



**HAL**  
open science

## Acidose lactique à la metformine

Laïla Zitouni

► **To cite this version:**

Laïla Zitouni. Acidose lactique à la metformine. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01153736

**HAL Id: dumas-01153736**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01153736>**

Submitted on 20 May 2015

**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.



UNIVERSITÉ  
**BORDEAUX**  
S E G A L E N



UNIVERSITÉ DE  
**BORDEAUX**

Année 2014

Thèse n° 114

## THESE

---

Pour le  
**DOCTORAT EN MEDECINE DE L'UNIVERSITE DE BORDEAUX**  
**DES DE MEDECINE GENERALE**  
**DESC DES URGENCES**

**Présentée et soutenue publiquement**

*Le 23 octobre 2014*

*Par ZITOUNI Laïla*

*Née le 27 mars 1986 à ALBI*

### **ACIDOSE LACTIQUE CHEZ LES PATIENTS DIABETIQUES TRAITES PAR METFORMINE :**

Etude épidémiologique prospective au CHU Saint-Pierre (Ile de la  
Réunion) du 1<sup>er</sup> juin 2013 au 31 mai 2014.

#### **Membres du Jury**

Monsieur le Professeur COMBES X. (Saint-Denis)

Monsieur le Professeur SZTARK F. (Bordeaux)

Monsieur le Maître de Conférence Universitaire FRANCO J-M. (St-Pierre)

Monsieur le Docteur SOUAB A. (St-Pierre)

Monsieur le Docteur COUSTY J. (St-Pierre)

Président de jury

Examineur

Examineur

Directeur de thèse

Rapporteur

## AVANT-PROPOS ET REMERCIEMENTS

*Il me sera difficile de remercier tout le monde car c'est grâce à de nombreuses personnes que j'ai pu mener ce travail à son terme.*

*Je voudrais tout d'abord remercier grandement mon Directeur de Thèse, le Docteur SOUAB Abdelrazaque, PH urgentiste au CHU de Saint-Pierre, pour toute son aide. Je suis ravie d'avoir travaillé en sa compagnie, car outre son appui scientifique, il a toujours été là pour me soutenir et me conseiller au cours de l'élaboration de cette thèse. Je le remercie pour sa grande disponibilité et son soutien moral. C'est le premier travail que l'on fait ensemble, et j'espère que ce ne sera pas le dernier.*

*Le Docteur COUSTY Julien, PH anesthésiste-réanimateur au CHU de Saint-Pierre, m'a fait l'honneur de m'aider tout au long de mon travail, notamment bibliographique, qui a su combler mes lacunes en informatique et qui a accepté d'être mon rapporteur.*

*Je tiens à remercier le Professeur COMBES Xavier, PU-PH aux urgences du CHU de Saint-Denis pour avoir accepté d'être mon président de jury. Je tiens également à le remercier pour l'investissement dont il fait preuve pour la formation des internes inscrits au DESC d'urgences. Pas une fois je n'ai regretté de m'être orientée dans cette voie.*

*Je remercie également le Docteur FRANCO Jean-Marc, MCU-PH de participer à mon jury de thèse. Mais aussi de sa volonté à former de la meilleure façon possible les internes de médecine générale Océan Indien. Je le remercie également pour son soutien au cours de ma dernière année d'internat.*

*Merci au Professeur SZTARK Jean-Francois, Chef de pôle du service réanimateur de CHU de Bordeaux d'avoir accepté de faire partie de mon jury.*

*Le Centre de Recherche et Documentation du CHU de Saint-Pierre, et notamment Mr VITRAC, m'ont beaucoup aidé dans mes début de recherches bibliographiques.*

*Merci à Monsieur SERDYLLUS Cyril d'avoir pris le temps de m'accompagner dans mes recherches statistiques.*

*Grand merci à mes parents, mon frère et mes sœurs de m'avoir soutenu tout au long de ces années, bien plus difficile pour vous que pour moi j'en suis sûre. Une mention particulière pour MA MAMAN, qui m'a orienté dans cette voie, c'est grâce à toi que je suis ici aujourd'hui. Merci à Malik, mon frère, et à son amie Charlotte, d'avoir pris le temps de relire ma thèse de façon objective pour en corriger les fautes d'orthographe. Merci à Christophe*

*également, malgré un emploi du temps surchargé, d'avoir réalisé également ce dur travail de correcteur objectif ».*

*A Cécile S. et Cécile F., mes amies depuis toujours, qui ont su m'écouter, me faire rire tout au long de ces années, et qui, je n'en doute pas seront à mes cotés pendant encore très longtemps.*

*Enfin, à mes amis internes (Valentin, Marielle), à Emeric, Nass, Sandrine, Justine, Giselle, Hassen,.. qui m'ont soutenus particulièrement cette année 2014, c'est grâce à chacun d'entre vous que je me réveille chaque matin avec le sourire.*

# TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION .....	7
I: ETAT DES LIEUX: LE DIABETE .....	9
II: PLACE DE LA METFORMINE .....	13
1. Propriété et physiologie de la metformine .....	14
2. Efficacité de la metformine .....	16
3. Effets secondaires de la metformine .....	17
III: ACIDOSE LACTIQUE .....	19
1. Métabolisme du lactate .....	19
2. Classification des acidoses lactiques .....	22
3. Acidose lactique non due à la metformine .....	22
4. Acidose lactique imputable à la metformine .....	23
a. Définition .....	24
b. Incidence .....	25
c. Circonstances de survenue .....	25
d. Intoxication volontaire .....	26
e. Surdosage accidentel .....	27
f. Facteurs pronostics .....	28
g. Traitement .....	29
h. Prévention .....	31
IV : MATERIEL ET METHODE .....	33
1. Population de l'étude .....	33
a. Critères d'inclusion .....	34
b. Critères de non inclusion .....	34
2. Recrutement des patients .....	34
3. Recueil de données .....	35
4. Paramètres étudiés .....	36
a. Etat antérieur .....	36
b. Anamnèse de la maladie diabétique .....	37
c. Mode de vie .....	37
d. Présentation clinique de l'acidose .....	39
e. Prise en charge médicale aux urgences .....	39
f. A propos de la metforminémie plasmatique .....	40
5. Analyse statistique .....	40
6. Comité d'éthique et information aux patients .....	41
V : RESULTATS .....	42
1. Caractéristiques descriptives .....	42
a. Données globales .....	45
b. Contre-indication à la metformine et traitements associés .....	46
c. Données cliniques .....	47
d. Données biologiques de l'acidose lactique .....	49
e. Traitement .....	51

f. Service de prise en charge .....	51
2. Analyse multi-variée des patients inclus .....	53
VI : DISCUSSION .....	55
1. Biais de l'étude .....	55
2. Résultats retrouvés .....	56
a. Population étudiée .....	56
c. Metforminémie plasmatique .....	59
d. Co-morbidités .....	66
e. Signes cliniques .....	66
f. Biologie .....	69
g. Epuration extra-rénale .....	71
h. Service de prise en charge et pronostic .....	71
CONCLUSION .....	75
ANNEXES .....	79
BIBLIOGRAPHIE .....	90
GLOSSAIRE .....	92
INDEX DES TABLEAUX .....	96
INDEX DES ANNEXES .....	97
RESUME .....	98

## INTRODUCTION

L'acidose lactique associée à la metformine est une complication rare, mais très grave de ce traitement qui reste très largement prescrit par les médecins généralistes et spécialistes [1,2].

En effet, la metformine est le médicament de référence pour les patients diabétiques de type 2 en surpoids [3].

L'acidose lactique est, par ailleurs, fréquemment rencontrée dans les services d'urgences et de réanimation[4]. Notamment dans le cadre d'une pathologie induisant une hypoxie tissulaire.

Le diagnostic d'acidose lactique secondaire à la metformine est alors évident en cas d'intoxication volontaire ou d'insuffisance rénale induisant une accumulation du traitement. Par contre, le diagnostic devient plus compliqué en présence d'une pathologie responsable d'une hypoxie tissulaire, ou qui induit un surdosage accidentel à la metformine.

A la Réunion, nous comptons deux fois plus de diabétique de type 2 qu'en métropole, soit une prévalence de 8.8% contre 4% respectivement, d'après les données de l'Agence Régionale de la Santé de 2012 [5,6]. Il semble néanmoins que les effets indésirables de la metformine, et en particulier l'acidose lactique, soit plus fréquent à la Réunion, d'après l'Association Francophone du Diabète [7].



Cette étude observationnelle prospective, réalisée dans le service des urgences du Centre hospitalier Universitaire de Saint-Pierre (Réunion), a pour but de recenser les patients diabétiques de type 2, traités par metformine au long cours, dont l'état clinique a justifié la réalisation d'une gazométrie artérielle retrouvant une acidose lactique. De plus, elle recense les patients orientés vers le service le plus adapté à leurs états de gravité : soit la réanimation médicale polyvalente, soit le service d'unité d'hospitalisation de courte durée (UHCD), soit un service de médecine type néphrologie ou endocrinologie. Enfin, cette étude nous permettra de comparer le taux de mortalité obtenu à celui retrouvé dans les publications.

## **I : ETAT DES LIEUX : LE DIABETE**

Le diabète est une maladie lourde en terme de conséquences médicales, sociales et économiques, ce qui en fait un problème de Santé publique [6,7,8].

Le diabète est, d'après les critères proposés par l'Organisation Mondiale de la Santé, défini par une glycémie veineuse supérieure à 1,26g/l (7mmol/l) après un jeûne de huit heures, et vérifiée à deux reprises. Le diabète est aussi défini par la présence d'un syndrome polyuro-polydipsique, associé ou non à un amaigrissement involontaire [9].

On constate actuellement un accroissement de la population diabétique consultant en médecine générale. 8.2% des patients français consultent aux urgences pour une complication du diabète de type deux [10,11].

Cette augmentation de la prévalence du diabète de type deux (2.6% en 2009 contre 4.4% actuellement) est secondaire à la fois à un dépistage plus systématique et plus précoce, mais surtout aux modifications de mode de vie et à une amélioration de l'espérance de vie des patients diabétiques, d'après DIABETES VOICE [12].

En France métropolitaine, la prévalence du diabète diagnostiqué est de 4.4% d'après les données 2012 de l'Agence Régionale de la santé, incluant plus de 92% de patients diabétiques de type deux[6]. L'augmentation de la prévalence est de l'ordre de 3.6% par an. Dans les départements d'outre-mer, et plus particulièrement sur l'île de

la Réunion, la prévalence du diabète est plus du double de celle de la métropole, soit 8.6% de la population réunionnaise.

Le diabète de type deux se caractérise par l'association d'une altération de l'insulino-sécrétion (avec une réduction progressive de la sécrétion d'insuline, parallèlement à l'ancienneté de la maladie) et une insulino-résistance (c'est à dire une diminution de l'activité de l'insuline au niveau des tissus cibles, principalement le muscle squelettique, le foie et le tissu adipeux) [13].

Le diabète est responsable de nombreuses complications. Les complications micro-angiopathiques sont liées à l'hyperglycémie, et aggravées par l'hypertension artérielle. Elles comprennent la rétinopathie diabétique retrouvée chez près de 50% des patients diabétiques après vingt ans d'évolution de la maladie, la néphropathie diabétique avec une atteinte principalement glomérulaire et la neuropathie diabétique qui touche 45% de la population diabétique à vingt-cinq ans d'évolution. Cette dernière se définit plus couramment par le terme « pied diabétique » et est responsable de 0.8% des amputations [14].

Les complications macro-angiopathiques résultent de l'association de la toxicité cellulaire du glucose, de l'hypertension artérielle, des anomalies lipidiques et sont aggravées par le tabagisme (actif ou sevré depuis moins de trois ans). Parmi celle-ci, la maladie coronaire tiens une place de choix. En effet, les complications cardiovasculaires sont les principales causes de décès chez les patients diabétiques de type deux. La morbi-mortalité est multipliée par un facteur 2 à 3 chez l'homme et 4 à 5 chez la femme. Près de 20% des accidents vasculaires cérébraux et 15% des artériopathies

périphériques surviennent sur un terrain diabétique (au niveau des troncs supra-aortiques et des membres inférieurs)[11,13,14,15,16,17].

Le principal objectif de la prise en charge des patients diabétiques de type deux est de prévenir les complications micro et macro-angiopathiques par un bon équilibre glycémique, avec objectif d'hémoglobine glyquée inférieur à 6.5%. Ce dernier est atteint par environ 25% des patients d'après l'enquête ECODIA II[18]. Le contrôle de l'hémoglobine glyquée permet une réduction du risque de micro-angiopathie avec l'artérite des membres inférieurs de 30%, et l'insuffisance coronaire de 15% [19].

Les facteurs de risques cardio-vasculaires potentialisent les complications liées au diabète, et sont donc recherchés systématiquement, selon les recommandations de l'Agence Française de la Sécurité Sanitaire des Produits de Santé et de la Haute Autorité de Santé [15,16].

On retiendra :

- les antécédents familiaux de maladie coronaire précoce (infarctus du myocarde ou mort subite avant cinquante-cinq ans chez le père ou un des parents du premier degré de sexe masculin et soixante-cinq ans chez la mère ou une apparentée de premier degré)
- les antécédents familiaux d'accident vasculaire cérébral constitué avant quarante-cinq ans
- le tabagisme actif ou sevré depuis moins de trois ans
- l'hypertension artérielle permanente traitée ou non

- une concentration en HDL-cholestérol inférieure à 0.40g/l quelque soit le sexe
- une micro-albuminurie
- l'âge supérieur à cinquante ans pour l'homme et soixante ans chez la femme

## **II : PLACE DE LA METFORMINE**

Le médecin généraliste est le pivot dans la précocité du diagnostic et dans l'initiation du traitement des patients diabétiques de type deux. Cette prise en charge doit être globale et adaptée à chaque patient, en fonction de son âge, de son activité, de ses co-morbidités et de ses facteurs de risques cardio-vasculaires [20].

L'étude United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) met en évidence le rôle délétère de l'hyperglycémie et le bénéfice du traitement hypoglycémiant. Elle démontre aussi que l'amélioration de l'équilibre glycémique permet de réduire le risque de survenue des complications micro-angiopathiques [21].

La prescription d'anti-diabétiques oraux fait partie de l'arsenal thérapeutique dont dispose le praticien après échec du régime associé à l'activité physique sur une période de trois à six mois. Il existe de nombreuses classes médicamenteuses, mais la metformine reste le médicament de choix chez les diabétiques de type deux. Cette molécule peut être utilisée en monothérapie, en association à d'autres anti-diabétiques oraux ou à l'insuline.

## **1. Propriétés de la metformine :**

La metformine est une base faible, extrêmement soluble dans l'eau. Sa demi-vie plasmatique est de 1,5 à 4,9 heures. Son élimination est majoritairement rénale par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire, avec une clairance de 440ml/min [22].

Ses mécanismes d'action au niveau cellulaire sont nombreux. En effet, la metformine stimule la captation cellulaire de glucose en activant l'Adénosine monophosphate kinase (AMP-kinase). Par ce mécanisme, elle diminue l'expression des enzymes hépatiques impliquées dans la néo-glucogénèse [8]. En résumé, l'AMP-kinase agit sur l'homéostasie glucidique en augmentant l'insulino-sensibilité périphérique et en diminuant la production de glucose.

L'action membranaire de la metformine est responsable d'une modification de la fluidité de la membrane cellulaire, et donc de la conformation des protéines GLUT qui y sont liées. Une augmentation de la translocation des récepteurs du glucose GLUT-1 et GLUT-4 vers la membrane, favorisant le transport du glucose, et une majoration de l'activité tyrosine-kinase du récepteur à l'insuline pourraient en être les principales conséquences.

Une action sur les chaînes respiratoires mitochondriales a été décrite [23]. L'inhibition de la production hépatique de glucose par la metformine est provoquée par l'inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale, causant une réduction de la balance énergétique cellulaire.

Son effet hépatique est double : elle inhibe la néo-glucogénèse en réduisant de 9 à 30% la production hépatique de glucose. En phase de jeûne, le pyruvate et le lactate sont orientés dans la voie de la néo-glucogénèse hépatique. Quand l'organisme est nourri, le lactate est converti en pyruvate. Elle inhibe également la glycolyse par action sur le glucose-6-phosphatase.

Son action périphérique est multiple. Elle améliore la sensibilité de l'insuline par augmentation de la captation musculaire du glucose et de son stockage sous forme de glycogène, sans affecter son métabolisme oxydatif. Elle augmente l'utilisation périphérique du glucose à l'état basal et sous stimulation de l'insuline, grâce à l'action de l'AMP-kinase. Elle améliore la lipo-toxicité par inhibition de l'oxydation des acides gras et contribue au métabolisme lipidique par réduction du LDL-cholestérol.

Au niveau intestinal, une réduction de l'absorption du glucose a également été décrite [23].

Enfin, une action vasculaire existe avec une augmentation du débit sanguin musculaire et adipocytaire, une réduction de la perméabilité vasculaire, un effet anti-angiogénique et un effet anti-oxydant.

A noter que la metformine a également un rôle dans la prise en charge du syndrome des ovaires poly-kystiques en améliorant la sensibilité à l'insuline et en diminuant les concentrations de testostérone, d'où une normalisation de l'hirsutisme et des cycles menstruels avec induction de l'ovulation [8,25].



## **2. Efficacité de la metformine**

La metformine est d'une efficacité remarquable dans la réduction de l'hyperglycémie chez le patient diabétique de type deux. En effet, elle normalise ou diminue la glycémie indépendamment du niveau pondéral, de l'âge et de l'ancienneté du diabète. Elle permet surtout une diminution significative de l'hémoglobine glyquée (marqueur de suivi de l'imprégnation du glucose par les cellules sanguines) de l'ordre de 1 à 1,5% [18,25].

L'abaissement de la glycémie et de l'hémoglobine glyquée est d'autant plus importante que la glycémie initiale est élevée et que la concentration en C-peptide est importante (reflet de l'insulino-sécrétion résiduelle).

Dans l'étude UKPDS, 753 patients en surpoids ont été randomisés en deux groupes : un groupe traité par metformine et l'autre, de façon conventionnelle par régime seul. De même, 537 patients, mal contrôlés sous sulfamide seul, ont été randomisés en deux groupes : ajout d'un traitement par metformine dans un groupe et pas de modification thérapeutique dans l'autre. Dans cette étude, un meilleur contrôle de la glycémie a été constaté sous metformine[26]. En combinant ces deux résultats par méthodes statistiques relatives aux méta-analyses, l'amélioration du contrôle glycémique sous metformine permet de réduire de 1.5 fois le risque de présenter une complication liée au diabète. L'ajout de la metformine a révélé une diminution du nombre de décès. En revanche dans le groupe traité initialement par sulfamides, l'ajout

de metformine n 'a pas permis une diminution du nombre de décès. Ce résultat n'a pas reçu d'explication à ce jour [26].

Le résultat de cette étude reflète donc un effet protecteur des sulfamides et de la metformine, sans mettre en évidence d'interaction néfaste entre les deux.

La metformine est le seul antidiabétique oral à avoir fait la preuve, en monothérapie, d'une réduction de la mortalité cardiovasculaire dans le diabète de type II [3]. La metformine a également l'avantage de ne pas entraîner de prise de poids, et peut même contribuer à la stabilisation ou à une perte de ce dernier [27]. De plus, elle n'entraîne jamais d'hypoglycémie par elle-même [28].

Les biguanides restent dans la majorité des situations contre-indiqués pendant la grossesse et l'allaitement en France. Toutefois, certaines études sont en faveur d'une utilisation raisonnée et surveillée en période gestationnelle [29,30].

### **3. Effets secondaires de la metformine**

Les effets secondaires de la metformine existent, et ont été rapportés chez 20 à 30% des patients [31].

Les symptômes gastro-intestinaux sont au premier plan. Ils comportent nausées, vomissements, anorexie, goût métallique dans la bouche, inconfort abdominal

avec météorisme et douleur abdominale, pesanteur épigastrique, diarrhées. Ils surviennent le plus souvent lors de l'instauration du traitement et régressent spontanément la plupart du temps. Ces troubles, dose-dépendants, sont en général prévenus par une répartition en deux ou trois prises quotidiennes et une majoration progressive des doses. La prise de metformine au cours du repas semble également atténuer la survenue de ces effets indésirables inconfortables [2, 8, 31].

Cependant, 5% des patients gardent une intolérance digestive au traitement par metformine, ce qui conduit à un arrêt de ce dernier [30].

D'autres effets secondaires plus rares ont été observés, liés à la prise au long cours, comme la malabsorption en vitamine B12, avec une diminution des concentrations sériques. Elle doit être évoquée chez un patient souffrant d'une anémie macrocytaire, traité par metformine au long cours [32].

Les réactions allergiques restent très rares (érythème, prurit, urticaire).

L'acidose lactique est la complication la plus rare, mais la plus grave du traitement par metformine. En effet, elle est associée à un risque de mortalité jusqu'à 50% [2].

D'après les données de l'INSERM 2010, aucun cas d'hypoglycémie a été rapporté sous metformine (sauf contexte d'apport hypocalorique) [33].

### III : ACIDOSE LACTIQUE

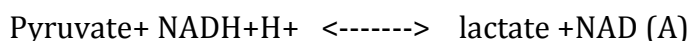
L'acidose lactique est une acidose métabolique organique, due à l'accumulation de lactates. Le lactate s'accumule par deux mécanismes : soit par une augmentation de sa production, soit par un défaut d'élimination.

L'acidose lactique est définie par une lactatémie > 5mmol/l.

Elle est une pathologie rencontrée en milieu hospitalier, et notamment dans les services d'urgences et de réanimation. Sa prévalence est estimée à 1% chez les patients hospitalisés, tous services confondus [4,34].

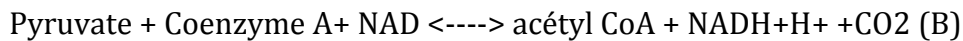
#### 1. **Métabolisme du lactate** : [35,36, ANNEXE 1-2-3-4-5-6]

La concentration de lactate, aussi appelée lactatémie, dépend à la fois de son flux de production et d'élimination. Il se forme dans le cytosol, grâce à une enzyme appelée la lactico-déshydrogénase (LDH). Cette réaction est réversible.



Le pyruvate possède quatre voies métaboliques : deux voies intramitochondriales (oxydation et carboxylation) et deux voies cytosoliques (néo-

glucogénèse et transamination). La voie de production des lactates est la voie intramitochondriale par oxydation aérobie, à l'état physiologique, au repos. Cette dernière se fait par le cycle de Krebs, catalysée par une enzyme: la pyruvate déshydrogénase (PDH). Cette réaction est réversible.



Après réduction des équivalents, cette voie aboutit à la formation d'Adénosine tri-phosphate (ATP), eau (H<sub>2</sub>O) et dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>), avec consommation d'oxygène (O<sub>2</sub>), en passant par la chaîne respiratoire. On appelle cette chaîne l'oxydation phosphorylante.

L'enzyme clé de cette réaction, la PDH, voit son activité se modifier sous l'effet d'une réaction de phosphorylation réversible. En effet, la forme phosphorylée catalysée par une kinase est inactive, alors qu'une phosphorylase déphosphoryle la PDH et la rend active. L'activité de la PDH est ainsi régulée par différents paramètres métaboliques cellulaires comme le pH et la concentration en pyruvate.

On observe, d'après la réaction (A), que l'acidémie favorise la transformation de pyruvate en lactates. Mais l'acidémie diminue la production de pyruvate en inhibant l'activité de la phosphofructokinase (PFK), qui freine la voie glycolytique.

En effet la PFK est une enzyme intervenant dans la troisième étape de la glycolyse. La glycolyse permettant, à partir de molécule de glucose, de fabriquer du pyruvate.

Au total, 85% du lactate formé provient du pyruvate, par la voie de la glycolyse, puis par les réactions (A) et (B). Les 15% restant proviennent de la protéolyse.

La production de lactate, qui représente 1300 à 1500 mmol/jour, provient d'organes dits « producteurs » et correspond à un travail anaérobie. Parmi ces organes clés, on retrouve : les érythrocytes, l'intestin, le cerveau, la peau et les muscles au cours de l'exercice physique [36].

Dans les conditions normales, cette production est totalement compensée par les organes dit « métaboliseurs » qui sont : le foie, les reins et le cœur.

Le foie est un organe majeur dans la régulation de la concentration de lactate, car il peut épurer jusqu'à 70% du lactate produit. La baisse du débit hépatique n'altère ses fonctions d'épuration que lorsque le débit sanguin est inférieur à 20-25% du débit de base. Au dessous de cette valeur seuil, le foie devient un organe producteur de lactate [37].

Le rein joue lui aussi un rôle accessoire dans l'élimination du lactate. Ce dernier étant totalement réabsorbé au niveau tubulaire jusqu'à un seuil de lactatémie à 10mmol/l. Les cellules tubulaires proximales du cortex épurent le lactate par la néoglucogénèse. Les cellules de la médullaire produisent du lactate par voie anaérobie. Dans ces conditions, le rein peut éliminer jusqu'à 30% du lactate.

Mais dans les états de choc, il devient un producteur de lactate. En effet, il y a une redistribution vasculaire de la médullaire rénale, au dépend du cortex.

La production de lactate est égale à son élimination, en situation normale. Ce phénomène conduit à une lactatémie stable variant entre 0.5 et 1.5mmol/l chez un adulte sain. Sa demi-vie est de dix minutes. Ainsi, une élévation de la concentration en lactates est le témoin d'un déséquilibre entre production et élimination.

## 2. **Classification des acidoses lactiques** [Annexe 7]

### 3. **Acidose lactique non due à la metformine**

Comme dit précédemment, l'acidose lactique survient lorsque sa production excède son élimination.

L'hypoxie et l'hypo-perfusion entraînent une diminution de la capture du lactate par le foie. Ce dernier devient alors un organe producteur de lactate.

En condition d'hypoxie, le pyruvate ne peut entrer dans la mitochondrie, où il est normalement transformé en CO<sub>2</sub> et H<sub>2</sub>O. Le pyruvate est alors directement converti en lactate [37].

Il a également été démontré que la production de lactate pouvait aussi augmenter localement en cas de processus inflammatoire comme par exemple lors d'un syndrome de détresse respiratoire aigue. Enfin, comme énoncé précédemment, l'élimination du

lactate peut également diminuer en cas d'atteinte hépatique, ce qui va contribuer à son accumulation [3].

Les symptômes de l'acidose lactique sont variables et aspécifiques, ils peuvent associer hyperventilation, hypotension, tachycardie et trouble de la vigilance [34].

#### **4. Acidose lactique associée à la metformine**

Plusieurs effets de la metformine peuvent aboutir à une accumulation de lactates. La cause principale est l'inhibition de la néo-glucogénèse à partir des différents substrats, dont le lactate, surtout en cas d'accumulation de la metformine. Ce mécanisme fait intervenir l'inhibition du complexe de la chaîne respiratoire mitochondriale. Ceci entraîne un déficit énergétique en ATP et dévie le métabolisme du glucose vers la voie anaérobie. Une majoration du taux de lactate est donc le résultat de l'augmentation de l'activité glycolytique.

De plus, la metformine augmente le potentiel redox NADH/NAD avec une élévation du flux à travers la pyruvate kinase, ce qui inhibe la pyruvate déshydrogénase qui amène habituellement le pyruvate dans le cycle de Krebs. Ceci amène aussi à une augmentation de la production de lactate [36].



Ces effets sont concentration et temps dépendants car la metformine passe lentement dans la mitochondrie : plus la concentration de metformine est élevée, plus le taux de lactate est important.

On peut définir trois situations :

- La metformine est responsable d'acidose lactique en cas de surdosage volontaire ou non (acidose lactique de type B) : le pronostic est bon.
- Une pathologie sous jacente (choc, insuffisance hépato-cellulaire, hypoxie) entraîne l'acidose lactique, il n'y a pas de lien réel entre la metformine et l'acidose lactique (coïncidence).
- Il existe une cause d'acidose qui est aggravée par la metformine qui s'accumule (épisode intercurrent, par exemple l'insuffisance rénale) : c'est le plus fréquent.

Dans les deux dernières situations (acidose lactique de type A), le pronostic est sombre, la mortalité est d'environ 50% [2].

#### **a. Définition :**

L'acidose lactique est définie par une acidose métabolique associée à une hyperlactatémie. Le traitement par metformine expose à la survenue d'acidose lactique de type B, c'est à dire par mauvaise utilisation de l'oxygène. L'hyperlactatémie est définie par une concentration en lactates supérieure à 2.2mmol/l [34].

## **b. Incidence :**

La survenue d'une acidose lactique sous metformine est connue comme l'un de ces effets indésirables les plus graves. Celle-ci est rare : l'incidence est estimée à 4 pour 100000 patients par an, variable selon les études [35].

Le risque de survenue d'acidose lactique chez les patients traités par metformine est d'autant plus élevé qu'ils sont susceptibles de développer une hypo-perfusion tissulaire, particulièrement en cas de décompensation d'une insuffisance cardiaque, d'une hépatopathie ou d'une néphropathie chronique significative.

L'acidose survient la plupart du temps, lorsque les contre-indications ne sont pas respectées, ce qui augmente le risque de surdosage.

## **c. Circonstance de survenue :**

Dans la plupart des cas, l'acidose lactique survient devant l'absence du respect des contre-indications ou plus souvent encore quand une pathologie sous jacente induit la survenue d'une insuffisance rénale aigue, qui entraine une accumulation de metformine.

Dans de plus rare cas, l'acidose lactique est due à une intoxication volontaire. Ces cas d'intoxications volontaires ont rarement été rapportés dans la littérature. Leurs caractéristiques et pronostics ont été comparés aux surdosages involontaires dans l'étude de Seidowsky, et confirme le bon pronostic des intoxications volontaires à la metformine [38].

#### **d. Intoxication volontaire :**

L'élimination principale de la metformine se faisant par le rein, son accumulation ne peut avoir lieu qu'en cas d'atteinte rénale ou d'intoxication médicamenteuse. Ces deux mécanismes sont très différents.

En cas de surdosage volontaire, la fonction rénale étant normale et stable (sauf en cas de néphropathie pré-existante, d'état de choc ou de traitement néphrotoxique), l'accumulation de metformine est dite aigue, par définition. Ici, le pronostic ne dépend pas du traitement lui même, mais de la présence sous-jacente d'une pathologie responsable d'une production excessive de lactate par les tissus endommagés, d'un défaut d'élimination des lactates ou de certains traitements entraînant une pathologie pulmonaire ou cardiaque.

Dans l'étude de Seidowsky, aucun patient admis pour intoxication volontaire à la metformine n'est décédé [38].

Donc le pronostic des acidoses lactiques liées à la metformine secondaires à des intoxications volontaires ou chez les patients diabétiques exempts de co-morbidités sévères, apparaît bon. Une issue favorable reste conditionnée à une prise en charge rapide des services d'urgences et de réanimation.

**e. Surdosage accidentel :**

Il survient pour des doses thérapeutiques de metformine journalière, mais est secondaire à une accumulation de ce médicament, notamment en cas d'insuffisance rénale car il s'agit de la principale voie d'élimination de la metformine. La très grande clairance de la metformine fait qu'à dose thérapeutique, une accumulation significative n'est apparente qu'après un certain temps de développement de l'atteinte rénale. L'atteinte rénale est elle même associée au mécanisme de l'acidose, par diminution de la capacité d'élimination des protons.

L'une des conditions susceptibles d'induire une accumulation de metformine est le sepsis. En effet il existe un retentissement lié à une élévation du taux de metformine plasmatique chez les patients traités, qui développent une hypoxie tissulaire et une insuffisance rénale aigue. Cas le plus fréquent.

Néanmoins, les sepsis chez des patients non traités par metformine entraînent des acidoses lactiques et un taux de mortalité significatif.

De ce fait, l'accumulation de metformine peut mener à l'acidose lactique, mais cela n'implique pas qu'elle aggrave l'évolution naturelle du sepsis et notamment sa mortalité.

La surproduction de lactate dans le choc septique est surtout le résultat d'une glycolyse anaérobie trop importante. Il s'agit donc d'un marqueur de la pathologie, moins qu'un marqueur de l'hypoxie. On ne peut donc pas considérer que la metformine, accumulée ou non, est toxique dans de telles conditions, puisqu'il existe une autre explication à l'acidose lactique. Dans ce cas, l'accumulation de la metformine est une coïncidence [31,34].

#### **f. Facteurs pronostiques :**

La lactatémie n'a pas de valeur pronostique dans ce cadre. Dans l'étude de Lalau concernant la valeur pronostique de la lactatémie dans les cas d'acidoses lactiques à la metformine, il n'y avait pas de différence significative entre les lactatémies des survivants et des non-survivants. De plus, on retrouvait une mortalité moins importante chez les patients surdosés en metformine avec des taux plus importants [3,22,29].

Concernant le dosage de metforminémie plasmatique comme facteur pronostique, certains auteurs évoquent le rôle bénéfique de la metformine sur la fonction vasculaire et comme anti-oxydant, afin d'expliquer la différence entre les taux de metforminémie plasmatique et mortalité [37]. En effet, la metformine est peu liée à la mitochondrie et

n'influence pas la phosphorylation oxydative. Or, les situations à risque de développer une acidose lactique sont souvent génératrices d'un stress oxydant. Ce stress oxydant peut donc être en partie compensé par l'effet anti-oxydant de la metformine. De plus, elle a des propriétés vasculaires protectrices démontrées. Le taux de metforminémie n'est donc pas un facteur pronostique dans les surdosages accidentels [34].

#### **g. Traitement :**

Le traitement de référence est l'épuration sanguine par hémodialyse. Elle permet d'éliminer efficacement la metformine et les lactates à travers la membrane de dialyse, tout en corrigeant la créatininémie (et éventuellement une hyperkaliémie) [38,39].

De plus, un dialysat riche en bicarbonate et avec un taux élevé de sodium améliore l'acidose métabolique et augmente le volume sanguin, ce qui favorise la perfusion rénale.

L'élimination naturelle de la metformine se fait en deux étapes en raison de deux compartiments de distribution : un compartiment central (plasmatique) avec une demi-vie de deux heures et un compartiment profond avec une demi-vie de seize heures.

De nombreuses études recommandent une hémodialyse prolongée chez ces patients (même si les données pharmacocinétiques d'élimination sont rares) [39]. Cela va néanmoins dans le sens de la durée d'hémodialyse suggérée prolongée (quinze

heures en moyenne) [39], pour obtenir un retour à des taux thérapeutiques de metforminémie plasmatique.

L'hémodialyse prolongée prévient également la possibilité d'effet rebond de la metformine plasmatique après traitement. Cet effet serait dû à l'accumulation de metformine en intracellulaire [39].

C'est pour cette raison que le dosage de la metforminémie intra-érythrocytaire semble plus représentatif de l'accumulation de metformine. En effet, les érythrocytes sont considérés comme une partie du compartiment profond décrit ci-dessus [39].

La perfusion intraveineuse de bicarbonate n'est pas recommandée car elle peut aggraver la situation en majorant l'acidose intracellulaire, en diminuant le travail cardiaque et en augmentant la production de lactates.

En cas d'intoxication volontaire, le charbon activé est efficace pour absorber la metformine et prévenir l'absorption intestinale, donc son utilisation est recommandée (si la prise en charge a lieu dans l'heure d'absorption du médicament). La fréquence des vomissements qui accompagnent le surdosage en metformine peut empêcher sa prescription [40].

Le reste du traitement est purement symptomatique et consiste en la suppléance des défaillances hémodynamiques et respiratoires qui peuvent survenir.

## **h. Prévention :**

Elle repose essentiellement sur le respect des contre-indications : toutes les situations au cours desquelles il existe un risque d'hypoxie tissulaire ou une diminution de la clairance du lactate.

Il faut également prévenir l'acidose lactique pouvant survenir en cas d'événements intercurrents. C'est le cas des déshydratations extracellulaires (gastro-entérites), sepsis, ou de l'altération d'une fonction vitale, en particulier l'insuffisance rénale. Il faut donc être vigilant chez les patients traités par des médicaments pouvant altérer cette dernière : anti-inflammatoire non stéroïdien, diurétique, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les antagonistes de l'angiotensine II. La surveillance de la fonction rénale est essentielle après administration de substances néphro-toxiques (dosage de la créatinine, urée et MDRD [Annexe 8]).

Enfin, la survenue d'autres pathologies peuvent induire une insuffisance rénale aiguë et donc un surdosage en metformine tels que l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance hépatique, la déshydratation. Il faut donc insister sur une information des médecins et une éducation des patients sur les bonnes pratiques de prescription de la metformine, médicament de première intention, largement prescrit par les médecins, toutes spécialités confondues.

Les précautions d'emploi sont également essentielles dans la surveillance de ce traitement, notamment la vérification de la fonction rénale chez les personnes âgées ou



lors de l'introduction d'un médicament néphro-toxique, ainsi que l'arrêt temporaire du traitement en situation d'hypoxie, de chirurgie lourde ou d'examen avec injection de produit de contraste iodé. La reprise se fera après vérification au préalable de la fonction rénale.

## **IV : MATERIELS ET METHODES**

### **1. Population de l'étude :**

Il s'agit d'une étude épidémiologique, descriptive, mono-centrique et prospective. Cette étude inclut les patients diabétiques de type 2 traités par metformine, présentant une acidose lactique, admis dans le service d'Urgence du centre hospitalier universitaire de SAINT-PIERRE (La Réunion), entre le 1<sup>er</sup> juin 2013 et le 31 mai 2014.

#### **a. Critères d'inclusion :**

Les critères d'inclusion sont les suivants:

- Une acidose lactique, définie par une acidose métabolique avec une élévation de la concentration sanguine de lactates (lactatémie  $\geq 5$ mmol/l), à la gazométrie artérielle réalisée dès l'arrivée du patient.
- Patient diabétique de type 2, traité par metformine seule (ou apparenté : eucréas, stagid,...), ou en association avec d'autres anti-diabétiques oraux ou insulinothérapie. La notion de prise de metformine devra être confirmée par une ordonnance récente du patient, confirmation par le médecin traitant, ou notion inscrite dans le dossier crossway (dossier informatique du patient).
- Réalisation d'un dosage de la metforminémie plasmatique à l'arrivée aux urgences.

De ce fait, nous distinguerons deux groupes :

- Groupe A aussi appelé « MALA »: Acidose lactique chez des patients diabétiques de type 2 traités par metformine au long cours, par surdosage objectivé par une metforminémie plasmatique  $\geq 4$  mg/l.
- Groupe B appelé « non MALA »: Acidose lactique chez des patients diabétiques de type 2, traités par metformine avec metforminémie plasmatique dans la zone thérapeutique (entre 0.1 et 3.9 mg/l)

#### **b. Critères d'exclusion :**

Les patients ont été exclus de l'étude si un seul de ces critères était présent :

- Acidose lactique avec lactatémie  $< 5$  mmol/l.
- Patient non diabétique de type 2
- Patient mineur
- Acidose lactique sans prise de metformine au long cours.
- Dosage de metforminémie plasmatique non réalisé

#### **2. Recrutement des patients :**

Les patients inclus ont été admis dans le service d'Urgences du Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Pierre (La Réunion), du 1er juin 2013 au 31 mai 2014.

Conformément aux habitudes de service, les patients étaient secondairement orientés dans le service d'unité hospitalière de courte durée, le service de réanimation médicale polyvalente, ou un service de médecine.

Tous les mois, avec l'aide du département informatique médical, les patients identifiés par les mots clés suivants « diabète type 2 », « metformine », « surdosage » et « acidose lactique » ont été répertoriés. Le nombre de patients retrouvés devait être identique au nombre de patients inclus.

### 3. **Recueil de données** [Annexe 9] :

Chaque cas a été étudié prospectivement à partir du dossier médical des urgences, de la réanimation polyvalente et des différents services de médecine du CHU de Saint-Pierre (La Réunion), dans lesquels les patients ont pu être transférés au décours de leurs passages aux urgences.

Lorsque les informations présentes dans les dossiers médicaux étaient insuffisantes pour décrire en détails l'état antérieur du patient, l'histoire du diabète, et les antécédents du patient, une recherche complémentaire a été réalisée auprès du médecin traitant, sur appel téléphonique, ou à l'aide du dossier médical informatisé dont nous disposons.

Le recueil de données a été réalisé à partir d'une fiche élaborée avant le début de l'étude [Annexe 9].

#### **4. Paramètres étudiés :**

##### **a. Etat antérieur :**

En premier lieu, il s'agit de faire le point sur l'état antérieur du patient, en précisant l'état de base et ses antécédents.

Ainsi, pour chaque patient a été précisé :

- Age lors de la survenue de l'acidose lactique
- Sexe

Les contre-indications à la metformine et les facteurs de risque d'acidose lactique ont été recherchés [42,43]:

- Insuffisance cardiaque avec dysfonction ventriculaire (confirmée par échographie cardiaque)
- Infarctus du myocarde récent (datant de moins d'un mois) et/ou cardiomyopathie ischémique (électrocardiogramme d'effort, coronarographie, pontage coronarien, traitement anti-angineux)
- Insuffisance respiratoire chronique, quelque soit l'atteinte (radiographie thoracique, explorations fonctionnelles respiratoires)

- Insuffisance hépatocellulaire (dosage du taux de prothrombine, transaminase et phosphatase alcaline)
- Ethylisme chronique auto déclaré ou antécédent répertorié dans la base donnée hospitalière.
- Insuffisance rénale évaluée par la créatininémie et la clairance de la créatininémie selon le MDRD [ANNEXE 8].

**b. Anamnèse du diabète :**

L'histoire du diabète a pu être recueillie avec l'ancienneté (date de découverte et durée d'évolution du diabète de type 2). Les traitements (anti-diabétiques oraux ou insulinothérapie) associés et la posologie de la metformine journalière ont été recherchées.

Les autres traitements ont également été précisés, notamment les inhibiteurs de système rénine/angiotensine.

**c. Le tableau d'acidose lactique :**

Dans un premier temps, il s'agit de décrire le tableau clinique et biologique présenté par les patients.

Les signes cliniques de l'épisode d'acidose lactique recueillis ont été :

- Prodromes : recherche d'une asthénie importante, d'anorexie, de vomissements, de douleurs abdominales ou de douleur dorsale.
- Le mode de début : aigu (inférieur à 24 heures) ou progressif
- Au moment de l'examen : trouble de la conscience précisé par le Glasgow coma score [ANNEXE 10], hypotension, hypothermie, tachycardie, hyper/hypoglycémie avec l'hémogluco-test confirmée par glycémie veineuse, persistance d'une diurèse.
- Le délai entre l'apparition des symptômes et la consultation aux urgences.

Des facteurs connus pour être déclenchant ou protecteurs ont également été recherchés :

- Arrêt de la metformine lors de l'apparition des prodromes
- Diarrhée

La présentation biologique à la phase d'état comprenait plusieurs critères biologiques :

- Glycémie veineuse exprimée en mmol/l
- Lactatémie en mmol/l par une gazométrie artérielle réalisée à l'admission aux urgences.
- Fonction rénale (créatininémie en mmol/l, estimation du débit de filtration glomérulaire par le calcul du MDRD en ml/min)
- Le pH
- Pression partielle artérielle en dioxyde de carbone exprimée en mmHg
- Pression partielle artérielle en oxygène exprimée en mmHg

- Le dosage de metforminémie plasmatique
- Un ionogramme sanguin
- Bilan hépatique (Taux de Prothrombine, transaminases)

**d. Prise en charge médicale :**

La prise en charge de l'acidose lactique chez les patients traités par metformine est fonction de la gravité clinique et/ou biologique à l'admission. De ce fait, le service de transfert a été précisé (réanimation polyvalente, l'unité hospitalière de courte durée (UHCD), ou un service de médecine tel que la néphrologie ou l'endocrinologie/diabétologie du CHU de Saint-Pierre).

La nécessité, en cas d'une hospitalisation en réanimation, d'une intubation et de l'hémodialyse a également été évaluée.

De même que le devenir du patient : décès ou non du patient au cours de l'hospitalisation.

**e. A propos de la metforminémie plasmatique :**

Un dosage de la metforminémie plasmatique a été réalisé chez tous les patients inclus dans l'étude, à l'admission aux urgences. Ce dernier était réalisé dans un tube sec



de sept millilitres. Le prélèvement était ensuite envoyé au Centre Hospitalier Universitaire Edouard Herriot de Lyon dans le service de Biologie/toxicologie. Ce dosage a été réalisé à visée toxicologique, afin de confirmer *a posteriori*, l'imputabilité de la metformine dans les acidoses lactiques des patients diabétiques de type II inclus.

Le dosage a été réalisé à l'aide de la technique de chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. La concentration était considérée comme thérapeutique si inférieure à 4 mg/l [44]. Au delà, on parlait de surdosage.

## **5. Analyse Statistique :**

Les variables qualitatives ont été exprimées en termes de fréquence, de pourcentages et d'intervalle de confiance à 95%. Les variables quantitatives ont été exprimées en termes de moyenne et d'écart type à la moyenne.

Les comparaisons bi-variées de données quantitatives ont été effectuées à l'aide du test de Mann et Whitney ou test t de Student, après vérification des conditions d'application. Les comparaisons bi-variées de pourcentages ont été effectuées par les tests du Chi<sup>2</sup> de Pearson et du test exact de Fisher selon les conditions d'applications. Les Odds Ratios et leurs intervalles de confiance à 95% ont été estimés.

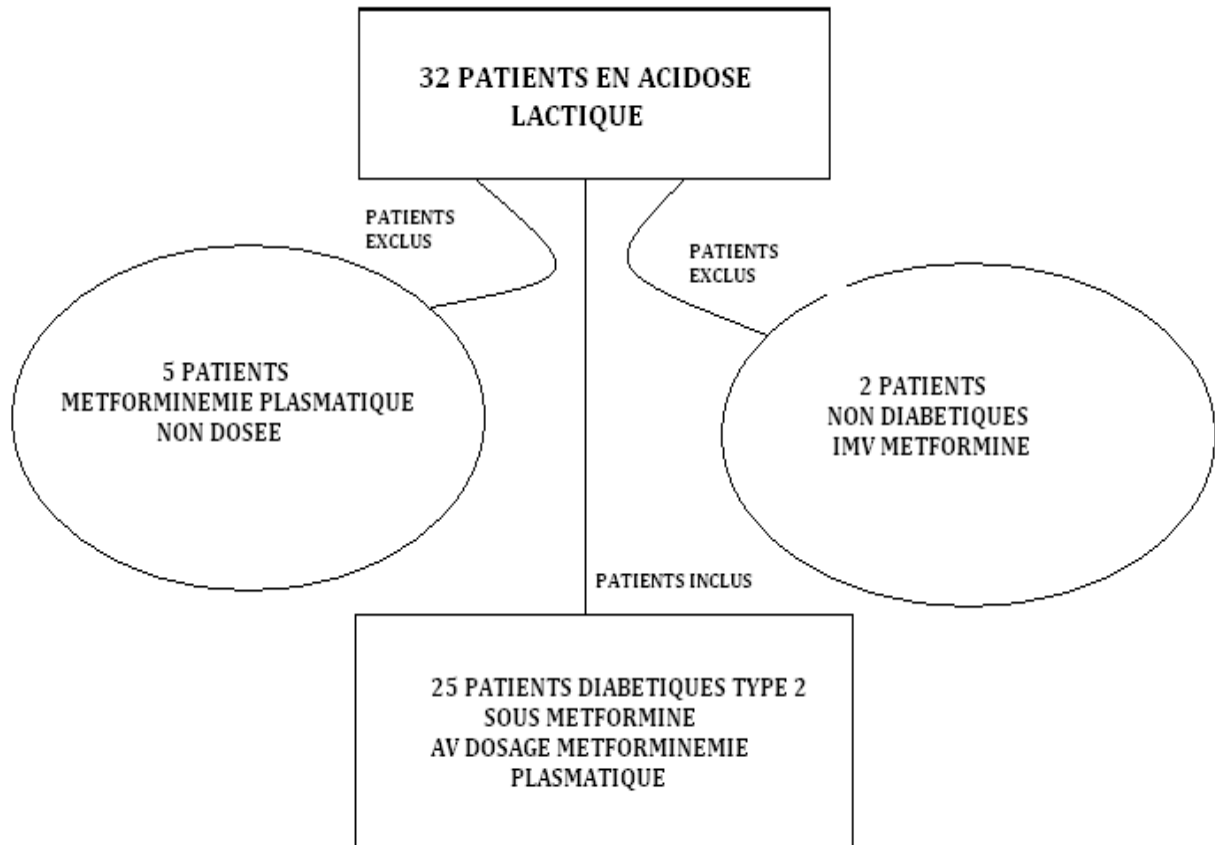
Toutes les hypothèses ont été testées au risque alpha de 0.05. L'analyse des données a été effectuée à l'aide du logiciel SAS 9.4 (SAS Institute Inc, Cary NC).

## **6. Comité d'éthique :**

Via le centre de documentation et de la recherche, nous avons pu mettre les protocoles en place et les diffuser dans le service des urgences et de réanimation médicale polyvalente adulte de Saint-Pierre. Des courriels de rappel étaient envoyés tous les mois aux praticiens du service des urgences.

## V : RESULTATS :

### 1. Caractéristiques descriptives :



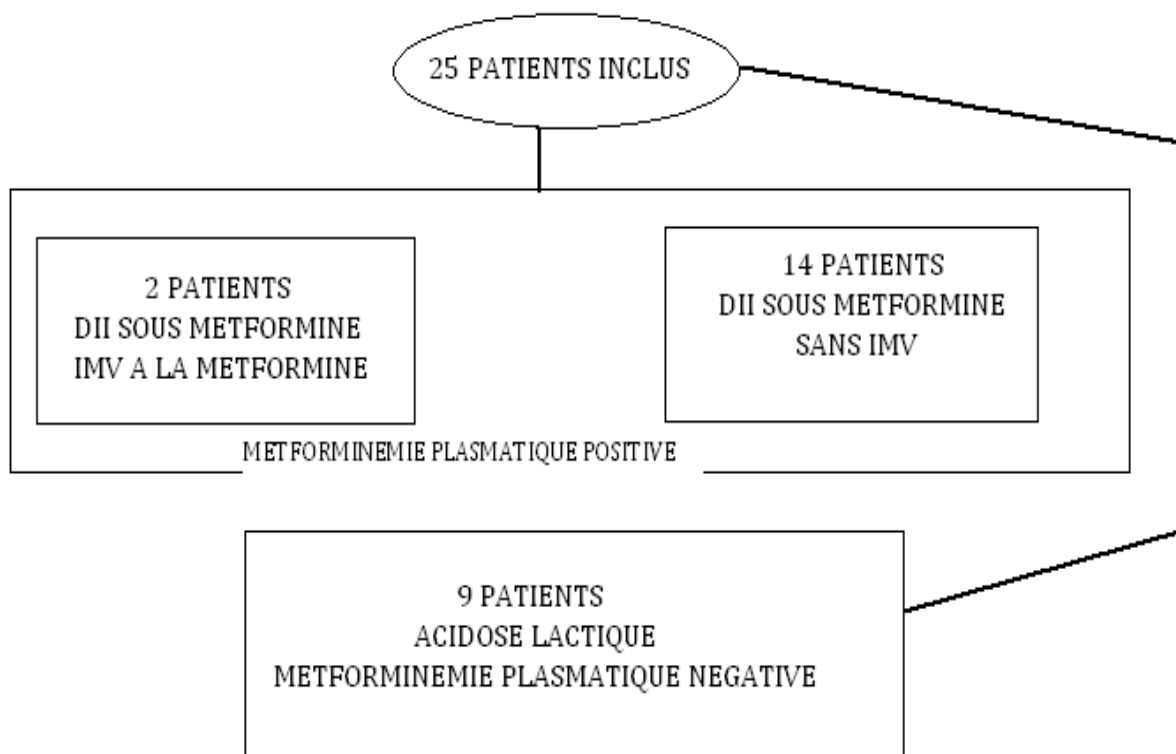
L'étude épidémiologique descriptive prospective s'est déroulée du 1<sup>er</sup> juin 2013 au 31 mai 2014, au CHU de Saint-Pierre, Ile de la Réunion.

Trente-deux patients ont été sélectionnés initialement. 7 ont été exclus car ne correspondaient pas aux critères d'inclusion :

- 2 patients non diabétiques consultaient pour une intoxication volontaire à la metformine.
- 5 patients diabétiques de type deux sous metformine sans dosage de metforminémie plasmatique.

Nous avons recruté 25 patients diabétiques de type deux traités par metformine dont 16 acidoses lactiques à la metformine avérées :

- 14 cas d'acidose lactique avec surdosage en metformine, chez des patients diabétiques de type deux sous posologies usuelles.
- 2 cas secondaires à une intoxication médicamenteuse volontaire isolée à la metformine chez des patients diabétiques traités par metformine. Pas de polymédication avérée dans ses deux cas.
- 9 patients en acidose lactique avec metforminémie plasmatique dans la zone thérapeutique.



*DII : diabétique type 2 IMV : intoxication médicamenteuse volontaire*

L'ensemble des données a été recueilli selon la fiche de recueil [ANNEXE 10].

**a. Données globales :**

CARACTERISTIQUES	EFFECTIFS (n)	POURCENTAGE (%)	ECART TYPE/INTERVALLE DE CONFIANCE/MOYENNE
Sexe masculin	9	36	
Sexe féminin	16	64	
Age			63.5 <hr/> 12.5 IC95% [40.6-81.2]
Metforminémie thérapeutique <4.0mg/l	9	37.5	
Metforminémie surdosage >ou=4mg/l	16	62.5	

Tableau 1 : Analyse descriptive des patients inclus dans l'étude : données globales.

Cette étude comporte 16 femmes (64%) et 9 hommes (36%) dont la moitié avait un âge supérieur à 60 ans, avec une moyenne d'âge de 63 ans.

16 patients (62.5%) ont une metforminémie plasmatique supérieure ou égale à 4mg/l.

**b. Contre-indications à la metformine et traitements associés :**

CARACTERISTIQUES	MALA (%)	Non MALA (%)	TOTAL (%)
TABAGISME ACTIF	5(20)	5(20)	10(40)
ETHYLISME CHRONIQUE	3(12)	6(24)	9(36)
CI CARDIAQUE	15(60)	7(28)	22 (88)
CI PULMONAIRE	2(8)	1(4)	3 (12)
CI HEPATIQUE	1(4)	2(8)	3 (12)
CI NEPHROLOGIQUE	1(4)	1(4)	2 (8)

Tableau 2 : Analyse descriptive des patients inclus dans l'étude : antécédents et contre-indication à la metformine

CARACTERISTIQUES	MALA (%)	Non MALA (%)	TOTAL (%)
IEC/ARA II	11(44)	3(12)	14(56)
Statines	7(30)	3(12)	10(42)
ADO	11(46)	5(20)	16(66)
Insuline	5(20)	3(12)	8(32)
Metformine>2500mg/jr	12(55)	6(27)	18(82)

Tableau 3 : Analyse descriptive des patients inclus dans l'étude : traitements associés à la metformine

Tous les patients inclus dans cette étude ont au moins une contre-indication relative à la prise de metformine.

**c. Données cliniques de l'acidose lactique :**

CARACTERISTIQUES	MALA (%)	Non MALA (%)	TOTAL (%)
Arrêt du traitement	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Début des symptômes>1jr	13 (54)	3 (12)	17 (66)
Vomissement	10(42)	2 (8)	13 (50)
Diarrhée	3 (12)	1 (4)	5 (16)
Douleur abdominale	7 (29)	2 (8)	9 (37)
Asthénie	11 (46)	4 (16)	16 (62)
Douleur dorsale	3 (12)	1 (4)	3 (16)

Tableau 4 : Analyse descriptive des patients inclus dans l'étude : anamnèse



CARACTERISTIQUES	MALA(%)	Non MALA(%)	TOTAL (%)
Hypothermie<36°	2(8)	6 (28)	8 (36)
Glasgow 15	13 (52)	4 (16)	17 (68)
Intubation	0 (0)	3 (12)	3 (12)
FC >120bpm	3 (12)	2 (8)	5 (20)
PAS<90mmhg	0 (0)	4 (16)	4 (16)
Sat <90% AA	2 (8)	1 (4)	3 (12)
Anurie	9 (39)	1 (4)	10 (43)

Tableau 5 : Analyse descriptive des patients inclus dans l'étude : constante d'entrée.

Aucun patient n 'a arrêté le traitement à visée préventive devant la survenue d'un événement aigu.

Les vomissements et l'asthénie sont les symptômes les plus retrouvés dans notre étude avec respectivement 13 et 16 cas (soit 52 et 64%).

**d. Données biologiques :**

CARACTERISTIQUES	EFFECTIFS (%)	MOYENNE	MEDIANE+/- ECART TYPE
pH < 7.35	25(100)	7.2	7.15+/- 0.35
Lactates >5mmol/l	25(100)	9.36	10 +/- 5
HCO3- <19mmol/l	16(76.2)	13.3	15.35+/-13.3
pO2<80mmol/l	7(30.7)	94	96+/-57
pCo2>40mmhg	5(21.7)	30	42+/-28

Tableau 6 : Analyse descriptive des patients inclus dans l'étude : données de la gazométrie artérielle.

CARACTERISTIQUES	EFFECTIFS (%)	MOYENNE	MEDIANE+/- ECART TYPE
K>5mmol/l	17(73.6)	5.3	5.1+/-1.8
Na<130mmol/l	7(29.2)	132.8	127.5+/-15.5
Créatininémie>120ml/min	23(95.8)	343	514.5+/-430.5
Transaminase>2N	8(32)	46	80+/-63
Hyperglycémie	20(83.3)	20	17.2+/-14.6
CRP<10	10(40)	NC	NC
TP<70%	10(40)	70	57+/-43
INR>2	3(12.5)	NC	NC

Tableau 7 : Analyse descriptive des patients inclus dans l'étude : données biologiques.

88% des patients ont une acidose lactique décompensée. L'hyperkaliémie (>ou=5mmol/l) et l'hyperglycémie (1.26g/l) concernent 7 et 20 patients respectivement (soit 73.6 et 83.3%).

**e. Traitements :**

CARACTERISTIQUES	MALA (%)	Non MALA (%)	TOTAL (%)
Épuration extra-rénale	9 (38)	3 (10)	12 (48)
Intubation	0 (0)	3 (12)	3 (12)
Décès	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Tableau 8 : Analyse descriptive des patients inclus dans l'étude : Traitements instaurés.

Aucun patient n'est décédé. La moitié a bénéficié d'une épuration extra-rénale en urgence.

**f. Service de prise en charge initiale après l'admission aux urgences**

CARACTERISTIQUES	MALA (%)	Non MALA (%)	TOTAL (%)
Réanimation polyvalente	9 (36)	7 (28)	16 (64)
UHCD	7 (28)	1 (4)	8 (32)
Service de médecine	0 (0)	1 (4)	1 (4)
Retour à domicile	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Tableau 9 : Analyse descriptive des patients inclus dans l'étude : service de prise en charge.

64% des patients ont été transféré en réanimation polyvalente. Les autres ont été initialement hospitalisés en UHCD à l'exception d'un patient transféré en service de médecine.

## 2. Tableau récapitulatif:

<b>VARIABLES</b>	<b>MALA (%)</b>	<b>NON MALA (%)</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-VALUE</b>
Total patients	16(58.4)	9(41.6)	0.3	0.1-1.7	0.21
<b>ANTECEDENTS</b>					
Tabac	5(20)	5(20)	0.4	0.1-2.2	40
Alcool	3(12)	6(24)	0.1	0.02-0.8	0.03
Cardiaque	15(60)	7(228)	4.0	0.3-52.0	0.53
Pulmonaire	2(8)	1(4)	1.2	0.1-15.9	1
Hépatique	1(4)	2(8)	0.3	0.02-3.3	0.53
<b>TRAITEMENTS ASSOCIES</b>					
Metforminémie>2500mg/jr	12(55)	6(27)	18	2.0-161	0.008
ADO	11(46)	5(20)	2.2	0.4-12.6	0.41
Insuline	5(20)	3(12)	0.7	0.1-4.4	1
IEC/ARA II	11(44)	3(12)	5.5	1-33.2	0.09
Statines	7(30)	3(12)	1.8	0.3-9.8	0.68
<b>SYMPTOMES</b>					
Délai consultation>1jr	13(54)	3(12)	13	1.7-99	0.02
Vomissement	11(42)	3(12)	7	1.0-47	0.08
Diarrhée	3(12)	1(4)	2	0.2-22.8	1
Douleur abdominale	7(29)	2(8)	3.1	0.5-19.9	0.39
Asthénie	11(46)	4(16)	3.5	0.6-19.7	0.22
Douleur dorsale	3(12)	2(8)	0.3	0.02-3.3	0.53
Diurèse conservée	7(29)	8(32)	0.1	0.01-1.12	0.08
Hypothermie	2(8)	6(28)	0.1	0.01-0.7	0.03

<b>BIOLOGIE</b>					
Hyperkaliémie	13(53)	4(16)	13	1.1-152.4	0.04
TP<70%	5(20)	5(20)	1.4	0.3-8.0	1
<b>PRISE EN CHARGE</b>					
Epuration extra-rénale	9(38)	3(12)	13	1.1-152	0.04
Réanimation polyvalente	9(38)	7(28)	0.4	0.1-2.81	0.66
UHCD	7(20)	1(4)	1.8	0.3-11.7	0.67
Service de médecine	0(0)	1(4)	0.6	0.03-10.4	1

Tableau 10 : Analyse bi-variée des patients inclus.

La posologie en metformine journalière, un délai retardée entre l'apparition des premiers symptômes, et la présence d'emblée d'une hypothermie et/ou d'une hyperkaliémie semblent favoriser de façon significative l'acidose lactique secondaire à la metformine.

A l'inverse, l'alcoolisation chronique favorise significativement les acidoses lactiques non due à la metformine.

## **VI : DISCUSSION**

Le patient diabétique de type deux traité par metformine est à risque de développer une acidose lactique à la metformine [43]. Les publications retrouvent un nombre de cas d'acidose lactique en présence d'un dosage en metformine journalière faible à 0.03 cas pour 1000 patients par année, avec un facteur de mortalité de 0.015 cas par 1000 patients par années [2,22,31].

### **1. biais de l'étude :**

Notre étude retrouve :

- Un biais de sélection : en effet, la population étudiée a été recrutée en milieu hospitalier, via des critères biologiques (pH, lactate, metforminémie plasmatique). Les résultats retrouvés sont donc valables pour cette population uniquement, et risquent de différer en terme de mortalité et de présentation clinique si on l'extrapole à la population totale des diabétiques de type 2 traités par metformine.

- Un biais de recrutement : l'effectif des patients diabétiques de type 2 présentant une acidose lactique au SAU est incomplet : le recueil n'est pas exhaustif, il y a des patients qui auraient du être inclus et ne l'ont pas été : 7 patients ont été exclus dès



le début de l'étude. L'inclusion aurait été plus importante, si, comme dans l'étude de Seidowski, le taux de lactates aurait été abaissé à 2mmol/l (et non 5mmol/l).

- Un biais de mesure: seuls les patients ayant eu un dosage de metforminémie plasmatique à leur arrivée étaient inclus. 7 patients ont été exclus secondairement de l'étude, en raison d'un dosage non réalisé.

- Un biais de confusion: secondaire à l'environnement. Par une réunion avant le début de l'étude et des courriels de rappel tous les mois, tous les médecins urgentistes du service concerné ont été sensibilisés à la prise en charge du patient diabétique traités par metformine au long cours, arrivant avec un tableau d'acidose lactique. La sensibilisation des praticiens a pu concourir à une diminution artificielle du taux de mortalité.

## **2. Résultats de l'étude :**

### **a. Population étudiée :**

Le faible échantillon de 25 patients peut manquer de pertinence sur le niveau statistique.

L'âge moyen de notre population est de 63,2 ans ( $\pm 12.5$  ans). La moyenne d'âge de la population diabétique française est de 65 ans, d'après les dernières études épidémiologiques publiées par l'InVS, calculée dans un échantillon témoin national

représentatif des personnes diabétiques chez près de 9000 personnes [47,52].

Le rajeunissement de notre population d'un an et demi peut s'expliquer par le recrutement de nos sujets en milieu hospitalier. On peut supposer, qu'à la Réunion, ayant deux fois plus de diabétique qu'en France métropolitaine, avec un âge de survenue du diabète de type 2 plus précoce qu'en France métropolitaine, les patients manifestent des comorbidités, et ont besoin de soins plus spécifiques, plus précocement qu'en métropole. De plus, de façon générale, la population Réunionnaise est plus jeune que la population métropolitaine [6].

Néanmoins, une différence de 1.5 ans n'est pas significative.

16 femmes et 9 hommes ont été inclus, soit un sex-ratio de 1/3 pour notre échantillon. Dans la population française des malades diabétiques de type 2, le sex-ratio publié par l'InVS est à nette prédominance masculine, et égal à 1.4 [47]. Dans la littérature, il n'y a pas, à notre connaissance, de sex-ratio décrits concernant la survenue d'une acidose lactique chez les patients traités par metformine.

L'incidence de la survenue d'acidose lactique sous metformine est estimée à 4 pour 100000 patients par an, variable selon les études[36]. Notre étude retrouve une incidence de 6.25 pour 100000 patients par an, soit un résultat en accord avec la littérature.

## **b.       taux de mortalité :**

Aucun de nos patients n'est décédé pendant ou dans les suites de la prise en charge de son acidose lactique.

Ceci va à l'encontre de plusieurs publications retrouvant un taux de mortalité jusqu'à 50% [41,43] concernant les acidoses lactiques chez les patient traités par metformine.

Ceci peut être expliqué par différents arguments. En effet, dès le début de l'étude, les médecins urgentistes du CHU de Saint Pierre ont été sensibilisés sur la conduite à tenir en présence d'un patient en acidose lactique, diabétique de type 2, traité par metformine. Les patients étaient donc peut-être plus rapidement pris en charge, et plus rapidement orienté dans le service adapté (plus particulièrement si une épuration extra-rénale et/ou un transfert un transfert en réanimation était envisagé). Un rappel mensuel par courriel a permis de mettre en avant cette pathologie plutôt rare. Ceci diminue probablement le temps d'admission en réanimation polyvalente ou UHCD pour la prise en charge adéquate (épuration extra rénale/ réhydratation).

Une étude récente de Lalau déclare un taux de mortalité secondaire aux acidoses lactiques à la metformine de 20%, soit nettement inférieur au taux initialement publié. La diminution de la mortalité pourrait ainsi passer par une information accrue et répétée des professionnels de Santé et une éducation des patients[46].

### **c. Metforminémie plasmatique :**

L'acidose lactique à la metformine se définit dans cette étude par trois critères :  $\text{pH} < 7.35$ , lactates  $> 5 \text{ mmol/l}$  et une metforminémie plasmatique  $\geq 4 \text{ mg/l}$ .

Dans notre étude, 16 patients, soit 65.2% (IC 95% [40.6-81.2]) ont un surdosage en metformine avec metforminémie plasmatique positive. Il semble néanmoins que la metforminémie intra-érythrocytaire, non dosée dans cette étude, soit beaucoup plus le réel reflet du surdosage et accumulation en metformine par l'organisme, et permet de prédire d'éventuels re-larguages [43].

La posologie de metformine journalière semble être un facteur de risque dans la survenue d'une acidose lactique à la metformine. Ceci concerne 12 des patients inclus (54.6%) (OR 18, IC95% [2.01-161],  $p=0.008$ ).

### **d. Co-morbidités :**

#### **Insuffisance rénale :**

Dans notre étude, l'anurie n'est pas un facteur associé significatif de développer une MALA. En effet, des effectifs similaires ont été retrouvés dans les groupes MALA (7 patients) et non MALA (8 patients), 29.2 et 33.3% respectivement, OR 0.11, IC95% [0.01-1.12],  $p=0.08$ .

Les diabétiques de type 2 ont un risque multiplié par 2.5 d'insuffisance rénale aiguë, comparé aux patients non diabétiques, après ajustement sur des facteurs de risque tels que l'âge et les comorbidités comme l'insuffisance rénale chronique, l'insuffisance cardiaque congestive et l'hypertension [47,48]. L'insuffisance rénale est la comorbidité la plus fréquemment associée aux acidoses lactiques dans la littérature [4,33]. Toute situation à risque d'insuffisance rénale aiguë, de déshydratation, de bas débit, d'agression aiguë (infection, pré-coma, intervention chirurgicale, ..) et toute introduction de médicament néphro-toxique devrait nécessiter une attention particulière de la part des cliniciens, et un arrêt immédiat de la metformine afin de prévenir son accumulation dans l'organisme.

De plus, dans notre étude, deux patients connus insuffisants rénaux de stade modéré (clairance moyenne 48ml/min) ont développé une acidose lactique. Il n'existe néanmoins pas de lien significatif entre insuffisance rénale chronique et acidose lactique.

D'après la littérature, la restriction d'utilisation de la metformine chez les patients ayant une atteinte rénale est fortement discutée. En France, le résumé des caractéristiques du produit contre-indique la metformine en dessous d'un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60ml/ min. Depuis janvier 2013, les recommandations de l'HAS autorisent l'utilisation de metformine à une posologie ne dépassant pas 1500mg par jour, chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 60 ml/min, avec une surveillance renforcée de la fonction rénale [29,42].

### **Insuffisance cardiaque :**

Dans notre population, l'insuffisance cardiaque n'est pas un facteur associé à une acidose lactique liée à la metformine. Néanmoins, sur les 25 patients inclus, 22 (88%) présentaient un antécédents cardiaques type insuffisance cardiaque (stade non précisé) ou antécédent d'infarctus du myocarde.

Néanmoins, deux fois plus de patients ayant des antécédents cardiaques ont eu une acidose lactique avec surdosage en metforminémie plasmatique (14(58.3%) contre 7(29.2%)). L'insuffisance cardiaque pourrait donc être un facteur de risque d'accumulation de la metformine.

La littérature montre que chez les patients diabétiques non insulino-dépendant insuffisants cardiaques, une diminution de la mortalité (toute cause et nombre d'hospitalisation confondus), a été démontré dans le groupe traités par metformine, comparé au groupe traité par sulfamide [15,50].

Dans notre étude, 11 patients du groupe MALA (45.8%) contre 5 patients du groupe non MALA (20.8%) ont des ADO associés à la metformine, avec  $p=0.41$ .

### **Traitements associés :**

Concernant les traitements associés des patients diabétiques, les données épidémiologiques de l'étude Entred 2007-2010 [51], indiquent que la proportion de patients diabétiques de type 2 traités par IEC est estimée à 27,7%, et par ARA II à 32,5%.

Dans notre étude, 56% de la population est traitée de façon con-comittente par IEC ou ARA II, soit le double de ce qui a été publié en France métropolitaine, probablement du fait d'une prévalence plus importante d'hypertension artérielle et de pathologie cardiaque.

Dans la littérature [49], il est bien établi que les médicaments tels que les IEC, ARA II..., sont à risque d'entraîner une insuffisance rénale aigue et donc une potentielle accumulation de metformine dans l'organisme.

L'analyse des notifications spontanées d'acidose lactique faites au centre de référence en pharmacovigilance (CRPV) de Bordeaux (Hôpital Pellegrin)[52], va aussi dans ce sens et montre que les cas surviennent le plus souvent chez des patients diabétiques, traités de façon chronique par metformine, et par un IEC/ARA II ou autres médicaments néphro-toxiques. Chez ces patients apparait une insuffisance rénale aigue (souvent fonctionnelle) suite à une déshydratation, la prise d'AINS ou une injection récente de produit de contraste.

### **Contre-indication à la metformine :**

La littérature remet en question les contre-indications apparaissant sur le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la metformine [41,43].

Selon Lalau et son équipe, les deux seules contre-indications à un traitement par metformine à respecter seraient une insuffisance rénale associée à une insuffisance hépato-cellulaire [54].

De plus, des études épidémiologiques conduites entre 2001 et 2007, publiées par l'InVS, ont montré qu'en France, les prescriptions de metformine sont en augmentation (+12%), aux dépens des prescriptions des autres anti-diabétiques oraux tels que les sulfamides (-12%). Au total, cela représente 62% des patients diabétiques traités par biguanide [55].

Un patient est considéré comme contre-indiqué à la metformine s'il présente comme comorbidités : une insuffisance rénale chronique modérée, sévère ou terminale, une insuffisance hépato-cellulaire, une insuffisance respiratoire ou une insuffisance cardiaque. Ces contre-indications apparaissent comme des contre-indications absolues à l'usage de metformine sur le RCP.

22 (88%) patients inclus présentaient une insuffisance cardiaque, 3(22%) une insuffisance respiratoire, 3(22%) une insuffisance hépato-cellulaire et 2 (8%) patients présentaient une insuffisance rénale chronique.

L'étude de Holstein sur les contre-indications à la metformine à l'admission à



l'hôpital retrouve 19% d'insuffisance rénale chronique, 25% d'insuffisance cardiaque 6.5% d'insuffisance respiratoire et 1.3% d'insuffisance hépato-cellulaire [55].

Ces données mettent en évidence un manque d'application des contre-indications à la metformine. Notre étude montre donc que le terrain du patient est modérément impliqué dans la survenue d'une acidose lactique. En effet, tous les patients inclus dans cette étude présente au moins une contre-indication relative à la metformine (selon le RCP).

A noter en plus du terrain, que toute situation aigüe à risque de décompensation est à prendre en compte dans la prescription ou poursuite d'un traitement par metformine[42].

### **Alcool :**

La prise d'alcool de façon régulière ne semble pas être associé, dans cette étude, à la survenue d'acidose lactique secondaire à la metformine (groupe MALA 3 patients (12%) versus groupe non MALA 6 patients (20%),  $p=0.03$ , IC95%[0.02-0.8]). Les patients alcooliques chroniques sont donc moins à risque de développer une acidose lactique imputable à la metformine. D'autres facteurs sont en cause comme l'acidose alcoolique.

Ceci pourrait également s'expliquer par le manque d'observance des patients alcooliques chroniques.

Après revue de la littérature, aucune publication ne confirme ce résultat. Du fait de la faible taille de l'échantillon, on ne peut conclure même si une différence significative statistique a été retrouvée.

A noter néanmoins, cette étude de Rasouli B, publiée en août 2014, qui montrait que la consommation d'alcool était inversement associée au risque de diabète de type 2 (OR 0,95, intervalle de confiance 95% (IC); de 0,92 à 0,99 pour chaque 5 g augmentation de l'apport quotidien). Leurs résultats concluaient que la consommation d'alcool peut réduire les risques liés au diabète de type 2 [56].

### **Tabac :**

Le nombre de tabagiques actifs était identique dans les groupes de patients ayants une MALA confirmée et AL non due à la metformine (20%). Aucune publication n'a été retrouvée concernant l'acidose lactique et le tabac. Néanmoins, il est établi qu'un patient tabagique actif a une alimentation riche en aliments acides (fromage, pain, viande,..) avec peu de fruits et de légumes. Ceci favorise une acidose permanente[34,57]. Il n'a pas été réalisé d'étude nutritionnelle chez nos patients.

**e. Délai entre l'apparition des symptômes et la consultation aux urgences :**

Une étude de Rozier montre que l'acidose lactique sévère associée à la metformine est de bon pronostic si la prise en charge est précoce (soit moins d'un jour) [57].

Notre étude va également dans ce sens. En effet, 13 (54.2%) patients sur 16 ayant présentés une acidose lactique avec metforminémie plasmatique élevée, ont attendu plus d'un jour après l'apparition des premiers symptômes avant de consulter, contre 3 patients (12.5%) dans le groupe non MALA,  $p=0.02$ . La prise en charge a donc été tardive. Néanmoins, le taux de mortalité de notre étude est nul, ce qui implique que le pronostic lié au délai de consultation est variable selon la rapidité de prise en charge.

**f. signes cliniques :**

**Vomissement :**

Le symptôme vomissement apparaît comme étant un facteur associé à la MALA dans notre étude. En effet, 10 (41.7%) patients du groupe MALA avaient des vomissements lors de leur admission aux urgences contre 2 (8.3%) dans le groupe non MALA ( $p=0.08$ ).

Le vomissement accroît le risque de déshydratation, d'insuffisance rénale aiguë et donc de potentielle accumulation de metformine dans l'organisme, ce qui pourrait expliquer ce résultat.

### **Asthénie :**

L'asthénie est l'un des symptômes majoritairement retrouvés dans notre population (15 patients) avec une répartition majoritaire dans le groupe MALA (11(45.8%) contre 4(16.7%) patients,  $p=0.22$ ). Ce symptôme est décrit dans de nombreux tableaux d'acidose lactique (due ou non) à la metformine [1,2,41] sans qu'un lien significatif soit clairement établi.

### **Douleur abdominale :**

De même que l'asthénie, les douleurs abdominales sont retrouvées chez des patients présentant un tableau d'acidose. Elles font parties d'une des caractéristiques nous orientant vers ce diagnostic, et donc vers la réalisation d'une gazométrie artérielle [1,2,3]. Neuf patients inclus présentaient ce symptôme dès leurs admissions aux urgences, avec une majorité de patients dans le groupe MALA (7(29.2%) patients versus 2(8.3%)) patients dans le groupe non MALA,  $p=0.39$ ).

En effet, les douleurs abdominales font partie du tableau d'acidose, mais le traitement par metformine peut majorer ces douleurs. Ce médicament est connu pour

son intolérance digestive, donc à forte dose accumulée dans l'organisme, les douleurs abdominales pourraient se majorer.

### **Diarrhée :**

Ce symptôme présent chez 4 des patients inclus pour acidose lactique (3(12.5%) dans le groupe MALA versus 1(4.17%) dans le groupe non MALA,  $p=1$ ). Il est donc difficile de conclure sur ce faible échantillon. Néanmoins, les diarrhées favorisent les déshydratations et donc potentiellement l'insuffisance rénale aigue avec l'accumulation de metformine. Il est donc nécessaire de diminuer voire d'arrêter la metformine lors d'épisode aigüe de diarrhée, à titre préventif [2,4,10].

Dans notre étude, 4 patients s'étaient présentés avec un tableau de gastro-entérite aigue évoluant depuis quelques jours, associée à une hyperthermie. 3 d'entre eux avaient une acidose lactique avec surdosage en metformine (metforminémie plasmatique positive).

De ce fait, il semble que la présentation digestive soit majoritairement présente chez les patients ayant un surdosage en metformine. La metformine étant célèbre pour son intolérance sur le plan digestive, avec douleur abdominale, vomissement, diarrhée on peut imaginer qu'à dose toxique cumulée, ce tableau soit au premier plan.

### **Hypothermie :**

L'hypothermie, définie dans cette étude par une température inférieure ou égale à 35.9°, apparaît comme un facteur associé à la survenue d'acidose lactique non due à la metformine. En effet, 2(9.1%) des patients en acidose lactique à la metformine présentaient une hypothermie dès leurs admissions aux urgences contre 6(27.3%) dans le groupe non MALA. Malgré des résultats statistiquement significatifs, le nombre de patients est trop faible pour pouvoir conclure.

L'hypothermie est un sujet d'actualité avec de nombreuses publications remettant en cause son efficacité [57,58,59].

### **g. Biologie :**

#### **Kaliémie :**

L'acidose entraîne une hyperkaliémie. En effet, le dosage de la kaliémie n'est pas le reflet du stock de potassium de l'organisme, la mesure de la kaliémie devant être interprétée en fonction du niveau d'acidose. L'acidose extracellulaire entraîne un passage du potassium intracellulaire vers le milieu extracellulaire. Il existe donc une déplétion intracellulaire en potassium, mais qui est masqué par une kaliémie souvent normale, parfois même élevée.

Ceci va dans le sens de notre étude ou l'hyperkaliémie définie par un potassium

supérieur ou égal à 5mmol/l est un facteur associé à la MALA avec 13(59.1%) patients qui avaient une hyperkaliémie dès leurs admissions aux urgences dans le groupe MALA contre 4 (18.2%) dans le groupe non MALA,  $p=0.04$ . De ce fait, la présence d'une hyperkaliémie semble orienter vers le diagnostic d'acidose lactique imputable à la metformine.

### **Gazométrie artérielle :**

Deux de nos critères d'inclusion sont : un  $pH < 7.35$  et/ou des lactates  $>5\text{mmol/l}$ .

De nombreuses études montrent que le taux de mortalité ou la gravité clinique ne sont pas corrélés à une acidose importante ou à des taux de lactates très élevés [4,20,31,34].

Dans notre étude, les lactates sont compris entre 5.1 mmol/l et 15 mmol/l, avec une moyenne de 9.36 mmol/l.

### **Taux de prothrombine :**

L'étude de Montini montre qu'un TP inférieur à 50% est un facteur de mauvais pronostic dans les acidoses lactiques à la metformine. C'est d'ailleurs le seul facteur pronostic validé à ce jour dans les MALA [60].

Dans notre étude, le TP n'a pas d'association significative avec l'acidose lactique. Cinq (21.7%) des patients inclus avec acidose lactique à la metformine confirmée,

présentaient un TP<70% contre 4 (17.4%) dans le groupe non MALA, p=1.

#### **h. Epuration extra-rénale :**

La moitié des patients inclus a bénéficié d'une hospitalisation en réanimation pour épuration extra-rénale. Il s'agit du traitement de choix dans la MALA [37].

La majorité des patients ayant été dirigé vers l'épuration extra-rénale ont été les patients avec surdosage en metformine (taux obtenu *a posteriori*) : 9 patients dans le groupe MALA contre 3 dans le groupe non MALA, p=0.4.

En effet, dans notre étude, les patients ayant bénéficié de cette thérapeutique avait un taux de lactate compris entre 5.1 et 15 mmol/l avec une moyenne de 11.3mmol/l. L'épuration extra-rénale est décidée si le patient est anurique avec des signes de surcharge hydro-sodée, en hyperkaliémie avec signes ECG, avec des troubles de la conscience ou parfois en cas d'acidose sévère[38].

#### **i. service de prise en charge :**

Dans notre étude, quelque soit le service de prise en charge et quelque soit le taux de metforminémie plasmatique, aucun décès n'a été rapporté.



Pendant longtemps, le taux de mortalité rapporté dans les acidoses lactiques secondaires à la metformine était de 50% [1,2]. Très récemment, une étude de Lalau ramène ce taux à 20%.

Cette pathologie de plus en plus connue semble être plus rapidement reconnue et prise en charge par les services des urgences [57].

En effet, la multiplication de la littérature sur les acidoses lactiques, notamment dues à la metformine, a permis une meilleure anticipation sur la prise en charge, ce qui de fait, réduit de façon significative le délai d'orientation et la prise en charge en service de réanimation.

Les patients admis directement en service de réanimation étaient les patients anuriques ayant besoin d'une séance d'épuration extra-rénale en urgence, les patients présentant une défaillance neurologique ou hémodynamique.

Dans notre étude, 16 patients (64%) ont été admis en réanimation polyvalente, 9 patients (38%) du groupe MALA et 7 patients (28%) du groupe non MALA, OR=13 IC95% [0.1-2.81], p=0.66. Dans le groupe MALA, tous les patients ont bénéficié d'une épuration extra-rénale, contre 3 patients (12%) dans le groupe non MALA (OR=13, IC95% [1.1-152],p=0.04). A la différence, 3 patients (12%) du groupe non MALA ont dû être intubés, aucun patient du groupe MALA n'a nécessité d'intubation.

Tous les autres patients du groupe MALA (7 soit 20%) ont été hospitalisés en

UHCD avec réhydratation et surveillance continue, contre 1 (4%) dans le groupe non MALA (OR=1.8, IC95% [0.3-11.7], p=0.67). Le dernier patient inclus, appartenant au groupe non MALA, a été directement hospitalisé en service de médecine conventionnelle devant l'absence de signe de gravité.

Malgré notre faible effectif, notre étude montre que les patients du groupe MALA étaient majoritairement hospitalisés en UHCD ou réanimation polyvalente, à la différence des patients du groupe non MALA. De plus, les patients en acidose lactique avec surdosage de la metforminémie plasmatique présentaient une anurie dans la plupart du temps, nécessitant une dialyse. Quant aux patients non MALA, seulement trois étaient anuriques, mais trois s'étaient présentés avec des troubles de la conscience nécessitant une intubation en urgence.

Deuxièmement, notre étude montre que quel que soit l'étiologie de l'acidose lactique (MALA ou non MALA), les patients étaient pris en charge de la même manière. En effet, dans l'urgence, le taux de metforminémie plasmatique n'a pas influencé la prise en charge.

Au CHU de Saint-Pierre, une technique de dosage par chromatographie de la metforminémie plasmatique n'existe pas. Le prélèvement étant envoyé au CHU de Lyon avec un résultat obtenu dans les 15 jours qui, ne nous permet pas en urgence, de différencier les patients appartenant au groupe MALA et non MALA.

Dans les centres munis de cette technique de dosage, les résultats sont obtenus dans les 4 heures.

Néanmoins, il s'est avéré utile *a posteriori*. En effet, le premier intérêt a été de connaître l'étiologie de l'acidose lactique survenue de façon aiguë chez un patient diabétique de type deux sous metformine. Un taux positif sans autres causes retrouvées (sepsis, ..) permet d'imputer par défaut la metformine.

De plus, un antécédent d'acidose lactique à la metformine, notamment pris en charge en service de réanimation polyvalente est une contre-indication absolue à la ré-introduction de cette molécule. Ce dosage a donc un intérêt dans la prise en charge chronique du diabète.

## CONCLUSION

L'acidose lactique chez les patients traités par metformine est une complication rare, grave, ancienne mais encore mal comprise. En effet, la littérature est riche en publication concernant l'acidose lactique à la metformine, mais le mécanisme exact demeure incertain.

Devant cet effet indésirable même si peu fréquent, mais grave avec un taux de mortalité de 20%, la metformine est utilisée de façon très restrictive chez les patients diabétiques de type 2, à risque d'hypoxie ou d'accumulation de lactate (insuffisance cardiaque, insuffisance hépato-cellulaire, insuffisance rénale chronique, ...). De nombreux praticiens demandent une réévaluation de ces contre-indications d'emploi afin de traiter un plus large nombre de patients diabétiques de type 2, par metformine, médicament de première intention et de choix, seul ayant prouvé une efficacité sur la mortalité.

Dans cette étude, sur les 16 cas d'acidose lactique, 100% des patients présentaient un facteur de risque de décompensation ou une contre-indication à l'utilisation de la metformine au long cours. L'insuffisance cardiaque, suivie de l'insuffisance rénale étaient les plus fréquemment en cause. Néanmoins, aucun patient n'est décédé des suites de sa prise en charge, à la différence des données retrouvées dans la littérature.

De plus, certains signes cliniques comme l'hypothermie ou la présence d'une diurèse sont des facteurs de bon pronostic de l'acidose lactique. Contrairement au

vomissement, l'hyperkaliémie, une dose de metformine journalière importante ou encore un délai de prise en charge long, sont des facteurs de mauvais pronostics à l'acidose lactique.

Le diabète est une véritable « épidémie » dans la mesure où le nombre de patients diabétiques de type 2 traités ne cesse de croître du fait d'une augmentation de l'espérance de vie, d'une prise en charge de plus en plus adaptée et d'un dépistage de plus en plus précoce. Le médecin généraliste prend en charge de plus en plus de patients diabétiques, traités ou non par metformine, et est souvent amené à initier ce traitement.

La metformine fait donc partie intégrante de l'arsenal thérapeutique et reste incontournable dans le traitement du diabétique de type 2. Cependant, son utilisation est limitée par de nombreuses contre-indications, qui réduisent ainsi le nombre de ses prescriptions. Mais, comme cela a été constaté dans cette étude et dans de nombreuses publications, les contre-indications ne sont pas toujours respectées.

Ainsi, l'acidose lactique est une complication rare du traitement par metformine, mais fatale jusqu'à 50% des cas et, du fait de son caractère évitable, elle ne peut être négligée ou être considérée comme un effet secondaire. Elle survient, le plus souvent, chez des patients dont l'état et les pathologies sous-jacentes ou intercurrentes auraient pu faire suspendre le traitement.

Le médecin doit être en alerte et savoir réévaluer fréquemment et régulièrement sa prescription, dans la mesure où le diabète est une pathologie évolutive, et un facteur de risque, notamment pour les pathologies cardio-vasculaires. Le rapport

bénéfice/risque doit permettre d'obtenir le meilleur équilibre glycémique possible en tenant compte de l'objectif glycémique et sans majorer le risque de survenue d'éventuelles complications.

Les principales recommandations et précautions d'emploi de la metformine pour le médecin généraliste sont :

- la mesure de la créatininémie avant la mise en route du traitement
- la recherche de contre-indications à l'utilisation de la metformine, avant l'initiation du traitement, puis réévaluation régulière de celle-ci.
- La surveillance de la fonction rénale : la créatininémie doit être dosée avant l'introduction, et au moins une fois par an, voir plus, si elle est à la limite supérieure. Il faut avoir recours, en outre, à une estimation du débit de filtration rénale fiable (formule de Cockcroft-Gault ou équation MDRD selon les patients).
- Adaptation des doses de metformine chez le sujet âgé ou le patient insuffisant rénal, dont la preuve formelle de son utilité n'a pas encore été établie.
- Sujet âgé : contrôle de la créatinine deux à quatre fois par an. Des précautions particulières sont à prendre avec les traitements susceptibles d'altérer la fonction rénale, comme la mise en place d'un traitement anti-hypertenseur, diurétique ou anti-inflammatoire.
- Injection de produit de contraste iodé : arrêt de la metformine avant et au moment de l'examen, réintroduction à H48, après réhydratation et contrôle de la fonction rénale.
- Intervention chirurgicale : arrêt de la metformine deux jours avant l'intervention sous anesthésie générale, et reprise à H48 après contrôle de la fonction rénale.
- Après recours à l'insulinothérapie, en cas de contre-indication, définitive ou

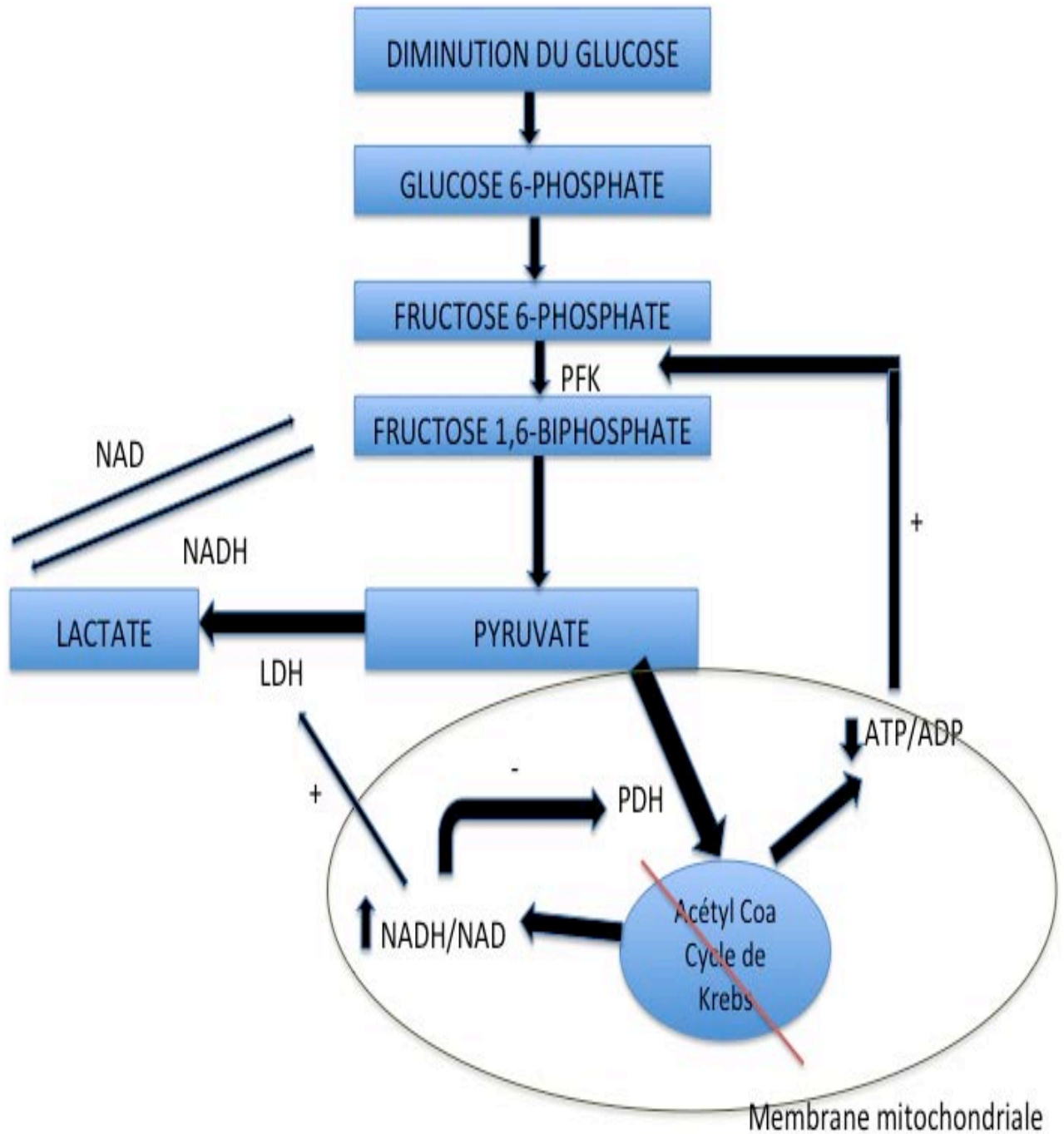
temporaire à la metformine

- Poursuite des mesures associées avec respect du régime alimentaire et répartition régulière de l'apport glucidique au cours de la journée. Maintien d'un régime hypo-calorique chez les patients en surcharge pondérale.
- Surveillance régulière du diabète (examens biologiques et morphologiques)
- Prévention du risque d'hypoglycémie et de la conduite à tenir si la metformine est associée à un traitement par sulfamide ou insuline.

Il faut prendre des précautions en anticipant certaines situations à risque (déshydratation, sepsis, ...). L'éducation des patients à propos des facteurs de décompensation qui augmentent le risque d'acidose lactique, est un des points clés de la prise en charge. Le patient doit apprendre à réduire les doses, voire suspendre le traitement par metformine de façon transitoire dans ces situations aiguës. Le médecin doit prévenir le patient de ce risque, et définir avec lui les prodromes qui peuvent l'accompagner (asthénie, douleur abdominale, diarrhée voire malaise). Il doit également prendre en compte les autres traitements (IEC, AINS, ARA II) qui peuvent aggraver une insuffisance rénale en augmentant le risque d'acidose lactique dans les situations aiguës.

La metformine est un anti-diabétique oral dont l'efficacité et les bénéfices sont indiscutables. Prescrit de plus en plus fréquemment, le médecin doit en connaître ses avantages et ses limites afin d'éviter la survenue d'une acidose lactique, complication grave, rare mais évitable. Le respect des contre-indications, la recherche des facteurs de risque et la prévention doivent être systématique, afin d'adapter, quand cela est possible, le traitement.

ANNEXE 1 :



Les voies métaboliques du pyruvate.



Le pyruvate peut être métabolisé dans le cytosol en se transformant en glucose par voie de la néo-glucogénèse ou en se transformant en alanine par transamination. Il peut aussi être métabolisé dans la mitochondrie soit en suivant la voie oxydative du cycle de Krebs, suivi de l'oxydation phosphorylante, soit être décarboxylé en oxalo-acétate. Le lactate est un cul-de-sac métabolique résultant d'une réaction réversible d'oxydation du pyruvate par la lactico-déshydrogénase.

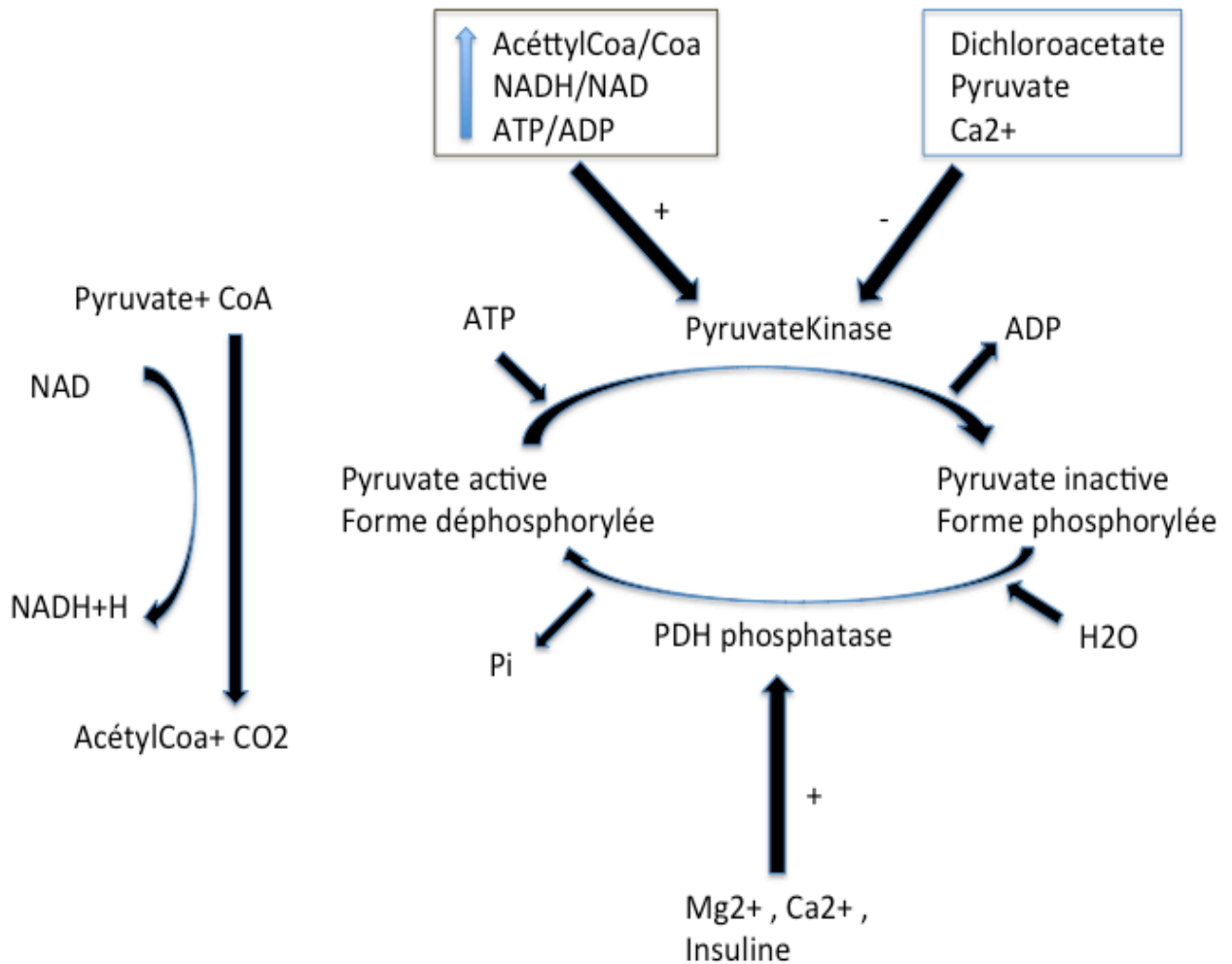
PFK : phosphofructokinase

PK : pyruvate kinase

LDH : lactico-déshydrogénase

PDH : pyruvate déshydrogénase [35]

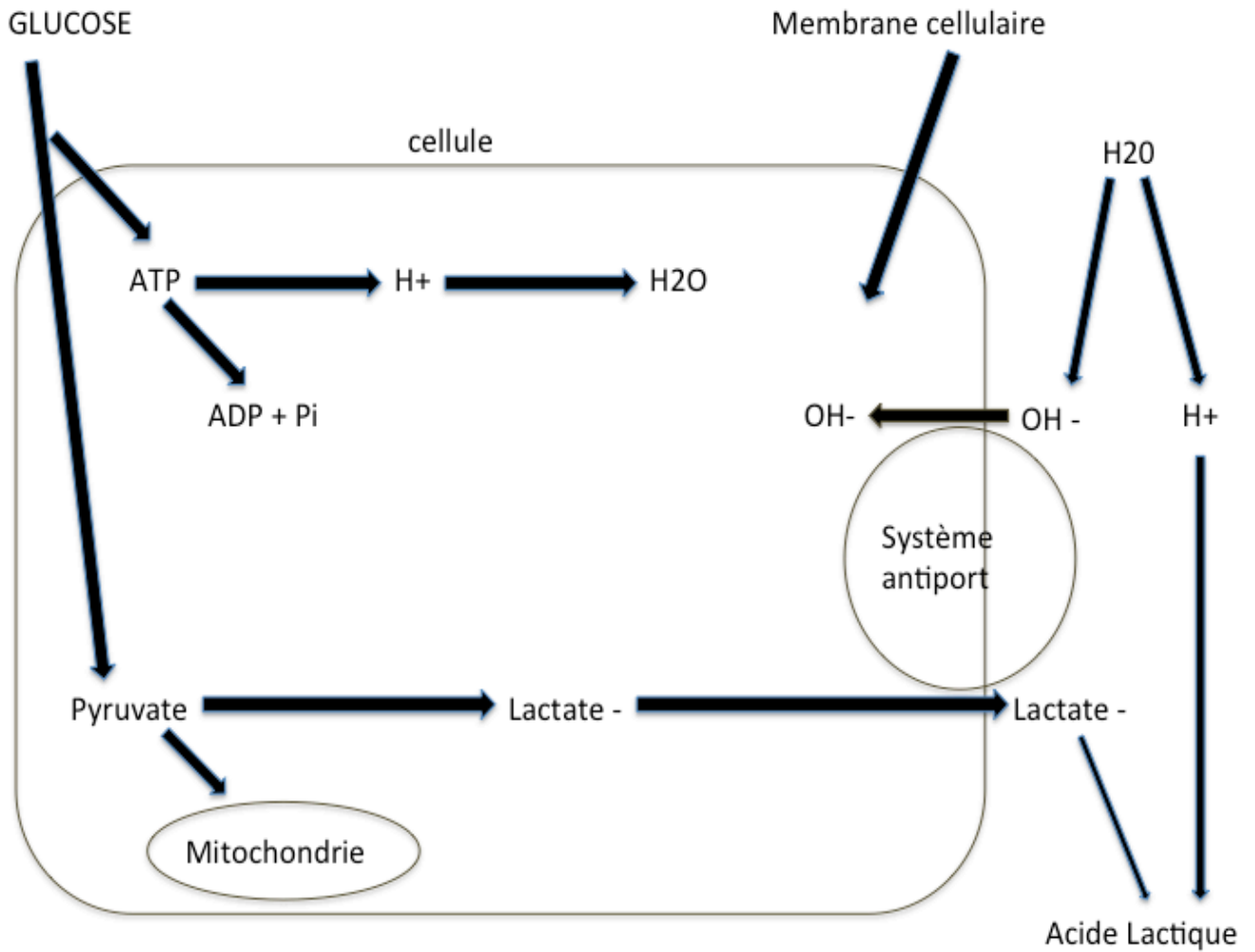
ANNEXE 2 :



Régulation de l'activité de la pyruvate déshydrogénase (PDH).

La PDH est activée grâce à une déphosphorylation par la pyruvate phosphatase, elle est désactivée grâce à une phosphorylation par la pyruvate kinase. Le dichloroacétate est un puissant activateur de l'activité de la PDH stimulant la transformation du pyruvate en acétylCoA [35].

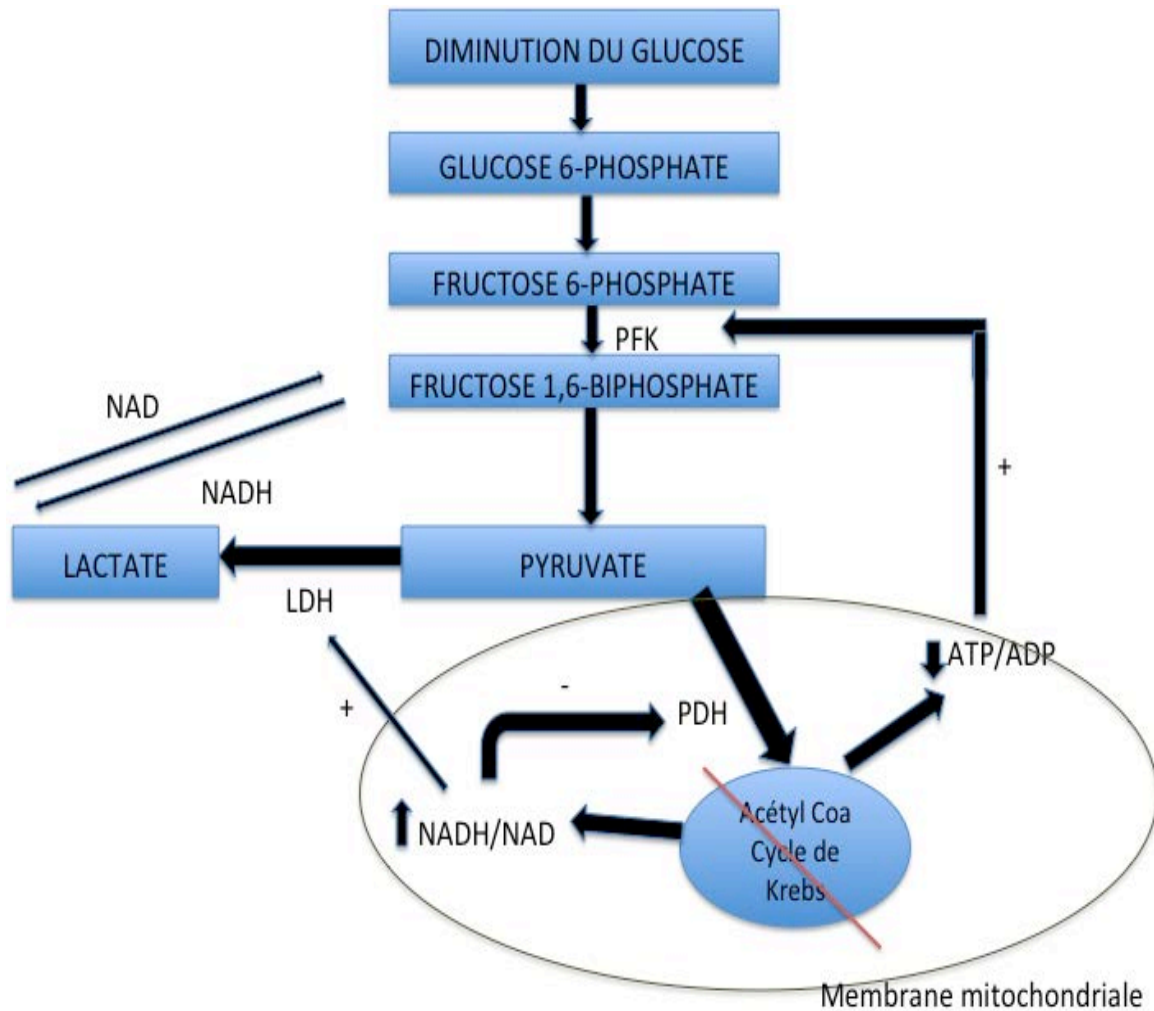
### ANNEXE 3 :



Le système de transport membranaire du lactate.

Grâce au système antiport membranaire lactate/OH<sup>-</sup>, les ions H<sup>+</sup> intracellulaires sont tamponnés par les ions OH<sup>-</sup> qui sont échangés contre le lactate [35].

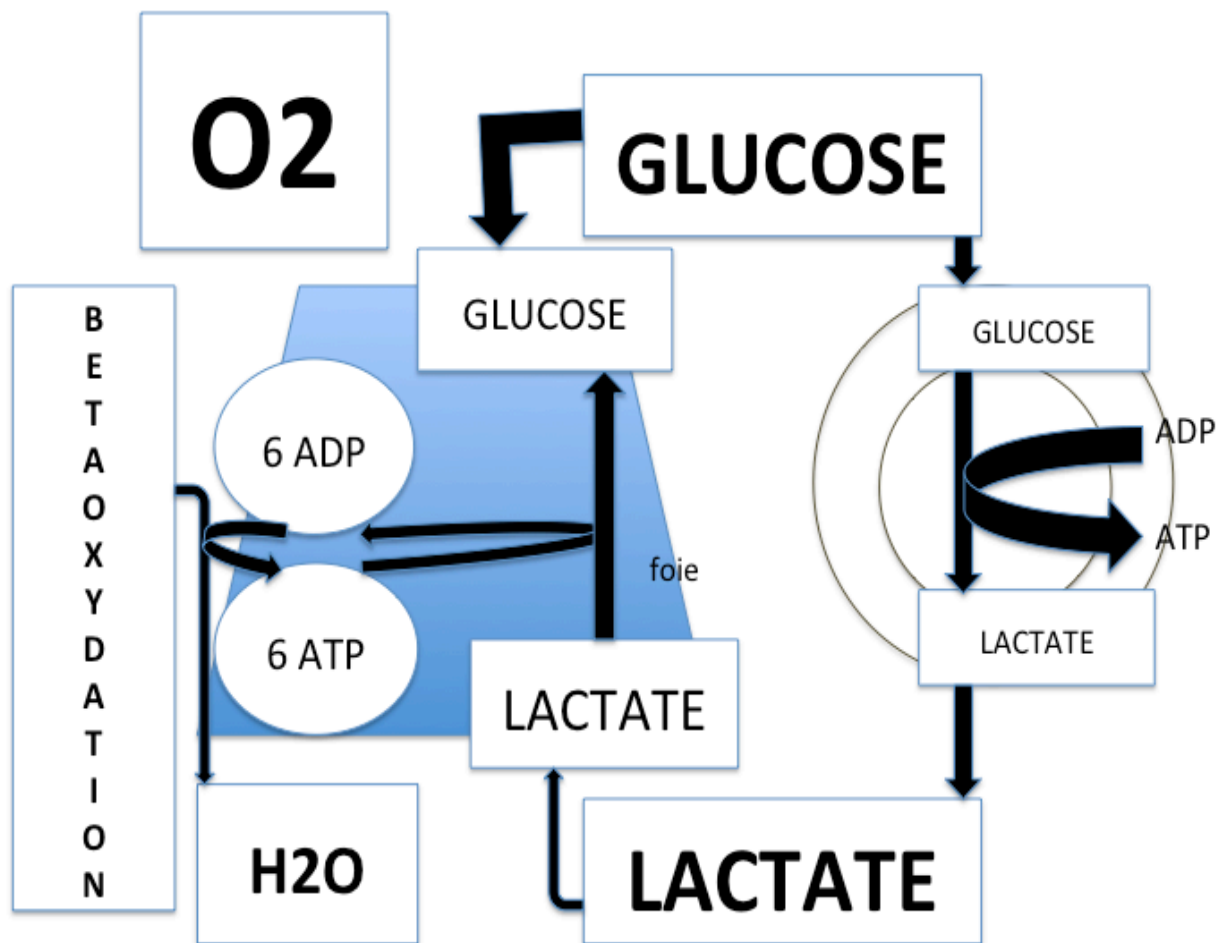
#### ANNEXE 4 :



Conséquences de l'hypoxie sur le métabolisme du pyruvate et du lactate.

Le défaut d'oxygène bloque le cycle de Krebs conduisant à une accumulation d'ADP et d'équivalents réduits NADH. La baisse du rapport ATP/ADP stimule accélère la glycolyse en stimulant la phosphofruktokinase (PFK) entraînant baisse du glucose et surproduction de pyruvate. L'élévation du potentiel redox (NADH/NAD) participe aussi à l'accumulation de pyruvate en bloquant la pyruvate déshydrogénase (PDH), mais aussi active la transformation du pyruvate en lactate de façon à pouvoir régénérer du NAD nécessaire à la glycolyse ce qui se traduit par une élévation du rapport lactate/pyruvate [ 35].

ANNEXE 5 :



Métabolisme du lactate [35].

## ANNEXE 6 :

D'après la classification des hyper-lactatémies selon Cohen et Wood, on peut définir deux types d'acidose lactique. Cette distinction est importante, notamment dans le diabète. En effet, on distingue l'acidose lactique de type A, via un mécanisme anaérobie, et celle de type B par mécanisme aérobie.

### ***Tableau 1. Classification des hyper-lactatémies selon Cohen et Wood***

#### **Type A : Hyper-lactatémies par hypoxie tissulaire**

Diminution de la  $DO_2$  :

- par baisse du débit cardiaque (choc septique, hypo-volémique, cardiogénique...)
- par baisse de la  $CaO_2$  (anémie sévère, anomalies de l'hémoglobine, asphyxie...)

Altération de l' $ExO_2$  ou de l'utilisation d' $O_2$  (sepsis grave, défaillance multi-viscérale, intoxication au cyanure)

#### **Type B1 : Hyper-lactatémies et maladies systémiques**

Insuffisance hépatique, diabète sucré, maladies néoplasiques, alcalose, sepsis

#### **Type B2 : Hyper-lactatémies et intoxications**

Biguanides, fructose

Ethanol, méthanol, éthylène-glycol,

Salicylates, cyanure, paracétamol

#### **Type B3 : Hyper-lactatémies et augmentation des besoins en $O_2$**

Etat de mal convulsif, exercice physique violent

*Nb:  $DO_2$  : transport en oxygène,  $CaO_2$  : contenu artériel en oxygène,  $ExO_2$  : extraction périphérique d'oxygène [57]*

ANNEXE 7 :

L'équation du MDRD (« Modification of Diet in Renal Disease ») :

eDFG=

$186 \times (\text{créatininémie}/88.4)^{\text{puissance } (-1.154)} \times \hat{\text{Age}}^{\text{puissance } (-0.203)} \times (0.742 \text{ si femme})$

MDRD en ml/min

Créatininémie en micromol/l

Age en années

L'insuffisance rénale est ainsi classée en quatre stades (annexe : classification de l'insuffisance rénale selon la National kidney foundation) [61]

## ANNEXE 8 :

### L'échelle de Glasgow

Cette échelle a été établie au début des années 1970, à l'institut neurologique de Glasgow

(Ecosse), pour apprécier la profondeur d'un coma après un traumatisme crânien, et surveiller l'évolution. Elle est maintenant reconnue par l'ensemble de la communauté internationale.

L'état de conscience du patient est évalué à partir de trois critères : l'ouverture des yeux (score E), la réponse motrice (score M) et la réponse verbale (score V).

<b>Ouverture des yeux</b>	<b>Score</b>
Spontanée	4
Sur ordre oral	3
Après stimulation douloureuse	2
Aucune	1
<b>Meilleure réponse motrice après un ordre verbal, la pression d'un doigt ou de la région du nerf sus-orbitaire</b>	<b>Score</b>
Exécute un ordre	6
Chasse les stimulus nociceptifs	5
Simple réponse de retrait	4
Réponse en flexion stéréotypée	3
Réponse en extension	2
Pas de réponse	1
<b>Réponse verbale</b>	<b>Score</b>
Orientée	5
Conversation confuse	4
Mots inappropriés	3
Mots incompréhensibles	2
Aucun mot	1

En additionnant ces trois scores, on obtient le score de Glasgow.

Par définition :

- si le score de Glasgow est  $>12$ , on parle d'un traumatisme crânien léger
- si le score est compris entre 9 et 12 inclus, on parle de traumatisme crânien moyen
- si le score de Glasgow est  $\leq 8$ , on parle d'un traumatisme crânien sévère [62].



ANNEXE 9 :

Etiquette

Etat antérieur

Date entrée:

Nom médecin traitant (MT):  
 Numéro téléphone MT:

Caractéristiques patient: état basal

Age:		Insuffisance cardiaque	
Sexe: H	<input type="checkbox"/>	F	<input type="checkbox"/>
Poids (kg):			
Taille (cm):			
		Insuffisance respiratoire	Obstructive <input type="checkbox"/> Restrictive <input type="checkbox"/>
			OLD? <input type="checkbox"/>
		Insuffisance rénale	Créatininémie: <input type="checkbox"/>
			MDRD: <input type="checkbox"/>
		Insuffisance hépatique	INR: <input type="checkbox"/> TP: <input type="checkbox"/>
			facteur V: <input type="checkbox"/>

Le patient prend seul ses traitements	O	N	<input type="checkbox"/>
Traitement par bêtabloquant	O	N	<input type="checkbox"/>
Traitement par IC bradycardisant	O	N	<input type="checkbox"/>
Traitement par statine/IEC	O	N	<input type="checkbox"/>

Le diabète:

La metformine:

Année de début:  
 Dernière HBA1c:  
 Insuline

Année de début de traitement:  
 posologie metformine  
 Autres ADO

Interrogatoire sur l'épisode actuel:

Nombre de jours d'évolution: <input type="checkbox"/> jours	Nausées/vomissements	O	N	<input type="checkbox"/>
Arrêt metformine depuis <input type="checkbox"/> jours	Diarrhée	O	N	<input type="checkbox"/>
Arrêt alimentation depuis <input type="checkbox"/> jours	Douleurs abdominales	O	N	<input type="checkbox"/>
	Fièvre/hypothermie	O	N	<input type="checkbox"/>
	douleur dorsale	O	N	<input type="checkbox"/>

Quelques délais (heures)

Premier contact médical - SAU:  
 SAU - réanimation:  
 Réanimation - EER:  
 Arrivée SAU - première gazométrie:

Etiquette 2
-------------

# Evolution

## Clinique 1er contact médical:

glasgow :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FC:		
PAS:		
PAD:		
PAM:		
FR:		
Sat AA:		
diurese?	O <input type="checkbox"/>	N <input type="checkbox"/>
HGT :		
Température		

## Premier ECG:

ACR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
anomalies ecg :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Biologies

	Entrée SAU	Entrée REA			
pH					
pO2					
Lactates					
pCO2					
K+					
glycémie					
Créatininémie					
Urémie					
Natrémie					
Chlorémie					
Phosphorémie					
ASAT					
ALAT					
INR					
Bilirubinémie T					
Lipasémie					
TP					
Troponine					
Cétonémie					
CRP					

**remarque :**

## **GLOSSAIRE**

### A

ADO : anti-diabétique oral

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

AL : acidose lactique

ARA II : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2

### B

BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive

### C

Cl : clairance de la créatinine

CHU : centre hospitalier universitaire

CRP : protéine C réactive

CRPV : centre régional de pharmaco-vigilance

### E

ECG : électrocardiogramme

### I

IDM : infarctus du myocarde

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

IC 95% : intervalle de confiance à 95%

IHC : insuffisance hépato-cellulaire

InVS : institut national de veille sanitaire

IR : insuffisance rénale

IRC : insuffisance rénale chronique

### M

MALA : acidose lactique à la metformine

### O

OR : odd ratio

### R

RCP : résumé des caractéristiques du produit

### T

TP : taux de prothrombine

### U

UHCD : unité d'hospitalisation de courte durée

## BIBLIOGRAPHIE

1. Vecchio S, Giampreti A, Petrolini VM et al. Metformin accumulation: lactic acidosis and high plasmatic metformin levels in a retrospective case series of 66 patients on chronic therapy. *Clin Toxicol Phila Pa* : 2013 Nov 28.
2. Lalau J-D. Lactic acidosis induced by metformin : incidence, management and prevention. *Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp*. 2010 Sept 1 : 727-40.
3. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes ( UKPDS 33). Prospective Diabetes Study Group. *Lancet*. 1998 Sept 12 : 837-53.
4. Peters N, Jay N, Barraud D and al. Metformin-associated lactic acidosis in an intensive care unit. *Crit Care Lond Engl*. 2008 : 149.
5. Flavier F, Moullec N-L and al. Prevalence of type 2 diabetes and central adiposity in La Reunion Island, the REDIA Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005 Mar : 234-42.
6. Agence Régionale Réunionnaise de Santé.
7. Association Francophone du Diabète.
8. Scheen A, Paquot N. Metformin revisited: a critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2013 May : 179-90.
9. Lopez J-M, Annunziata K and al. Impact of hypoglycemia on patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2013 May : 179-90.
10. Cogneau J, Lehr-Drylewicz A-M. Guidelines and practices for type 2 diabetes. Patients' and doctors' preconceptions prevent effective patient education. *Presse Medicale Paris fr* 1983. 2007 May. 764-70.
11. Zohalan L, Chawoei F. Prevalence of chronic complications of type 2 diabetes mellitus in outpatients- a cross-sectional hospital based survey in urban China. *Diabetes Voice*, n°47, 36-24.
12. Onat A, Donmez I and al. Type 2 diabetes and coronary heart disease: common physiopathology, viewed from autoimmunity. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014 Jun : 667-79.
13. Rollo A, Salardi S and al. Transition from pediatric to adult care. Eight years after the transition from pediatric to adult diabetes care : metabolic control, complications and associated diseases. *J Endocrinol Invest*. 2014 May 23.
14. Shivakumar V, Kandhare A-D and al. Estimation of the long-term cardiovascular events using UKPDS risk engine in metabolic syndrome patients. *Indian J Pharm Sci*. 2014 Mar : 174-8.
15. McGee P, Steffes M and al. Insulin secretion measured by stimulated C-peptide in long-established type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial (DCCT)/ Epidemiology of diabetes interventions and complications (EDIC) cohort : a pilot study. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2014 May 16.

17. Scheen A-J, Charbonnel B. Effects of glucose-lowering agents on vascular outcomes in type 2 diabetes : a critical reappraisal. *Diabetes Metab.* 2014 Apr 29.
18. Enquête ECODIA II
19. Gillery P. What's new about hemoglobin A1C, groupe de travail, standardisation des dosages d'hémoglobine glyquée de la société française de biologie clinique. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1999 Aug : 455-7.
20. Senez B, Felicioli P and al. Quality of life assessment of type 2 diabetic patients in general medicine. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 2004 Feb 14 : 161-6.
21. UKPDS. Prospective Diabetes Study Group. *Lancet*. 1998 Sept 12 : 837-53.
22. Cicero A-F-G, Tartagni E and al. Metformin and its clinical use : new insights for an old drug in clinical practice. *Arch Med Sci AMS*. 2012 Nov 9 : 907-17.
23. El-Mir M-Y, Nogueira V and al. Dimethylbiguanide inhibits cell respiration via an indirect effect targeted on the respiratory chain complex I. *J Biol Chem*. 2000 Jan 7 : 223-8.
24. Huang W, Castelino R-L and al. Metformin usage in type 2 diabetes mellitus : are safety guidelines adhered to ? *Intern Med J*. 2014 Mar : 266-72.
25. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sept 12 : 854-65.
26. Su D-F, Wang X-Y and al. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes : a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Jan 8.
27. Malin S-K, Kashyap S-R. Effects on metformin on weight loss : potential mechanisms. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014 Oct;323-9.
28. Holt R-I-G, Lambert K-D and al. The use of oral hypoglycemic agents in pregnancy. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2014 Mar : 282-91.
29. Rojas L-B-A, Gomes M-B. Metformin : an old but still the best treatment for type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2013 : 6.
30. Bergman U, Boman G and al. Epidemiology of adverse drug reactions to phenformin and metformin. *Br Med J*. 1978 Aug 12 : 464-6.
31. Fourrier F, Seidowsky A. Intoxication par la metformine : mécanismes de toxicité et prise en charge. *Réanimation*. 2010 Oct : 539-44.
32. Brandstatter H, Perdrix J. Metformine, déficit en vitamine B12 et polyneuropathie. *Rev Med Suisse*. 2010 : 644-6
33. INSERM 2010
34. Van Beest P, Brander L and al. Cumulative lactate and hospital mortality in ICU patients. *Ann Intensive Care*. 2013 : 7-1.
35. Owen M, Doran E and al. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem J*. 2000 Jun 15 : 607-14.
36. Gladden L. Lactate metabolism : a new paradigm for the third millenium. *J Physiol*. 2004 Jul 1 : 30-5.

37. Chiolero R, Tappy L and al. Effect of major hepatectomy on glucose and lactate metabolism. *Ann Surg.* 1999 Apr : 505-13.
38. Al-Hwiesh A, Abdul-Rahman I and al. Metformin in peritoneal dialysis. A pilot experience. *Perit Dial Int J Soc.* 2014 Mar 1.
39. Lalau J-D, Andrejak M and al. Hemodialysis in the treatment of lactic acidosis in diabetics treated by metformin : a study of metformin elimination. *Int J Clin Pharmacol.* 1989 Jun 27 : 285-8.
40. Fourcade O, Geeraerts T. *Traité d'anesthésie et de la réanimation*( 4eme Ed).Lavoisier .2014 : 897-896.
41. Emslie-Smith A, Boyle D and al. 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.* 2001 Jun : 483-8.
42. Orban J, Lena D. *Complications métaboliques du diabète. Les Essentiels* 2006. 480-471.
43. Lalau J, Race J. Metformin and lactic acidosis in diabetic humans. *Diabetes Obes Metab.* 2000 Jun : 131-7.
44. Lalau J, Lacroix C. Measurement of metformin concentration in erythrocytes : clinical implications. *Diabetes Obes Metab.* 2003 Mar. 93-8.
45. Lalau J-D, Race J-M. *Acidose lactique chez les sujets diabétiques traités par biguanides.* John Libbey Eurotext.1998 : 501-9.
46. Kajbaf F, Lalau J-D. Mortality rated in so-called « metformine associated lactic acidosis » : a review of the data since the 1960s. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014 Jul 31.
47. Institut de veille sanitaire. *Bull Epid Hebd.* 2010 Nov.
48. Girman C, Kou T and al. Risk of acute renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2012 May : 614-21.
49. Lipska K, Bailey C and al. Use of metformin in the setting of mild to moderate renal insufficiency. *Diabetes Care.* 2011 Jun : 1431-7.
50. Eurich D, Majumdar S and al. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care.* 2005 Oct : 2345-51.
51. Ndong J, Romon I. Caractéristiques, risque vasculaire, complications et qualités des soins des personnes diabétiques dans les départements d'outre-mer et comparaison à la métropole : Etude ENTRE 2007-2010, France. *Bull Epid Hebd.* 9 Nov 2010 : 436-432.
52. CRPV Bordeaux 2013
53. Bodner M, Meier C and al. Metformin, Sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis of hypoglycemia. A nested case-control analysis. *Diabetes Care.* 2008 Aug 8 : 2086-91.
54. Lalau J-d, Race J-M and al. Lactic acidosis in metformin-treated patients. Prognostic value of arterial lactate levels and plasma metformin concentrations. *Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp.* 1999 Apr : 377-84.

55. Holstein A, Nahrwold A and al. Contraindications to metformin therapy are largely disregarded. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 1999 Aug : 692-6.
56. Rasouli B, Andersson T and al. Alcohol and the risk for LADA : results based on the Swedish ESTRID study. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* 2014 Aug 12.
57. Association anti-tabac, [www.stop-tabac.fr](http://www.stop-tabac.fr)
58. Gerecht R. The lethal Triad, Hypothermia, acidosis and coagulopathy create a deadly cycle for trauma patients. *JEMS J Emerg Med Serv.* 2014 Apr.56-60.
59. L'hypothermie induite en réanimations : un sujet brûlant. 2014 Aug 19.
60. Polderman K. Application of therapeutic hypothermia in the intensive care unit. Opportunities and pitfalls of a promising treatment modality : practical aspects and side effects. *Intensive Care Med.* 2004 May : 757-69.
61. Montini F, Rondeau E and al. Metformin associates lactic acidosis. *Presse Medicale Paris Fr* 1983.2012 Oct : 907-16.
62. Ichai C, Guerin J. Le lactate en réanimation. *Sfar.*2000.
63. [www.Sfar.org/score/glasgow.php](http://www.Sfar.org/score/glasgow.php)

## INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 : Analyse descriptive des patients inclus dans l'étude : données globales

Tableau 2 : Analyse descriptive des patients inclus dans l'étude : antécédents et contre-indication à la metformine

Tableau 3 : Analyse descriptive des patients inclus dans l'étude : traitements associés à la metformine

Tableau 4 : Analyse descriptive des patients inclus dans l'étude : anamnèse

Tableau 5 : Analyse descriptive des patients inclus dans l'étude : constante d'entrée

Tableau 6 : Analyse descriptive des patients inclus dans l'étude : données de la gazométrie artérielle.

Tableau 7 : Analyse descriptive des patients inclus dans l'étude : données biologiques

Tableau 8 : Analyse descriptive des patients inclus dans l'étude : Traitements instaurés

Tableau 9 : Analyse descriptive des patients inclus dans l'étude : service de prise en charge

Tableau 10 : Tableau récapitulatif des patients inclus dans l'étude



## INDEX DES ANNEXES

ANNEXE 1 : Les voies métaboliques du pyruvate.

ANNEXE 2 : Régulation de l'activité de la pyruvate déshydrogénase (PDH).

ANNEXE 3 : Le système de transport membranaire du lactate.

ANNEXE 4 : Conséquences de l'hypoxie sur le métabolisme du pyruvate et du lactate.

ANNEXE 5 : Métabolisme du lactate.

ANNEXE 6 : Classification de Cohen et Wood

ANNEXE 7 : L'équation du MDRD («Modification of Diet in Renal Disease»).

ANNEXE 8 : Fiche de recueil de données.

ANNEXE 9 : Score de Glasgow Score Coma.

# LE SERMENT D'HIPPOCRATE

*Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination [...]. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. [...]*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. [...]*

*Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. [...]*

*Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. [...]*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.*

## **RESUME**

Introduction : L'acidose lactique est une complication rare mais grave du traitement par metformine, et fatale jusqu'à 50% des cas. A la Réunion, la prévalence du diabétique de type deux est de 8.8%, soit le double de celle de métropole. Le médecin généraliste, pivot de la prise en charge du diabète, doit savoir identifier les contre-indications transitoires ou définitives, ainsi que ses facteurs de décompensation. Cette étude a pour but de recenser les patients diabétiques de type deux traités par metformine, admis aux urgences avec un tableau clinique ayant nécessité la réalisation d'une gazométrie artérielle retrouvant une acidose lactique, de comparer le groupe de MALA ou groupe non MALA, et de comparer le taux de mortalité obtenue à celui des publications.

Matériel et méthode : Etude descriptive et prospective d'une cohorte prise en charge dans le service d'urgences de Saint-Pierre, du 1<sup>er</sup> juin 2013 au 31 mai 2014. La metforminémie plasmatique a été dosée chez tous les patients.

Résultats : 25 patients ont été inclus. 15 de ces patients avaient un surdosage en metformine. Après sensibilisation des praticiens, nous n'avons eu aucun décès. La posologie de la metforminémie journalière, le délai de consultation, les vomissements et l'hyperkaliémie semblent être des facteurs associés à la MALA, à la différence de l'alcool, la présence d'une diurèse et d'une hypothermie.

Conclusion : L'absence de mortalité observée, malgré la présence des facteurs pronostics, lors de l'acidose lactique à la metformine peut être évitée par une sensibilisation accrue des médecins de premières lignes, soit le médecin traitant et le médecin urgentiste. Ceci commence par un respect des contre-indications, une évaluation régulière du traitement et une prévention accrue via une information au patient.

## **MOTS CLES**

- acidose lactique
- la Réunion
- metformine
- diabète type 2

## **INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR**

Université de Bordeaux. UFR Sciences de la Santé. 146 rue de Léo Saignat. 33076 BORDEAUX Cedex.

