



# 9<sup>ème</sup> Journée Régionale de Pharmacovigilance et d'Addictovigilance

Centre  
**Antipoison**  
Hauts-de-France  
0800 59 59 59

## METFORMINE ET ACIDOSE LACTIQUE

Illustration par 30 cas



Anne GARAT  
UF de Toxicologie, Centre de Biologie Pathologie  
Centre Antipoison  
CHU de Lille

# UN PEU D'HISTOIRE

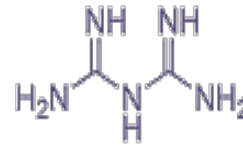
Moyen-Age



*Galega officinalis*

Galégine (guanidine)  
Propriétés antidiabétiques

1879



Guanylguanidine  
« Biguanide »



1910: découverte propriétés hypoglycémiantes  
Recherche de dérivés - toxiques

1920



Arrivée de l'insuline



1940



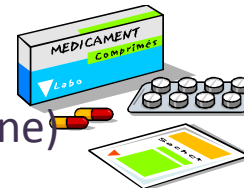
Proguanil (Paludrine®)



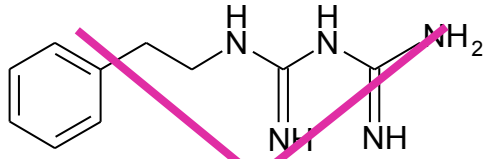
1950s



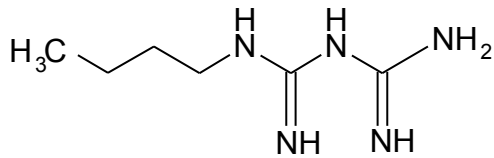
Développement des biguanides  
1957 : N,N-diméthylbiguanide (metformine)



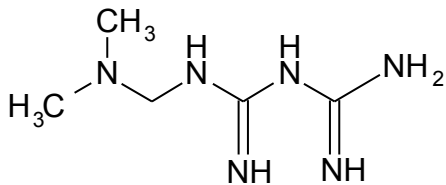
# BIGUANIDES : RAPPELS



**Phenformine**  
(1957-1976)



**Buformine**  
(1958, Silubin Retard®)

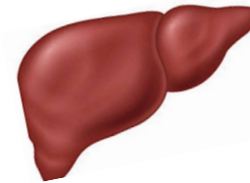


**Metformine**  
(1957, Glucophage®,  
Stagid®, Glucinan®)

## Indications

DNID adulte et enfant > 10 ans  
+/- autres antidiabétiques oraux, +/- insuline

## Effet anti-hyperglycémiant



↓ Production hépatique  
de glucose



↑ Sécrétion GLP-1  
Impact sur  
microbiome

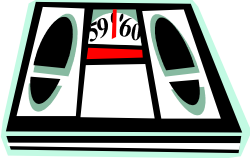
**Normoglycémie**

↑  
Sensibilisation  
à l'insuline



↑ Utilisation  
périphérique du  
glucose

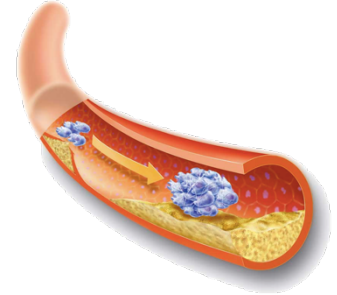
# BIGUANIDES : RAPPELS



✓ **Stabilisation/perte de poids**

✓ **Effets vasculaires**

- ↓ complications microvasculaires
- ↓ complications macrovasculaires
- Stimulation de la fibrinolyse
- Effet anti-oxydant, anti-glycation, anti-angiogénèse,...

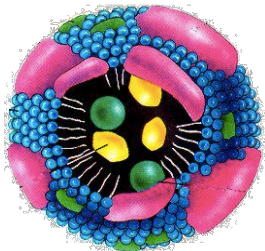


✓ **Amélioration du profil lipidique**

↓ Cholestérol total, ↓ C-LDL

↑ Métabolisme hépatique des lipides

↓ Triglycérides (↓ production ↑ Clairance VLDL)



✓ **Réduction mortalité globale liée au diabète**

# METFORMINE ET DIABETE DE TYPE 2

**HAS**

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## **Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2**

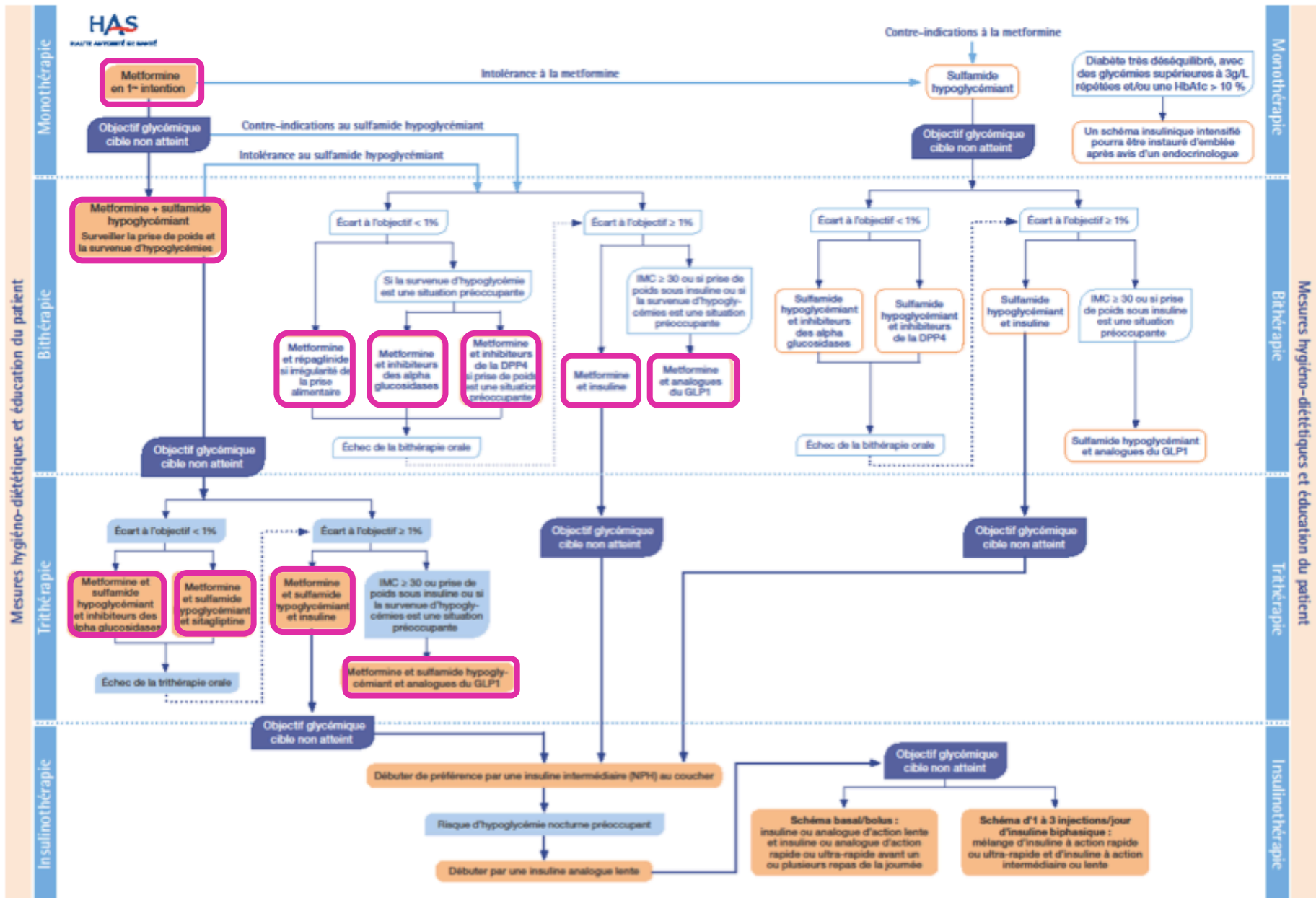
**Janvier 2013**

---

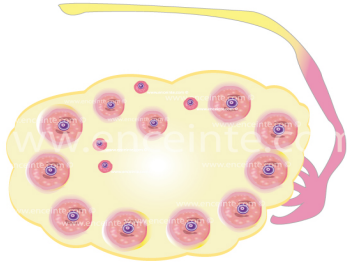
**Recommandation de bonne pratique**

**Service des bonnes pratiques professionnelles  
Service évaluation économique et santé publique**

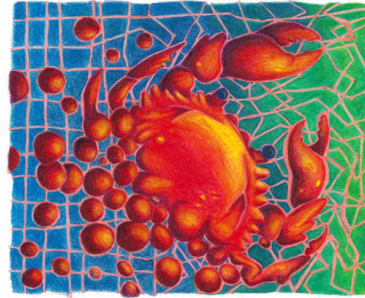
# METFORMINE ET DIABETE DE TYPE 2



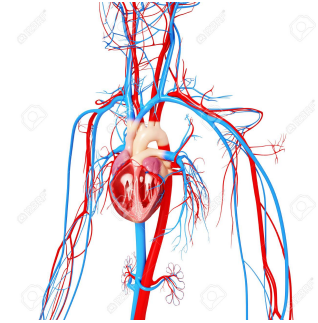
# METFORMINE et DIABETE : OUI, MAIS PAS QUE ...



Syndrome ovaires polykystiques



Cancers

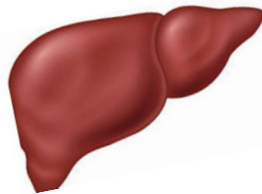


Troubles cardiovasculaires

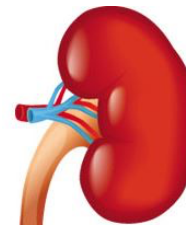
## Effets bénéfiques



Effet neuroprotecteur ?



Stéatose hépatique (non OH)  
Cirrhose



Insuffisance rénale chronique



Toxicité rénale (Cisplatine)  
Toxicité hépatique (paracétamol)

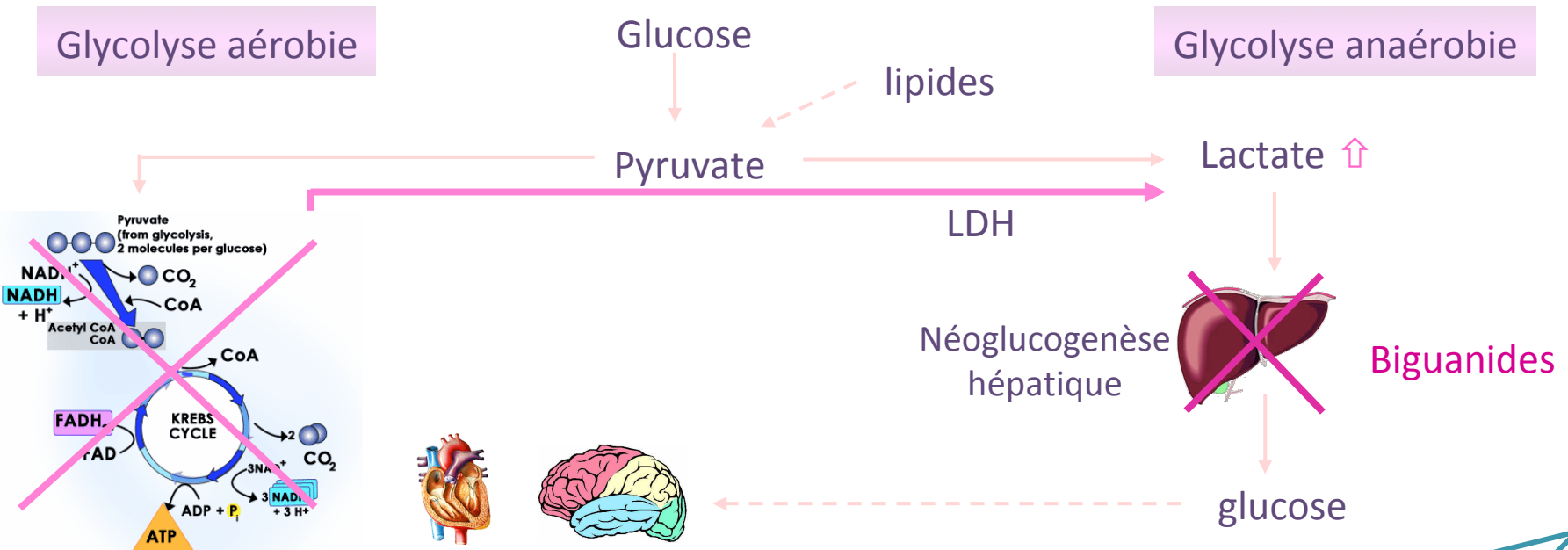
# METFORMINE ET ACIDOSE LACTIQUE

## Epidémiologie

Faible incidence : 3-9 /100 000 /an

Mortalité élevée (50 %)

## Mécanisme d'action toxique



Alexandre Evrard/Laboratoire de Toxicologie/Faculté de Pharmacie/Montpellier

Sources: Corremans R, 2019, Rena G, 2017



# METFORMINE ET ACIDOSE LACTIQUE

## Clinique

### Signes d'alerte

Troubles digestifs  
Asthénie  
Crampes musculaires  
Douleurs abdominales et thoraciques

**Arrêt immédiat de la metformine !!!**

### Phase d'état

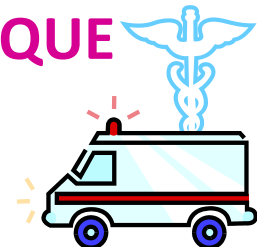
Polypnée intense  
Troubles de conscience  
Agitation fréquente  
Collapsus  
    Effondrement tensionnel  
    Trouble du rythme cardiaque  
Anurie  
Coma terminal

## Biologie

Acidose métabolique sévère  
Bicarbonates effondrés  
Hyperlactacidémie  
Trou anionique important  
Hyperkaliémie  
Glycémie variable  
Urée, créatinine augmentées



**URGENCE  
THERAPEUTIQUE**

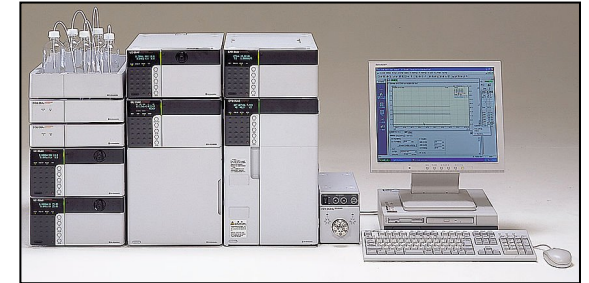


# MATERIEL ET METHODES



9 mois

(1er mai 2008 - 31 janvier 2009)



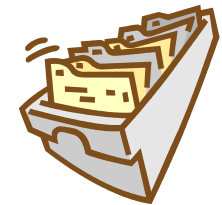
HPLC / UV 234 nm

**Dosage plasmatique de metformine, Laboratoire de Toxicologie, CHU Lille**

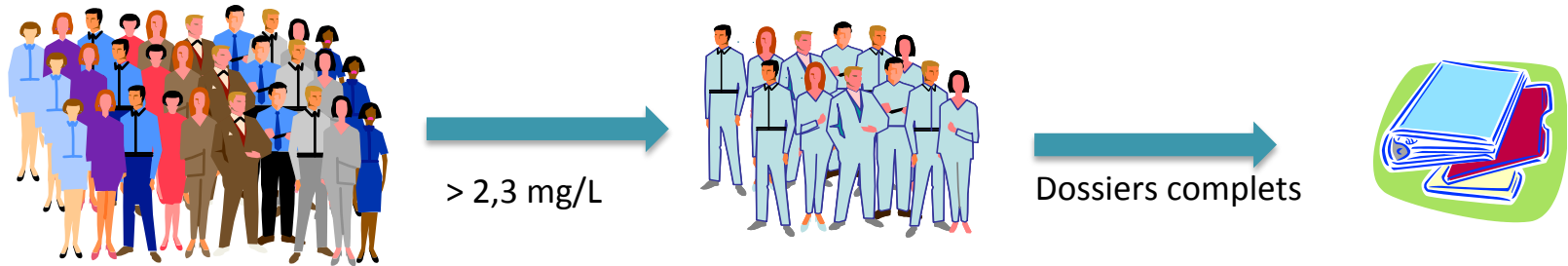


> 2,3 mg/L

**Collecte des données cliniques ET biologiques**



# RESULTATS



Taux plasmatique de metformine  
120 patients hospitalisés

41 patients

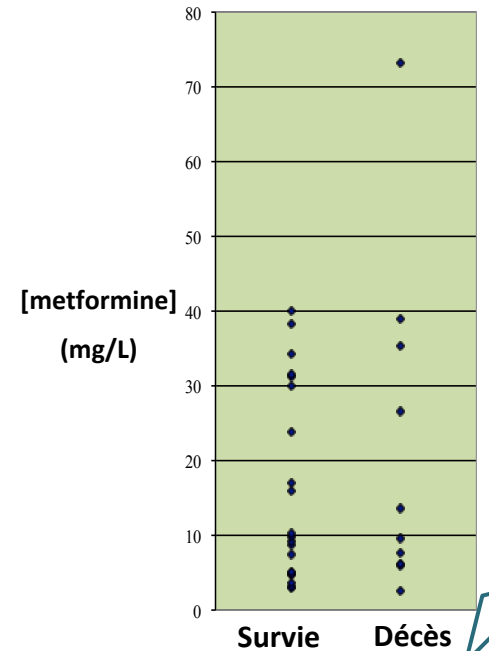
**30 patients (n)**

Age moyen : 69 ans (50 - 82 ans)

Diabétiques traités au long cours par metformine (100 %)

$[\text{metformine}]_{\text{plasma}}$  moyenne : 18,4 mg/L (2,6 - 73,1 mg/L)

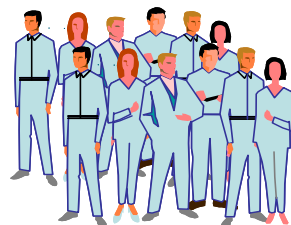
$[\text{metformine}]_{\text{plasma}}$  – survie – pas de lien



# RESULTATS



> 2,3 mg/L



Dossiers complets



Taux plasmatique de metformine  
120 patients hospitalisés

41 patients

**30 patients (n)**

Age moyen : 69 ans (50 - 82 ans)

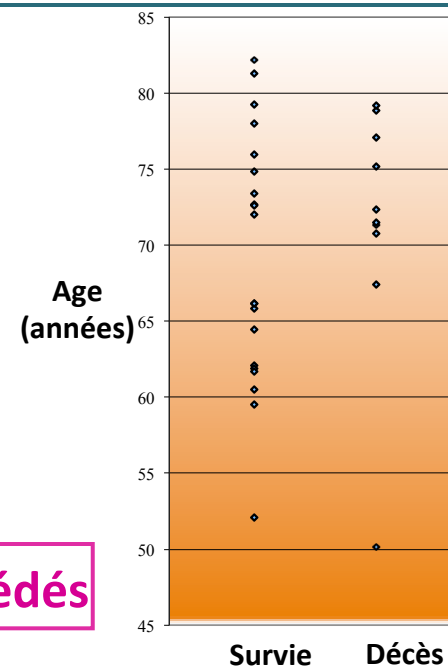
Diabétiques traités au long cours par metformine (100 %)

[metformine]<sub>plasma</sub> moyenne : 18,4 mg/L (2,6 - 73,1 mg/L)

[metformine]<sub>plasma</sub> – survie : pas de lien

Age – survie : pas de lien

**100 % des cas : graves (PSS 3) - 1/3 des patients décédés**



# RESULTATS

## 27 patients : IRA secondaire



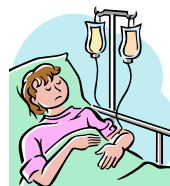
- Déshydratation (16)
- Décompensation d' IC (8)
- Iatrogénie médicamenteuse (2)
- Décompensation aiguë d' IRC (1)

## 29 patients : acidose



- Acidose lactique (21)
- Acidose métabolique (7)
- Acido-cétose (1)

## Lieu de prise en charge



- Réanimation (15)
- Urgences (13)
- Cardiologie (1)
- Néphrologie (1)



**Hémodialyse (60 %)**

## 28 patients (93,4 %) $\geq$ 1 CI à la metformine !!!

- Déshydratation (pertes digestives/hyperthermie) : 14 (12/2)
- Insuffisance cardiaque : 8
- Cirrhose hépatique, éthyisme chronique : 5
- Insuffisance rénale chronique : 4
- Insuffisance respiratoire : 2
- Produits de contraste iodés : 1



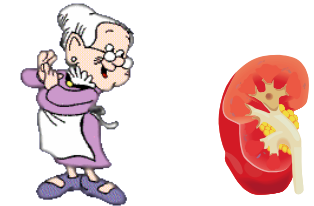
# DISCUSSION



Hypersensibilité



Ethylisme aigu / chronique  
Insuffisance hépatique chronique



Insuffisance rénale

RESPECT DES  
CONTRE-INDICATIONS !!!

# DISCUSSION



FG (ml/min)	Dose max totale/j (en 2 à 3 prises/j)*	Autres éléments à prendre en compte
60-89	3 000 mg	Une diminution de la dose peut être envisagée selon la détérioration de la fonction rénale.
45-59	2 000 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.
30-44	1 000 mg	La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.
<30	-	La metformine est contre-indiquée.

*\*Dose pour metformine hydrochloride, à adapter selon quantité de metformine base (fonction du sel utilisé)*

- + Contrôle régulier de la fonction rénale du patient
- Au moins 1X/an si fonction rénale normale
- Tous les 3 à 6 mois si IR risque de progresser et chez patients âgés

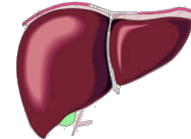


Insuffisance rénale

# DISCUSSION



Hypersensibilité

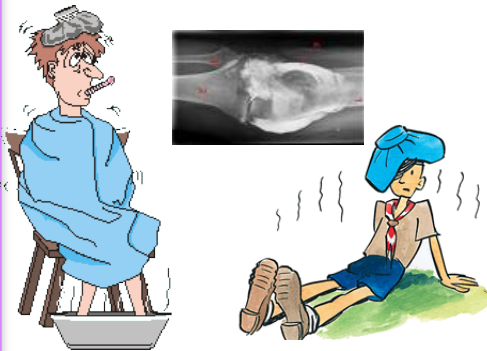


Ethylisme aigu / chronique  
Insuffisance hépatique chronique



Insuffisance rénale

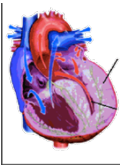
Affections  
aigues



**RESPECT DES  
CONTRE-INDICATIONS !!!**



Risque  
hypoxie  
tissulaire



Altération fonction rénale



Diabète acido-cétosique  
Précoma diabétique



# DISCUSSION

**Dans le monde** : 425M de diabétiques (2017), 629 millions 2045 ; **France (2016)** : 3,3M  
**10 % DID / 90 % DNID**

**Metformine** : Gold standard DNID patient obèse, **incontournable**

- Normoglycémiant, pas d'hypoglycémie, ↓ complications cardiovasculaires, ...
- 120 millions de personnes traitées

**Intoxications**: Surdosage accidentel, traitement au long cours + événement/pathologie intercurrente

**Metformine et Acidose Lactique : cause ou coïncidence?**

- pas de lien: [metformine]/sévérité, [metformine]/[lactates], gravité IR/pronostic
- fréquence de survenue idem ou < population DNID
- suspicion persiste: effet de classe
- plutôt lié aux facteurs de risques individuels
- études de recherche de dose, de traitement chronique, et pharmacocinétique très concluantes et rassurantes SI :

**Adaptation : Meilleur médicament, mais ... à la Meilleure dose !**

# CONCLUSION

---

- Respect des contre-indications !!!
- Intérêt de l'information du médecin, pharmacien et patients
- Arrêt immédiat du traitement
  - 1ers signes surdosage et acidose lactique
  - Risque de déshydratation : vomissements, diarrhées, ...
  - Affection intercurrente aigue, et/ou toute affection compliquée d'hypoxémie
- Examens cliniques et biologiques réguliers, adaptation des doses

