



**HAL**  
open science

# Acidose lactique et metformine : étude cas-témoin appariée et régression logistique conditionnelle au CHU de Grenoble entre 2008 et 2011

Marion Lepelley

► **To cite this version:**

Marion Lepelley. Acidose lactique et metformine : étude cas-témoin appariée et régression logistique conditionnelle au CHU de Grenoble entre 2008 et 2011. Sciences pharmaceutiques. 2013. dumas-00828918

**HAL Id: dumas-00828918**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00828918>**

Submitted on 31 May 2013

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : [thesebum@ujf-grenoble.fr](mailto:thesebum@ujf-grenoble.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2013

N°

MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE  
HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES

*Conformément aux dispositions du décret N°90-810 du 10 septembre 1990 tient lieu de*

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**ACIDOSE LACTIQUE ET METFORMINE :  
ETUDE CAS-TEMOIN APPARIEE ET  
REGRESSION LOGISTIQUE CONDITIONNELLE  
AU CHU DE GRENOBLE, ENTRE 2008 ET 2011**

Par Marion Lepelley

Née le 18 février 1985 à Caen (14)

Thèse soutenue publiquement à la faculté de pharmacie de Grenoble

Le 29 avril 2013-04-10

Devant le jury composé de :

Président du jury : Mr le Professeur Benoit Allenet

Directrice de thèse : Mme le Docteur Céline Villier

Membres : Mme le Docteur Nelly Wion

Mr le Professeur Michel Tod

*La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2013

N°

MEMOIRE DU DIPLÔME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE  
HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES

*Conformément aux dispositions du décret N°90-810 du 10 septembre 1990 tient lieu de*

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**ACIDOSE LACTIQUE ET METFORMINE :  
ETUDE CAS-TEMOIN APPARIEE ET  
REGRESSION LOGISTISQUE CONDITIONNELLE  
AU CHU DE GRENOBLE, ENTRE 2008 ET 2011**

Par Marion Lepelley

Née le 18 février 1985 à Caen (14)

Thèse soutenue publiquement à la faculté de pharmacie de Grenoble

Le 29 avril 2013-04-10

Devant le jury composé de :

Président du jury : Mr le Docteur Benoit Allenet

Directrice de thèse : Mme le Docteur Céline Villier

Membres : Mme le Docteur Nelly Wion

Mr le Professeur Michel Tod

*La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

## UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI  
38706 LA TRONCHE CEDEX – France  
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00  
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



Doyen de la Faculté : M. Christophe RIBUOT

Vice-doyen et Directeur des Etudes : Mme Delphine ALDEBERT

Année 2012-2013

### ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

#### PROFESSEURS DES UNIVERSITES (n=11)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEWE	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

#### PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=6)

CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)

#### PROFESSEUR EMERITE (n=1)

GRILLOT	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (L.A.P.M)
---------	-------	--

#### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (n=31)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BELAIDI-CORSAT	Elise	Pharmacologie Physiologie –(HP2)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)

Dernière mise à jour : 10/04/2013

Rédacteur : LANTOU FAURE ; Secrétaire doyen Pharmacie

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

## UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI  
38706 LA TRONCHE CEDEX – France  
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00  
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique (Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128)
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie (D.P.M)

### MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=3)

ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
BUSSER	Benoît	Pharmacie (MCU-PH-IAB-INSERM)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I/MCU-PH)

### PROFESSEUR CERTIFIE (PRCE) (n=2)

FITE	Andrée	P.R.C.E
GOUBIER	Laurence	P.R.C.E

## UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI  
38706 LA TRONCHE CEDEX – France  
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00  
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



### PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=4)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)
DON	Martin	Laboratoire TIMC-IMAG

### PROFESSEUR AGREGE (PRAG) (n=1)

GAUCHARD	Pierre-Alexis	(D.P.M)
----------	---------------	---------

### ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=2)

SUEUR	Charlotte	Virologie (U.V.H.C.I)
VAN NOOLEN	Laetitia	Biochimie Toxicologie (HP2-DBTP-BGM)

### ATER (n= 6)

DAYDE David	ATER	Parasitologie Mycologie (J.R)
FAVIER Mathieu	ATER	Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR)
HADDAD-AMAMOU Anis	ATER	Laboratoire de Pharmacie Galénique
HENRI Marion	ATER	Physiologie – Laboratoire HP2 (JR)
LEHMANN Sylvia	ATER	Biochimie Biotechnologie (JR)
REGENT-KLOEKNER Myriam	ATER	Biochimie (LECA-UJF)

### MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=9)

CAVAREC	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS	Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Laboratoire (TIMC-IMAG)
MELAINE	Feriel	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2(JR)
NASRALLAH	Chady	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2(JR)
THOMAS	Amandine	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
LECERF-SHMIDT	Florine	(01-10-2012 au 30-09-2015)	Pharmacochimie (DPM)
BERTHOIN	Lionel	(01-10-2012 au 30-09-2015)	Laboratoire (TIMC-IMAG-THEREX)
MORAND	Jessica	(01-10-2012 au 30-09-2015)	Laboratoire HP2 (JR)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CIB : Centre d'Innovation en Biologie  
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »  
IBS : Institut de Biologie Structurale  
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes  
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition  
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour : 10/04/2013

Rédacteur : LANTOU FAURE ; Secrétaire doyen Pharmacie

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



## Remerciements

Je tiens à exprimer ici toute ma reconnaissance à ceux qui ont contribué à l'accomplissement de ce travail.

Benoit Allenet, merci d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse et pour ton encadrement pendant ces 3 années d'internat à Grenoble,

Céline Villier, un grand merci pour la confiance que tu m'as accordée sur ce sujet, tes relectures et tout ce que tu m'as appris au cours de mon semestre en pharmacovigilance,

Mr Michel Tod, merci d'avoir accepté de juger ce travail et pour vos enseignements à la faculté,

Mme Nelly Wion, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse.

A mes parents, merci d'être là pour nous 3, de nous aider à réaliser nos projets et de nous soutenir, même dans des pays (très) lointains.

A Simon et Perrine, on ne fait pas mieux en matière de fratrie, surtout ne changez rien !

A mes grands-parents, merci pour votre soutien depuis toujours.

A la Classe Caennaise, pour tous ces moments vécus ensemble depuis les bancs du lycée, que ça ne s'arrête jamais : Marie Panpan (on repart faire le tour du monde dans l'autre sens ??), les Marion (l'équipe crème solaire vaincra), Joe, Arnaud, Laurène, Anna Laura, Aurélie, Mélody, Aymeric, Arnau, Fannette, Héroïse, Camille...

A Prudence, Paméla, Stéphanie, Roseline et Johanna, on ne rencontre pas tous les jours des filles comme vous, que nos chemins ne s'éloignent pas malgré la distance géographique.

A toute la folle équipe grenobloise, pour cet internat qui a filé si vite en votre compagnie : Mélanie et Sylvain, Jordan, Delphine, Marion D, Caro, Pierre-Alex, Gautier, Marjo, Valérie, Pascaline, Anne, Thérance, Mehdi, William, Nora, Julie, Sara, Charles, Bruno et Eric (je n'ai jamais cru à ton histoire de crocodile...)

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de cette thèse, en particulier pour leur soutien statistique et méthodologique infaillible : Joris (sans qui cette thèse se serait faite avec un boulier, mille mercis pour ton aide précieuse et ta disponibilité), Sébastien et Nassima, merci pour votre infinie patience face à mes questions !

A toutes les personnes rencontrées durant mes stages, merci d'avoir partagé votre temps et votre expérience : Sophie, Edith, Magalie, les Sylvie, Audrey, Adeline, Jacqueline, Catherine...

## Table des matières

Glossaire .....	10
Index des figures et des tableaux .....	11
Introduction.....	12
Matériel et méthode.....	18
Résultats.....	23
Discussion .....	43
Conclusion.....	51

## Glossaire

ADO : antidiabétiques oraux

AINS : anti inflammatoires non stéroïdiens

AL : acidose lactique

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament

ARA2 : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

ARV : antirétroviraux

BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive

CIM : Classification internationale des maladies

Cl : clairance

CHU : centre hospitalier universitaire

CRPV : centre régional de pharmacovigilance

IDM : infarctus du myocarde

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

IC95% : intervalle de confiance à 95%

IHC : insuffisance hépatocellulaire

InVS : institut national de veille sanitaire

IPP : identifiant permanent patient

IR : insuffisance rénale

IRA : insuffisance rénale aiguë

IRC : insuffisance rénale chronique

OR : odd ratio

PCI : produit de contraste iodé

PMSI : programme de médicalisation des systèmes d'information

RCP : résumé des caractéristiques du produit

ROC : receiver operator characteristic

UKPDS : United Kingdom Prospective Diabetes Study

## Index des figures et des tableaux

### Figures

Figure 1. Sélection de la population d'étude .....	23
Figure 2. Courbe ROC.....	42
Figure 3. Antécédents des cas traités par metformine (valeurs en %) .....	49

### Tableaux

Tableau 1. Classification des hyperlactatémies selon Cohen et Wood .....	13
Tableau 2. Facteurs de risque de survenue d'acidose lactique .....	20
Tableau 3. Caractéristiques démographiques de la population d'étude .....	24
Tableau 4. Analyse des variables explicatives .....	24
Tableau 5. Analyse univariée par test du Chi 2 de Mac Némar .....	27
Tableau 6. Analyse multivariée par régression logistique conditionnelle .....	28
Tableau 7. Analyse descriptive du sous groupe des patients ayant présenté une IRA (n = 264) .....	29
Tableau 8. Analyse multivariée du sous groupe des patients ayant présenté une IRA (n = 264) .....	30
Tableau 9. Analyse descriptive du sous groupe des patients n'ayant pas présenté d'IRA (n = 642) .....	31
Tableau 10. Analyse multivariée du sous groupe des patients n'ayant pas présenté d'IRA (n = 642) .....	32
Tableau 11. Analyse descriptive du sous groupe des patients ayant présenté une décompensation cardiaque aiguë (n = 175) .....	33
Tableau 12. Analyse multivariée du sous groupe des patients ayant présenté une décompensation cardiaque aiguë (n=175) .....	34
Tableau 13. Analyse descriptive du sous groupe des patients n'ayant pas présenté de décompensation cardiaque aiguë (n = 731) .....	35
Tableau 14. Analyse multivariée du sous groupe des patients n'ayant pas présenté de décompensation cardiaque aiguë (n = 731) .....	36
Tableau 15. Analyse descriptive du sous groupe des patients ayant une IHC (n = 86) .....	37
Tableau 16. Analyse multivariée du sous groupe des patients ayant une IHC (n = 86) .....	38
Tableau 17. Analyse descriptive du sous groupe des patients n'ayant pas une IHC (n = 820) .....	39
Tableau 18. Analyse multivariée du sous groupe des patients n'ayant pas d'IHC (n = 820) .....	40
Tableau 19. Données d'ajustement du modèle .....	41
Tableau 20. Capacité prédictive du modèle.....	41

## Introduction

Enjeu majeur de santé publique, le diabète de type 2 est une pathologie en constante augmentation, de même que la prévalence de ses complications. En France, en 2011, le nombre de patients diabétiques traités par médicaments est estimé à plus de 3 millions. Au niveau mondial, selon l'OMS, la population diabétique devrait atteindre 3000 millions en 2025 (1)(2).

Les dernières recommandations françaises privilégient la metformine comme traitement médicamenteux en 1<sup>ère</sup> intention dans le diabète de type 2, après échec des règles hygiéno-diététiques seules (3). Ce médicament, commercialisé en France depuis 1957, est le seul représentant de la classe des biguanides, la phenformine et la buformine ont été retirées du marché.

Son mode d'action antihyperglycémiant est triple : il inhibe la néoglucogenèse et la glycogénolyse au niveau hépatique, réduisant la production de glucose ; il favorise la captation l'utilisation périphérique du glucose via les transporteurs du glucose GLUT1 et 4, diminuant l'insulinorésistance ; et il retarde l'absorption intestinale du glucose. Outre ses effets sur la glycémie, la metformine améliore le métabolisme lipidique et la perte de poids.

Équivalent aux sulfamides hypoglycémiantes et à l'insuline dans le contrôle glycémique et la prévention des complications microvasculaires, la metformine est supérieure aux autres antidiabétiques oraux (ADO) dans la survenue de complications macrovasculaires à long terme et la réduction de la mortalité cardiovasculaire (4).

Non métabolisée, la metformine est excrétée dans les urines sous forme inchangée à plus de 90%, par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. La demi-vie apparente d'élimination terminale est d'environ 6,5 heures. En cas d'altération de la fonction rénale, on observe un allongement de la demi-vie d'élimination, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de metformine. Cependant, environ 90% de la dose est éliminée 12h après ingestion orale, rendant l'interprétation de la metforminémie difficile.

Le profil d'effets indésirables de la metformine est rassurant, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sont des troubles digestifs. La survenue

d'une acidose lactique (AL) est un évènement rare mais potentiellement grave. Cet effet indésirable a été rapporté avec tous les biguanides (phenformine, buformine). La plupart des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi de la metformine découlent de ce risque d'AL.

La lactatémie est une concentration résultant à la fois du flux de production et du flux d'utilisation du lactate, formé dans le cytosol à partir du pyruvate. Les principaux organes producteurs sont les érythrocytes, l'intestin, le cerveau, la peau et les muscles surtout en exercice physique. En conditions normales, le foie et le rein sont les principaux organes d'élimination des lactates. Le lactate n'est pas toxique en lui-même, dans certaines conditions, il peut même devenir un substrat énergétique.

Une hyperlactatémie est la résultante d'un déséquilibre entre production et élimination du lactate. C'est un marqueur de mauvais pronostic en termes de mortalité et de morbidité (5)(6). L'hyperproduction de lactates peut avoir lieu en conditions d'anaérobiose ou d'hypoxie mais aussi dans certains cas en situation aérobie (exercice musculaire, sepsis).

L'AL est une acidose métabolique organique définie, sur le plan biologique, par une lactatémie > 5 mmol/L et un pH < 7,35, dont la majorité des formes est acquise. Le tableau clinique est non spécifique : malaise, myalgies, douleurs abdominales, anorexie, dyspnée, hypotension par vasoplégie et troubles du rythme. Selon la classification de Cohen et Wood (7), les AL acquises sont divisées en 2 classes, selon l'existence ou non d'une hypoxie tissulaire (cf. tableau 1). Le type A correspond aux acidoses lactiques dues à un défaut d'oxygénation tissulaire avec surproduction de lactates, alors que le type B est dû à un défaut de métabolisation, d'origine toxique ou médicamenteuse. Cette classification est de plus en plus considérée comme obsolète, les causes d'AL étant souvent multifactorielles.

**Tableau 1. Classification des hyperlactatémies selon Cohen et Wood**

<b>Type A : Hyperlactatémies par hypoxie tissulaire</b>
Diminution de la DO <sub>2</sub> par baisse du débit cardiaque (choc septique, hypovolémique, cardiogénique...) par baisse de la Ca O <sub>2</sub> (anémie sévère, anomalies de l'hémoglobine, asphyxie...)
Altération de l'ExO <sub>2</sub> ou de l'utilisation d'O <sub>2</sub> (sepsis grave, défaillance multiviscérale, intoxication au cyanure)
<b>Type B1 : Hyperlactatémies et maladies systémiques</b>
Insuffisance hépatique, diabète sucré, maladies néoplasiques, alcalose, sepsis
<b>Type B2 : Hyperlactatémies et intoxications</b>
Biguanides, fructose

Ethanol, méthanol, éthylèneglycol, Salicylates, cyanure, paracétamol
---

<b>Type B3 : Hyperlactatémies et augmentation des besoins en O<sub>2</sub></b>
--

Etat de mal convulsif, exercice physique violent
--

DO<sub>2</sub>: transport en oxygène, Ca O<sub>2</sub>: contenu artériel en oxygène, ExO<sub>2</sub>: extraction périphérique d'oxygène

Sur le plan pharmacologique, un traitement par metformine expose à un risque d'AL par inhibition de la néoglucogenèse hépatique à partir des lactates via une possible inhibition au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale. Mais la liaison du médicament aux membranes mitochondriales est controversée, de même que l'inhibition du métabolisme oxydatif que cette liaison engendrerait (8). Par ailleurs, la metformine augmente la production glycolytique de lactates au niveau intestinal. Toute situation d'hypoxie tissulaire (insuffisance cardiaque ou respiratoire, choc cardiogénique...) et/ou toute situation d'accumulation de metformine dans l'organisme, par exemple en cas d'atteinte rénale aiguë, constituent des facteurs de risque de survenue d'AL et donc des contre-indications à l'utilisation de ce médicament. En l'absence d'un surdosage en metformine ou d'une défaillance d'organes, les capacités d'épuration du foie et du rein sont suffisantes pour prévenir l'apparition d'une AL (9).

Par son caractère exceptionnel, la relation entre l'AL et la metformine est de plus en plus discutée dans la littérature. L'implication de la metformine dans la survenue d'une AL est difficile à évaluer, 3 schémas sont actuellement différenciés (10). Dans le 1<sup>er</sup> cas, il existe une cause principale responsable de l'AL (état de choc, défaillance multi-organe, hypoxie...), la présence de la metformine n'est qu'anecdotique. Il s'agit d'une AL de type A (hypoxie tissulaire) de sombre pronostic avec 50% de mortalité. Dans le 2<sup>nd</sup> cas, la metformine est la cause principale d'AL (type B), suite à une intoxication objectivée par un dosage plasmatique, voire intra-érythrocytaire, le pronostic est plutôt favorable. La 3<sup>ème</sup> hypothèse est le cas le plus fréquent, au pronostic plus réservé : la cause est multifactorielle et l'accumulation de metformine peut aggraver l'acidose.

La survenue d'une AL est un événement rare, auquel les patients diabétiques de type 2 sont plus exposés que la population non diabétique (8,11–13). L'AL imputable à la metformine dont le risque est très faible, est difficile à évaluer.



La méta-analyse de la base Cochrane, compilant les données de 347 essais cliniques et cohortes, ne retrouve pas de lien entre metformine et AL : dans le groupe des patients traités par metformine, l'incidence de l'AL est estimée à 4,3 cas pour 100 000 patients-années alors que dans le groupe des diabétiques non traités par metformine, cette incidence est à 5,4 cas pour 100 000 patients-années. La moyenne des lactates n'est pas différente dans les 2 groupes (14).

L'étude cas-témoin de Bodmer, nichée dans la cohorte de UK Prospective Diabetes Study (UK PDS) ne retrouve pas non plus de différence de nombre de cas d'AL entre le groupe traité par metformine et celui par sulfamides (respectivement 3,3 et 4,8 cas pour 100 000 patients-années). Des comorbidités connues comme facteurs de risque d'AL ont pu être identifiées chez tous les cas (13).

L'étude longitudinale Fremantle en Australie ne retrouve pas de risque d'AL augmenté avec la metformine, chez des patients qui présentent des facteurs de risque majeurs (12).

La plupart des cas d'AL associée à la metformine rapportés dans la littérature surviennent chez des patients présentant des facteurs de risque bien connus (décompensation cardiaque, hypovolémie suite à une hémorragie, infection sévère, cirrhose, décompensation de BPCO...). L'analyse de 47 cas publiés d'AL avec un traitement par metformine concomitant montre que seul un cas ne présentait pas de facteur précipitant, chronique ou aigu (15). Toutes ces données permettent de retenir un risque faible d'AL liée à la metformine chez les patients diabétiques.

Par ailleurs la littérature rapporte de nombreux cas d'AL apparus suite à une insuffisance rénale aiguë (IRA), entraînant un surdosage en metformine, chez des patients traités par médicaments néphrotoxiques, comme les anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les diurétiques, les inhibiteurs de conversion de l'angiotensine (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensinogène 2 (ARA 2) ou ayant reçu une injection de produits de contraste iodés (PCI).

La mortalité associée à cette complication est élevée, autour de 50% des cas. Cette donnée ancienne concernerait plutôt la classe des biguanides, avant que la phenformine et la buformine soient retirées du marché. Plus récemment, Lalau estime la mortalité des acidoses lactiques sous metformine à 30% (16). La sévérité du pronostic de l'AL associée à la metformine dépendrait plus de la sévérité des

pathologies associées (choc, sepsis, défaillance multi-organe...) que de l'accumulation de metformine dans l'organisme ou de l'hyperlactatémie (6,17). Ni les taux de lactatémie ni ceux de metforminémie n'ont de valeur pronostique d'après une série de 49 patients en acidose lactique et traités par metformine (18).

La prévention de la survenue d'AL chez le sujet traité par metformine passe par le respect des contre-indications et des précautions d'emploi. Celles-ci concernent toute situation à risque d'accumulation de metformine, comme en cas d'insuffisance rénale chronique (IRC) ou aiguë (IRA), de déshydratation, de prise de médicaments néphrotoxiques concomitants ; ou à risque d'hypoxie, d'hyperproduction et de défaut d'épuration de lactates : en cas d'insuffisance cardiaque, respiratoire ou hépatocellulaire (IHC).

Première ligne de traitement médicamenteux recommandée dans la prise en charge du diabète de type 2 et ayant montré son efficacité sur de nombreux critères dont la réduction de la morbi-mortalité chez les sujets diabétiques obèses (4), la metformine est de plus en plus prescrite, notamment chez des patients présentant à des contre-indications auparavant formelles. La méta-analyse de la base Cochrane met en évidence que 97% des essais prospectifs autorisaient au moins une contre-indication à la metformine dans les critères d'inclusion dont 53% d'insuffisance rénale (IR) et 26% d'âge supérieur à 65 ans (14). Une étude de cohorte écossaise retrouve 24,5% de contre-indications (insuffisance cardiaque, IR, infarctus de myocarde (IDM), maladie chronique du foie) chez les sujets traités par metformine (19).

Dans la pratique clinique, 54 à 73% des patients traités par metformine présentent une contre indication. L'application stricte des contre-indications priverait environ la moitié des patients à un traitement par metformine. Les médecins cliniciens plaident pour une réévaluation des contre-indications à la metformine, considérant que ces patients contre-indiqués sont justement ceux à qui le traitement pourrait le plus profiter (20–22).

Certaines contre-indications sont de plus en plus discutées par les cliniciens, plaissant pour un allègement de ces restrictions, en cas d'insuffisance cardiaque (23,24), d'IRC modérée (25,26), d'injection de PCI (27), selon l'âge et en période préopératoire (28).

La réalité de l'implication de la metformine dans la survenue d'une AL est controversée par certaines données épidémiologiques et le faible nombre d'acidoses rapportées dans les études. Les restrictions d'utilisation chez de nombreux patients (âgés, insuffisants cardiaques, rénaux...) sont jugées contraignantes et injustifiées. Jusqu'ici peu d'études se sont focalisées sur les facteurs de risque d'AL et à modéliser leur importance relative.

Une augmentation des notifications spontanées de cas d'AL chez des patients traités par metformine a été constatée sur le plan national par les centres régionaux de pharmacovigilance. Suite à cela, un groupe de travail pluridisciplinaire a été constitué à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), incluant des diabétologues, des réanimateurs et des pharmacovigilants. Au centre hospitalier universitaire (CHU) de Grenoble, en 2007, un travail d'estimation du nombre de cas d'AL liées à la metformine par méthode capture-recapture à trois sources (PMSI, courriers de sortie des patients et notifications spontanées) a été réalisé (29).

Le groupe de travail a demandé au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Grenoble de procéder à une étude complémentaire. Nous avons donc réalisé une étude cas-témoin rétrospective chez les patients diabétiques de type 2. Ce travail a pour but de préciser l'importance relative des facteurs de risque dans la survenue d'une AL chez des patients diabétiques, en conditions réelles.

## **Matériel et méthode**

Cette étude est une enquête cas-témoin appariée chez les patients diabétiques de type 2, hospitalisés au CHU de Grenoble entre 2008 et 2011. Le groupe cas est constitué de tous les patients diabétiques ayant présenté une AL entre 2008 et 2011 ; à chaque cas, deux témoins sont appariés sur l'année de naissance, le sexe et la date d'entrée. L'exposition à la metformine et les facteurs de risque d'AL sont recherchés pour chaque sujet inclus.

L'objectif principal est d'évaluer l'association entre l'exposition à la metformine et la survenue d'une AL chez des patients diabétiques de type 2, hospitalisés au CHU de Grenoble entre 2008 et 2011.

L'objectif secondaire est de modéliser la relation entre la survenue d'une AL et les facteurs de risque, dont la metformine, par analyse multivariée (régression logistique conditionnelle).

### **Sélection des patients**

#### Population de l'étude

La population source comprend tous les patients atteints de diabète de type 2, possédant au moins une venue au CHU de Grenoble entre le 1/01/2008 et le 31/12/2011, tout type de séjour confondu (hospitalisation de jour, hospitalisation conventionnelle, urgences, réanimation, chirurgie). La liste de ces patients a été fournie par le département d'information médicale du CHU de Grenoble, à partir du PMSI et des diagnostics de la classification internationale des maladies CIM 10<sup>ème</sup> édition suivants : Diabète sucré non insulino-dépendant (E11), Diabète sucré de malnutrition (E12), Autres diabètes sucrés précisés (E13) et Diabète sucré, sans précision (E14). A partir de cette population source, ont été sélectionnés les cas et les témoins.

#### Définition des cas d'AL et des témoins

L'AL est définie biologiquement par une acidose métabolique avec un pH < 7,35 associée à une hyperlactatémie > 5 mmol/L (7).

A partir des valeurs des dosages de lactates et pH mesurés au CHU de Grenoble entre le 1/01/2008 et le 31/12/2011, nous avons sélectionné tous les cas d'AL répondant aux critères ci-dessus. Les dosages de pH et lactates pouvaient être espacés de 7 jours maximum, prenant en compte le fait que les praticiens ne dosent pas systématiquement ces 2 paramètres en même temps selon la clinique du patient.

La correspondance entre la file active des patients diabétiques de type 2 et la liste des patients ayant présenté une AL a été faite dans le logiciel Stata®, grâce à l'identifiant permanent patient IPP (numéro unique correspondant à un patient donné). Un patient est donc considéré comme cas s'il est diabétique et a présenté au moins une AL entre 2008 et 2011. Si un cas a présenté plusieurs AL entre 2008 et 2011, seule la dernière AL dans le temps était prise en compte. Tous les sujets diabétiques restants, n'ayant pas présenté une AL entre 2008 et 2011, sont des témoins potentiels.

Nous avons décidé d'apparier chaque cas à deux témoins diabétiques pour augmenter la puissance statistique. L'appariement s'est fait sur l'année de naissance, le sexe et la date d'hospitalisation. La sélection des témoins retenus parmi les témoins potentiels s'est faite aléatoirement. L'âge des témoins a été calculé à partir de la date de survenue de l'AL du cas auquel ils sont appariés.

### **Recueil de l'exposition à la metformine et des facteurs de risque de survenue d'AL**

La recherche de l'exposition à la metformine et des facteurs de risque d'AL s'est faite à partir du dossier médical informatisé du patient (courriers de sortie et prescriptions médicales) à la date de l'évènement. Le statut du patient (cas ou témoin) était connu lors du relevé des données.

Après analyse de la littérature, les facteurs de risque de survenue d'AL et traitements intercurrents étudiés sont présentés dans le tableau suivant (Tableau 2), selon leur nature : antécédents, traitements concomitants et évènements cliniques intercurrents.

**Tableau 2. Facteurs de risque de survenue d'acidose lactique**

<b>Antécédents</b>
IRC, IHC, insuffisance respiratoire chronique, insuffisance cardiaque, maladies néoplasiques, cytopathie mitochondriale, déficit en vitamine B1
<b>Traitements concomitants</b>
IEC, ARA2, diurétiques, antirétroviraux ARV, AINS, metformine, insuline, injection de PCI
<b>Évènements cliniques intercurrents</b>
choc (cardiogénique, hypovolémique...), anémie sévère, IRA, déshydratation (diarrhées, vomissement...), insuffisance hépatique aiguë, insuffisance respiratoire aiguë, IDM, décompensation cardiaque aiguë, sepsis, convulsions, exercice musculaire intense, occlusion artérielle aiguë

Les traitements recherchés pour chaque sujet sont soit administrés de façon chronique, soit d'instauration récente, soit pour lequel il y a eu une augmentation posologique récente.

Le statut « décédé » ou « vivant » est recherché systématiquement pour chaque patient inclus afin d'estimer la mortalité associée à l'acidose dans notre étude et d'en présenter une analyse descriptive.

### **Qualité de l'échantillonnage**

Une variable extrinsèque à la pathologie et aux facteurs de risque étudiés a été recherchée pour comparer les 2 groupes constitués mais n'était pas disponible à partir de nos données (catégorie socioprofessionnelle...). Nous avons comparé notre échantillon de patients à la population diabétique de type 2 française, à partir des données épidémiologiques de l'Institut national de Veille Sanitaire InVS.

### **Analyse statistique**

L'analyse statistique s'est faite avec le logiciel Stata version 10.

### Analyse des variables explicatives

Une analyse comparative des variables considérées comme facteur de risque a été réalisée dans les groupes cas et témoins. Les données quantitatives sont

exprimées en moyenne et écart-type. La médiane est donnée si la répartition n'est pas gaussienne. Les données qualitatives sont exprimées en nombre de patients et en pourcentage de patients.

Les variables aux effectifs insuffisants pour l'une des modalités (< 5%) sont exclues de l'analyse, sauf si un regroupement de catégories est possible.

### Analyse univariée

Un test du Chi deux de Mac Némard est réalisé pour chaque variable qualitative et un test de Student pour les variables quantitatives.

Une variable est retenue pour la construction du modèle multivarié par régression logistique conditionnelle lorsque le degré de signification p-value est inférieur à 0,25.

### Multicolinéarité

La colinéarité est testée entre les variables explicatives retenues après analyse univariée afin d'éliminer celles qui sont corrélées entre elles. En cas de corrélation, on ne conserve qu'une de ces variables corrélées pour la suite de la modélisation, en choisissant celle dont la p-value est la plus significative.

### Analyse multivariée

Un modèle de régression logistique conditionnelle est réalisé pour expliquer la survenue d'une AL chez les patients diabétiques de type 2. Les variables explicatives sélectionnées après recherche de colinéarité sont intégrées dans un modèle multivarié pas à pas descendant. Le seuil de signification statistique est fixé à 0,05. A chaque pas, un test du rapport de vraisemblance est effectué. La hiérarchisation des variables explicatives se fait en fonction de la valeur des odd-ratio (OR) et de leur intervalle de confiance à 95% (IC95%).

### Interactions

Une fois le modèle multivarié établi, des interactions susceptibles de modifier l'effet sont recherchées. Si une interaction est retrouvée, il est procédé à une stratification sur la variable d'interaction suivie d'une nouvelle analyse univariée comme précédemment, et d'une nouvelle analyse multivariée simple et non plus conditionnelle, l'appariement initial n'étant plus valable après stratification. Un test d'Hosmer-Lemeshow est réalisé pour chaque modèle multivarié obtenu après

stratification. En cas de p-value supérieure à 0,05, l'hypothèse nulle n'est pas rejetée, le modèle est considéré comme adéquat.

#### Adéquation du modèle final

On ne peut pas tester l'adéquation du modèle final par un test de Hosmer-Lemeshow suite à une régression logistique conditionnelle dans le logiciel Stata. Nous avons donc estimé les capacités discriminantes de notre modèle à partir de la courbe Receiver Operator Characteristic (ROC), sa capacité à identifier un patient comme étant un cas ou un témoin, de façon similaire aux tests diagnostics. Nous avons calculé la sensibilité, la spécificité, à partir de la probabilité que le modèle classe correctement les sujets selon leur statut, pour différents seuils (pas de 0,1, de 0 à 1). L'aire sous la courbe ROC a été calculée selon la méthode des trapèzes. Selon les valeurs de l'aire sous la courbe ROC, la capacité du modèle est considérée comme acceptable entre 0,7 et 0,8, bonne entre 0,8 et 0,9 et excellente entre 0,9 et 1.



# Résultats

## Sélection des patients

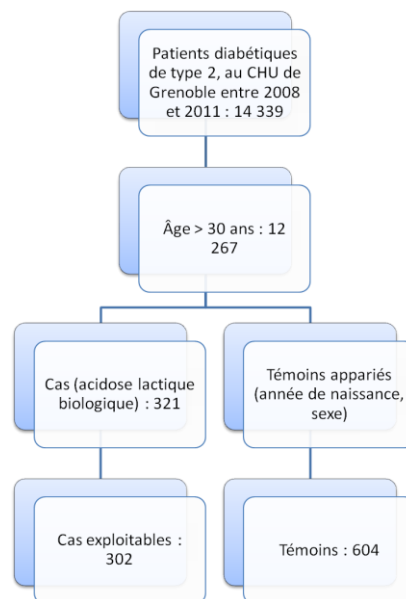
### Population de l'étude

Compte-tenu de la disparité dans la file active des patients diabétiques extraite par le DIM (erreurs de codage) et du grand nombre de sujets (14 339 patients), nous avons établi une limite d'âge à 30 ans, ce qui correspond à l'âge du plus jeune patient ayant présenté une AL sous metformine recensée dans la base nationale de pharmacovigilance (cas d'un patient VIH+ ayant développé des complications métaboliques à cause des antirétroviraux et nécessitant un traitement par metformine).

A partir de 30 ans, tous les sujets diabétiques de type 2 ont été inclus dans la population source. Cela représente 12 267 patients.

### Définition des cas et des témoins

Le nombre de cas dans notre étude, c'est-à-dire de patients diabétiques de type 2 ayant présenté au moins une AL entre 2008 et 2011, est de 321. Suite à des erreurs de codage (6 patients diabétiques de type 1) et par manque d'informations dans le dossier informatique (13 patients), nous avons retiré 19 patients de l'étude. La suite de l'analyse statistique comporte donc 302 cas, auxquels ont été appariés 604 témoins. La population finale de l'étude comprend 906 sujets (Figure 1).



**Figure 1. Sélection de la population d'étude**

## Qualité de l'échantillonnage

Nous ne disposons pas de variable extrinsèque nous permettant de contrôler la qualité de l'échantillonnage. Après appariement, les témoins ont été sélectionnés de façon aléatoire, tous issus d'une même population de patients diabétiques de type 2 ayant eu au moins une venue au CHU entre 2008 et 2011. Nous nous basons sur les caractéristiques démographiques et certains éléments de l'analyse descriptive (exposition aux traitements concomitants, antécédents des patients...) pour comparer notre échantillon à la population diabétique française.

Le tableau 3 présente les caractéristiques démographiques de la population de notre étude. L'appariement sur l'année de naissance et non sur l'âge explique pourquoi la moyenne des âges dans les groupes cas et témoins n'est pas strictement la même. Ceci étant, il n'y a pas de différence significative entre les 2 moyennes d'âge. Nous observons une légère prédominance masculine (sex ratio = 1,42). L'appariement sur le sexe a bien été réalisé (p-value = 1).

**Tableau 3. Caractéristiques démographiques de la population d'étude**

	Cas (%)	Témoins (%)	p-value
Effectifs	302	604	
Âge, moyenne (écart type)	69,4 (11,9)	69,5 (11,9)	0,714
Homme	177 (58,61)	354 (58,61)	1

## Analyse statistique

### Analyse des variables explicatives

Le tableau 4 présente l'analyse comparative des facteurs de risque, en effectifs et pourcentages, de toutes les variables d'intérêt (cf. tableau 1).

**Tableau 4. Analyse des variables explicatives**

Variables	Cas (%) n = 302	Témoins (%) n = 604	p-value
<b>Antécédents</b>			
IRC	95 (31,46)	224 (37,09)	0,094
Débutante - modérée	66 (21,85)	184 (30,46)	0,013
Sévère - terminale	29 (9,60)	40 (6,26)	
IHC	47 (15,56)	39 (6,46)	< 0,001
Insuffisance respiratoire chronique	84 (27,81)	127 (21,03)	0,023

Insuffisance cardiaque	82 (27,15)	94 (15,56)	< 0,001
Cytopathie mitochondriale	2 (0,66)	0	0,111
Néoplasie	38 (12,58)	81 (13,41)	0,728
Déficit en vitamine B1	3 (0,99)	13 (2,15)	0,288
<b>Traitements concomitants</b>			
IEC	81 (26,82)	186 (30,79)	0,216
ARA2	65 (21,52)	155 (25,66)	0,171
Diurétiques	150 (49,67)	321 (53,15)	0,323
ARV	1 (0,33)	5 (0,83)	0,67
AINS	14 (4,64)	12 (1,99)	0,024
Metformine	111 (36,75)	276 (45,70)	0,01
Insuline	129 (42,72)	268 (44,37)	0,636
PCI	37 (12,25)	17 (2,81)	< 0,001
<b>Evènements cliniques</b>			
Choc	149 (49,34)	8 (1,32)	< 0,001
Anémie sévère	57 (18,87)	19 (3,15)	< 0,001
Déshydratation	35 (11,59)	17 (2,81)	< 0,001
IRA	184 (60,93)	80 (13,25)	< 0,001
Insuffisance hépatique aiguë	64 (21,19)	12 (1,99)	< 0,001
Insuffisance respiratoire aiguë	156 (51,66)	41 (6,79)	< 0,001
Infarctus du myocarde	32 (10,6)	16 (2,65)	< 0,001
Décompensation cardiaque aiguë	130 (43,05)	45 (7,45)	< 0,001
Sepsis	134 (44,37)	49 (8,11)	< 0,001
Convulsions	21 (6,95)	8 (1,32)	< 0,001
Exercice musculaire intense	6 (1,99)	0	0,001
Occlusion artérielle aiguë	30 (9,93)	28 (4,64)	0,002
<b>Décès</b>	146 (48,34)	26 (4,30)	< 0,001

Au sein des antécédents, les groupes cas et témoins ne sont pas statistiquement différents quant à l'existence d'une IRC, d'une cytopathie mitochondriale, d'une néoplasie et d'un déficit en vitamine B1. Les stades de l'IRC sont répartis différemment selon le groupe : les cas ont significativement une fonction rénale plus altérée que les témoins. Une atteinte chronique hépatique, respiratoire ou cardiaque prédomine chez les cas.

Concernant les traitements concomitants, les 2 populations de cas et témoins sont comparables en termes d'exposition aux IEC, ARA2, diurétiques, ARV et insuline. Les cas sont plus exposés que les témoins aux AINS et à l'injection de PCI. Les témoins sont significativement plus traités par metformine que les cas.

Tous les évènements cliniques intercurrents analysés surviennent plus fréquemment chez les cas que chez les témoins.

Le taux de mortalité est significativement plus élevé (48,34 %) en cas de survenue d'AL que chez les témoins. Cette mortalité observée dans le groupe cas (48,34%) est comparable avec celle rapportée dans la littérature (50%), toute cause d'acidose confondue. Nous présentons ici les principales caractéristiques des individus n'ayant pas survécu : 85% des patients décédés sont des cas, la proportion de décès augmente avec la classe d'âge jusqu'à 70 ans puis diminue. Concernant les antécédents, les sujets décédés ne sont pas différents en termes de fréquence d'IRC, d'insuffisance respiratoire chronique, de cytopathie mitochondriale ou de déficit en vitamine B1. L'existence d'une IHC, d'une insuffisance cardiaque, d'une néoplasie sont significativement plus fréquentes chez les patients décédés par rapport aux survivants. Il n'y a pas de différence d'exposition aux traitements concomitants pour les IEC, les diurétiques, l'insuline, les ARV et l'injection de PCI entre les sujets décédés et les vivants. Les ARA2 et la metformine sont plus significativement plus prescrits dans le groupe des sujets survivants. Tous les évènements cliniques intercurrents, facteurs de risque connus d'AL, sauf la survenue de convulsions, sont tous significativement plus fréquents chez les patients décédés que chez les vivants.

Pour la suite de l'étude, les variables dont l'effectif est insuffisant pour l'une des modalités (< 5%) ne sont pas étudiées. Ainsi nous avons exclu du modèle l'existence d'une cytopathie mitochondriale et d'un déficit en vitamine B1 parmi les antécédents ; la prise d'un traitement par ARV, AINS, l'injection d'un PCI ; ainsi que la survenue d'un choc, d'une anémie sévère, d'une déshydratation, d'une insuffisance hépatique aiguë, d'un IDM, de convulsions, d'une occlusion artérielle aiguë et la réalisation d'un exercice musculaire intense.

Les effectifs des stades de l'IRC « débutant » et « terminal » étaient inférieurs à 5% pour l'une des modalités (valeurs non présentées ici). Les stades « débutant » et « modérée » ont donc été regroupés, de même que les stades « sévère » et « terminal » pour la suite de l'analyse.

## Analyse univariée

L'analyse univariée est réalisée avec un test du Chi 2 de Mac Némard pour séries appariées. Les résultats sont présentés dans le tableau 5.

**Tableau 5. Analyse univariée par test du Chi 2 de Mac Némard**

Variables	Analyse univariée		
	OR	IC 95%	p-value
<b>Antécédents</b>			
IRC	0,77	[0,59 - 0,99]	0,034
Débutante - Modérée	2	[0,850-5,050]	0,083
Sévère - Terminale			
IHC	2,67	[1,769 - 4,108]	< 0,001
Insuffisance respiratoire chronique	1,46	[1,104 - 1,925]	0,007
Insuffisance cardiaque	2,06	[1,525 - 2,809]	< 0,001
Néoplasie	0,93	[0,647 - 1,325]	0,727
<b>Traitements concomitants</b>			
IEC	0,81	[0,617 - 1,059]	0,127
ARA2	0,78	[0,582 - 1,038]	0,090
Diurétiques	0,88	[0,700 - 1,099]	0,264
AINS	2,33	[1,149 - 5,037]	0,017
Metformine	0,68	[0,528 - 0,864]	0,015
Insuline	0,94	[0,742 - 1,180]	0,606
<b>Evènements cliniques</b>			
IRA	11,28	[7,66 - 12,26]	< 0,001
Insuffisance respiratoire aiguë	12,29	[8,10 - 19,49]	< 0,001
Décompensation cardiaque aiguë	10,35	[6,73 - 16,64]	< 0,001
Sepsis	8,82	[5,95 - 13,55]	< 0,001

Les valeurs des OR et leurs IC suggèrent que les antécédents du patient jouent un rôle péjoratif dans la survenue d'une AL. Les stades de l'IRC ont été comparés entre eux, ainsi plus l'atteinte rénale est sévère, plus le risque d'AL semble augmenter mais ce n'est pas significatif. Parmi les traitements concomitants, les AINS sont la seule classe qui semble être un facteur de risque dans l'AL, tous les autres, y compris la metformine, ressortent comme facteurs protecteurs. Tous les évènements cliniques intercurrents sont impliqués de façon significative dans la survenue d'une AL.

Une variable est incluse dans l'analyse multivariée si la p-value est inférieure à 0,25. La variable « diurétiques » a été forcée dans le modèle. Ainsi les variables néoplasie et insuline sont exclues de la construction du modèle de régression logistique conditionnelle.

### Multicolinéarité

Il n'a pas été retrouvé de colinéarité entre les variables retenues après analyse univariée.

### Analyse multivariée

L'analyse multivariée est réalisée par régression logistique conditionnelle pour séries appariées. Les valeurs des OR et de leurs IC 95% figurent dans le tableau 6.

**Tableau 6. Analyse multivariée par régression logistique conditionnelle**

Variables	Analyse multivariée		
	OR	IC 95%	p-value
<b>Antécédents</b>			
IRC			
Débutante - Modérée	0,36	[0,19 - 0,69]	0,002
Sévère - Terminale	1,62	[0,62 - 4,25]	0,325
IHC	6,51	[2,78 - 15,25]	< 0,001
Insuffisance respiratoire chronique	-	-	-
Insuffisance cardiaque	-	-	-
<b>Traitements</b>			
IEC	-	-	-
ARA2	-	-	-
Diurétiques	-	-	-
AINS	-	-	-
Metformine	1,27	[0,73 - 2,22]	0,390
<b>Evènements cliniques</b>			
IRA	9,58	[5,24 - 17,47]	< 0,001
Insuffisance respiratoire aiguë	9,34	[4,76 - 18,32]	< 0,001
Décompensation cardiaque aiguë	3,55	[1,84 - 6,84]	< 0,001
Sepsis	8,28	[4,28 - 15,99]	< 0,001

Selon notre modèle de régression logistique conditionnelle, les facteurs de risque significatifs de survenue d'AL chez les patients diabétiques de type 2 sont, par ordre d'importance, l'IRA, l'insuffisance respiratoire aiguë, le sepsis, l'IHC et la décompensation cardiaque aiguë. L'IRC à un stade débutant ou modéré possède un effet protecteur significatif.

L'insuffisance cardiaque et respiratoire ne sont pas considérées comme facteur de risque significatif d'AL chez un patient diabétique. Ces résultats suggèrent

que le terrain chronique du patient diabétique augmente le risque d'AL mais modérément.

Aucun traitement concomitant n'est impliqué dans la survenue d'une AL d'après notre modèle. La metformine a été forcée jusqu'au dernier pas malgré sa non-significativité. On remarque que le sens de l'association entre metformine et AL change par rapport à l'analyse univariée.

Tous les événements cliniques intercurrents sélectionnés dans l'analyse univariée sont des facteurs de risques majeurs expliquant la survenue d'une AL. La largeur des IC des OR liés à l'IHC, à l'IRA, à l'insuffisance respiratoire aiguë et au sepsis laisse supposer un manque de puissance.

### Interactions

Des interactions sont recherchées à partir du modèle présenté dans le tableau 6. 3 interactions avec la metformine ont été trouvées : IRA, décompensation cardiaque aiguë et insuffisance hépatocellulaire. Nous avons ensuite procédé à une nouvelle régression logistique après stratification sur les 3 variables d'intérêt. Un test d'adéquation par le test d'Hosmer-Lemeshow a été réalisé pour chaque modèle multivarié obtenu.

Nous nous sommes d'abord intéressés à l'interaction entre IRA et metformine. L'analyse descriptive et multivariée de chaque sous-population stratifiée en fonction de la présence ou non d'une IRA sont présentées dans le tableau 7.

**Tableau 7. Analyse descriptive du sous groupe des patients ayant présenté une IRA (n = 264)**

<b>Variables</b>	<b>Analyse descriptive</b>	
	<b>Cas (%)</b>	<b>Témoin (%)</b>
Effectifs	184	80
Age	70,34	74,21
Homme	108 (58,70)	47 (58,75)
<b>Antécédents</b>		
IRC	66 (35,87)	52 (65)
Débutante - Modérée	47 (25,54)	42 (52,50)
Sévère - Terminale	19 (10,33)	10 (12,50)
IHC	32 (17,39)	7 (8,75)
Insuffisance respiratoire chronique	45 (24,46)	22 (27,50)

Insuffisance cardiaque	47 (25,54)	26 (32,50)
Cytopathie mitochondriale	0	1 (0,54)
Néoplasie	17 (9,24)	11 (13,75)
Déficit en vitamine B1	2 (1,09)	1 (1,25)
<b>Traitements concomitants</b>		
IEC	50 (27,17)	34 (42,50)
ARA2	45 (24,46)	20 (25,00)
Diurétiques	95 (51,63)	49 (61,25)
ARV	1 (0,54)	1 (1,25)
AINS	11 (5,98)	1 (1,25)
Metformine	75 (40,76)	25 (31,25)
Insuline	73 (39,67)	40 (50)
<b>Evènements cliniques</b>		
Choc	112 (60,87)	6 (7,50)
Anémie	38 (20,65)	5 (6,25)
Déshydratation	30 (16,30)	10 (12,50)
IHC aiguë	55 (29,89)	3 (3,75)
Insuffisance respiratoire aiguë	94 (51,09)	12 (15)
IDM	21 (11,41)	5 (6,25)
Décompensation cardiaque aiguë	80 (43,48)	18 (22,50)
Sepsis	93 (50,54)	13 (16,25)
Convulsions	10 (5,43)	3 (3,75)
Exercice musculaire intense	2 (1,09)	0
Occlusion artérielle aiguë	23 (12,50)	4 (5,00)
PCI	20 (10,87)	5 (6,25)
<b>Décès</b>	94 (51,09)	10 (12,50)

On remarque que ce sous-groupe des patients ayant présenté une IRA comporte plus de cas que de témoins. La moyenne d'âge est plus élevée chez les témoins ( $p = 0,010$ ). La répartition des sexes est la même dans les 2 groupes ( $p = 0,993$ ). La proportion de décès chez les cas est significativement plus élevée que chez les témoins. La prescription de metformine semble plus importante dans le groupe cas que dans le groupe témoin, en analyse univariée il n'y a pas de relation entre la metformine et l'AL ( $OR = 1,51$ ,  $IC95\% = [0,84 - 2,77]$ ,  $p = 0,143$ ).

**Tableau 8. Analyse multivariée du sous groupe des patients ayant présenté une IRA (n = 264)**

Variables	Analyse multivariée		
	OR	IC 95%	p-value
Age	-	-	-
Homme	-	-	-
<b>Antécédents</b>			
Débutante - Modérée	0,42	[0,25 - 0,73]	0,002
Sévère - Terminale	1,82	[0,80 - 4,13]	0,149



IHC	5,29	[2,56 - 10,95]	< 0,001
Insuffisance cardiaque	-	-	-
<b>Traitements concomitants</b>			
IEC	-	-	-
Diurétiques	-	-	-
Metformine	1,79	[1,09 - 2,93]	0,020
Insuline	-	-	-
PCI	8,58	[3,77 - 19,52]	< 0,001
<b>Evènements cliniques</b>			
Choc	42,06	[17,91 - 98,78]	< 0,001
Anémie	5,83	[2,58 - 13,17]	< 0,001
Insuffisance respiratoire aiguë	11,86	[6,79 - 20,74]	< 0,001
Infarctus du myocarde	-	-	-
Décompensation cardiaque aiguë	5,19	[2,88 - 9,36]	< 0,001
Sepsis	4,34	[2,45 - 7,70]	< 0,001
Occlusion artérielle aiguë	-	-	-

En analyse multivariée (tableau 8), les facteurs de risque significativement associés à la survenue d'une AL chez les patients qui présentent une IRA sont le choc, l'insuffisance respiratoire aiguë, l'injection de PCI, l'anémie sévère, l'IHC, la décompensation cardiaque aiguë, le sepsis et la metformine. L'IRC à un stade débutant ou modérée est un facteur protecteur. Selon le test d'Hosmer-Lemeshow, ce modèle est adéquat aux observations de l'étude ( $p = 0,482$ ).

La metformine est considérée comme un facteur de risque significatif de survenue d'AL en présence d'une IRA.

**Tableau 9. Analyse descriptive du sous groupe des patients n'ayant pas présenté d'IRA (n = 642)**

Variables	Analyse descriptive	
	Cas (%)	Témoin (%)
Effectifs	118	524
Age	68,06	68,75
Homme	49 (41,53)	217 (41,41)
<b>Antécédents</b>		
IRC	29 (24,58)	172 (32,82)
Débutante - Modérée	19 (65,52)	142 (82,56)
Sévère - Terminale	10 (34,48)	30 (17,44)
IHC	15 (12,71)	32 (6,11)
Insuffisance respiratoire chronique	39 (33,05)	105 (20,04)
Insuffisance cardiaque	35 (29,66)	68 (12,98)
Néoplasie	21 (17,80)	70 (13,36)
Cytopathie mitochondriale	1 (0,85)	0
Déficit en vitamine B1	1 (0,85)	12 (2,29)
<b>Traitements concomitants</b>		

IEC	31 (26,27)	152 (29,01)
ARA2	20 (16,95)	135 (25,76)
Diurétiques	55 (46,61)	272 (51,91)
ARV	0	4 (0,76)
AINS	3 (2,54)	11 (2,10)
Metformine	36 (30,51)	251 (47,90)
Insuline	56 (47,46)	228 (43,51)
<b>Evènements cliniques</b>		
Choc	37 (31,36)	2 (0,38)
Anémie	19 (16,10)	14 (2,67)
Déshydratation	5 (4,24)	7 (1,34)
IHC aiguë	9 (7,63)	7 (1,72)
Insuffisance respiratoire aiguë	62 (52,24)	29 (5,53)
Infarctus du myocarde	11 (9,32)	11 (2,10)
Décompensation cardiaque aiguë	50 (42,37)	27 (5,15)
Infection sévère	41 (34,75)	36 (6,87)
Convulsions	11 (9,32)	5 (0,95)
Exercice musculaire intense	4 (3,39)	0
Occlusion artérielle aiguë	7 (5,93)	24 (4,58)
PCI	17 (14,41)	12 (2,29)
<b>Décès</b>	52 (44,07)	16 (3,05)

En l'absence d'IRA, les témoins sont plus nombreux que les cas dans ce sous groupe (tableau 9). La moyenne d'âge n'est pas différente entre les cas et les témoins ( $p = 0.573$ ). La proportion d'homme est la même et on observe de façon significative plus de décès chez les cas. Les témoins sont plus traités par metformine que les cas. En analyse univariée, la metformine semble un facteur protecteur ( $OR = 0,48$ ,  $IC95\% = [0,30 - 0,74]$ ,  $p = 0.001$ ).

**Tableau 10. Analyse multivariée du sous groupe des patients n'ayant pas présenté d'IRA (n = 642)**

Variables	Analyse multivariée		
	OR	IC 95%	p-value
Age	-	-	-
Homme	-	-	-
<b>Antécédents</b>			
IRC	-	-	-
Débutante - Modérée	0,33	[0,16 - 0,68]	0,003
Sévère - Terminale	1,29	[0,49 - 3,43]	0,607
IHC	5,17	[2,29 - 11,67]	< 0,001
Insuffisance respiratoire chronique	-	-	-
Insuffisance cardiaque	-	-	-
Néoplasie	-	-	-

<b>Traitements concomitants</b>			
ARA2	-	-	-
Metformine	0,86	[0,48 - 1,55]	0,628
<b>Evènements cliniques</b>			
Insuffisance respiratoire aiguë	12,38	[6,52 - 23,50]	< 0,001
Décompensation cardiaque aiguë	6,29	[3,12 - 12,66]	< 0,001
Sepsis	6,87	[3,61 - 13,07]	< 0,001

Dans ce modèle de régression logistique (tableau 10), les variables expliquant l'AL chez le patient n'ayant pas présenté d'IRA sont l'insuffisance respiratoire aiguë, le sepsis, la décompensation cardiaque aiguë et l'IHC. L'IRC au stade débutant à modéré est protecteur. D'après le test d'Hosmer-Lemeshow, ce modèle est adéquat ( $p = 0,416$ ).

En l'absence d'IRA, la metformine n'est pas un facteur de survenue d'AL (OR = 0,86,  $p = 0,628$ ).

Ainsi, la metformine ne joue pas le même rôle dans la survenue d'une AL, selon la présence concomitante ou non d'une IRA : en cas d'IRA, la metformine est un facteur de risque significatif d'AL, cet effet disparaît en absence d'IRA. Ces données confirment un effet lié à l'accumulation de metformine dans l'organisme suite à une IRA.

L'interaction entre décompensation cardiaque aiguë et metformine est présentée dans les tableaux suivants.

**Tableau 11. Analyse descriptive du sous groupe des patients ayant présenté une décompensation cardiaque aiguë (n = 175)**

<b>Variabiles</b>	<b>Analyse descriptive</b>	
	<b>Cas (%)</b>	<b>Témoin (%)</b>
Effectifs	130	45
Age	72,36	75,84
Homme	79 (60,77)	20 (44,44)
<b>Antécédents</b>		
IRC	52 (40,00)	29 (64,44)
Débutante - Modérée	35 (26,92)	21 (46,67)
Sévère - Terminale	17 (13,08)	8 (17,78)
IHC	9 (6,92)	1 (2,22)
Insuffisance respiratoire chronique	42 (32,31)	20 (44,44)
Insuffisance cardiaque	55 (42,31)	28 (62,22)
Cytopathie mitochondriale	1 (0,77)	0
Néoplasie	10 (7,69)	5 (11,11)

Déficit en vitamine B1	0	0
<b>Traitements concomitants</b>		
IEC	42 (32,31)	17 (37,78)
ARA2	23 (17,69)	7 (15,56)
Diurétiques	77 (59,23)	31 (68,89)
ARV	0	0
AINS	8 (6,15)	0
Metformine	44 (33,85)	8 (17,78)
Insuline	60 (46,15)	25 (55,56)
PCI	13 (10,00)	1 (2,22)
<b>Evènements cliniques</b>		
Choc	62 (47,69)	3 (6,67)
Anémie	13 (10,00)	0
Déshydratation	10 (7,69)	2 (4,44)
IRA	80 (61,54)	18 (40,00)
IHC aiguë	28 (21,54)	1 (2,22)
Insuffisance respiratoire aiguë	95 (73,08)	17 (37,78)
IDM	17 (13,08)	5 (11,11)
Sepsis	55 (42,31)	5 (11,11)
Convulsions	5 (3,85)	0
Exercice musculaire intense	0	0
Occlusion artérielle aiguë	10 (7,69)	1 (2,22)
<b>Décès</b>	79 (60,77)	10 (22,22)

Les cas sont plus concernés que les témoins par un épisode de décompensation cardiaque (tableau 11). La moyenne d'âge ( $p = 0,053$ ) et le sex ratio ( $p = 0,059$ ) ne sont pas différents dans les 2 groupes. Il y a significativement plus de décès chez les cas ( $p < 0,001$ ). Les cas sont significativement plus traités par metformine que les témoins, en analyse univariée la metformine semble être un facteur de risque d'AL (OR = 2,37, IC95% = [1,01 - 5,15],  $p = 0,042$ ).

**Tableau 12. Analyse multivariée du sous groupe des patients ayant présenté une décompensation cardiaque aiguë (n=175)**

Variables	Analyse multivariée		
	OR	IC 95%	p-value
Age (classe)	-	-	-
Homme	2,45	[1,01 - 5,97]	0,048
<b>Antécédents</b>			
IRC			
Débutante - Modérée	0,32	[0,12 - 0,84]	0,022
Sévère - Terminale	1,38	[0,40 - 4,72]	0,609
Insuffisance respiratoire chronique	-	-	-
Insuffisance cardiaque	-	-	-
<b>Traitements concomitants</b>			

Diurétiques	-	-	-
Metformine	1,79	[0,64 - 4,97]	0,265
<b>Evènements cliniques</b>			
Choc	11,94	[2,14 - 13,00]	< 0,001
IRA	-	-	-
Insuffisance respiratoire aiguë	5,27	[2,14 - 13,00]	< 0,001
Sepsis	5,73	[1,81 - 18,12]	0,003

L'analyse multivariée (tableau 12) montre que la survenue d'une AL chez les patients qui présentent un épisode de décompensation aiguë est liée au choc, au sepsis, à l'insuffisance respiratoire aiguë et au sexe masculin. L'IRC au stade débutant à modérée est protecteur dans ce sous groupe. Le test d'Hosmer-Lemeshow valide l'adéquation de ce modèle aux observations ( $p = 0,836$ ).

En cas de décompensation cardiaque aiguë, la metformine n'est pas un facteur de survenue d'AL (OR = 1,79,  $p = 0.265$ ). Cette non significativité est peut être liée au un faible nombre de patients stratifiés.

Les résultats de l'analyse descriptive dans le sous-groupe des patients n'ayant pas présenté d'épisode de décompensation cardiaque aiguë sont présentés dans le tableau 13.

**Tableau 13. Analyse descriptive du sous groupe des patients n'ayant pas présenté de décompensation cardiaque aiguë (n = 731)**

Variables	Analyse descriptive	
	Cas (%)	Témoin (%)
Effectifs	172	559
Age	67,25	68,96
Homme	98 (56,98)	334 (59,75)
<b>Antécédents</b>		
IRC	43 (25,00)	195 (34,88)
Débutante - Modérée	31 (18,02)	163 (29,16)
Sévère - Terminale	12 (6,98)	32 (5,72)
IHC	38 (22,09)	38 (6,80)
Insuffisance respiratoire chronique	42 (24,42)	107 (19,14)
Insuffisance cardiaque	27 (15,70)	66 (11,81)
Cytopathie mitochondriale	1 (0,58)	0
Néoplasie	28 (16,28)	76 (13,60)
Déficit en vitamine B1	3 (1,74)	13 (2,33)
<b>Traitements concomitants</b>		
IEC	39 (22,67)	169 (30,23)
ARA2	42 (24,42)	148 (26,48)
Diurétiques	73 (42,44)	290 (51,88)

ARV	1 (0,58)	1 (0,89)
AINS	6 (3,49)	12 (2,15)
Metformine	67 (38,95)	268 (47,94)
Insuline	69 (40,12)	243 (43,47)
PCI	24 (13,95)	16 (2,86)
<b>Evènements cliniques</b>		
Choc	87 (50,58)	5 (0,89)
Anémie	44 (25,58)	19 (3,40)
Déshydratation	25 (14,53)	15 (2,68)
IRA	104 (60,47)	62 (11,09)
IHC aiguë	36 (20,93)	11 (1,97)
Insuffisance respiratoire aiguë	61 (35,47)	24 (4,29)
IDM	15 (8,72)	11 (1,97)
Sepsis	79 (45,93)	44 (7,87)
Convulsions	16 (9,30)	8 (1,43)
Exercice musculaire intense	6 (3,49)	0
Occlusion artérielle aiguë	20 (11,63)	27 (4,83)
<b>Décès</b>	<b>67 (38,95)</b>	<b>16 (2,86)</b>

Chez les patients qui ne présentent pas d'insuffisance cardiaque aiguë, on observe plus de témoins que de cas. La proportion homme/femme est la même dans les 2 groupes ( $p = 0,518$ ), de même que la moyenne d'âge ( $p = 0,104$ ). Le taux de décès est toujours plus élevé dans le groupe des cas. Les témoins sont plus traités par metformine que les cas, l'analyse univariée indique que la metformine semble être protecteur ( $OR = 0,69$ ,  $IC95\% = [0,48 - 0,99]$ ,  $p = 0,039$ ).

**Tableau 14. Analyse multivariée du sous groupe des patients n'ayant pas présenté de décompensation cardiaque aiguë (n = 731)**

Variables	Analyse multivariée		
	OR	IC 95%	p-value
Age (classe)	-	-	-
Homme	-	-	-
<b>Antécédents</b>			
IRC			
Débutante - Modérée	0,29	[0,17 - 0,52]	< 0,001
Sévère - Terminale	0,90	[0,36 - 2,20]	0,809
IHC	3,47	[1,81 - 6,62]	< 0,001
Insuffisance respiratoire chronique	1,76	[1,06 - 2,91]	0,027
Insuffisance cardiaque	-	-	-
<b>Traitements concomitants</b>			
IEC	-	-	-
Diurétiques	-	-	-
Metformine	1,15	[0,73 - 1,82]	0,549
<b>Evènements cliniques</b>			

IRA	11,18	[6,93 - 18,05]	< 0,001
Sepsis	6,85	[4,10 - 11,42]	< 0,001

Les facteurs de risque d'AL dans ce sous groupe (tableau 14) sont l'IRA, le sepsis, l'IHC et l'insuffisance respiratoire chronique. Ce modèle est considéré comme adéquat ( $p = 0,065$ ) mais la p-value relative au test d'Hosmer-Lemeshow se situe à la limite de la significativité (0,05).

La metformine n'est pas considérée comme un facteur de risque significatif en l'absence de décompensation aiguë (OR = 1,15,  $p = 0,549$ ).

L'interaction entre metformine et décompensation aiguë n'est pas significative après stratification et régression logistique non conditionnelle.

La 3<sup>ème</sup> interaction concerne la metformine et l'IHC. Après stratification, les résultats de l'analyse descriptive et multivariée (régression logistique) sont présentés dans les tableaux suivants :

**Tableau 15. Analyse descriptive du sous groupe des patients ayant une IHC (n = 86)**

Variables	Analyse descriptive	
	Cas (%)	Témoin (%)
Effectifs	47	39
Age	60,79	67,84
Homme	35 (74,47)	31 (79,49)
<b>Antécédents</b>		
IRC	9 (19,15)	18 (46,15)
Débutante - Modérée	6 (12,77)	17 (43,59)
Sévère - Terminale	3 (6,38)	1 (2,56)
Insuffisance respiratoire chronique	4 (8,51)	11 (28,21)
Insuffisance cardiaque	4 (8,51)	5 (12,82)
Cytopathie mitochondriale	0	0
Néoplasie	6 (12,77)	11 (28,21)
Déficit en vitamine B1	3 (6,38)	3 (7,69)
<b>Traitements concomitants</b>		
IEC	8 (17,02)	20 (25,64)
ARA2	5 (10,64)	5 (12,82)
Diurétiques	17 (36,17)	26 (66,67)
ARV	0	0
AINS	1 (2,13)	1 (2,56)
Metformine	13 (27,66)	7 (17,95)
Insuline	25 (53,19)	22 (56,41)
PCI	6 (12,77)	0

<b>Evènements cliniques</b>		
Choc	27 (57,45)	2 (5,13)
Anémie	17 (36,17)	2 (5,13)
Déshydratation	6 (12,77)	0
IRA	32 (68,09)	7 (17,95)
IHC aiguë	19 (40,43)	10 (25,64)
Insuffisance respiratoire aiguë	17 (36,17)	1 (2,56)
IDM	1 (2,13)	1 (2,56)
Décompensation cardiaque aiguë	9 (19,15)	1 (2,56)
Sepsis	21 (44,68)	3 (7,69)
Convulsions	7 (14,89)	1 (2,56)
Exercice musculaire intense	0	0
Occlusion artérielle aiguë	4 (8,51)	0
<b>Décès</b>	<b>24 (51,06)</b>	<b>2 (5,13)</b>

Le nombre de cas est légèrement supérieur au nombre de témoins (tableau 15). La moyenne d'âge est significativement plus faible chez les cas ( $p < 0,001$ ). Le ratio homme/femme est le même dans les 2 groupes ( $p = 0,583$ ). La fréquence d'exposition à la metformine semble plus élevée chez les cas mais ce n'est pas significatif, en analyse univariée, la metformine n'est pas un facteur de risque significatif (OR = 1,75, IC95% = [0,56 - 5,84],  $p = 0,289$ ).

**Tableau 16. Analyse multivariée du sous groupe des patients ayant une IHC (n = 86)**

<b>Variabes</b>	<b>Analyse multivariée</b>		
	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-value</b>
Age	-	-	-
Homme	-	-	-
<b>Antécédents</b>			
IRC			
Débutante - Modérée	0,13	[0,03 - 0,64]	0,012
Sévère - Terminale	5,85	[0,11 - 322,06]	0,388
Insuffisance respiratoire chronique	0,07	[0,01 - 0,62]	0,017
Néoplasie	-	-	-
<b>Traitements concomitants</b>			
Diurétiques	-	-	-
Metformine	1,17	[0,24 - 5,74]	0,847
<b>Evènements cliniques</b>			
Choc	-	-	-
Anémie	19,77	[2,45 - 159,23]	0,005
IRA	20,71	[4,58 - 93,67]	<0,001
IHC aiguë	-	-	-
Sepsis	-	-	-



Les facteurs de risque impliqués dans l'AL sont l'IRA et l'anémie sévère (tableau 16). L'insuffisance respiratoire chronique et l'IRC, stade débutant ou modéré, sont des protecteurs. Le test d'Hosmer-Lemeshow valide ce modèle comme adéquat ( $p = 0,164$ ).

En analyse multivariée, en cas d'IHC, la metformine n'est pas un facteur de risque significatif ( $OR = 1,17$ ,  $p = 0,847$ ).

Dans le sous-groupe des patients n'ayant pas d'IHC, on observe plus de témoins que de cas (tableau 17). La moyenne d'âge n'est pas statistiquement différente ( $p = 0,107$ ) et le sex ratio est le même dans les 2 groupes ( $p = 0,692$ ). Le taux de décès est significativement plus élevé chez les cas ( $p < 0,001$ ). On observe une proportion de patients traités par metformine plus élevée chez les témoins que chez les cas. L'analyse univariée suggère que la metformine aurait un effet protecteur dans l'AL ( $OR = 0,69$ ,  $IC95\% = [0,50 - 0,94]$ ,  $p = 0,014$ ).

**Tableau 17. Analyse descriptive du sous groupe des patients n'ayant pas une IHC (n = 820)**

Variables	Analyse descriptive	
	Cas (%)	Témoin (%)
Effectifs	255	565
Age	71,04	69,59
Homme	142 (55,69)	323 (57,17)
<b>Antécédents</b>		
IRC	86 (33,73)	206 (36,46)
Débutante - Modérée	60 (23,53)	167 (29,56)
Sévère - Terminale	26 (10,20)	39 (6,90)
Insuffisance respiratoire chronique	80 (31,37)	116 (20,53)
Insuffisance cardiaque	78 (30,59)	89 (15,75)
Cytopathie mitochondriale	2 (0,78)	0
Néoplasie	32 (12,55)	70 (12,39)
Déficit en vitamine B1	0	10 (1,77)
<b>Traitements concomitants</b>		
IEC	73 (28,63)	176 (31,15)
ARA2	60 (23,53)	150 (26,55)
Diurétiques	133 (52,16)	295 (52,21)
ARV	1 (0,39)	5 (0,88)
AINS	13 (5,10)	11 (1,95)
Metformine	98 (38,43)	269 (47,61)
Insuline	104 (40,78)	246 (43,54)
PCI	31 (12,16)	17 (3,01)
<b>Evènements cliniques</b>		
Choc	122 (47,84)	6 (1,06)

Anémie	40 (15,69)	17 (3,01)
Déshydratation	29 (11,37)	17 (3,01)
IRA	152 (59,61)	73 (12,92)
IHC aiguë	45 (17,65)	2 (0,35)
Insuffisance respiratoire aiguë	139 (54,51)	40 (7,08)
IDM	31 (12,16)	15 (2,65)
Décompensation cardiaque aiguë	121 (47,45)	44 (7,79)
Sepsis	113 (44,31)	46 (8,14)
Convulsions	14 (5,49)	7 (1,24)
Exercice musculaire intense	6 (2,35)	0
Occlusion artérielle aiguë	26 (10,20)	28 (4,96)
<b>Décès</b>	122 (47,84)	24 (4,25)

**Tableau 18. Analyse multivariée du sous groupe des patients n'ayant pas d'IHC (n = 820)**

Variables	Analyse multivariée		
	OR	IC 95%	p-value
Age	-	-	-
Homme	-	-	-
<b>Antécédents</b>			
IRC			
Débutante - Modérée	0,38	[0,23 - 0,65]	< 0,001
Sévère - Terminale	0,78	[0,35 - 1,71]	0,530
Insuffisance respiratoire chronique	-	-	-
Insuffisance cardiaque	-	-	-
<b>Traitements concomitants</b>		[ - ]	
Metformine	1,28	[0,81 - 2,00]	0,283
<b>Evènements cliniques</b>		[ - ]	
IRA	7,31	[4,60 - 11,61]	< 0,001
Insuffisance respiratoire aiguë	9,08	[5,37 - 15,36]	< 0,001
Décompensation cardiaque aiguë	3,99	[2,33 - 6,85]	< 0,001
Sepsis	6,56	[3,99 - 10,83]	< 0,001

Après régression logistique (tableau 18), les facteurs de risque d'AL sont l'insuffisance respiratoire aiguë, l'IRA, le sepsis et la décompensation cardiaque aiguë. Le test d'Hosmer-Lemeshow rejette la validité de ce modèle ( $p = 0,002$ ). La metformine n'est pas un facteur de risque ( $OR = 1,17$ ,  $p = 0,847$ ) en l'absence d'IHC.

Après analyse, l'interaction entre IRA et metformine est significative et validée par le test d'Hosmer-Lemeshow après stratification. Les interactions concernant la décompensation cardiaque aiguë et l'IHC ne sont pas significatives malgré ce qui était attendu, ou non validées par le test d'Hosmer-Lemeshow. Les faibles effectifs observés dans l'un de ces sous-groupes après stratification et la recherche

d'interaction en régression logistique conditionnelle expliquent peut-être la non significativité de la metformine en régression logistique non conditionnelle.

### Adéquation du modèle final

Aux variables retenues dans le tableau X après régression logistique conditionnelle, nous avons ajouté l'interaction significative entre metformine et IRA.

Les principales données concernant l'ajustement du modèle sont présentées ci-dessous :

**Tableau 19. Données d'ajustement du modèle**

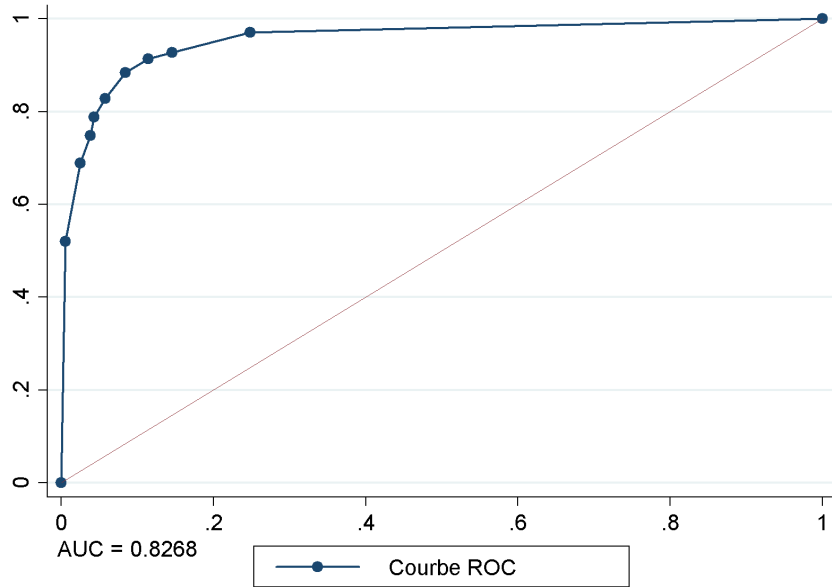
Log-Lik Intercept	-294,428	Log-Lik Full Model	-13,038
Deviance D(255)	26,077	Likelihood Ratio LR(9)	562,780
		Prob > LR	0,000
McFadden's R2	0,956	McFadden's Adj R2	0,912
Maximum Likelihood R2	0,878	Cragg & Uhler's R2	0,987
Count R2:	0,974		
AIC	0,194	AIC*n	52,077
BIC	-1399,625	BIC'	-512,461

Nous nous sommes intéressés aux capacités de prédiction du modèle, c'est-à-dire sa capacité à identifier un patient comme étant un cas ou un témoin, de façon similaire aux tests diagnostiques. Nous avons comparé la probabilité d'obtenir un résultat positif avec notre modèle, avec le statut réel de chaque patient (cas ou témoin). Les résultats sont dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 20. Capacité prédictive du modèle**

		Prédiction		Total
		Cas	Témoin	
Statut	Cas	250	52	302
	Témoin	35	569	604
Total		285	621	906

A partir de ces valeurs, nous avons estimé la sensibilité à 82,78% (capacité à identifier correctement les cas) et la spécificité à 94,20% (capacité à identifier correctement les témoins) du modèle.



**Figure 2. Courbe ROC**

La sensibilité et la spécificité ont été calculé ensuite pour différentes valeurs seuils (de 0,1 à 0,9) nous permettant de construire cette courbe ROC (figure 2) L'AUC calculée manuellement par la méthode des trapèzes est estimée à 0,8268, on peut donc considérer les capacités de prédiction de notre modèle comme bonnes.

Ces résultats nous semblent suffisants pour considérer valide notre modèle de régression logistique conditionnelle identifiant les facteurs de risque de survenue d'une AL.

Ainsi, nous avons construit un modèle de régression logistique conditionnelle expliquant la survenue d'une AL, à partir d'une enquête cas-témoin appariée. Au CHU de Grenoble, les sujets diabétiques à risque de présenter une AL sont des patients qui présentent comme antécédent une IHC (cirrhose...), qui décompensent sur le mode aiguë leur fonction rénale, cardiaque ou respiratoire, ou qui présentent une infection sévère. La metformine n'apparaît pas comme un facteur de risque significatif dans cette régression logistique conditionnelle mais elle interagit avec la survenue d'une IRA, son effet péjoratif dans l'AL est démontré en cas d'IRA.

## Discussion

Le diabète de type 2 est facteur de risque d'AL (8,11). On retrouve dans la littérature plusieurs études sur les facteurs de risque significativement associés à des cas d'AL mais aucune enquête cas-témoin n'a étudié l'importance relative de ces facteurs de risque par analyse multivariée. Il s'agit donc de la 1<sup>ère</sup> étude explorant et comparant les facteurs de risque d'AL chez les patients diabétiques.

L'étude de toutes les causes associées aux cas d'AL dans un hôpital anglais a montré que les facteurs précipitant les plus fréquemment retrouvés, chez les diabétiques, sont la décompensation cardio-respiratoire, l'IRA et le sepsis. L'AL apparaît en association avec une maladie aiguë (8). De façon comparable, Stades et al. retrouvent une IRA dans 92% des cas d'AL chez des patients traités par metformine, une injection de PCI dans 26% des cas, un choc dans 26% et un sepsis dans 19% (15).

### **Sélection des cas et des témoins, recueil des facteurs de risque : les biais**

Le recrutement de témoins s'est fait uniquement en milieu hospitalier, facilitant ainsi l'accès aux données médicales et l'appariement, aussi cet échantillon risque de différer en termes de comorbidités et de complications de la population générale des diabétiques en ambulatoire.

La définition de l'AL en critères uniquement biologiques (selon les valeurs de pH et lactates) nous a permis d'être exhaustif dans le recueil des cas entre 2008 et 2011. En effet il n'existe pas de code spécifique à l'acidose lactique dans la CIM et la mention « acidose lactique » dans les courriers médicaux n'est pas systématique.

Le recueil des facteurs de risque lors de la survenue de l'acidose lactique a été fait par un même individu à partir des comptes-rendus médicaux, ces données n'ont pas été croisées systématiquement avec les données biologiques de chaque sujet de l'étude. Certains facteurs de risque déclencheurs d'AL ont pu être sous estimés.

L'écart de certains intervalles de confiance met en évidence un manque d'effectifs pour certains facteurs de risque. Les courriers de sortie ne sont pas standardisés, toutes les informations médicales n'y sont pas forcément renseignées.

## Qualité de l'échantillonnage

La moyenne d'âge de la population diabétique en France métropolitaine est de 65 ans dans les dernières études épidémiologiques publiées par l'InVS, calculée dans un échantillon témoin national représentatif des personnes diabétiques chez près de 9000 personnes (1). L'âge moyen de notre population se situe autour de 69,5 ans. Ce vieillissement peut s'expliquer par le recrutement de nos sujets en milieu hospitalier, on peut supposer que les diabétiques de type 2 suivis à l'hôpital ou qui ont effectué un séjour à l'hôpital sont plus globalement plus sévères que ceux suivis en ville ou qui ne nécessitent pas d'hospitalisation, et que l'âge influe sur les comorbidités, l'état clinique du patient et le recours à des soins plus complexes à l'hôpital.

La prédominance masculine constatée lors de la constitution des groupes (58,61%) est comparable au sex-ratio masculin de 1,4, d'après les données de l'InVS (30). Dans la littérature, il n'y a de sexe ratio décrit concernant la survenue d'une AL.

Concernant les traitements concomitants des patients diabétiques, les données épidémiologiques de l'étude Entred 2007-2010, (31) indiquent que la proportion de patients diabétiques de type 2 traités par IEC est estimée à 27,7%, par ARA2 à 32,5% et par diurétiques thiazidique à 30,8%. Dans notre étude, la proportion de patients, cas et témoins confondus, traités par IEC est de 29,47%, par ARA2 de 24,28% et par diurétiques de 52%. Ces résultats sont concordants avec les chiffres de l'InVS rapportés pour les IEC, on peut remarquer que le taux de patients traités par ARA2 dans notre étude semble inférieur. Dans notre étude, la prescription d'un diurétique, quelque que soit sa classe, était systématiquement relevée, ce qui peut expliquer une proportion supérieure (52%) à celle des thiazidiques observées dans l'étude Entred 2007-2010 (30,8%).

Les chiffres de Entred sur la prévalence des complications du diabète de type 2 rapporte 18 % d'IR avec un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 ml/min, comparable au 22,08% d'IRC stade modéré, calculés dans toute notre population d'étude. La proportion des sujets souffrant d'insuffisance cardiaque dans notre travail est estimée à 19,43%, ce chiffre est largement supérieur à celui rapporté en métropole (6,3%). Le recrutement de notre échantillon en milieu hospitalier peut expliquer cette différence.

Bien que notre échantillon de patients diffère de la population diabétique de type 2 en France par certaines comorbidités plus sévères, nous le considérons comme représentatif.

### **Analyse des variables explicatives**

Les résultats de cette analyse sont en accord avec le mécanisme physiopathologique connu de l'AL : les patients avec une fonction rénale, hépatique, respiratoire ou cardiaque altérée prédominent dans le groupe cas, de même que les évènements cliniques connus comme étant des facteurs de risque de survenue d'AL sont significativement plus nombreux chez les cas.

### **Lien entre metformine et AL**

Le groupe témoin est significativement plus traité par metformine (45,70%) que le groupe cas (36,75%,  $p = 0,015$ ). Ceci peut s'expliquer par un relatif respect des contre-indications. Après analyse univariée, l'exposition à la metformine semble être un facteur protecteur significatif dans la survenue d'une AL (OR = 0,68,  $p$ -value = 0,015). Ces données nous amènent là aussi à supposer que les facteurs de risque des cas sont relativement bien pris en compte par les médecins cliniciens qui appliqueraient de façon plus stricte les restrictions d'emploi et les contre-indications à la metformine chez des patients aux lourds antécédents (IRC stade 4 et 5, IHC...).

Après analyse multivariée, la metformine n'est pas considérée comme une variable explicative mais le sens de l'association a changé (OR = 1,27,  $p$ -value = 0,390). L'exploration des interactions nous permet de supposer que la metformine n'agit pas seule dans le développement d'une AL mais bien en présence d'un facteur précipitant.

### **Rôle des antécédents**

Après construction de notre modèle multivarié, parmi les antécédents des patients, seule l'IHC est un facteur de risque significatif de survenue d'AL ; des états à risque d'hypoxie comme l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance respiratoire (asthme, BPCO) ne sont pas considérés comme facteurs de risque significatifs. Les principaux facteurs de risques impliqués dans la survenue d'une AL chez les patients

diabétiques sont les maladies aiguës : l'IRA, l'insuffisance respiratoire aiguë, la décompensation cardiaque aiguë et le sepsis.

### **Rôle des traitements concomitants**

Dans la littérature, il est relativement bien établi que les médicaments néphrotoxiques (IEC, ARA2, diurétiques, PCI) et les ARV sont à risque d'entraîner une IRA et potentiellement une accumulation de metformine dans l'organisme. L'analyse des notifications spontanées d'AL faites aux CRPV faite par le CRPV de Saint Etienne va exactement en ce sens et montre que les cas surviennent le plus souvent chez des patients diabétiques, traités de façon chronique par de la metformine et par un IEC ou un ARA2 ou un diurétique, chez lesquels se développe une IRA en relation avec une déshydratation, la prise d'AINS ou une injection récente de PCI. Par ailleurs, les troubles intestinaux occasionnés par la prise de metformine pourraient favoriser la déshydratation du patient et l'apparition d'IRA (9,32).

Dans notre modèle, aucune de ces molécules considérées n'explique la survenue d'une AL bien que l'IRA soit considérée comme un facteur de risque significatif (OR = 9,58, p-value < 0.001). Pour pallier à cette donnée, il pourrait être intéressant de renseigner le mécanisme de l'IRA (fonctionnelle, organique, iatrogène...) et les modifications récentes de traitements (instauration récente, adaptation posologique...).

### **Rôle de l'insuffisance rénale**

Dans notre modèle, l'IRC de stade sévère ou terminale n'est pas considérée comme facteur de risque significatif d'AL, au contraire un stade débutant à modéré serait même protecteur. La restriction d'utilisation de la metformine chez les patients avec une atteinte rénale est fortement discutée. En France, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) contre-indique la metformine en dessous d'un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 ml/min. Depuis janvier 2013, les recommandations de l'HAS l'autorisent à une posologie ne dépassant pas 1500 mg par jour chez les sujets dont la CI de la créatininémie est comprise entre 30 et 60 ml/min, avec une surveillance renforcée de la fonction rénale. Face à des données de plus en plus nombreuses suggérant que la prescription de metformine est possible chez le sujet insuffisant rénal modéré (19,26,33), l'European Medicines



Agency va mettre en place une étude pharmacoépidémiologique afin de caractériser le recours à la metformine chez le patient insuffisant rénal et le risque associé d'AL afin d'éditer de nouvelles recommandations sur le sujet.

La présence d'une interaction entre metformine et IRA nous a conduit à une stratification qui a permis de mettre en évidence, chez les patients qui développent une IRA, que la metformine est un facteur de risque significatif (OR = 1,79, p = 0,020). L'interaction entre metformine et IRA met en évidence le rôle concomitant de la metformine dans la survenue d'une AL. L'injection de PCI est aussi un facteur de risque significativement impliqué dans l'AL chez ce sous groupe de patients. Cela montre que l'interruption de la metformine avant un examen d'imagerie médicale nécessitant une injection de PCI et le monitoring de la créatininémie sont des mesures à appliquer impérativement.

Les patients diabétiques de type 2 ont un risque multiplié par 2,5 d'IRA, comparé aux patients non diabétiques, après ajustement sur des facteurs de risque tels que l'âge et les comorbidités comme l'IRC, l'insuffisance cardiaque congestive et l'hypertension (34). C'est la comorbidité la plus fréquemment associée à la survenue d'une AL dans la littérature (8,32,35). Toute situation à risque d'IRA, de déshydratation, de bas débit, d'agression aiguë (infection, pré-coma, intervention chirurgicale...) et toute introduction de médicament néphrotoxique doivent nécessiter une attention particulière de la part des cliniciens et un arrêt immédiat de la metformine afin de prévenir son accumulation dans l'organisme.

### **Rôle de l'insuffisance cardiaque**

Dans notre travail, l'insuffisance cardiaque n'est pas un facteur de risque d'AL chez le diabétique.

Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, une diminution de la mortalité toute cause et du nombre d'hospitalisation, tout motif confondu, a été démontrée dans le groupe des patients traités par metformine, comparé au groupe traité par sulfamides (36). Ces données ont ensuite été confirmées par une méta-analyse de plusieurs études randomisées et cohortes de patients insuffisants cardiaques (23). Un antécédent d'insuffisance cardiaque stable n'est plus une contre-indication à la metformine depuis peu aux Etats-Unis et au Canada. Des études sur le suivi à plus long terme en cas d'insuffisance cardiaque sont

nécessaires avant d'encourager l'utilisation plus large de la metformine chez ces patients, notamment les plus sévères et instables (24).

Nos données rejoignent celles de la littérature : le risque d'AL semble augmenter avec la sévérité de l'atteinte rénale (non significatif dans notre étude) et en cas d'IHC. La survenue d'une maladie aiguë telle une IRA, un sepsis, une décompensation cardiaque ou respiratoire aiguë sont bien des facteurs précipitant d'AL.

### **Profil des patients traités par metformine et contre-indications à la metformine**

Selon Lalau, les 2 seules contre-indications à un traitement par metformine à respecter seraient une IR associée à une IHC (18).

Des études épidémiologiques conduites entre 2001 et 2007 publiées par l'InVS ont montré que, en France, les prescriptions de metformine sont en augmentation (+ 12 points), aux dépens des prescriptions de sulfamides (- 12 points). Au total, cela représente 62% des patients diabétiques traités par biguanide (37). Dans notre étude, les prescriptions de metformine concernent 387 patients, cas et témoins confondus, soit 42,7% de notre échantillon. Cette proportion plus faible dans notre étude peut s'expliquer par le nombre de patients présentant une contre-indication à ce traitement (57,17%) et l'application de ces contre-indications.

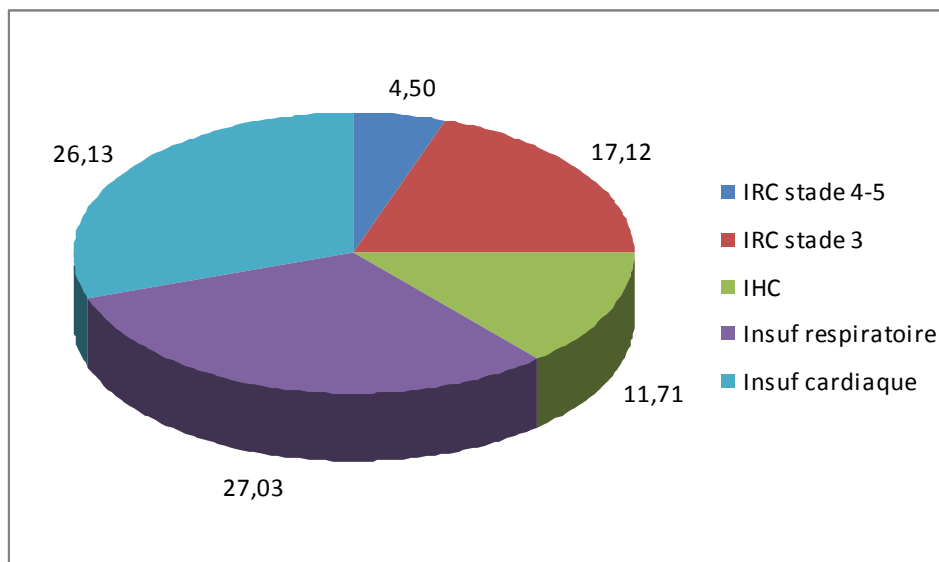
Un patient est considéré comme contre-indiqué à la metformine s'il souffre d'IRC modérée, sévère ou terminale, d'insuffisance hépatocellulaire, respiratoire ou cardiaque (RCP).

Parmi la population d'étude, 518 patients présentaient une contre-indication théorique à la metformine (57,17%). 178 (19,6%) étaient traités par metformine malgré l'existence d'une ou plusieurs contre-indications. 72 d'entre eux ont présenté une acidose lactique.

Parmi les 387 sujets traités par metformine, cas et témoins confondus, 29% présentaient une IRC dont 6 patients en stade d'insuffisance sévère ou terminale (1,55%) et 20% en stade modérée ; 5% une IHC ; 20% une insuffisance respiratoire

chronique (asthme, BPCO) et 14,7% une insuffisance cardiaque. L'IHC semble être la contre-indication la plus respectée.

Parmi les 111 cas traités par metformine, 23,4% présentaient une IRC dont 5 patients au stade d'insuffisance sévère ou terminale (4,5%) et 17,1% au stade modérée ; 11,7% une IHC ; 27% une insuffisance respiratoire chronique et 26% une insuffisance cardiaque. (Figure 3)



**Figure 3. Antécédents des cas traités par metformine (valeurs en %)**

Nos résultats sont globalement similaires aux données de la littérature. En effet, les contre-indications à la metformine les plus fréquemment non respectées sont l'insuffisance respiratoire chronique, l'âge supérieur à 80 ans, une élévation de la créatininémie et l'injection de PCI (22). L'étude de Holstein sur les contre-indications à la metformine à l'admission à l'hôpital retrouve 19% d'IRC, 25% d'insuffisance cardiaque, 6,5% d'insuffisance respiratoire et 1,3% d'IHC (21). Dans l'étude NHANES, les auteurs retrouvaient 15,3% de patients atteints de néphropathie stade 3 traités par metformine (36 sur 234) (25).

Ces données mettent en évidence un manque d'application des contre-indications à la metformine. Nos résultats indiquent que le terrain du patient est modérément impliqué dans la survenue d'une AL. L'IHC est une contre-indication à appliquer strictement. Toute situation aiguë à risque de décompensation est à prendre en compte dans la prescription ou poursuite d'un traitement par metformine.

## **Metforminémie**

Dans cette étude, la metforminémie n'a pas été intégrée comme variable explicative dans la construction du modèle de survenue d'acidose lactique car cette donnée biologique n'est pas réalisée en urgence au CHU de Grenoble, en cas de suspicion d'intoxication à la metformine ou en cas d'acidose lactique chez un patient traité.

Malgré des effectifs qui semblent a priori importants (302 cas et 604 témoins), on observe un manque d'effectifs pour une analyse correcte des interactions (IHC et décompensation cardiaque aiguë) et pour certains facteurs de risque (choc, déshydratation, prescription d'AINS...). Cela dit, on peut supposer une colinéarité entre certaines variables du modèle (IHC aiguë et choc, déshydratation et IRA...).

Il n'a pas été possible de recruter plus de cas, les données biologiques (pH et lactates) pour définir les cas d'AL n'étant accessibles que depuis l'année 2008. On pourrait envisager à l'avenir une étude de méthodologie comparable, mais dans un hôpital ayant un recrutement plus large.

## Conclusion

L'acidose lactique chez les patients traités par metformine est une complication rare, ancienne et encore mal comprise. Aujourd'hui encore, son mécanisme exact demeure incertain. Effet indésirable redouté chez les diabétiques de type 2, cette entité clinique est à l'origine de nombreuses restrictions d'utilisation chez des patients à risque d'hypoxie ou d'accumulation de lactates (insuffisance cardiaque, insuffisance hépatocellulaire, insuffisance rénale chronique sévère...). Dans la littérature, de nombreux cliniciens demandent une réévaluation de ces contre-indications d'emploi afin de traiter une plus grande partie de la population diabétique par metformine, antidiabétique oral de choix, qui a montré ses bénéfices sur de nombreux critères.

Suite à la constatation par les centres régionaux de pharmacovigilance d'une augmentation du nombre de notifications d'acidose lactique sous metformine, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament a demandé la réalisation d'une étude cas-témoin appariée afin de démontrer l'association entre l'exposition à la metformine et la survenue d'une acidose lactique. Nous avons choisi d'explorer la population diabétique de type 2, hospitalisée au CHU de Grenoble entre 2008 et 2011. Nous avons trouvé des cas d'acidose lactique aux quels nous avons apparié deux témoins diabétiques issus de la même population. Par une régression logistique conditionnelle, nous avons cherché à préciser l'importance relative des facteurs de risque décrits dans la littérature, dont la metformine, dans la survenue d'une acidose lactique.

Les résultats de l'analyse univariée et multivariée montrent que les antécédents chroniques du patient augmentent modérément le risque de survenue d'acidose lactique (insuffisance hépatocellulaire), par rapport aux événements cliniques intercurrents qui sont prépondérants (insuffisance rénale aiguë, insuffisance respiratoire aiguë, décompensation cardiaque aiguë, infection sévère). Un effet iatrogène des traitements concomitants potentiellement néphrotoxiques n'a pas été mis en évidence.

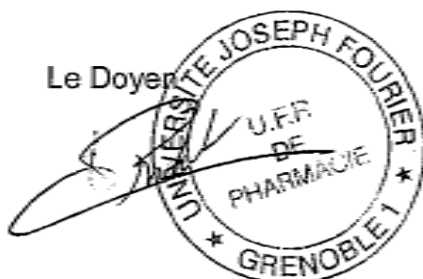
Après analyse univariée, la metformine est considérée comme un facteur protecteur. Dans l'analyse multivariée, la metformine devient un facteur de risque de survenue d'acidose lactique mais non statistiquement significatif. Nous pouvons à ce stade faire 2 hypothèses qui ne sont pas mutuellement exclusives pour expliquer ces résultats en apparence discordance avec la pharmacologie de la metformine base : soit les contre-indications et restrictions d'utilisation de la metformine dans la population à risque sont relativement respectées ; soit il y a des interactions entre variables explicatives.

Trois interactions significatives avec la metformine ont été trouvées, avec l'insuffisance rénale aiguë, l'insuffisance hépatocellulaire et la décompensation cardiaque aiguë. Après stratification, ces interactions mettent en évidence une influence de ces variables, différente en fonction de la présence ou non d'un traitement par metformine. Ces résultats suggèrent que la metformine n'agit pas seule dans la physiopathologie de l'acidose lactique : en présence de metformine, l'apparition d'un évènement clinique intercurrent comme l'insuffisance rénale aiguë semble favoriser la survenue d'une acidose lactique chez les patients diabétiques de type 2.

Cette étude cas-témoin appariée par régression logistique conditionnelle nous a permis de préciser le rôle de la metformine et l'importance des facteurs de risque. La survenue d'une acidose lactique est principalement expliquée par des évènements cliniques intercurrents et la metformine seule ne provoque pas une acidose lactique mais joue un rôle conjoint en contribuant à aggraver l'acidose lactique (conformément aux données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques). Ceci est conforme à ce qui est régulièrement observé au niveau des notifications spontanées faites aux Centre Régionaux de Pharmacovigilance.

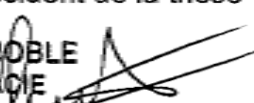
Vu et permis d'imprimer

Grenoble, le 5 avril 2013 ,



Le Président de la thèse

C.H.U. de GRENOBLE  
PÔLE PHARMACIE  
**Benoît ALLENET**  
Pharmacien PH  
N° ordre section : 90767-H



## Bibliographie

1. Institut de Veille Sanitaire. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. 2010 nov p. 425- 440. Report No.: 42-43.
2. InVS. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. 10 nov 2009;42 - 43:450 - 472.
3. HAS A. Recommandations de bonne pratique : Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. 2013.
4. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Jama J. Am. Med. Assoc.* 2 juin 1999;281(21):2005- 2012.
5. Ichai C, Levraut J, Samat-Long C, Grimaud D. Acidose lactique et biguanides : coïncidence ou négligence des règles de prescription ? *Ann. Françaises Anesthésie Réanimation.* mai 2003;22(5):399- 401.
6. Orban J, Ghaddab A, Chatti O, Ichai C. Acidose lactique et metformine. *Ann. Françaises Anesthésie Réanimation.* oct 2006;25(10):1046- 1052.
7. Cohen R, Woods H. Lactic acidosis revisited. *Diabetes.* 1983;181- 191.
8. Scale T, Harvey JN. Diabetes, metformin and lactic acidosis. *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* févr 2011;74(2):191- 196.
9. Centre anti-poison C de pharmacogilance. Acidose lactique et metformine. *Vigitox.* avr 2013;(51):6.
10. Orban J, Ichai C. Complications métaboliques aiguës du diabète. *Réanimation.* déc 2008;17(8):761- 767.
11. Brown JB, Pedula K, Barzilay J, Herson MK, Latare P. Lactic acidosis rates in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1 oct 1998;21(10):1659 - 1663.
12. Kamber N, Davis WA, Bruce DG, Davis TME. Metformin and Lactic Acidosis in An Australian Community Setting: the Fremantle Diabetes Study. *Med. J. Aust.* 21 avr 2008;188(8):446- 449.
13. Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care.* nov 2008;31(11):2086- 2091.
14. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev. Online.* 2010;(4):CD002967.
15. Stades AME, Heikens JT, Erkelens DW, Holleman F, Hoekstra JBL. Metformin and lactic acidosis: cause or coincidence? A review of case reports. *J. Intern. Med.* févr 2004;255(2):179- 187.

16. Lalau J-D. Lactic acidosis induced by metformin: incidence, management and prevention. *Drug Saf. Int. J. Med. Toxicol. Drug Exp.* 1 sept 2010;33(9):727- 740.
17. Vecchio S, Protti A. Metformin-induced lactic acidosis: no one left behind. *Crit. Care.* 2011;15(1):107.
18. Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin-treated patients. Prognostic value of arterial lactate levels and plasma metformin concentrations. *Drug Saf. Int. J. Med. Toxicol. Drug Exp.* avr 1999;20(4):377- 384.
19. Emslie-Smith AM, Boyle DI, Evans JM, Sullivan F, Morris AD. Contraindications to metformin therapy in patients with Type 2 diabetes--a population-based study of adherence to prescribing guidelines. *Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc.* juin 2001;18(6):483- 488.
20. Cayley WE Jr. Does metformin increase the risk of fatal or nonfatal lactic acidosis? *Am. Fam. Physician.* 1 nov 2010;82(9):1068- 1070.
21. Holstein A, Nahrwold D, Hinze S, Egberts EH. Contra-indications to metformin therapy are largely disregarded. *Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc.* août 1999;16(8):692- 696.
22. Calabrese A, Coley K, DaPos S, Swanson D, Rao R. Evaluation of prescribing practices: risk of lactic acidosis with metformin therapy. *Arch. Intern. Med.* 25 févr 2002;162(4):434- 437.
23. Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Varney J, et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ.* 8 sept 2007;335(7618):497.
24. Papanas N, Maltezos E, Mikhailidis DP. Metformin and heart failure: never say never again. *Expert Opin. Pharmacother.* janv 2012;13(1):1- 8.
25. Vasisht KP, Chen S-C, Peng Y, Bakris GL. Limitations of metformin use in patients with kidney disease: are they warranted? *Diabetes Obes. Metab.* déc 2010;12(12):1079- 1083.
26. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of Metformin in the Setting of Mild-to-Moderate Renal Insufficiency. *Dia Care.* 6 janv 2011;34(6):1431- 1437.
27. Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin therapy: searching for a link with metformin in reports of « metformin-associated lactic acidosis ». *Diabetes Obes. Metab.* juin 2001;3(3):195- 201.
28. Holstein A, Egberts E-H. [Traditional contraindications to the use of metformin -- more harmful than beneficial?]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1946. 20 janv 2006;131(3):105- 110.
29. Veron N. EVALUATION DU NOMBRE DE CAS D'ACIDOSE LACTIQUE SOUS METFORMINE PAR LA METHODE CAPTURE-RECAPTURE AU CHU DE GRENOBLE. UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1; 2010.



30. Ricci P, Blotière P-O. Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France ? Bull. Épidémiologique Hebd. 9 nov 2010;(n°42-43):425- 431.
31. Ndong J-R, Romon I. Caractéristiques, risque vasculaire, complications et qualité des soins des personnes diabétiques dans les départements d'outre-mer et comparaison à la métropole : Entred 2007-2010, France. Bull. Épidémiologique Hebd. 9 nov 2010;(n°42-43):432- 436.
32. Biradar V, Moran JL, Peake SL, Peter JV. Metformin-associated lactic acidosis (MALA): clinical profile and outcomes in patients admitted to the intensive care unit. Crit. Care Resusc. J. Australas. Acad. Crit. Care Med. sept 2010;12(3):191- 195.
33. Sterner G, Elmståhl S, Frid A. Renal function in a large cohort of metformin treated patients with type 2 diabetes mellitus. Br. J. Diabetes Vasc. Dis. 1 sept 2012;12(5):227- 231.
34. Girman CJ, Kou TD, Brodovicz K, Alexander CM, O'Neill EA, Engel S, et al. Risk of acute renal failure in patients with Type 2 diabetes mellitus. Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc. mai 2012;29(5):614- 621.
35. Duong JK, Furlong TJ, Roberts DM, Graham GG, Greenfield JR, Williams KM, et al. The Role of Metformin in Metformin-Associated Lactic Acidosis (MALA): Case Series and Formulation of a Model of Pathogenesis. Drug Saf. Int. J. Med. Toxicol. Drug Exp. 3 avr 2013;
36. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. Diabetes Care. oct 2005;28(10):2345- 2351.
37. Robert J, Roudier C. Prise en charge des personnes diabétiques de type 2 en France en 2007 et tendances par rapport à 2001. Bull. Épidémiologique Hebd. 10 nov 2009;(n°42-43):455- 460.



# Serment des Apothicaires



Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

## **LEPELLEY Marion**

Acidose lactique et metformine : étude cas-témoin appariée et régression logistique conditionnelle, au CHU de Grenoble entre 2008 et 2011

### **Introduction**

La metformine est le 1<sup>er</sup> antidiabétique oral recommandé dans le diabète de type 2. Sa complication la plus redoutée est l'acidose lactique (AL). Bien qu'exceptionnelle, l'AL est à l'origine de nombreuses restrictions d'emploi et contre-indications.

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'association entre la metformine et la survenue d'une AL chez des patients diabétiques de type 2 et de préciser l'importance relative de ses facteurs de risque.

### **Matériel et méthode**

Dans cette étude cas-témoin appariée, tous les cas d'AL survenus au CHU de Grenoble entre 2008 et 2011 (pH < 7,35 et lactates > 5 mmol/l) ont été appariés à 2 témoins diabétiques. Les antécédents, médicaments néphrotoxiques et événements cliniques intercurrents ont été collectés dans le dossier médical. Nous avons réalisé une régression logistique conditionnelle afin d'identifier les facteurs de risque significatifs.

### **Résultats**

Notre étude comprend 302 cas et 604 témoins. Les facteurs de risques significativement associés à la survenue d'une AL chez les patients diabétiques sont l'insuffisance rénale aiguë IRA (OR = 9,58, IC95% = [5,24 - 17,47], p<0,001), l'insuffisance respiratoire aiguë (OR = 9,34, IC95% = [4,76 - 18,32], p<0,001), le sepsis (OR = 8,28, IC95% = [4,28 - 15,99], p<0,001), l'insuffisance hépatocellulaire (OR = 6,51, IC95% = [2,78 - 15,25], p < 0,001) et la décompensation cardiaque aiguë (OR = 3,55, IC95% = [1,84 - 6,84], p < 0,001). La metformine n'est pas considérée comme un facteur de risque significatif (OR = 1,27, IC95% = [0,73 - 2,22], p = 0,390). Il existe une interaction entre la metformine et l'IRA : la metformine augmente significativement le risque d'AL (OR = 1,79, IC95% = [1,09 - 2,93], p = 0,020) en cas d'IRA.

### **Discussion et conclusion**

Notre modèle permet de quantifier l'importance relative des facteurs de risque de survenue d'AL, dont la metformine. Nos résultats sont en accord avec ce qui est décrit dans la littérature. L'AL survient le plus souvent en présence d'une maladie aiguë chez le patient diabétique de type 2. Les antécédents du patient semblent jouer un rôle modéré dans la survenue d'une acidose, à part l'insuffisance hépatocellulaire. Les situations à risque d'atteinte rénale aiguë (déshydratation, introduction de médicaments néphrotoxiques, bas débit...) nécessitent un suivi étroit des patients traités par metformine.

**Mots clés :** acidose lactique, diabète de type 2, metformine, régression logistique conditionnelle, étude cas-témoin, insuffisance rénale aiguë

### **Jury :**

Mr le Professeur Benoit Allenet (président du jury)

Mme le Docteur Céline Villier (directrice de thèse)

Mme le Docteur Nelly Wion

Mr le Professeur Michel Tod

**Date de soutenance :** lundi 29 avril 2013