



9^{ème} 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

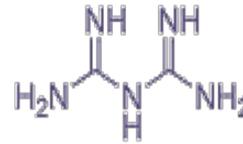
Moyen-Age



Galega officinalis

Galégine (guanidine)
Propriétés antidiabétiques

1879



Guanylguanidine
« Biguanide »



1910: découverte propriétés hypoglycémiantes
Recherche de dérivés - toxiques

1920



Arrivée de l'insuline



1940



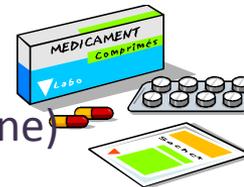
Proguanil (Paludrine®)



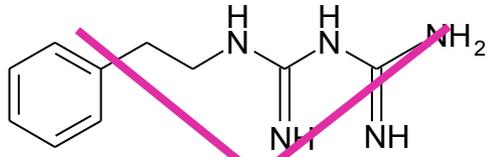
1950s



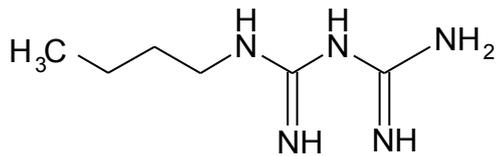
Développement des biguanides
1957 : N,N-diméthylbiguanide (metformine)



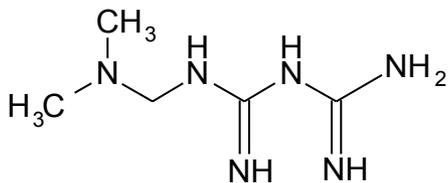
BIGUANIDES : RAPPELS



Phenformine
(1957-1976)



Buformine
(1958, Silubin Retard®)

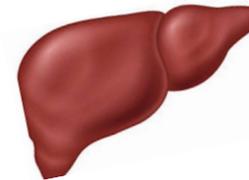


Metformine
(1957, Glucophage®,
Stagid®, Glucinan®)

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



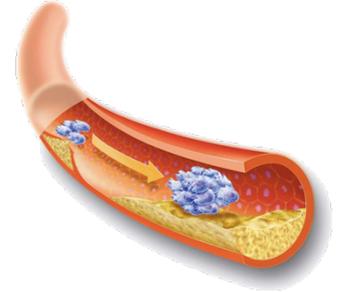
BIGUANIDES : RAPPELS



✓ **Stabilisation/perte de poids**

✓ **Effets vasculaires**

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

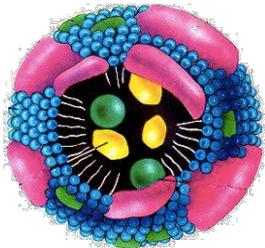


✓ **Amélioration du profil lipidique**

↓ 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

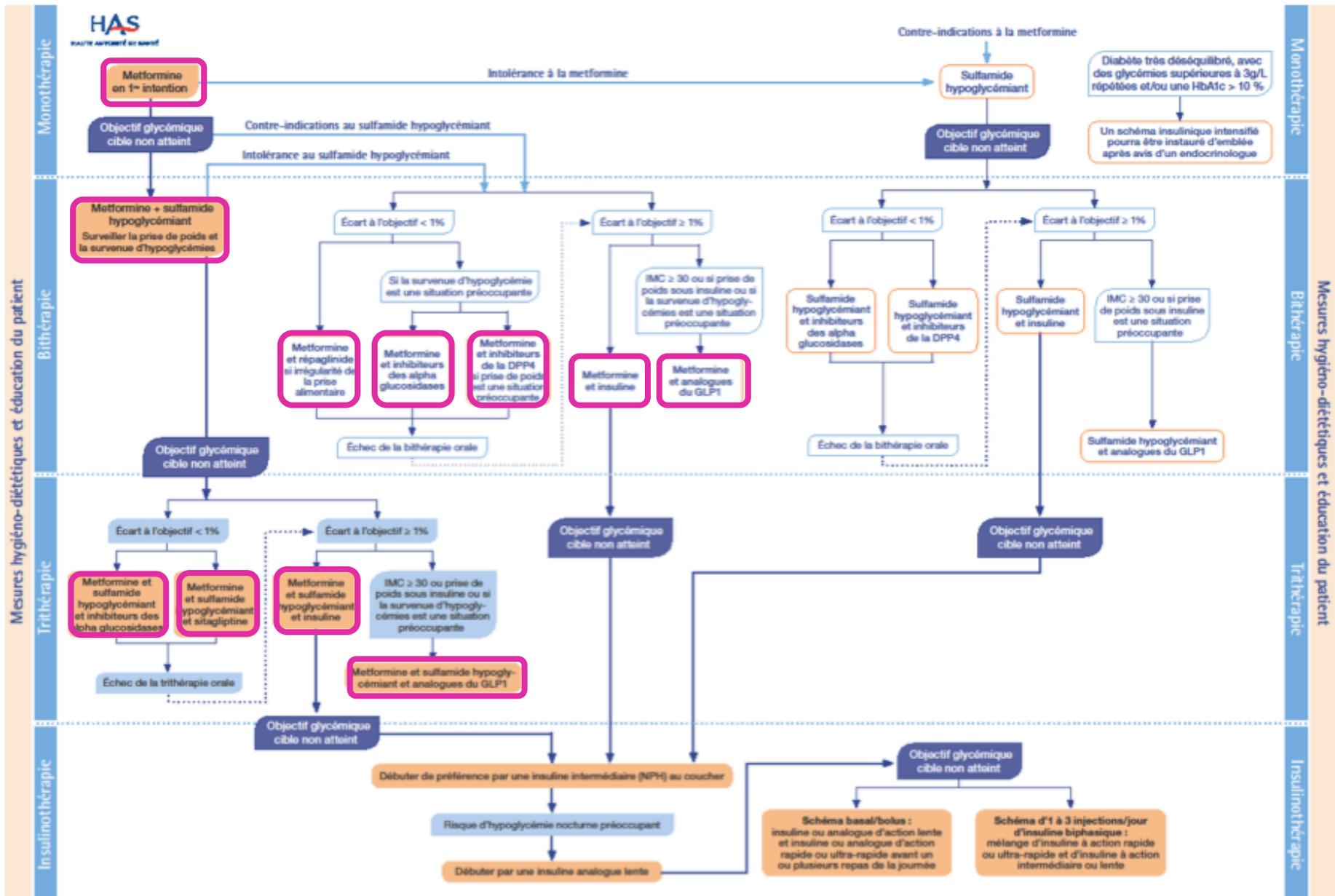
Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2

Janvier 2013

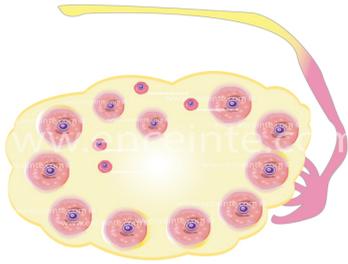
Recommandation de bonne pratique

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

METFORMINE ET DIABETE DE TYPE 2



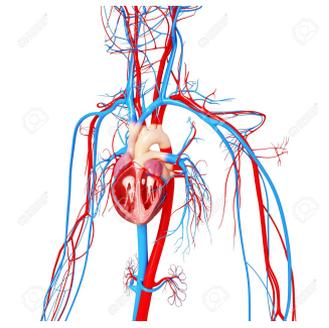
METFORMINE et DIABETE : OUI, MAIS PAS QUE ...



Syndrome ovaires polykystiques

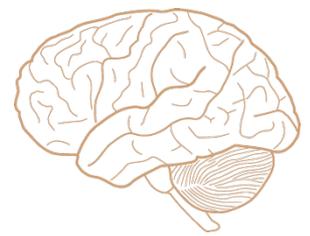


Cancers

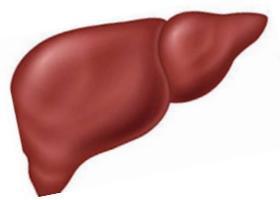


Troubles cardiovasculaires

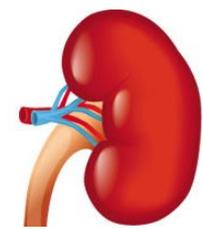
Effets bénéfiques



Effet neuroprotecteur ?



Stéatose hépatique (non OH)
Cirrhose



Insuffisance rénale chronique



Toxicité rénale (Cisplatine)
Toxicité hépatique (paracétamol)

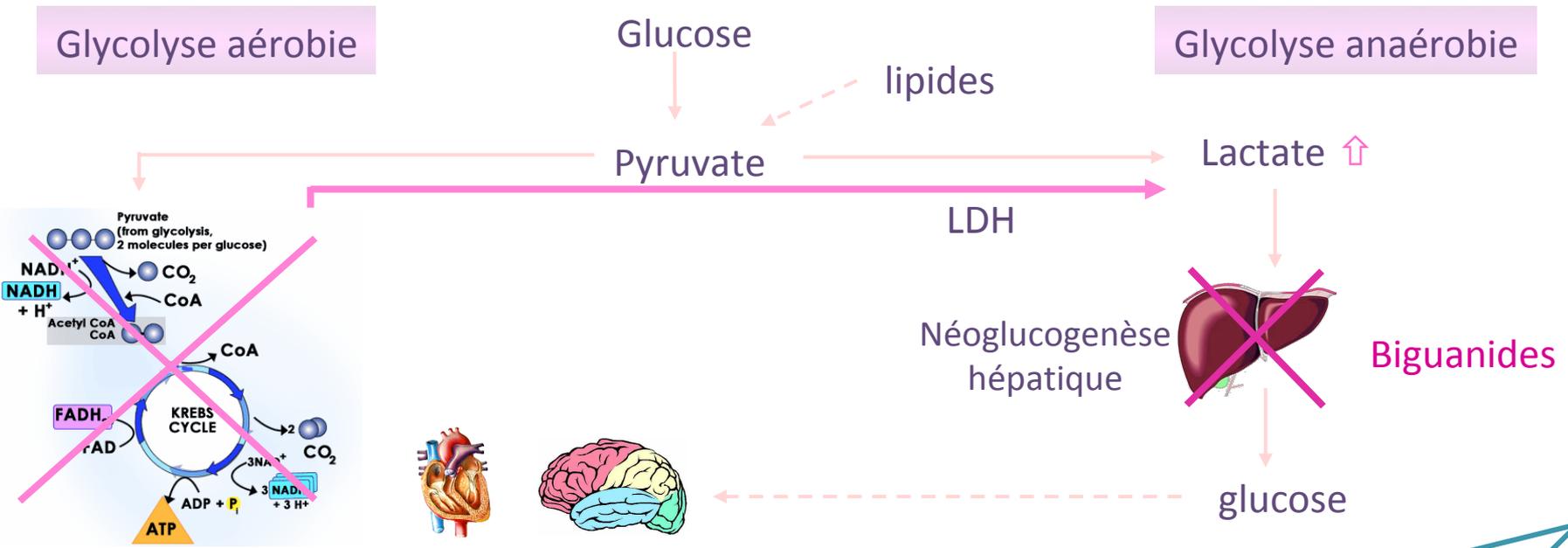
METFORMINE ET ACIDOSE LACTIQUE

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

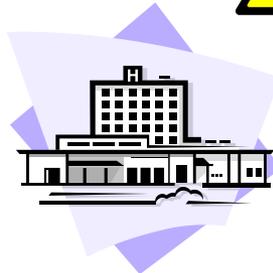
Polypnée intense
Troubles de conscience
Agitation fréquente
Collapsus
 Effondrement tensionnel
 Trouble du rythme cardiaque
Anurie
Coma terminal

Biologie

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



**URGENCE
THERAPEUTIQUE**

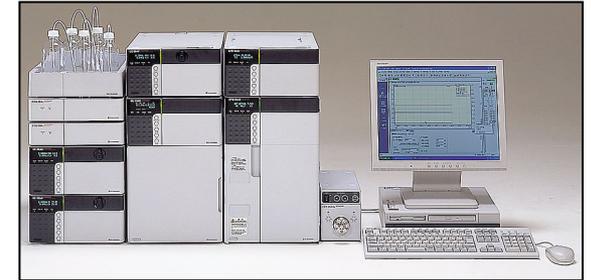


MATERIEL ET METHODES



9 mois

(1er mai 2008 - 31 janvier 2009)



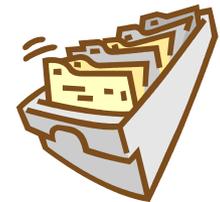
HPLC / UV 234 nm

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

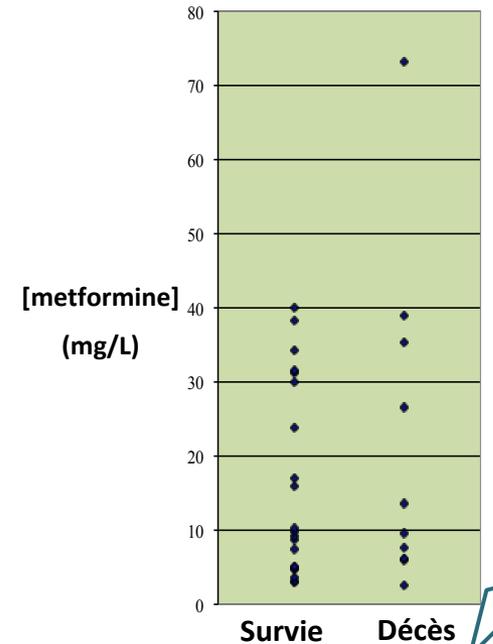
30 patients (n)

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)

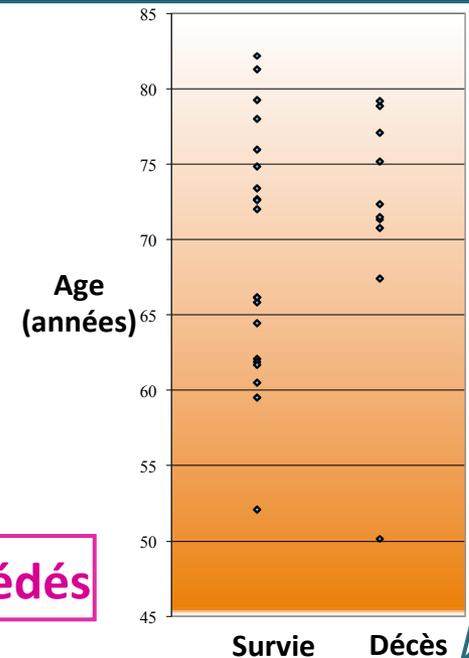
Diabétiques traités au long cours par metformine (100 %)

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

$[\text{metformine}]_{\text{plasma}}$ – 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



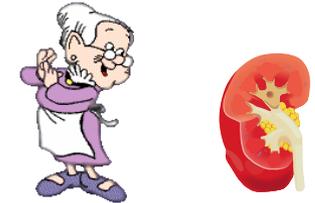
DISCUSSION



Hypersensibilité



**Ethylisme aigu / chronique
Insuffisance hépatique chronique**



Insuffisance rénale



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

DISCUSSION



Insuffisance rénale

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.

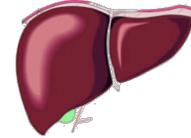
**Dose pour metformine hydrochloride, à adapter selon quantité de metformine base (fonction du sel utilisé)*

- + 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

DISCUSSION



Hypersensibilité

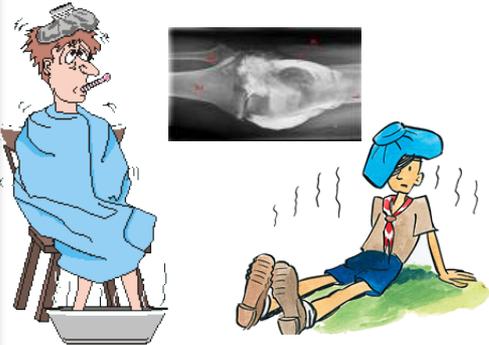


Ethylisme aigu / chronique
Insuffisance hépatique chronique



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

