est élevée, pouvant atteindre jusqu'à 46 % dans certaines séries (Tableau 1). Néanmoins, il a plutôt été observé une amélioration du

Tableau 1 Principales études rétrospectives sur les acidoses lactiques liées à la metformine

Auteurs	Années	n	Âge	Sex-ratio	pH	Lactate (mmol/l)	Créatinine (μmol/l)	Metformine (mg/l)	EER (%)	Mortalité (%)
Mariano et al. [17]	2010–2015	117	72	0,5	7,04	12	599	–	100	21,7
Angioi et al. [18]	2000–2014	28	67	1,5	7,01	14	713	–	–	21
Moioli et al. [19]	2009–2014	16	73	0,8	7,10	10	708	–	81	31
Vecchio et al. [20]	2007–2011	66	68	0,3	6,91	14	637	41	–	26
Renda et al. [21]	2001–2011	59	68	0,6	6,97	15	–	–	–	25
Arroyo et al. [22]	2005–2010	29	72	0,8	7,12	9	599	–	69	16
Nguyen et al. [23]	2005–2010	12	64	0,5	7,04	12	713	25	100	25
Kajbaf et al. [24]	1995–2010	56	63	0,4	6,73	23	587	48	–	46
Protti et al. [25]	2005–2009	24	66	0,4	6,93	18	766	61	88	21
Keller et al. [26]	2005–2008	6	69	0,2	6,92	14	601	72	100	0
Van Berlo-van de Laar et al. [27]	2000–2008	16	73	0,3	7,10	14	477	14	69	31
Seidowsky et al. [28]	1998–2007	42	61	0,8	7,10	11	386	27	74	33
Peters et al. [29]	2002–2007	30	67	1,0	7,18	10	396	–	54	30
Lalau et Race [30]	?–1999	49	–	1,1	7,04	15	493	25	–	45
Misbin et al. [31]	1995–1996	47	–	0,6	–	–	–	–	–	43

Données exprimées en valeur moyenne ou pourcentage ; EER : épuration extrarénale

pronostic au fil du temps, avec une mortalité inférieure à 25 % dans les études les plus récentes.

Les facteurs pronostiques ne sont aujourd'hui encore pas bien caractérisés. Certaines études ont montré que le pronostic était lié à la concentration plasmatique de metformine [24,48,49]. Néanmoins, cette relation n'a pas toujours été mise en évidence [20,28]. Il a également parfois pu être montré une relation entre la diminution du taux de prothrombine et la mortalité [28]. Par contre, à l'inverse des autres étiologies d'acidose lactique, la relation entre profondeur de l'acidose ou taux de lactate et mortalité est diversement appréciée dans la littérature [28,29]. Il est cependant bien établi que, pour un score de sévérité identique, une MALA présente un meilleur pronostic que toute autre étiologie d'acidose lactique [25,30,47,50]. Récemment, Doenya-Barak et al. ainsi que Jochmans et al. ont rapporté une mortalité plus faible chez des patients traités au long cours par metformine qui présentaient un choc septique comparativement à un groupe témoin de patients non traités par metformine [51,52]. Dans l'étude rétrospective de Peter et al., le risque de décès augmentait en présence de choc septique associé, alors que le pronostic était meilleur si les patients étaient admis pour une intoxication aiguë ou une insuffisance rénale aiguë [29]. Ainsi, la pathologie associée qui précipite vers la MALA semble donc avoir un poids pronostique important [21].

Prise en charge thérapeutique

Mesures générales

Le traitement d'une MALA repose avant tout sur un traitement symptomatique. Il n'existe pas d'antidote spécifique de la metformine. Dans les formes peu sévères, l'arrêt du traitement, la correction des troubles hydroélectrolytiques fondée notamment sur une réhydratation ainsi que la prise en charge d'un facteur déclenchant peuvent être suffisants. Néanmoins, une hospitalisation en réanimation est la plupart du temps nécessaire pour la prise en charge des défaillances d'organes. En effet, le recours à la ventilation mécanique est fréquent (de 12 à 67 % des cas selon les séries), et une majorité de patients est traitée par amines vasopressives dans un contexte de défaillance hémodynamique (15 à 100 % des cas) [17–31]. Cette dernière est en effet souvent présente, même en l'absence de sepsis associé. La difficulté à établir formellement le diagnostic au début de la prise en charge et les similitudes avec un tableau de choc septique font d'ailleurs très souvent débiter en urgence une antibiothérapie probabiliste.

L'administration de bicarbonates peut être utilisée pour corriger l'acidémie. Les récentes Recommandations formalisées d'experts (RFE) SRLF/SFMU concernant le *Diagnos-*

tic et prise en charge de l'acidose métabolique concluent qu'il faut probablement administrer du bicarbonate de sodium aux patients qui présentent une acidémie métabolique profonde ($\text{pH} < 7,20$; $\text{pCO}_2 < 45$ mmHg) et une insuffisance rénale aiguë modérée à sévère (grade 2, accord fort) [53]. La majorité des patients présentant une MALA remplit ces critères. Ce traitement par perfusion de bicarbonates demeure néanmoins controversé. En effet, plusieurs auteurs rapportent une possible aggravation après administration de bicarbonates [5]. Sur le plan physiopathologique, l'administration de bicarbonates peut en effet entraîner des effets délétères, en favorisant des troubles électrolytiques (hypernatrémie, hypokaliémie) ou en aggravant l'acidose cellulaire par stimulation de la production de lactate périphérique [54].

Épuration extrarénale

L'EER est le traitement primordial de l'intoxication sévère à la metformine. Elle permet une bonne élimination de la metformine du fait de sa petite taille et de son caractère faiblement lié aux protéines. Elle se justifie également par la gravité du tableau clinicobiologique. Elle a pour avantage, en plus de permettre l'élimination de la metformine, de favoriser la correction de l'acidose, des troubles métaboliques et de l'hypothermie. On ne dispose pas d'essai randomisé. La seule étude rétrospective concernant 30 patients suggère un effet bénéfique de l'EER [29]. Dans cette étude, la mortalité était équivalente chez les patients dialysés et non dialysés, alors que le score de gravité était plus grand chez les patients dialysés. Une revue de la littérature récente a permis d'analyser 175 publications concernant 823 patients présentant une MALA (cohorte rétrospectives, séries de cas et cas cliniques) [5]. Les auteurs de ce groupe de travail recommandent l'utilisation de l'EER dans les intoxications sévères à la metformine en cas de pH inférieur à 7,0 et lactate supérieur à 20 mmol/l avec échec du traitement symptomatique. Ils suggèrent également son utilisation dans les situations intermédiaires (pH entre 7,0 et 7,1 et lactate entre 15–20 mmol/l) et recommandent par ailleurs une initiation plus précoce de l'EER dans des situations cliniques de fragilité telles qu'un état de choc, un coma, une insuffisance rénale aiguë ou une défaillance hépatique. Les experts de la RFE SRLF/SFMU 2019 proposent quant à eux d'initier précocement une EER lorsqu'on suspecte une intoxication à la metformine, en présence de dysfonction(s) d'organe(s) ou en l'absence d'amélioration dans les premières heures de prise en charge [53]. Chez les patients présentant une intoxication aiguë volontaire à la metformine, l'utilisation d'une EER semble moins systématique, en rapport avec la moindre fréquence de l'insuffisance rénale aiguë [28].

Il n'y a pas d'étude randomisée ayant comparé les différentes modalités d'EER. Yeh et al., ayant étudié 253 observations de MALA, n'ont pas retrouvé d'influence des

modalités d'EER sur le pronostic des patients [32]. La clairance de la metformine est estimée à 200 ml/min en hémodialyse intermittente contre 50 ml/min avec les méthodes continues. La metformine apparaît donc plus facilement dialysable avec les techniques intermittentes qui sont souvent préférées [5,32]. S'agissant en effet d'une pathologie potentiellement grave et de la nécessité d'épurer un toxique, une technique à forte clairance semble plus appropriée. Néanmoins, la distribution bicompartimentale de la metformine ainsi que son haut volume de distribution peuvent expliquer un effet rebond après une seule séance d'hémodialyse intermittente nécessitant souvent de prolonger ou de répéter les séances [55]. Les techniques continues ont alors l'avantage d'être prolongées et d'éviter cet effet rebond [56]. Par ailleurs, les techniques d'EER continues, du fait d'un moindre mouvement osmotique, sont théoriquement mieux tolérées sur le plan hémodynamique et paraissent mieux adaptées aux patients de réanimation avec un état de choc associé. Keller et al. ont rapporté l'efficacité de l'EER continue (hémofiltration ou hémodiafiltration) dans une série de cas de réanimation avec des formes sévères de MALA [26]. Il est en particulier observé avec ces modalités d'EER (avec ou sans dialysat) une normalisation progressive des paramètres biologiques sans effet rebond (Fig. 2). Il est cependant important d'obtenir des débits de dialysat ou de réinjection élevés en EER continue. En effet, certains auteurs ont rapporté une amélioration du pronostic avec une augmentation de la dose d'EER [5,57]. Yeh et al. ont également objectivé un changement progressif dans les pratiques avec une augmentation dans le temps de l'utilisation des techniques d'EER continues [5,32]. La SLED (*sustained low-efficiency dialysis*) pourrait également être une modalité alternative intéressante du fait de son caractère prolongé et de l'utilisation de débits de dialyse plus importants qu'en EER continue [18].

L'utilisation d'une anticoagulation régionale au citrate est classiquement contre-indiquée chez les patients présentant une MALA. En effet, la metformine est un inhibiteur du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale entraînant une réduction du rapport NAD⁺/NADH. En cas de surdosage, il existe un blocage du cycle de Krebs avec une diminution au moins transitoire de la métabolisation du citrate, entraînant une augmentation théorique du risque d'accumulation [58]. Ce risque existe surtout en cas d'EER continue, la quantité de citrate relarguée dans la circulation étant très faible en cas d'utilisation discontinue de type SLED. À l'exception d'un cas clinique [59], il n'existe pas, à notre connaissance, d'expérience rapportée de l'utilisation d'une anticoagulation régionale au citrate en EER continue.

Quelle que soit la technique d'EER utilisée, le but recherché est donc avant tout l'élimination de la metformine et la correction d'une acidose métabolique, souvent sévère. La nécessité d'obtenir une clairance optimale de la metformine

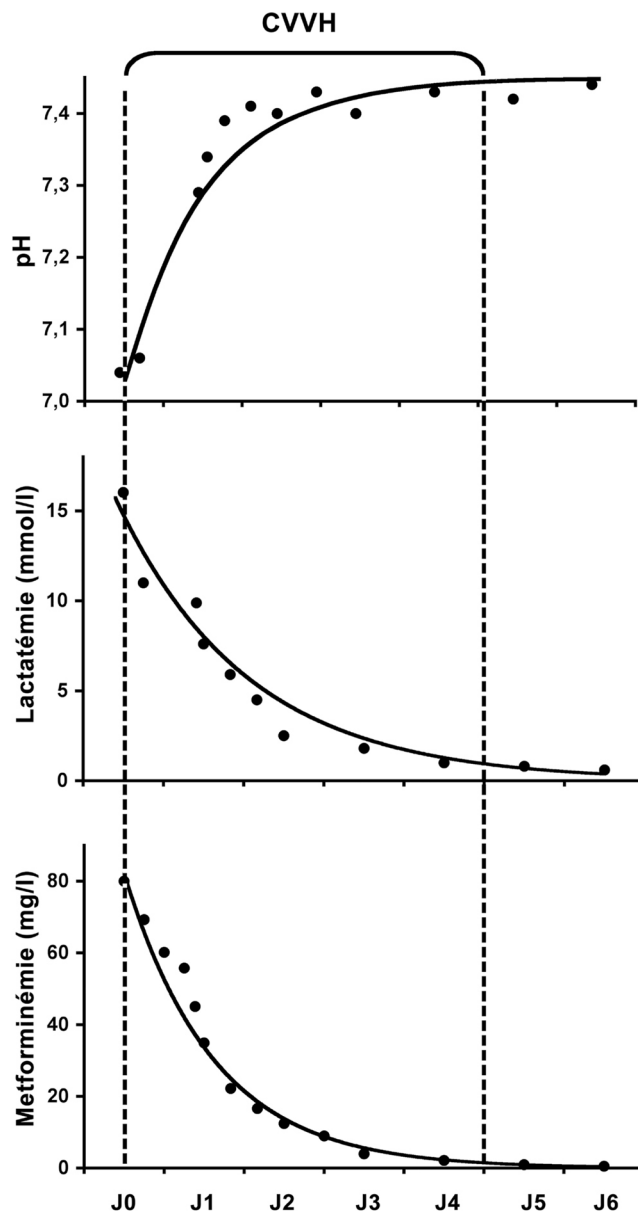


Fig. 2 Évolution des paramètres biologiques sous épuration extrarénale continue. Dans cet exemple typique de MALA survenue chez une femme âgée de 80 ans, avec une forme sévère (score SOFA à 9) d'évolution favorable (retour à domicile après 15 jours d'hospitalisation), la normalisation des paramètres biologiques est obtenue, sans effet rebond, en moins de 48 heures (avant j2), sous épuration extrarénale continue de type CVVH (*continuous venovenous hemofiltration*), avec les paramètres suivants : débit sanguin : 200 ml/min ; débit de filtration : 34 ml/kg par heure ; débit de dialysate : 0 ml/h ; fraction de filtration : 13 % ; vitesse d'élimination de la metformine : 2,7 %/h (durée d'épuration : 5 jours).

est ainsi un objectif en soi. En l'absence de donnée univoque dans la littérature, le choix de la technique d'EER doit également reposer sur la disponibilité des équipements dans les services de réanimation et l'expérience des praticiens. Un

arrêt de l'EER semble possible dès lors que l'acidose métabolique est corrigée avec un pH supérieur à 7,35 et que le taux de lactate est bas (< 3 mmol/l) [5]. Le pronostic rénal est en général bon avec dans la majorité des cas une récupération rénale souvent rapide et un arrêt de l'EER souvent possible dès la sortie de réanimation [18,28].

Conclusion

La metformine, antidiabétique de référence, peut être responsable, en situation d'intoxication aiguë volontaire ou en présence de facteurs déclenchants tels qu'une insuffisance rénale aiguë, d'un tableau d'acidose lactique sévère (MALA), grevé d'une mortalité importante. Ce médicament est pourtant largement utilisé dans le monde (et en France) pour ses effets thérapeutiques clairement démontrés. La survenue de MALA est néanmoins très rare, et la responsabilité directe de la metformine reste discutée. Il est important d'évoquer le diagnostic précocement, car même si la mortalité globale demeure élevée, le pronostic individuel peut être bon, y compris pour les tableaux d'acidose profonde avec hyperlactatémie très élevée. Cela peut, en particulier, influencer les choix thérapeutiques et notamment la mise en œuvre ou la poursuite de soins invasifs de réanimation chez des patients souvent âgés, porteurs de comorbidités. Cependant, il ne faut pas négliger l'hypothèse d'une autre étiologie d'acidose lactique chez un patient traité par metformine, qui justifierait un traitement urgent et/ou spécifique. En dehors d'une prise en charge symptomatique, l'EER demeure le principal traitement des intoxications sévères à la metformine.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent de pas avoir de lien d'intérêt.

Références

- Natras M, Alberti KG, (1978) Biguanides. *Diabetologia* 14: 71–74
- American Diabetes Association, (2019) Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 42: S90–S102
- Hundal RS, Inzucchi SE, (2003) Metformin: new understandings, new uses. *Drugs* 63: 1879–1894
- Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE, (2010) Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 14: CD002967
- Callelo DP, Liu KD, Wiegand TJ, Roberts DM, Lavergne V, Goselin S, Hoffman RS, Nolin TD, Ghannoum M, (2015) Extracorporeal treatment for metformin poisoning: systematic review and recommendations from the Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup. *Crit Care Med* 43: 1716–1730
- Lalau JD, Lacroix C, (2003) Measurement of metformin concentration in erythrocytes: clinical implication. *Diabetes Obes Metab* 5: 93–98
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, (1998) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352: 854–865
- Flory J, Lipska K, (2019) Metformin in 2019. *JAMA* 321: 1926–1927
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman FH, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM, (2002) Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346: 393–403
- Sinai Talaulikar V, Tang T, Yasmin E, (2016) Role of metformin in women's health: review of its current place in clinical practice and emerging indications for future. *Obstet Gynecol Surv* 71: 307–317
- Kahn BB, Alquier T, Carling D, Hardie DG, (2005) AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab* 1: 15–25
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA, (2008) 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359: 1577–1589
- Franciosi M, Lucisano G, Lapice E, Strippoli GF, Pellegrini F, Nicolucci A, (2013) Metformin therapy and risk of cancer in patients with type 2 diabetes: systematic review. *PLoS One* 8: e71583
- Rotermund C, Machetanz G, Fitzgerald JC, (2018) The therapeutic potential of metformin in neurodegenerative diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)* 9: 400
- Liang H, Ding X, Li L, Wang T, Kan Q, Wang L, Sun T, (2019) Association of preadmission metformin use and mortality in patients with sepsis and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort study. *Crit Care* 23: 50
- Luft D, Deichsel G, Schmülling RM, Stein W, Eggstein M, (1983) Definition of clinically relevant lactic acidosis. *Am J Clin Pathol* 80: 484–489
- Mariano F, Pozzato M, Inguaggiato P, Guarena C, Turello E, Manes M, David P, Berutti S, Consiglio V, Amore A, Campo A, Marino A, Berto M, Carpani P, Calabrese G, Gherzi M, Stramignoni E, Martina G, Serra A, Comune L, Roscini E, Marciello A, Todini V, Vio P, Filiberti O, Boero R, Cantaluppi V, (2017) Metformin-associated lactic acidosis undergoing renal replacement therapy in intensive care units: a five-million population-based study in the north-west of Italy. *Blood Purif* 44: 198–205
- Angioi A, Cabiddu G, Conti M, Pili G, Atzeni A, Matta V, Cao R, Floris M, Songini M, Mulas MF, Rosner M, Pani A, (2018) Metformin associated lactic acidosis: a case series of 28 patients treated with sustained low-efficiency dialysis (SLED) and long-term follow-up. *BMC Nephrol* 19: 77–83
- Moioli A, Maresca B, Manzione A, Napoletano AM, Coclite D, Pirozzi N, Punzo G, Mene P, (2016) Metformin associated lactic acidosis (MALA): clinical profiling and management. *J Nephrol* 29:783–789
- Vecchio S, Giampreti A, Petrolini VM, Lonati D, Protti A, Papa P, Rognoni C, Valli A, Rocchi L, Rolandi L, Manzo L, Locatelli CA, (2014) Metformin accumulation: lactic acidosis and high plasmatic metformin levels in a retrospective case series of 66 patients on chronic therapy. *Clin Toxicol* 52: 129–135
- Renda F, Mura P, Finco G, Ferrazin F, Pani L, Landoni G, (2013) Metformin-associated lactic acidosis requiring hospitalization. A national 10-year survey and a systematic literature review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 17: 45–49
- Arroyo D, Melero R, Panizo N, Goicoechea M, Rodriguez-Benitez P, Vinuesa SG, Verde E, Tejedor A, Luno J, (2011) Metformin-associated acute kidney injury and lactic acidosis. *Int J Nephrol* 2011:749653. doi: 10.4061/2011/749653. Epub 2011 Jul 18

23. Nguyen HL, Concepcion L, (2011) Metformin intoxication requiring dialysis. *Hemodial Int* 15: S68–S71
24. Kajbaf F, Lalau JD, (2013) The prognostic value of blood pH and lactate and metformin concentrations in severe metformin-associated lactic acidosis. *BMC Pharmacol Toxicol* 14: 22–26
25. Protti A, Russo R, Tagliabue P, Vecchio S, Singer M, Rudiger A, Foti G, Rossi A, Mistraletti G, Gattinoni L, (2010) Oxygen consumption is depressed in patients with lactic acidosis due to biguanide intoxication. *Crit Care* 14: R22
26. Keller G, Cour M, Hemu R, Illinger J, Robert D, Argaud L, (2008) Management of metformin-associated lactic acidosis by continuous renal replacement therapy. *PLoS One* 6: e23200
27. Van Berlo-Van De Laar IR, Vermeij CG, Doorenbos CJ, (2011) Metformin associated lactic acidosis: incidence and clinical correlation with metformin serum concentration measurements. *J Clin Pharm Ther* 36: 376–382
28. Seidowsky A, Nseir S, Houdret N, Fourrier F, (2009) Metformin-associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study. *Crit Care Med* 37: 2191–2196
29. Peters N, Jay N, Barraud D, Cravoisy A, Nace L, Bollaert E, Gibot S, (2008) Metformin-associated lactic acidosis in an intensive care unit. *Crit Care* 12: R149
30. Lalau JD, Race JM, (1999) Lactic acidosis in metformin-treated patients. *Drug Saf* 20: 377–384
31. Misbin RI, Green L, Stadel BV, Gueriguian JL, Gubbi A, Fleming GA, (1998) Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med* 338: 265–266
32. Yeh HC, Ting IW, Tsai CW, Wu JY, Kuo CC, (2017) Serum lactate level and mortality in metformin-associated lactic acidosis requiring renal replacement therapy: a systematic review of case reports and case series. *BMC Nephrology* 18: 229–239
33. Wills BK, Bryant SM, Buckley P, Seo B, (2010) Can acute overdose of metformin lead to lactic acidosis? *Am J Emerg Med* 28: 857–861
34. Lalau JD, Kajbaf F, Protti A, Christensen MM, De Broe M, Wiernsperger N, (2017) Metformin-associated lactic acidosis (MALA): moving towards a new paradigm. *Diabetes Obes Metab* 19: 1502–1512
35. Spiller HA, Weber JA, Winter ML, Klien-Schwartz W, Hofman M, Gorman SE, Stork CM, Krenzelok EP, (2000) Multicenter case series of pediatric metformin ingestion. *Ann Pharmacother* 34: 1385–1388
36. Visconti L, Cernaro V, Ferrara D, Costantino G, Aloisi C, Amico L, Chirico V, Santoro D, Noto A, David A, Buemi M, Lacquaniti A, (2016) Metformin-related lactic acidosis: is it a myth or an underestimated reality? *Ren Fail* 38:1560–1565
37. Waters AK, Morgan DB, Wales JK, (1978) Blood lactate and pyruvate levels in diabetic patients treated with biguanides with and without sulphonylureas. *Diabetologia* 14: 95–98
38. Bailey CJ, Wilcock C, Day C, (1992) Effect of metformin on glucose metabolism in the splanchnic bed. *Br J Pharmacol* 105: 1009–1013
39. Radziuk J, Zhang Z, Wiernsperger N, Pye S, (1997) Effects of metformin on lactate uptake and gluconeogenesis in the perfused rat liver. *Diabetes* 46: 1406–1413
40. Owen MR, Doran E, Halestrap AP, (2000) Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex I of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem J* 348: 607–614
41. Bailey CJ, Turner RC, (1996) Metformin. *N Engl J Med* 334: 574–579
42. Matthaei S, Reibold JP, Hamann A, Benecke H, Häring HU, Greten H, Klein HH, (1993) In vivo metformin treatment ameliorates insulin resistance: evidence for potentiation of insulin-induced translocation and increased functional activity of glucose transporters in obese (fa/fa) Zucker rat adipocytes. *Endocrinology* 133: 304–311
43. Wiernsperger NF, Bailey CJ, (1999) The antihyperglycaemic effect of metformin: therapeutic and cellular mechanisms. *Drugs* 58: 31–39
44. El-Mir MY, Nogueira V, Fontaine E, Avéret N, Rigoulet M, Leverve X, (2000) Dimethylbiguanide inhibits cell respiration via an indirect effect targeted on the respiratory chain complex I. *J Biol Chem* 275: 223–228
45. Dykens JA, Jamieson J, Marroquin L, Nadanaciva S, Billis PA, Will Y, (2008) Biguanide-induced mitochondrial dysfunction yields increased lactate production and cytotoxicity of aerobically-poised HepG2 cells and human hepatocytes in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 233: 203–210
46. Tay S, Lee IL, (2012) Survival after cardiopulmonary arrest with extreme hyperkalaemia and hypothermia in a patient with metformin-associated lactic acidosis. *BMJ Case Rep* published online. doi:10.1136/bcr-2012-007804
47. Vecchio S, Protti A, (2011) Metformin-induced lactic acidosis: no one left behind. *Crit Care* 15: 107
48. Duong JK, Furlong TJ, Roberts DM, Graham GG, Greenfield JR, Williams KM, Day OD, (2013) The role of metformin in metformin-associated lactic acidosis (MALA): case series and formulation of a model of pathogenesis. *Drug Saf* 36: 733–746
49. Dell’Aglia DM, Perino LJ, Kazzi Z, Abramson J, Schwartz MD, Morgan BW, (2009) Acute metformin overdose: examining serum pH, lactate level, and metformin concentrations in survivors versus non-survivors: a systematic review of the literature. *Ann Emerg Med* 54: 818–823
50. Friesecke S, Abel P, Roser M, Felix SB, Runge S, (2010) Outcome of severe lactic acidosis associated with metformin accumulation. *Crit Care* 14: R226
51. Doenya-Barak K, Benerashvili I, Marcus R, Efrati S, (2016) Lactic acidosis and severe septic shock in metformin users: a cohort study. *Crit Care* 20: 10–15
52. Jochmans S, Alphonsine JE, Chelly J, Van Phach Vong L, Sy O, Rollin N, Ellrodt O, Monchi M, Vinsonneau C, (2017) Does metformin exposure before ICU stay have any impact on patients’ outcome? A retrospective cohort study of diabetic patients. *Ann Intensive Care* 7: 116
53. Jung B, Martinez M, Claessens YE, Darmon M, Klouche K, Lautrette A, Levraut J, Maury E, Oberlin M, Terzi N, Vigliano D, Yordanov Y, Claret PG, Bigé N, (2019) Recommandations formalisées d’experts communes SRLF/SFMU : diagnostic et prise en charge de l’acidose métabolique. Disponible à : www.srlf.org/wp-content/uploads/2019/01/20190124_RFE_acidose_metabolique.pdf
54. Madias NE, (1986) Lactic acidosis. *Kidney Int* 29: 752–774
55. Pearlman BL, Fenves AZ, Emmett M, (1996) Metformin-associated lactic acidosis. *Am J Med* 101: 109–110
56. Mujtaba M, Geara AS, Madhira M, Agarwala R, Andreson H, Cheng JT, Mohan S, (2012) Toxicokinetics of metformin-associated lactic acidosis with continuous renal replacement therapy. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 37: 249–253
57. Panzer U, Kluge S, Kreyman G, Wolf G, (2004) Combination of intermittent haemodialysis and high-volume continuous haemofiltration for the treatment of severe metformin-induced lactic acidosis. *Nephrol Dial Transplant* 19: 2157–2158
58. Schneider AG, Journois D, Rimmele T, (2017) Complications of regional citrate anticoagulation: accumulation or overload? *Crit Care* 21: 281
59. Ferrario M, Apicella A, Della Morte M, Beretta E, (2018) A case of severe metformin-associated lactic acidosis treated with CVVHDF and regional anticoagulation with sodium citrate. *G Ital Nefrol* 35: pii:2018-vol5