

# AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2016

N° 229

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINEIntoxication à la metformine en réanimation :  
étude clinique, pronostique et pharmacocinétiquePrésentée et soutenue publiquement  
le 17 octobre 2016

Par

**Nicolas PERON**

Né le 27 décembre 1986 à Saint-Cloud (92)

Dirigée par M. Le Professeur Bruno Mégarbane, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Jean-Luc Diehl, PU-PH ..... Président

M. Le Professeur Michel Wolff, PU-PH

M. Le Docteur Jean-Philippe Kévorkian, PH

Except where otherwise noted, this work is licensed under  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

## Remerciements

Je tiens à remercier l'ensemble des personnes m'ayant aidé à la réalisation de cette thèse.

Au **Professeur Bruno Mégarbane**, mon directeur qui m'a guidé tout au long de cette thèse depuis le recueil jusqu'à la rédaction. J'ai beaucoup appris à vos côtés et vous m'avez confiance dans une situation qui aurait pu être difficile pour moi. J'espère me montrer digne de votre confiance durant les deux prochaines années au sein de votre service.

Au **Docteur Cristophe Bardin** et au **Professeur Xavier Declèves** du laboratoire de Pharmaco-toxicologie de l'hôpital Cochin pour la qualité des données biologiques apportées et le travail important réalisé pour recueillir des données sur l'ensemble de l'île-de-France.

Au **Docteur Lucie Chevillard** de l'unité INSERM UMRS 1144, pour son aide précieuse dans la réalisation des modélisations pharmacocinétiques et de corrélation biologiques dans cette étude.

À **Nathalie Debarle**, pour son aide afin de retrouver les patients, les comptes-rendus et leurs dossiers

Au **Professeur Jean-Luc Diehl**, je vous remercie d'avoir accepté d'être le président du jury de cette thèse.

Au **Professeur Michel Wolff** et au **Docteur Jean-Philippe Kevorkian**, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Je tiens à remercier par ailleurs ceux qui m'ont presque tout appris en Pneumologie.

Au **Professeur Bruno Crestani**, j'ai énormément apprécié le semestre passé dans votre service et beaucoup appris à vos côtés.

Aux **Docteurs Jeanne Chapron** et **Olivia Freynet**, mes premières chefs de clinique à l'hôpital Cochin qui ont su me faire apprécier la pneumologie dès mes premiers pas d'interne.

Aux **Docteurs Mathilde Neuville**, **Marie-Christine Dombret**, **Emilie Catherinot**, **Jennifer Dumoulin** et **Coraline Duménil**, avec qui j'ai beaucoup apprécié de travailler et ont su me supporter par moment.

Au **Docteur Nadia Anguel**, qui m'a guidé lors de mes premiers pas d'interne puis lors de mes premières gardes de senior dans le service de réanimation médicale de l'hôpital Bicêtre.

Je tiens à remercier par ailleurs le **Professeur Olivier Dubourg** du service de Cardiologie de l'hôpital Ambroise Paré et le **Professeur Jean-Michel Molina** du service de Maladies de l'hôpital Saint-Louis, qui m'ont accueilli lors de mes écarts à la Pneumologie et à la Réanimation.

Je remercie également tous les médecins, co-internes, infirmiers, aides-soignants et secrétaires hospitalières qui nous accompagnent durant nos années d'internat.

À mes parents, **Marie-Véronique et Philippe**, je vous remercie de tout mon cœur pour votre soutien, votre amour indéfectible, et vos encouragements. Vous m'avez donné toutes les chances de réussir et m'avait soutenu lorsque j'ai choisi cette voie malgré la surprise que cela a pu être à l'époque. Je vous aime.

À ma sœur, **Anne-Laure**, je te remercie de tout cœur de ton soutien et surtout de m'avoir supporté pendant toute notre enfance, qui a été très heureuse grandement grâce à toi.

À mes grands-parents, **Marie-Thérèse, Denise et Henri**, qui me manque en ce moment et qui, je l'espère, seraient fier de moi. À mon grand-père, **Jacques**, qui ne peut malheureusement être présent.

À l'ensemble de ma famille dans les Landes et le reste de la France, je vous remercie de votre soutien. A **Marie-France**, tu es le seul médecin de ma famille et un modèle à mes yeux.

À mes beaux-parents, **Naheda et Michel Makhoul**, je vous remercie de votre soutien et confiance depuis toutes ces années. Je vous remercie surtout d'avoir élevé une fille aussi belle, forte et intelligente.

**Amara, Amélie, Joseph, Vincent** et mes neveux **Paul et Thomas**, votre soutien et votre joie de vivre m'ont aidé tout au long de mes études.

**Mikhael**, toi-même tu sais, on n'est pas devenu neuro-chirurgien pédiatrique en urgence mais je suis fier de tout ce qu'on accompli depuis la P1.

**Jojo**, long life to Rock n'Roll.

**Alexis**, depuis nos premiers stages et notre externat, je te remercie pour toutes les rigolades et ton humour parfois très légèrement lourd (de chirurgien).

**Cécile**, je te remercie pour tous les bons moments depuis 12 ans et pour m'avoir fait rencontrer manue.

**Alix**, tu étais ma seule connaissance à l'entrée en médecine, je te remercie surtout de m'avoir trainé à la bibliothèque Sainte-Geneviève dès la première semaine de cours. **Léa**, tu es la première personne que j'ai rencontré en première année et restera toujours ma première amie de médecine.

**Marie, Anne-Laure, Adélie, Maréva, Charlotte et Charlotte, et Romain**, on forme un bon groupe et je vous remercie pour tout et pour être toujours là même quand je suis aux abonnés absents.

**Aude, Anne-Sophie, Nico, Ludo, Arnaud, Romain, Benjamin, Bertrand et Clément** et les autres, je vous remercie tous pour les fêtes, les soirées et tous ces moments qui ont fait de belles distractions durant ces études.

**Emmanuelle**, Manue, je suis particulièrement fier d'être ton mari. Je ne pourrai jamais assez te remercier de tout ce que tu as fait pour moi. Tu as toujours été là, dans les bons et les mauvais moments, ou quand parfois je t'empêchais de m'aider. Tu m'as toujours soutenu, toujours poussé à faire plus, à faire mieux et c'est toi qui m'a rendu meilleur. En plus de tout mon amour, je suis fier d'avoir une femme aussi forte, intelligente et belle que toi. Je t'aime.

**Tiptiki**, je t'attends avec impatience.

# Table des matières

|   |    |
|---|----|
| Table des matières .....  | 4  |
| 1. Introduction .....   | 6  |
| 2. Généralités sur la Metformine .....  | 7  |
| 2.1 Historique .....  | 7  |
| 2.2 Pharmacocinétique .....   | 8  |
| 2.3 Mécanisme d'action .....  | 9  |
| 2.4 Indications et contre-indications .....   | 11 |
| 2.5 Principaux effets indésirables .....  | 12 |
| 3. Acidose lactique associée à la metformine .....  | 13 |
| 3.1 Présentation .....  | 13 |
| 3.2 Plusieurs appellations .....  | 14 |
| 3.3 Physiopathologie .....  | 15 |
| 3.4 Tableau clinique et biologique .....  | 16 |
| 3.5 Dosage de la metformine et interprétation .....   | 17 |
| 3.6 Traitement de la MALA .....   | 19 |
| 3.7 Facteurs pronostiques .....   | 21 |
| 3.8 Traitement préventif .....  | 21 |
| 3.9 Résultats des principales cohortes publiées .....   | 22 |
| 3.10 Différences entre surdosage accidentel et intoxication médicamenteuse volontaire à la metformine ..... | 23 |
| 4. Patients et méthodes .....   | 25 |
| 4.1 Schéma de l'étude : .....   | 26 |
| 4.2 Recueil des données .....   | 27 |
| 4.3 Analyse statistique et modélisation pharmacocinétique .....   | 29 |
| 5. Résultats .....  | 31 |
| 5.1 Description de la population .....  | 31 |
| 5.2 Spécificités de chacune des deux sous-populations .....   | 36 |
| 5.2.1. Surdosage accidentel .....   | 36 |
| 5.2.2. Intoxication volontaire .....  | 38 |
| 5.3 Comparaison entre intoxication volontaire et surdosage accidentel .....                                 | 38 |
| 5.4 Facteurs associés à la mortalité .....  | 44 |

|  |    |
|--|----|
| 5.4.1. Analyse univariée sur l'ensemble de la population ..... | 44 |
| 5.4.2. Analyse univariée pour chacun des sous-groupes .....    | 45 |
| 5.5 <i>Pharmacocinétique de la metformine</i> .....            | 46 |
| 5.6 <i>Corrélation entre lactatémie et metforminémie</i> ..... | 46 |
| 6. Discussion .....  | 50 |
| 6.1 <i>Résultats principaux</i> .....                          | 50 |
| 6.2 <i>Comparaison aux études publiées</i> .....               | 51 |
| 6.3 <i>Limites</i> .....                                       | 54 |
| 7. Conclusion.....   | 55 |
| 8. Références .....  | 56 |
| 9. Annexe .....  | 61 |

# 1. Introduction

La metformine, de la famille des biguanides est l'antidiabétique oral le plus prescrit dans le monde. Ce traitement a un effet bénéfique sur le contrôle du diabète connu et reste l'antidiabétique oral de première intention chez la majorité des patients diabétiques de type 2.

La principale complication de ce traitement est l'acidose lactique associée à la metformine ou MALA (Metformin-associated lactic acidosis). Cette complication, regroupant des situations variables, a vu sa définition ou son existence être fréquemment remis en cause. Le mécanisme de toxicité de la metformine reste mal connu mais semble lié à l'inhibition de la néoglucogénèse et à son action sur la chaîne respiratoire mitochondriale.

L'incidence de la MALA est rare, mais sa mortalité est élevée. Les contre-indications de la metformine ont été proposées pour éviter cette complication chez les patients les plus à risque, notamment les patients ayant une insuffisance rénale chronique, mais également les patients ayant une insuffisance cardiaque, une insuffisance respiratoire ou hépatocellulaire. Il n'a pas été mis en évidence, à l'heure actuelle, de corrélation entre la metforminémie plasmatique et la mortalité ou la lactatémie. Les facteurs pronostiques de mortalité connus sont principalement un taux de prothrombine inférieur à 50% représentatif d'une défaillance multi-viscérale chez ces patients ou une lactatémie élevée.

L'objectif de cette étude rétrospective était de décrire la population des patients admis pour une intoxication à la metformine et de comparer les patients ayant une intoxication volontaire aux patients admis pour surdosage accidentel. Nous souhaitons rapporter les facteurs associés à la survenue d'une acidose lactique et analyser les facteurs pronostiques de mortalité. De plus, nous souhaitons étudier la relation entre metforminémie et lactatémie et modéliser la pharmacocinétique plasmatique de la metformine chez ces patients gravement intoxiqués.

## 2. Généralités sur la Metformine

### 2.1 Historique

La metformine, de la famille des biguanides est l'antidiabétique oral le plus utilisé en France (ANSM) et aux Etats-Unis (IMS). Son utilisation est répandue en Europe depuis les années 1980 et aux Etats-Unis depuis 1995. La metformine sous forme de spécialité (Glucophage<sup>®</sup>, Stagid<sup>®</sup>) ou générique, seule ou en association (Eucreas<sup>®</sup>, Janumet<sup>®</sup>, Velmetia<sup>®</sup>) fait partie des 15 médicaments les plus consommés en France.

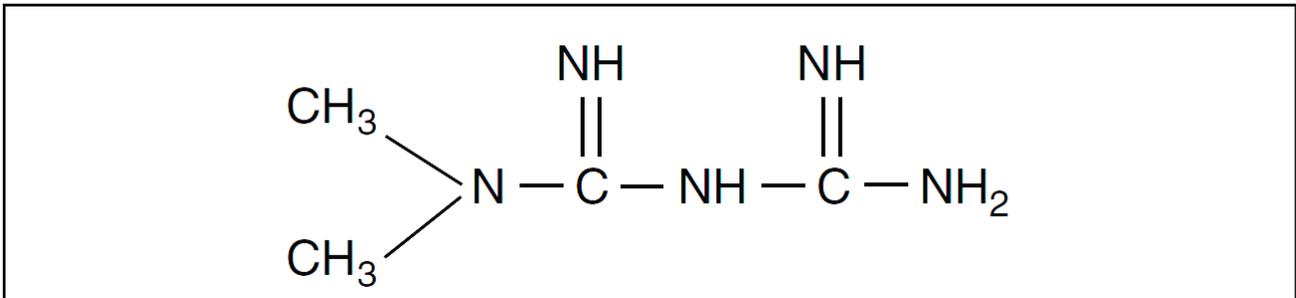
La metformine est un dérivé du galéga officinal (*Galega officinalis*) nommé aussi « lilas français », utilisé depuis le moyen-âge pour soigner. Les effets anti-hyperglycémiant sont reconnus depuis le XIX<sup>ème</sup> siècle. Les principes actifs du galéga officinal ont été découverts en 1914 par Georges Tanret. Il s'agit de la guanidine et l'isoamylène guanidine (1).

Les biguanides, composé issu de la condensation de deux molécules de guanidine avec élimination d'une molécule d'ammoniac ont été synthétisées à la même époque. La metformine (N,N-diméthylbiguanide) a été produite pour la première fois en 1922 à Dublin par Werner et Bell. Cependant, ce n'est qu'en 1957 que les premiers essais cliniques chez l'homme ont été réalisés par Jean Sterne. La metformine a été commercialisée pour la première fois en France en 1959. Les autres biguanides, la phenformine et la buformine ont été privilégiés comme agents antidiabétiques, respectivement aux Etats-Unis et en Allemagne. La phenformine, utilisée aux Etats-Unis a été retirée du marché en 1976 après plusieurs cas d'acidose lactique sévère et de complications cardio-vasculaires.

Les études United Kingdom Prospective Diabetes study (UKPDS), publiées en 1998 ont confirmé la place de la metformine dans le traitement du diabète de type 2 (2). La metformine est actuellement l'antidiabétique oral le plus utilisé en France et aux Etats-Unis.

## 2.2 Pharmacocinétique

Les caractéristiques pharmacocinétiques sont résumées dans la figure 2. La metformine est une petite molécule (poids moléculaire de 165 Da). Il s'agit du N,N-diméthylbiguanide (Figure 1). La molécule de metformine est une base faible très polaire et soluble dans l'eau (3)(4).



**Figure 1 : Molécule de metformine**

La metformine est administrée par voie orale. Son absorption se fait au niveau du grêle avec une biodisponibilité de l'ordre de 50 à 60%. L'étude de Graham et al. a mis en évidence néanmoins une variabilité inter-individuelle et intra-individuelle. La demi-vie d'absorption est estimée entre 0,9 et 2,6 heures avec un pic de concentration plasmatique atteint en 1 à 2 heures pour une dose de 500 à 1000 mg (5)(6). La metformine a une fixation protéique minime (inférieure à 20%). La molécule se distribue suivant un modèle bi-compartimental dans le secteur plasmatique et intracellulaire, et en particulier intra-érythrocytaire. La metformine est retrouvée dans les tissus à des concentrations similaires au plasma, excepté dans les glandes salivaires, et la paroi intestinale où les concentrations sont encore plus élevées (10 à 100 fois la concentration plasmatique)(7).

La demi-vie plasmatique est estimée entre 1,5 et 4,9 heures. La metformine n'est pas métabolisée par le foie. Son élimination est exclusivement rénale sous forme inchangée, par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. La clairance de la metformine en l'absence d'insuffisance rénale est de 440 mL/min. En cas d'insuffisance rénale, sa clairance se réduit considérablement en parallèle à celle de la créatinine.

Après absorption intestinale, la molécule de metformine, étant une base faible, est transportée principalement par les transporteurs de cations organiques OCT1, -2, et -3 (*Organic Cation Transporter* 1,2 et 3). Le metformine étant très hydrophile, le passage transmembranaire par diffusion passive est quasi-nul. Il est décrit une expression importante d'OCT1 dans le foie et donc une accumulation plus importante dans cet organe que dans les autres tissus (8).

Les polymorphismes d'OCT1 et d'OCT3 sont responsables de variations pharmacocinétiques importantes et donc de variations d'efficacité de la metformine (9) (10).

| <b>Pharmacocinétique de la metformine</b> |   |
|---|---|
| Biodisponibilité                          | 50 à 60% ;<br>Absorption essentiellement au niveau du grêle                         |
| Concentration plasmatique                 | Entre 0,5 et 2,0 mg/L ;<br>peu de fixation aux protéines plasmatiques               |
| Demi-vie plasmatique                      | Estimée entre 1,5 et 4,9 h  |
| Métabolisme                               | Non métabolisée   |
| Élimination                               | Urinaire par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire                         |
| Distribution tissulaire                   | Volume de distribution de 3,1 L :kg<br>Concentration élevée dans le foie et le rein |

***Tableau 1 : Principales caractéristiques pharmacocinétiques de la metformine***

### **2.3 Mécanisme d'action**

Comme antidiabétique, la metformine a un rôle anti-hyperglycémiant. Les effets de la metformine sont multiples, mais le foie est l'organe cible principal. En effet, elle diminue l'hyperglycémie en diminuant la production de glucose hépatique par inhibition de la néoglucogénèse. Dans la cellule, elle inhibe partiellement la chaîne respiratoire mitochondriale au niveau du complexe I, qui est sa cible primaire. Il en résulte une diminution du niveau d'énergie qui se traduit par une baisse des concentrations intracellulaires d'ATP (adénosine triphosphate) et une augmentation concomitante des concentrations d'AMP (adénosine monophosphate). La gluconéogenèse est une voie métabolique énergivore qui nécessite 4 ATP et 2 GTP (guanosine triphosphate) par molécule de glucose produite. La

diminution d'ATP en réponse à la metformine réduit en conséquence la production de glucose. De plus, l'accumulation d'AMP inhibe de manière allostérique la fructose-1,6-diphosphatase, une enzyme clé de la gluconéogenèse, et diminue l'activation de l'adénylate cyclase stimulée par le glucagon. Il en résulte une diminution du flux néoglucogénique et une amélioration de l'hyperglycémie chez le patient diabétique de type 2 (11) (12).

Le mécanisme d'inhibition du complexe I de la mitochondrie est mal connu. Cependant, il est observé que cette inhibition est partielle, limitée à 40% de l'activité maximale du complexe I, suggérant que le metformine s'accumule dans la matrice mitochondriale de manière auto-limitante. Cette inhibition serait par ailleurs responsable du risque d'acidose lactique. D'autres actions sont attribuées à la metformine :

- *Effets métaboliques* : La metformine réduit les taux circulants d'insuline et d'IGF-1
- *Des effets cardio-vasculaires* : La metformine améliore la fonction cardiaque et réduit la taille des lésions après l'induction d'un infarctus du myocarde chez des rats non-diabétiques (13). La metformine favoriserait l'adaptation métabolique du cœur en stimulant l'utilisation progressive du glucose à la place des acides gras. Cette action serait dépendante d'une activation de l'AMPK qui participe à la stimulation de la capture du glucose et du flux glycolytique face à la privation d'oxygène (14).
- *Des effets anti-tumoraux* : Depuis 2005, de nombreuses études épidémiologiques, *in-vitro* et *in vivo* sur modèle animal ont démontré un effet sur la réduction de l'incidence du cancer et de la mortalité associée. Un grand nombre de mécanismes a été étudié. La réduction des concentrations systémiques d'insuline et d'IGF-1 a un effet établi sur la cancérogénèse. D'autres mécanismes comme la régulation de l'axe AMPK (AMP protéine kinase)/mTOR (*mechanistic target of rapamycin*), la régulation du cycle cellulaire ou la reprogrammation métabolique de la cellule cancéreuse ont été étudiés et un effet antiprolifératif de la metformine a été démontré (15)(16)(17).

- *Des effets neuro-protecteurs* : Un effet potentiel de la metformine sur la progression des maladies neurodégénératives et sur les fonctions cognitives est en cours d'investigation et des études récentes publiées supportent cette hypothèse.

Le foie est donc la principale cible d'action de la metformine où elle inhibe le complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale, responsable d'une diminution de la production hépatique de glucose. D'autres effets, cardiovasculaires ou anti-tumoraux, sont décrits. Cependant, cette action sur le complexe I de la mitochondrie, également responsable du risque d'hyperlactatémie est retrouvé dans d'autres cellules que le foie, comme les cellules cardiaques, des muscles lisses, rénales et des plaquettes) (18)(19).

## **2.4 Indications et contre-indications**

Les indications de la metformine sont en France:

- En monothérapie et en première intention, pour le contrôle glycémique chez l'adulte ayant un diabète de type 2 ;
- Si l'objectif n'est pas atteint malgré une monothérapie par metformine, l'association metformine et sulfamide hypoglycémiant est alors recommandée

Chez les patients de plus de 75 ans, les patients avec des antécédents cardiovasculaires, les patients avec insuffisance rénale chronique légère à modérée, la metformine reste l'antidiabétique oral de première intention avec néanmoins une nécessité de surveillance accrue (20).

Plusieurs études cliniques ont démontré une diminution de la glycémie à jeun de 3,3 à 3,9 mmol/L et l'HbA1c (hémoglobine glycosylée) de 1,5 à 2,0% sous traitement par metformine chez les patients diabétiques non contrôlés (3) (21) (22). Ces effets ont également été démontrés en association.

La dose initiale d'introduction de la metformine est de 500 mg deux fois par jour, au moment des repas. La dose peut être majorée par palier de 500 mg par jour jusqu'à l'efficacité attendue ou une dose maximum de 3000 mg/jour.

Les contre-indications de la metformine sont :

- hypersensibilité à la metformine ou à ses excipients ;
- acidocétose diabétique ;
- insuffisance rénale chronique avec une clairance inférieure à 30 mL/min ;
- affection aiguë susceptible d'altérer la fonction rénale telle qu'une déshydratation, un choc, une infection grave ou l'administration de produit de contraste iodé ;
- maladie aiguë ou chronique pouvant entraîner une hypoxie tissulaire telle qu'une insuffisance cardiaque ou respiratoire, un infarctus du myocarde récent, ou un choc ;
- insuffisance hépatocellulaire

Dans le cadre d'une insuffisance rénale avec une clairance entre 30 et 60 mL/min, il n'y a pas de contre-indication à la prise de metformine. Compte tenu d'un risque plus important d'acidose lactique, il est recommandé de ne pas dépasser la dose de 1500 mg/jour et de surveiller de manière accrue la fonction rénale chez ces patients (20).

L'étude de Rachmani et al. publiée en 2002 incluant 393 patients traités par metformine mais présentant des contre-indications habituelles, notamment une insuffisance rénale chronique, une coronaropathie, ou une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) post-tabagique, n'a retrouvé aucun cas d'acidose lactique pour un suivi d'environ 4 ans (23).

## **2.5 Principaux effets indésirables**

Les effets secondaires les plus courants sont gastro-intestinaux comprenant des douleurs abdominales, et des diarrhées, se produisant chez 20 à 30% des patients. Ces effets secondaires sont le plus souvent bénins et transitoires. Il est considéré que 4 à 5% des patients

arrêtent définitivement le traitement en raison d'une mauvaise tolérance (21). Les autres effets indésirables rapportés sont des céphalées, une agitation, des vertiges ou une fatigue.

Par ailleurs, la metformine peut interférer avec l'absorption de la vitamine B12, mais sans incidence clinique le plus souvent (24).

La metformine ne modifiant pas de manière importante la sécrétion d'insuline, les cas d'hypoglycémies confirmées biochimiquement sont rares chez les patients traités en monothérapie.

Les acidoses lactiques associées à la metformine seront traités dans le chapitre suivant.

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

### **3.1 Présentation**

La complication la plus sévère associée à la metformine est l'acidose lactique. Il s'agit d'une complication rare, estimée entre 2 et 9 pour 100 000 personnes-années (25)(26)(27). Deux études rapportent une incidence entre 47 et 57 cas pour 100 000 personnes-années (28) (29). La mortalité reportée est entre 8 et 50% selon les études (26)(30)(3).

L'appellation MALA ou *metformin-associated lactate acidosis* (acidose lactique associée à la metformine), est très décriée. En effet, l'existence d'une association entre le traitement par metformine, son accumulation et une acidose lactique a souvent été remise en cause par de nombreux auteurs, notamment des diabétologues ou des épidémiologistes.

Un dosage du lactate plasmatique et de la clairance du lactate chez des patients diabétiques de type 2 après 15 semaines de traitement par metformine a été réalisé par Cusi et al. (31). Ces auteurs n'ont mis en évidence aucune modification de ces valeurs par rapport à des témoins. Une méta-analyse par Salpeter et al. ne retrouvait pas de différences

significatives en termes de survenue d'acidose lactique chez les patients diabétiques traités ou non par metformine (32). Les différents case-reports et cohortes rapportant des cas de MALA sont difficiles à interpréter en raison d'autres causes associées de défaillance (détresse respiratoire, état de choc, insuffisance hépatocellulaire). Le surdosage plasmatique n'est pas toujours mis en évidence en raison d'une mesure non systématique des concentrations de metformine en routine et d'un accès parfois difficile à cette mesure. Cependant, ces constatations se heurtent souvent à des faiblesses méthodologiques : faibles effectifs, ou données de centre antipoison seules.

Il existe a contrario de forts arguments en faveur d'un lien entre metformine et acidose lactique. L'acidose lactique est classiquement décrite à la faveur de facteurs favorisant qui conduisent à une accumulation plasmatique :

- Contre-indications à la metformine non-respectées : insuffisance rénale chronique, coronaropathies, BPCO post-tabagique
- Situations cliniques aiguës : déshydratation, exposition au produit de contraste iodé, insuffisance rénale aiguë, infections,...

Néanmoins, des cas d'acidose lactique ont été décrits et documentés avec des concentrations plasmatiques de metformine en zone thérapeutique (33)(34).

### **3.2 Plusieurs appellations**

En réalité plusieurs situations peuvent être individualisées selon Lalau et al. (35) :

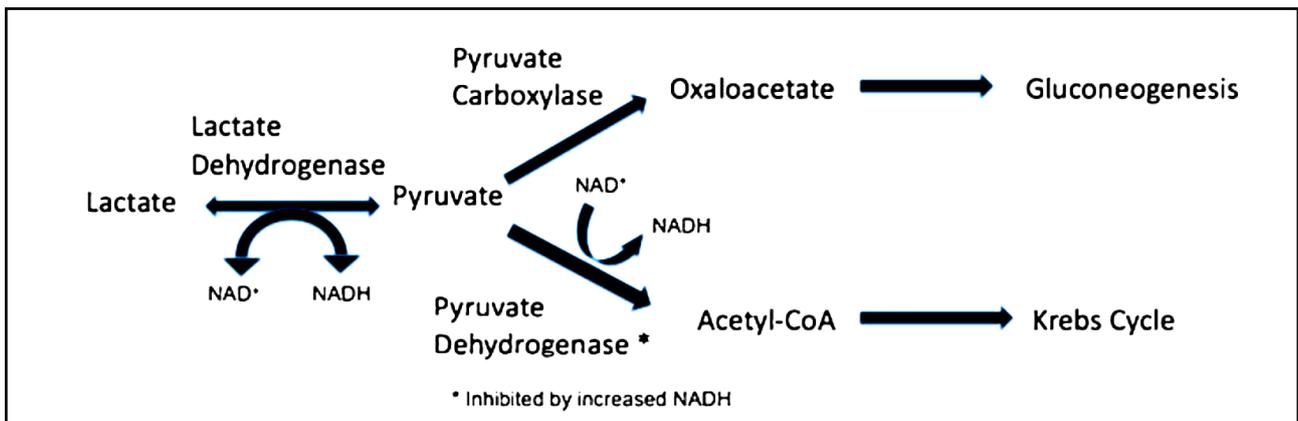
- Une acidose lactique associée à une concentration basse de metformine et une créatinine normale. Dans ces situations, l'acidose lactique peut être attribuée à une hypoxie tissulaire en rapport à des comorbidités ou une situation aiguë comme un sepsis ou une insuffisance cardiaque. Cette situation est appelée *metformine-unrelated lactic acidosis* (acidose lactique non-liée à la metformine)

- La seconde situation décrite est plus rare. Elle concerne des patients qui présentent une acidose lactique associée des concentrations élevées de metformine et sans autres facteurs associés hormis une insuffisance rénale. Les intoxications médicamenteuses volontaires sont dans cette situation. Cette situation est appelée *metformine-induced lactic acidosis* (acidose lactique induite par la metformine)
- La troisième situation est une acidose lactique secondaire à une accumulation de metformine, associée à une insuffisance rénale aiguë et une défaillance multi-viscérale. C'est la situation la plus fréquente. Cette situation est appelée *metformine-associated lactic acidosis* (acidose lactique associée à la metformine).

### 3.3 Physiopathologie

Le mécanisme précis de l'acidose lactique est mal connu. Néanmoins, l'inhibition du complexe I mitochondrial aurait pour conséquence une inhibition de la néoglucogenèse et une accumulation de précurseurs comme l'alanine, le pyruvate ou le lactate (32). Cette inhibition était classiquement localisée principalement dans le foie. Cependant, des études plus récentes ont mis en évidence une inhibition du complexe I mitochondrial dans d'autres organes, comme le cœur, le muscle squelettique, les reins et les plaquettes et dont les effets sur la production d'acidose lactique peuvent être significatifs, notamment en cas de surdosage (19). Une seconde hypothèse serait une dysfonction mitochondriale secondaire au traitement par metformine entraînant une modification du métabolisme cellulaire, passant d'un métabolisme aérobie vers un métabolisme anaérobie et donc une surproduction d'acide lactique (36)(37). De plus, la metformine augmente le ratio NAD (Nicotinamide adénine dinucléotide)/NADH avec une élévation du flux au travers de la pyruvate kinase (12). La metformine serait aussi capable d'augmenter la production glycolytique de lactate au niveau intestinal (3).

Habituellement, l'acidose lactique associée à la metformine est secondaire à une accumulation de metformine à la suite d'une insuffisance rénale (38). L'insuffisance rénale a pour conséquence une acidose métabolique indépendante de la metformine. La baisse du pH a pour conséquence une inhibition du pyruvate carboxylase et de la pyruvate deshydrogénase, entraînant une diminution de production de l'acétyl-coenzyme A, qui est utilisé dans le cycle de Krebs et la synthèse d'acides gras (Figure 2) (39).



**Figure 2 : Métabolisme du pyruvate d'après (39)**

Finalement, l'hyperlactatémie serait le résultat couplé d'une baisse de l'utilisation et d'une augmentation de la production de lactate, désordre qui surviendrait à la faveur d'un surdosage ou d'une défaillance d'organe.

### 3.4 Tableau clinique et biologique

Il est fréquemment observé une sensation de malaise, des myalgies, des douleurs abdominales, une anorexie, une dyspnée, une hypothermie, une hypotension par vasoplégie et des troubles du rythme. Cependant, ces signes cliniques sont non spécifiques aux MALA. Ce sont des signes compatibles avec une acidose lactique quelle que soit sa cause (40).

Le tableau biologique associe une acidose métabolique organique avec un pH inférieur à 7,35 et une lactatémie décrite le plus souvent comme supérieure à 5 mmol/L.

La classification de Cohen et Woods répartie les acidoses lactiques en 2 groupes, A et B (41). Les acidoses de type A sont la conséquence d'une hypoperfusion, d'une hypoxie tissulaire ou d'une augmentation de production du lactate. Les étiologies sont le choc septique, l'hypoxie, l'hypoperfusion, l'augmentation du métabolisme anaérobie, ou une altération du transport en oxygène. Les acidoses lactiques de type B sont définies par une hypoxie tissulaire de cause métabolique. Cette acidose peut être d'étiologie différente, comme une maladie métabolique sous-jacente (type B1), une acidose en rapport avec une intoxication (type B2), ou une acidose en rapport avec un trouble métabolique inné (type B3).

Habituellement, les MALA sont classées comme des acidoses lactiques de type B2, en rapport avec l'intoxication à la metformine. Cependant, les cas d'acidose lactique chez des patients sous metformine mais sans intoxication formelle (*metformine-unrelated lactic acidosis*) rentrent mieux dans la catégorie des acidoses lactiques de type A (30).

Une insuffisance rénale aiguë est la défaillance d'organe la plus fréquemment associée à la MALA. Elle est retrouvée dans 70 à 100% des cas selon les études (42)(43)(44).

Les autres conséquences clinico-biologiques sont les défaillances possibles de l'ensemble des autres organes et notamment la défaillance multi-viscérale.

### **3.5 Dosage de la metformine et interprétation**

La technique de référence du dosage de la metforminémie plasmatique se fait par chromatographie liquide à haute performance en phase inverse avec détection par barrettes de diodes. Cette technique a été décrite pour la première fois par Lacroix et al. en 1991 (45).

L'association Internationale de Toxicologie Légale (*International Association of Forensic Toxicologists*) considère une concentration normale de metformine entre 1 et 4 mg/L. Néanmoins, les études dosant la metformine sans signe de surdosage chez un certain nombre

de patient suggèrent une norme entre 0,5 et 1,5 mg/L en concentrations résiduelles (46)(4)(47).

Le dosage intra-érythrocytaire est une technique développée plus récemment. Elle permettrait de mesurer une concentration de metformine plus proche des concentrations tissulaires et donc de représenter peut-être un meilleur reflet d'une accumulation progressive. Cette technique a été évaluée dans l'étude de Lalau et Lacroix publiée en 2003 (46). La norme de la metformine intra-érythrocytaire évaluée dans cette étude est de 0,8 +/- 0,4 mg/L. La concentration maximale après absorption de 850 mg de metformine chez le sujet sain est de 1,7 mg/L (48).

Une corrélation a été retrouvée entre la metforminémie plasmatique et intra-érythrocytaire avec un coefficient de corrélation de  $r=0,72$  en situation habituelle versus  $r=0,90$  en situation de surdosage (46). Une étude de Briet et al. publiée en 2012 a par ailleurs mis en évidence une metforminémie intra-érythrocytaire plus élevée chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique et traités par metformine en dehors de toute situation d'acidose lactique (49). Les auteurs ont alors suggéré la nécessité d'une adaptation des doses chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique.

Le seuil toxique de la metforminémie plasmatique et intra-érythrocytaire n'est pas consensuel. En effet, l'étude de Lalau et Lacroix regroupant 798 dosages de metformine, ne permettait pas de mettre en évidence un seuil évident entre la zone thérapeutique et la zone toxique. Les auteurs ont alors proposé de répartir les résultats des mesures en 4 catégories ; une concentration indétectable, une concentration en zone thérapeutique (0,1 à 0,9 mg/L), une concentration modérément élevée (entre 1 et 5 mg/L) et une élévation marquée de la concentration (supérieure à 5 mg/L) (46).

Graham et al. ont proposé en 2014, à la suite d'une revue de la littérature, un seuil à 2,5 mg/L (5). Dans les autres études, les seuils de concentration en metformine retenus dans le

cadre d'une MALA variaient. Kajbaf et al. ont conservé le seuil de 2,5 mg/L proposé par Graham et al. (50). Dans l'étude de Seidowsky et al., le seuil retenu était de 2,0 mg/L (42). L'étude de Vecchio et al. retenait un seuil à 4,0 mg/L (51). La revue publiée par Calello et al. dans le cadre de l'Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup (EXTRIP) a considéré 3,0 mg/L comme seuil définissant le surdosage (52).

### **3.6 Traitement de la MALA**

Les principes du traitement de la MALA reposent sur :

- la correction de l'acidose métabolique,
- l'épuration de la metformine
- et le traitement d'une éventuelle pathologie intercurrente

L'épuration extra-rénale est la technique recommandée en première intention, d'autant plus si une insuffisance rénale et une surcharge hydro-sodée sont associées (53)(54)(55). L'objectif est une correction rapide de l'acidose par un tamponnement au bicarbonate sans expansion volémique. La metformine, molécule de faible poids moléculaire et ayant une faible liaison aux protéines, est un toxique possiblement dialysable, malgré son volume de distribution tissulaire important (6). Mais les effets potentiels de la dialyse dans la MALA vont au-delà de l'épuration de la metformine seule : la correction des troubles métaboliques et de l'acidose plus rapide et prévisible qu'avec des perfusions de bicarbonate de sodium, la diminution de l'hyperlactatémie, la correction d'une éventuelle hypothermie et l'épuration extra-rénale en cas d'insuffisance rénale associée.

Selon le groupe EXTRIP, le traitement par épuration extra-rénale devrait être recommandé dans les conditions suivantes :

- Lactatémie supérieure à 20 mmol/L

- pH artériel inférieur à 7,0
- Échec du traitement standard (bicarbonate de sodium, support vasopresseur)

Suggéré si :

- lactatémie entre 15 et 20 mmol/L et pH artériel entre 7,0 et 7,1.
- En cas d'état de choc, d'insuffisance rénale aigüe, d'insuffisance hépatocellulaire ou de troubles de conscience, les auteurs suggérant même de diminuer les seuils de lactatémie.

Le traitement par épuration extra-rénale est le plus souvent prolongé. En effet, dans l'étude de Seidowsky et al., une durée minimale de 15 heures de dialyse était nécessaire pour obtenir une normalisation de la metforminémie pour plus de 85% des patients (42)(56).

Entre l'hémodialyse intermittente et l'hémodiafiltration continue, la majorité des auteurs recommande l'hémodialyse intermittente pour la première séance, la poursuite de l'épuration extra-rénale pouvant secondairement être réalisée par hémodialyse intermittente ou hémodiafiltration continue.

Il a été mis en évidence par Seidowsky et al. dans un premier temps une épuration du secteur plasmatique rapide avec une forte pente de décroissance de la metforminémie et dans un second temps, une phase de plateau d'épuration correspondant à l'apparition d'un gradient de concentrations de metformine entre le compartiment intracellulaire et le plasma. La distribution bi-compartimentale de la molécule avec un secteur plasmatique accessible à une épuration rapide, et un secteur intracellulaire d'épuration plus lent est la principale hypothèse pour expliquer ce phénomène (42). Le dosage de la metformine intra-érythrocytaire permettrait donc de mieux apprécier l'accumulation du médicament et son épuration.

### **3.7 Facteurs pronostiques**

Dans le cadre des intoxications médicamenteuses dans son ensemble, Manini et al. ont mis en évidence que la lactatémie a une valeur pronostique sur la mortalité avec une sensibilité de 84% (57).

En ce qui concerne plus spécifiquement les MALA, la revue systématique de la littérature publiée par Dell'Aglio rapportait le fait qu'aucun patient étudié dans leur revue n'était décédé s'il présentait un pH artériel supérieur à 6,9, une lactatémie inférieure à 25 mmol/L ou un pic de metforminémie inférieure à 50 mg/L (58).

L'étude de Seidowsky et al. a mis en évidence plusieurs facteurs de risque de mortalité en analyse univariée : un lactate supérieur à 15 mmol/L, un pH artériel inférieur à 7,2, un taux de prothrombine (TP) inférieur à 50%, un Renal LODS (*Logistic Organ Dysfunction System*) score supérieur ou égal à 4. Néanmoins, il n'est pas mis en évidence de corrélation dans cette étude entre le lactate ou la metforminémie avec la mortalité.

Le pronostic de la MALA semble donc essentiellement dépendre des comorbidités sous-jacentes (insuffisance rénale chronique, coronaropathie, insuffisance respiratoire chronique) et de la sévérité de la défaillance multi-viscérale. Dans cette étude, un TP inférieur à 50% semble être le seul facteur de risque indépendant de mortalité (42).

### **3.8 Traitement préventif**

La prévention de la survenue d'une MALA repose probablement sur d'une part le respect des contre-indications et d'autre part des précautions d'emploi.

Les contre-indications sont classiquement les situations au cours desquelles il existe un risque d'hypoxie tissulaire ou de diminution de la clairance du lactate, voire les deux. En pratique de soins, les contre-indications à la metformine ne sont pas toujours respectées, Ainsi dans une étude sur une population de diabétiques de type 2 traités par metformine, on

retrouvait une contre-indication à sa prescription dans 24,5 % cas (59). De même, dans l'étude de Holstein et al., 73 % des patients avaient une ou plusieurs contre-indications à la metformine, des facteurs de risque ou une maladie intercurrente nécessitant l'arrêt de cette médication. Dans cette étude, 19 % des patients présentaient une insuffisance rénale (60).

Le bénéfice du traitement par metformine est si important qu'actuellement, toutes les contre-indications classiques à la prescription de metformine sont discutées. Ainsi, les contre-indications strictes ont vu récemment leur nombre diminuer avec apparition de contre-indications relatives et assouplissement de prescription, en particulier pour l'âge (23).

### **3.9 Résultats des principales cohortes publiées**

**Seidowsky et al., 2009 :** Il s'agissait d'une analyse rétrospective dans deux centres sur 10 ans de l'ensemble des cas de MALA pris en charge. Les critères retenus étaient un diagnostic par le clinicien au moment de la prise en charge et la présence d'une acidose lactique et d'un surdosage en metformine défini par une metforminémie supérieure à 2,0 mg/L. Les cas d'intoxication médicamenteuse volontaire ou de surdosage accidentel étaient inclus. Dans cette étude, 42 patients au total ont été analysés (13 intoxications volontaires et 29 surdosages accidentels). En analyse univariée, un TP inférieur à 50% était le facteur de risque principal de mortalité avec un risque relatif à 59,8. La mortalité dans cette étude était de 48,3% en cas de surdosage accidentel et nulle en cas d'intoxication médicamenteuse volontaire (42).

**Friesecke et al., 2010 :** Il s'agissait d'une analyse rétrospective, mono-centrique sur 5 ans comparant les patients ayant présenté une MALA avec les patients ayant présenté une acidose lactique d'autre origine. La MALA était confirmée par une revue de dossier, la présence d'une acidose lactique (lactate supérieur à 5 mmol/L et pH artériel inférieur à 7,35), d'une metforminémie élevée sans seuil décrit et l'absence d'autre cause retrouvée. Les chiffres de pH et de lactates étaient respectivement plus bas et plus élevés chez les patients ayant une

MALA par rapport à ceux présentant une acidose lactique d'autres causes. Il n'y avait pas de différence significative en terme de mortalité (61).

**Vecchio et al., 2014 :** Il s'agissait d'une analyse rétrospective monocentrique des cas de MALA sur une période de 5 ans. MALA était définie par la présence d'une acidose lactique associée à un surdosage en metformine (concentration supérieure à 4,0 mg/L). Parmi les 66 patients inclus dans l'étude, 31 avaient des contre-indications à la prise de metformine. Une corrélation faible était mise en évidence entre la metforminémie, la créatinine, le pH artériel et la lactatémie. La lactatémie et la metforminémie n'était par ailleurs pas différente entre les patients décédés et survivants (51).

**McNamara et al., 2015 :** Il s'agissait d'une étude de registre concernant les patients se présentant pour une intoxication médicamenteuse volontaire à la metformine (prise supérieure à 3 g) sur une période de 20 ans. La dose de metformine ingérée était de 10 g. Parmi les 36 patients étudiés, l'intoxication était poly-médicamenteuse dans 94% des cas. Une acidose lactique (pH artériel inférieur à 7,35 et lactates supérieur à 5 mmol/L) n'a été retrouvée que dans 5 cas. La présence d'une acidose lactique était dose-dépendante. Aucun décès n'a été observé (62).

### **3.10 Différences entre surdosage accidentel et intoxication médicamenteuse volontaire à la metformine**

Après revue de toutes les séries publiées, deux situations sont clairement identifiables et semblent différer en termes de survenue de complications et de pronostic.

- Les cas d'acidose lactique associée à la metformine survenant dans le cadre d'un surdosage accidentel avec un facteur précipitant retrouvé ou non répondant aux causes habituelles des acidoses lactiques.

- Les intoxications médicamenteuses volontaires par ingestion d'une surdose massive de metformine, sans facteurs de risque sous-jacent d'acidose lactique.

## Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude était de rapporter une série de patients admis en Réanimation Médicale et Toxicologique à l'Hôpital Lariboisière pour intoxication à la metformine en décrivant les circonstances associées à la survenue de MALA et comparant la présentation clinique, les données biologiques et le pronostic des intoxications médicamenteuses volontaires, peu étudiées dans la littérature aux surdosages accidentels en metformine, plus largement représentés.

Les autres objectifs de cette étude étaient : 1- d'étudier la relation entre la lactatémie et la concentration plasmatique de metformine (en utilisant une base de données plus large) ; 2- de décrire la pharmacocinétique plasmatique de la metformine, lorsque les données disponibles le permettaient, notamment sous hémodialyse.

## 4. Patients et méthodes

Cette étude fait partie de l'analyse observationnelle de l'intérêt diagnostique et pronostic des relations pharmacocinétiques / pharmacodynamiques que nous conduisons dans le service de Réanimation Médicale et Toxicologique de l'Hôpital Lariboisière et pour lequel un accord du Comité d'éthique de la SRLF avait été obtenu. Tous les patients participant à ce travail avaient été informés lors de leur hospitalisation du déroulé d'un tel travail. Un consentement écrit n'était pas requis en raison du caractère purement observationnel de l'étude et sans aucune intervention supplémentaire par rapport aux soins courants et aux examens habituellement demandés par les médecins en charge.

## 4.1 Schéma de l'étude :

L'étude s'est déroulée dans le service de Réanimation Médicale et Toxicologique de l'Hôpital Lariboisière à Paris sur une période de 10 ans, de 2007 à 2016. Tous les patients admis pour surdosage symptomatique à la metformine, définie par une concentration plasmatique supérieure à 2,0 mg/L à leur admission en réanimation, ont été sélectionnés, que ce surdosage soit de nature accidentelle ou à la suite d'une ingestion volontaire. La sélection des patients s'est faite à partir de la base de données PMSI et de celle des comptes-rendus d'hospitalisation en incluant les mots-clés « intoxication » et « metformine ».

Les critères d'inclusion dans l'étude étaient :

- Une suspicion d'exposition à la metformine accidentelle ou volontaire ;
- La présence de symptômes (même minimes) justifiant l'admission en réanimation ;
- Un dosage plasmatique de metformine réalisé à l'admission et supérieur à 2,0 mg/L.

Les patients étaient exclus si :

- Un autre diagnostic que le surdosage en metformine avait finalement été posé, expliquant l'ensemble des symptômes du patients ;
- Le dossier patient présentait un trop grand nombre de données manquantes ;

L'étude secondaire ayant pour objectif la recherche d'une corrélation entre la lactatémie et la metforminémie a été complétée d'une part par des données de metforminémie, mesurées dans le laboratoire d'analyse pharmaco-toxicologique de l'hôpital Cochin entre 2011 et 2016 et d'autre part, par les lactatémies correspondantes, transmises par les services demandeurs. Cette base de données avait été initiée à la suite de la mise au point du dosage de la metformine dans le cadre de l'unité INSERM U1144 sous l'égide du Pr. Xavier Declèves et du Dr. Christophe Bardin de l'UF de pharmacocinétique de l'Hôpital Cochin.

## 4.2 Recueil des données

Les données cliniques, biologiques, et radiologiques ont été recueillies à partir des comptes-rendus d'hospitalisation ou directement dans les dossiers médicaux de chaque patient. Les dosages de metformine ont été réalisés dans le Laboratoire de pharmacotoxicologie de l'Hôpital Cochin.

Les données recueillies étaient :

- L'âge, le sexe ;
- La taille, le poids, l'indice de masse corporelle ;
- Le caractère intentionnel ou accidentel du surdosage ;
- La créatinine antérieure si disponible, la clairance de la créatinine calculée par la formule de Cockcroft et Gault et MDRD (*modification of diet in renal disease*) ;
- Les antécédents notamment cardiovasculaires, d'insuffisance rénale chronique, d'insuffisance respiratoire chronique, d'insuffisance hépatocellulaire, d'intoxication alcoolique chronique, de maladie psychiatrique, d'hypertension artérielle, de dyslipidémie, de tabagisme ;
- La présence d'un diabète, le nombre d'années depuis le diagnostic, la dernière hémoglobine glycosylée ;
- La dose habituelle de metformine, la notion de modification récente de la dose, la prise d'autres antidiabétiques oraux ;
- La dose supposée ingérée en cas d'intoxication volontaire, et les éventuels co-ingestats en cas d'intoxication poly-médicamenteuse ;
- La présence de complication du diabète : rétinopathie, néphropathie, coronaropathie ;
- La prise d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens, d'inhibiteur de l'enzyme de conversion ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ;

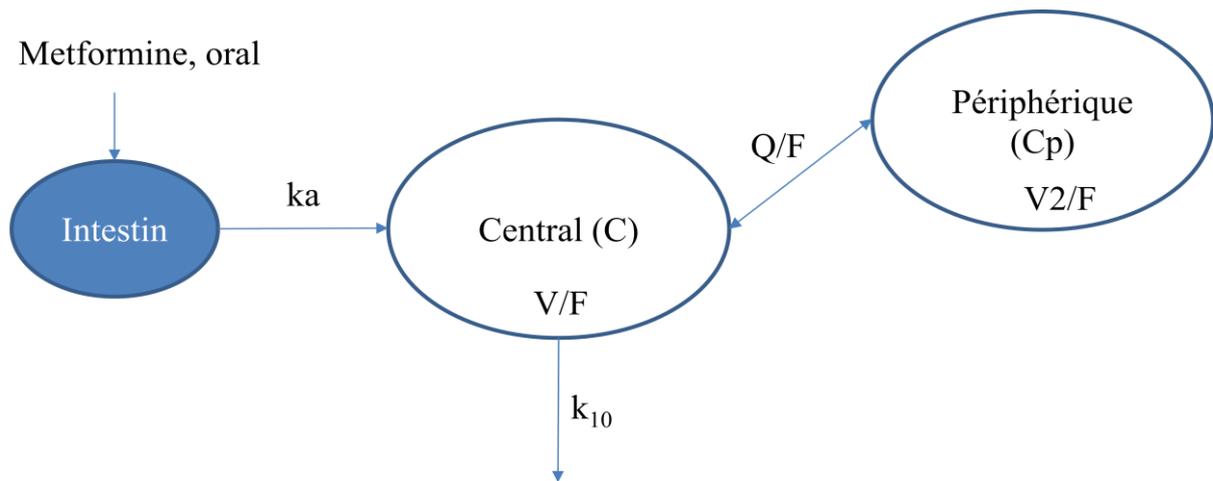
- La notion de déshydratation récente, d'injection de produit de contraste iodé, de diarrhées ;
- La présence de signes cliniques comme une asthénie, une anorexie, des douleurs abdominales, des vomissements, des myalgies ;
- Les paramètres cliniques à l'admission : la température, la pression artérielle systolique, diastolique et moyenne, la fréquence cardiaque, le score de Glasgow, la présence d'une polypnée, la glycémie capillaire ;
- La metforminémie avec si disponible, le délai par rapport à la dernière prise, le nombre de mesures réalisées, le pic de metforminémie en cas de dosages multiples ;
- Les paramètres biologiques à l'admission : le lactate plasmatique artériel, le pH artériel, la réserve alcaline, le trou anionique, le rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , la  $\text{PaCO}_2$ , le potassium, les leucocytes, les plaquettes, le TP, les transaminases (ASAT ou aspartate aminotransférase et ALAT ou alanine aminotransférase), l'urée et la créatinine plasmatique ;
- Certains paramètres au pic durant le séjour : le lactate, le pH artériel, la réserve alcaline, la créatinine, le TP, les plaquettes, les transaminases (ASAT, ALAT) et la bilirubine ;
- La présence d'une infection documentée au moment de l'admission et la notion d'antibiothérapie
- Une atteinte d'organe : un SDRA (syndrome de détresse respiratoire aigüe), une CIVD (coagulation intra-vasculaire disséminée), la réalisation d'un remplissage massif supérieur à 30 mL/kg, la présence d'un état de choc définie par une hypotension artérielle persistante malgré une expansion volémique et nécessitant l'introduction d'amines vasopressives, la nature des catécholamines introduite et la dose maximale ;
- La durée de séjour en réanimation, la survenue d'une infection nosocomiale ;
- Le décès en réanimation ;

- Le score IGS2 (Indice de Gravité Simplifié II) qui est un score pronostique en réanimation à partir de plusieurs critères pendant les 24 premières heures en réanimation (63) ;
- Le SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) score et le SOFA rénal score à l'admission. Le SOFA score est un score pronostique habituellement utilisé dans le sepsis pour évaluer les défaillances d'organes (64) ;

Secondairement, ont été recueillis auprès du laboratoire les concentrations plasmatiques de metformine. Une étude pharmacocinétique chez les patients pour lesquelles le nombre de données était suffisant était également effectuée.

### **4.3 Analyse statistique et modélisation pharmacocinétique**

Les variables continues sont exprimées en médiane et interquartiles 25-75%. Les variables qualitatives sont exprimées en nombre et pourcentage. Les variables qualitatives ont été comparées à l'aide de tests de Chi-deux et les variables continues à l'aide de tests de Mann-Whitney. Les facteurs de risque de mortalité ont été analysés par régression logistique nominale univariée et multivariée. Toutes les données ont été analysées avec le logiciel JMP Statistical analysis by SAS (v.11.2). Le degré de significativité était fixé pour  $p < 0.05$ . Les pharmacocinétiques de metformine (à l'aide d'un modèle bi-compartimental avec absorption linéaire; **Figure 2**) et la relation lactatémie/metforminémie ont été modélisées et les paramètres déterminés grâce au logiciel WinNonlin software v.5.3 (Pharsight Corporation, CA, USA).



$$\frac{dA(\text{intestin})}{dt} = -k_a * A, \text{ avec } A_0 = \text{Dose à } T_0$$

$$\frac{dC(t)}{dt} = k_a * \frac{A}{V/F} - k_{10} * C - \frac{Q/F}{V/F} * C + \frac{Q/F}{V2/F} * C_p, C_0 = 0$$

$$\frac{dC_p(t)}{dt} = Q/F * \left( \frac{C}{V/F} - \frac{C_p}{V2/F} \right), C_{p0} = 0$$

**Figure 2:** *Modèle et équations différentielles pour l'analyse de la pharmacocinétique plasmatique de la metformine. ka: constante d'absorption d'ordre 1 ; V/F: volume apparent de distribution du compartiment central ; Q/F: clairance apparente de distribution entre le compartiment central et périphérique ; k10: constante d'élimination d'ordre 1 ; VSS/F: volume apparent de distribution à l'équilibre = V/F+V2/F*

## 5. Résultats

### 5.1 Description de la population

Quatre-vingt-sept patients intoxiqués à la metformine et admis en Réanimation Médicale et Toxicologique sur une période d'environ 10 ans ont été inclus dans notre étude. Les caractéristiques principales de la population sont représentées dans **le tableau 1**. L'âge médian était de 63 ans (50-73). Les femmes étaient majoritairement représentées (n=48, 55%). L'indice de masse corporelle médian est de 27,1kg/m<sup>2</sup>

En ce qui concerne les comorbidités, les patients étaient diabétiques de type 2 dans 87% des cas. Les seuls patients non-diabétiques avaient été admis pour intoxication volontaire. Par ailleurs, une cardiopathie était également retrouvée dans 31% des cas et il s'agissait notamment d'une coronaropathie pour 66% des cas. D'autres comorbidités sont par ailleurs décrites dans **le tableau 2**.

Chez les patients pour lesquels une créatininémie antérieure était connue, la clairance de la créatinine habituelle a été calculée selon les formules de Cockcroft et MDRD. La clairance médiane de la créatinine était de 68 mL/min (48-91) et 62 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (48-81), respectivement selon ces 2 méthodes. Parmi ces patients, près de la moitié (48%) avaient une clairance inférieure à 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

Les symptômes évocateurs et les constantes à l'admission sont donnés dans **le tableau 3**. Les principaux symptômes ayant précédé l'hospitalisation étaient l'asthénie (44%), les vomissements (38%) et les douleurs abdominales (29%). À l'admission, la température médiane était de 36,2 °C (34,8-36,8) et les pressions artérielles systoliques, diastoliques et médianes respectivement de 115 mmHg (91-139), 62 mmHg (48-80) et 78 mmHg (67-97). Une polypnée était présente dans 55% des cas.

| <b>Caractéristiques</b>  | <b>Tous les patients<br/>(n=87)</b> |
|--|-------------------------------------|
| <b>Age (ans)</b>   | 63<br>(50-73)                       |
| <b>Homme (n, %)</b>  | 39 (45%)                            |
| <b>Indice de masse corporelle (kg/m<sup>2</sup>)</b>                     | 27,1<br>(23,5-32,1)                 |
| <b>Intoxication volontaire (n, %)</b>                                    | 37 (43%)                            |
| <b>Créatinine antérieure (n, %)</b>                                      | 93<br>(72-118)                      |
| <b>Clairance de la créatinine selon Cockroft (ml/min)</b>                | 68<br>(48-91)                       |
| <b>Clairance de la créatinine selon MDRD (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b> | 62<br>(48-81)                       |
| <b>Antécédents</b>   |                                     |
| <b>Diabète (n, %)</b>  | 76 (87%)                            |
| <b>Cardiopathie (n, %)</b>   | 27 (31%)                            |
| <b>Coronaropathie (n, %)</b>   | 18 (27%)                            |
| <b>Insuffisance respiratoire chronique (n, %)</b>                        | 5 (6%)                              |
| <b>Cirrhose (n, %)</b>   | 3 (3%)                              |
| <b>Maladie psychiatrique (n, %)</b>                                      | 35 (40%)                            |
| <b>Hypertension artérielle (n, %)</b>                                    | 54 (62%)                            |
| <b>Dyslipidémie (n, %)</b>   | 38 (43%)                            |
| <b>Tabagisme actif (n, %)</b>  | 31 (36,0%)                          |
| <b>Intoxication alcoolique chronique (n, %)</b>                          | 12 (13,8%)                          |

***Tableau 2 : Principales caractéristiques de la population de l'étude***

| Caractéristiques                              | Tous les patients<br>(n=87) |
|---|-----------------------------|
| <b>Signes Cliniques</b>                       |                             |
| <b>Asthénie</b> (n, %)                        | 38 (44%)                    |
| <b>Anorexie</b> (n, %)                        | 22 (25%)                    |
| <b>Vomissements</b> (n, %)                    | 33 (38%)                    |
| <b>Douleurs abdominales</b> (n, %)            | 25 (29%)                    |
| <b>Douleurs musculaires</b> (n, %)            | 3 (3%)                      |
| <b>Température</b> (°C)                       | 36,2 (34,8-36,8)            |
| <b>Pression artérielle systolique</b> (mmHg)  | 115 (91-139)                |
| <b>Pression artérielle diastolique</b> (mmHg) | 62 (48-80)                  |
| <b>Pression artérielle moyenne</b> (mmHg)     | 78 (67-97)                  |
| <b>Fréquence cardiaque</b> (/min)             | 86 (69-100)                 |
| <b>Échelle de Glasgow</b>                     | 15 (13-15)                  |
| <b>Polypnée</b> (%)                           | 48 (55%)                    |

***Tableau 3 : Principaux symptômes précédant l'hospitalisation et constantes à l'admission en réanimation***

Sur le plan biologique (**Tableau 4**), les patients présentaient une acidose métabolique avec un pH artériel médian de 7,27 (7,10-7,38), des bicarbonates à 14,7 mmol/L (7,6-20,8) et une PaCO<sub>2</sub> à 31 mmHg (21-37). Le lactate artériel médian était de 7,2 mmol/L (3,7-14,2). Par ailleurs, la créatinine plasmatique médiane à l'admission était de 182 µmol/L (107-526). Les leucocytes et les plaquettes étaient de 11,4 G/L (8,7-16,1) et 247 G/L (176-309), respectivement. Du point de vue hépatique, le TP et les ASAT et les ALAT étaient respectivement de 72% (48-87), 39 UI/L (21-88) et 30 UI/L (16-66).

La metforminémie plasmatique médiane à l'admission était de 6,9 mg/L (2,9-20,6) avec un délai de la mesure par rapport à la dernière prise de 12 heures (7-20), lorsque le patient était traité au long cours.

| <b>Caractéristiques</b>  | <b>Tous les patients<br/>(n=87)</b> |
|--|-------------------------------------|
| <b>Bilan biologique à l'admission</b>                                    |                                     |
| <b>pH artériel</b>   | 7,27<br>(7,10-7,38)                 |
| <b>Lactates plasmatiques (mmol/L)</b>                                    | 7,2<br>(3,7-14,2)                   |
| <b>Créatininémie (µmol/L)</b>  | 182<br>(107-526)                    |
| <b>Clairance de la créatinine selon Cockcroft (mL/min)</b>               | 31<br>(11-71)                       |
| <b>Clairance de la créatinine selon MDRD (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b> | 32<br>(10-65)                       |
| <b>Urémie (mmol/L)</b>   | 13,4<br>(5,5-27,6)                  |
| <b>Glycémie (mmol/L)</b>   | 7,9<br>(5,2-14,3)                   |
| <b>Rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (mmHg)</b>                    | 381<br>(258-465)                    |
| <b>PaCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>   | 31<br>(21-37)                       |
| <b>Bicarbonates (mmol/L)</b>   | 14,7<br>(7,6-20,8)                  |
| <b>Leucocytes (G/L)</b>  | 11,9<br>(8,7-16,1)                  |
| <b>Plaquettes (G/L)</b>  | 247<br>(176-309)                    |
| <b>Taux de prothrombine (%)</b>  | 72<br>(48-87)                       |
| <b>Aspartate aminotransférases (ASAT) (UI/L)</b>                         | 39<br>(21-88)                       |
| <b>Alanine aminotransférases (ALAT) (UI/L)</b>                           | 30<br>(16-66)                       |
| <b>Metforminémie (mg/L)</b>  | 6,9<br>(2,9-20,6)                   |
| <b>Délai par rapport à la dernière prise (h)</b>                         | 12<br>(7-20)                        |

***Tableau 4 : Principaux résultats biologiques à l'admission en réanimation***

| Caractéristiques                                      | Tous les patients<br>(n=87) |
|---|-----------------------------|
| <b>Critères de gravité</b>                            |                             |
| <b>Trouble de conscience (n, %)</b>                   | 26 (30%)                    |
| <b>Syndrome de détresse respiratoire aigüe (n, %)</b> | 14 (16%)                    |
| <b>Coagulation intravasculaire disséminée (n, %)</b>  | 14 (16%)                    |
| <b>Etat de choc (n, %)</b>                            | 38 (44%)                    |
| <b>Epuration extra-rénale (n, %)</b>                  | 48 (55%)                    |
| <b>Hémodiafiltration continue (n, %)</b>              | 14 (16%)                    |
| <b>Durée de l'hémodiafiltration continue (h)</b>      | 20<br>(10-31)               |
| <b>Hémodialyse intermittente (n, %)</b>               | 34 (39%)                    |
| <b>Durée de l'hémodialyse intermittente (h)</b>       | 9<br>(6-16)                 |
| <b>Ventilation mécanique (n, %)</b>                   | 31 (36%)                    |
| <b>Expansion volémique (&gt;30 mL/kg) (n, %)</b>      | 49 (56%)                    |
| <b>Durée de séjour en réanimation (j)</b>             | 3,5<br>(2,0-7,3)            |
| <b>Décès (n, %)</b>                                   | 19 (22%)                    |
| <b>SOFA score à l'admission</b>                       | 5,2<br>(1,7-8,8)            |
| <b>SOFA rénal score à l'admission</b>                 | 2,0<br>(0,4-3,5)            |
| <b>Score IGS2 à l'admission</b>                       | 49<br>(36-77)               |

***Tableau 5: Prise en charge en réanimation, scores de gravité, principales complications et devenir final des patients***

Le principal traitement reconnu de l'acidose lactique associé à la metformine étant l'épuration extra-rénale, celle-ci a été réalisée en urgence, par hémodialyse intermittente ou hémodiafiltration continue chez 55% des patients. La durée de la première séance d'épuration était respectivement de 9 h (6-16) et 20 h (10-31).

Concernant l'évolution clinique en réanimation, la survenue d'une dysfonction d'organe, la mortalité et les scores pronostiques de réanimation sont donnés dans le **tableau 5**. Le score IGS2 médian à l'admission était de 49 (36-77) et la mortalité en réanimation était de 22% avec 19 décès observés.

## **5.2 Spécificités de chacune des deux sous-populations**

### **5.2.1. Surdosage accidentel**

Les patients admis en réanimation pour intoxication à la metformine par surdosage accidentel sont décrits plus précisément dans le **tableau 6**.

Ces patients (n=50), tous diabétiques, prenaient une dose médiane de metformine de 2550 mg. Une augmentation récente de la posologie est retrouvée dans 14% des cas. Un autre antidiabétique oral ou une insulinothérapie est fréquemment associé avec respectivement 54% et 24% des patients. La complication du diabète la plus fréquemment retrouvée était une néphropathie diabétique, retrouvée dans 26,0% des cas. Une clairance de la créatinine inférieure à 60mL/min/1,73m<sup>2</sup> était par ailleurs observée dans 61% des cas.

Les autres traitements pris par ces patients étaient principalement les IEC (Inhibiteurs de l'enzyme de conversion) et les ARA2 (Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2) dans 64% des cas. Un facteur favorisante est fréquemment retrouvé. Des diarrhées ou une déshydratation sont les plus fréquentes avec respectivement 54 et 48% des patients. Par ailleurs, une injection de produit de contraste iodée récente est également retrouvée dans 14% des cas. La notion d'arrêt du traitement par metformine encadrant l'injection de produit de contraste n'a pu être recueillie. Enfin, une infection était documentée à l'entrée dans le service chez 24 patients, soit 48% des cas.

| Caractéristiques   | Surdosage (n=50) |
|--|------------------|
| <b>Diabète</b>   |                  |
| Dose metformine quotidienne (mg)   | 2550 (1600-3000) |
| Augmentation récente de la posologie (n, %)  | 7 (14%)          |
| Autre antidiabétique oral (n, %)   | 27 (54%)         |
| Neuropathie (n, %)   | 6 (12%)          |
| Néphropathie (n, %)  | 13 (26%)         |
| Co-traitement par insuline (n, %)  | 12 (24%)         |
| <b>Autres traitements</b>  |                  |
| Diurétiques (n, %)   | 23 (46%)         |
| Inhibiteur de l'enzyme de conversion<br>ou Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (n, %) | 32 (64%)         |
| <b>Facteur déclenchant</b>   |                  |
| Infection documentée (n, %)  | 24 (48%)         |
| Injection de produit de contraste iodée récente (n, %)   | 7 (14%)          |
| Diarrhées (n, %)   | 19 (38%)         |
| Déshydratation (n, %)  | 27 (54%)         |
| Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (n, %)   | 2 (4%)           |

**Tableau 6 :** Complications du diabète, traitements associés à la metformine, et facteurs favorisant le surdosage chez les patients admis pour intoxication par surdosage accidentel

| Caractéristiques                  | Intoxication volontaire (n=37) |
|-----------------------------------|--------------------------------|
| <b>Intoxication volontaire</b>    |                                |
| Co-ingestion (%)                  | 31 (84%)                       |
| Dose supposée ingérée (en gramme) | 15,0<br>(7,5-32,5)             |

**Tableau 7:** Co-ingestions et dose supposée ingérée de metformine en cas d'ingestion volontaire

### 5.2.2. Intoxication volontaire

Les cas d'intoxication médicamenteuse volontaire admis dans le service de réanimation sont majoritairement des cas de poly-intoxications (83,8%) (**Tableau 7**). La dose supposée ingérée médiane des patients, lorsqu'elle était connue, était de 15g.

### 5.3 Comparaison entre intoxication volontaire et surdosage accidentel

Les patients hospitalisés pour une intoxication médicamenteuse volontaire (n=37) ont été comparé par analyse univariée aux patients admis pour surdosage accidentel (n=50). Les différences entre ces deux groupes sont décrites dans les **tableaux 8 à 11**.

Les patients admis pour surdosage accidentel en metformine étaient significativement plus âgés que les patients admis pour intoxication médicamenteuse ( $p < 0,0001$ ). D'autres différences étaient observées et rapportées dans **le tableau 8**. Les patients avec surdosage accidentel avaient significativement plus de comorbidités (diabète, cardiopathie, insuffisance respiratoire chronique, hypertension artérielle, et dyslipidémie). A l'inverse, une maladie psychiatrique était plus souvent identifiée chez les patients admis pour intoxication volontaire.

Concernant la présentation clinique, les patients en surdosage accidentel rapportaient plus de symptômes (asthénie, anorexie, douleurs abdominales ou musculaires). La survenue de vomissements n'était pas différente entre les deux groupes (**Tableau 9**).

Les patients admis pour surdosage accidentel avaient une pression artérielle diastolique et moyenne significativement plus basse que ceux intoxiqués volontairement ( $p = 0,006$  et  $p = 0,02$ ). La température corporelle était également plus basse ( $p = 0,04$ ). Aucune différence n'avait été mise en évidence pour les autres constantes à l'admission (**Tableau 9**).

| Caractéristiques   | Surdosage<br>(n=50) | Intoxication<br>volontaire<br>(n=37) | p       |
|--|---------------------|--------------------------------------|---------|
| Age (ans)  | 71<br>(61-77)       | 49<br>(36-61)                        | <0,0001 |
| Homme (n, %)   | 25 (50%)            | 14 (38)                              | 0,3     |
| Indice de masse corporelle (kg/m <sup>2</sup> )                        | 28,4<br>(23,8-33,1) | 26,8<br>(21,8-29,0)                  | 0,04    |
| Créatinine antérieure (µmol/L)   | 93<br>(81-125)      | 79<br>(67-100)                       | 0,06    |
| Clairance de la créatinine selon Cockcroft<br>(mL/min)                 | 62<br>(43-76)       | 89<br>(66-120)                       | 0,02    |
| Clairance de la créatinine selon MDRD<br>(mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | 53<br>(46-76)       | 71<br>(63-112)                       | 0,02    |

#### Antécédents

|  |           |          |         |
|--|-----------|----------|---------|
| Diabète (n, %)                             | 50 (100%) | 26 (34%) | <0,0001 |
| Cardiopathie (n, %)                        | 23 (46%)  | 4 (11%)  | 0,0005  |
| Coronaropathie (n, %)                      | 16 (33%)  | 2 (6%)   | 0,0002  |
| Insuffisance respiratoire chronique (n, %) | 5 (10%)   | 0 (0%)   | 0,048   |
| Insuffisance hépatocellulaire (n, %)       | 3 (6%)    | 0 (0%)   | 0,13    |
| Maladie psychiatrique (n, %)               | 8 (16%)   | 27 (73%) | <0,0001 |
| Hypertension artérielle (n, %)             | 41 (82%)  | 13 (35%) | <0,0001 |
| Dyslipidémie (n, %)                        | 29 (58%)  | 9 (24%)  | 0,002   |
| Tabagisme actif (n, %)                     | 15 (30%)  | 16 (44%) | 0,2     |
| Intoxication alcoolique chronique (n, %)   | 8 (16%)   | 4 (11%)  | 0,5     |

**Tableau 8 :** Comparaison des principaux caractéristiques et antécédents entre les groupes intoxication volontaire et surdosage accidentel

| Caractéristiques                              | Surdosage<br>(n=50) | Intoxication<br>volontaire<br>(n=37) | p       |
|---|---------------------|--------------------------------------|---------|
| <b>Signes Cliniques</b>                       |                     |                                      |         |
| <b>Asthénie</b> (n, %)                        | 36 (72%)            | 2 (5%)                               | <0,0001 |
| <b>Anorexie</b> (n, %)                        | 20 (40%)            | 2 (5%)                               | 0,0002  |
| <b>Vomissements</b> (n, %)                    | 22 (44%)            | 11 (30%)                             | 0,17    |
| <b>Douleurs abdominales</b> (n, %)            | 20 (40%)            | 5 (14%)                              | 0,007   |
| <b>Douleurs musculaires</b> (n, %)            | 2 (4%)              | 1 (3%)                               | 0,74    |
| <b>Température</b> (°C)                       | 36,1 (34,6-36,5)    | 36,4 (35,3-37,0)                     | 0,04    |
| <b>Pression artérielle systolique</b> (mmHg)  | 110 (91-134)        | 120 (94-146)                         | 0,07    |
| <b>Pression artérielle diastolique</b> (mmHg) | 56 (46-70)          | 72 (50-81)                           | 0,006   |
| <b>Pression artérielle moyenne</b> (mmHg)     | 73 (67-85)          | 91 (67-102)                          | 0,02    |
| <b>Fréquence cardiaque</b> (/min)             | 82 (66-103)         | 86 (72-95)                           | 0,5     |
| <b>Échelle de Glasgow</b>                     | 15 (10,5-15)        | 15 (13-15)                           | 0,3     |
| <b>Polypnée</b> (n, %)                        | 28 (56%)            | 20 (54%)                             | 0,9     |

**Tableau 9 :** Comparaison des principaux symptômes précédant l'hospitalisation et les constantes à l'admission entre les groupes intoxication volontaire et surdosage accidentel

| Caractéristiques   | Surdosage<br>(n=50) | Intoxication<br>volontaire<br>(n=37) | p       |
|--|---------------------|--------------------------------------|---------|
| <b>Bilan biologique à l'admission</b>  |                     |                                      |         |
| <b>pH</b>  | 7,19<br>(7,08-7,33) | 7,36<br>(7,23-7,42)                  | 0,005   |
| <b>Lactates (mmol/L)</b>   | 9,7<br>(4,6-16,0)   | 3,0<br>(3,0-11,2)                    | 0,08    |
| <b>Créatinine (µmol/L)</b>   | 426<br>(181-754)    | 105<br>(65-158)                      | <0,0001 |
| <b>Clairance de la créatinine selon Cockcroft<br/>(mL/min)</b>               | 13<br>(9-30)        | 77<br>(47-115)                       | <0,0001 |
| <b>Clairance de la créatinine selon MDRD<br/>(mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b> | 14<br>(7-26)        | 74<br>(45-104)                       | <0,0001 |
| <b>Urée (mmol/L)</b>   | 25,0<br>(14,6-32,4) | 5,3<br>(3,8-6,7)                     | <0,0001 |
| <b>Glycémie (mmol/L)</b>   | 8,4<br>(5,3-16,8)   | 7,4<br>(5,0-10,5)                    | 0,07    |
| <b>Rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (mmHg)</b>                        | 300<br>(222-444)    | 410<br>(362-467)                     | 0,01    |
| <b>PaCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>   | 29<br>(19-37)       | 32<br>(27-38)                        | 0,4     |
| <b>Bicarbonates (mmol/L)</b>   | 11,0<br>(6,0-17,0)  | 20,2<br>(12,6-22,0)                  | 0,0007  |
| <b>Leucocytes (G/L)</b>  | 12,0<br>(9,8-17,8)  | 10,4<br>(8,1-14,4)                   | 0,02    |
| <b>Plaquettes (G/L)</b>  | 220<br>(171--297)   | 262<br>(209--314)                    | 0,13    |
| <b>Taux de prothrombine (%)</b>  | 66<br>(42-81)       | 81<br>(60-94)                        | 0,003   |
| <b>Aspartate aminotransférase (ASAT) (UI/L)</b>                              | 49<br>(28-151)      | 31<br>(18-45)                        | 0,01    |
| <b>Alanine aminotransferase (ALAT) (UI/L)</b>                                | 35<br>(18-149)      | 24<br>(13-39)                        | 0,02    |
| <b>Metformine (mg/L)</b>   | 13,1<br>(4,1-26,8)  | 3,9<br>(1,0-7,85)                    | 0,4     |
| <b>Délai par rapport à la dernière prise (h)</b>                             | 15,5<br>(10-22)     | 6<br>(4-16)                          | 0,1     |

**Tableau 10 :** Comparaison des principaux résultats biologiques à l'admission entre les groupes intoxication volontaire et surdosage accidentel

La comparaison des données biologiques à l'admission a également mis en évidence des différences, représentées dans le **tableau 10**, avec notamment une acidose plus profonde

( $p=0,005$ ) et une tendance à une hyperlactatémie plus élevée en cas de surdosage ( $p=0,08$ ). La fonction rénale à l'admission était nettement plus altérée chez les patients en surdosage accidentel avec une créatinine de  $426 \mu\text{mol/L}$  (181-754) vs.  $105 \mu\text{mol/l}$  (65-158) dans les intoxications volontaires ( $p<0,0001$ ). Par ailleurs, la cytolyse hépatique était significativement plus importante et le TP significativement plus bas ( $p=0,01$  et  $0,003$ ).

En termes de gravité, il existait de nombreuses différences entre les deux groupes. En effet, la survenue d'un état de choc, la réalisation d'une épuration extra-rénale et la durée de séjour en réanimation étaient significativement plus importantes en cas de surdosage accidentel. Il n'était pas mis en évidence de différences de mortalité en réanimation ( $p=0,10$ ) (**Tableau 11**).

Une épuration extra-rénale avait été réalisée chez 68% des patients avec surdosage accidentel vs. 41% des patients avec intoxication volontaire. L'hémodialyse intermittente était le moyen de dialyse le plus utilisé pour environ 50% des patients. La durée des séances d'hémodialyse intermittente était par contre significativement plus longue chez les patients avec intoxication volontaire ayant nécessité une séance d'hémodialyse ( $p=0,03$ ).

Une différence était retrouvée entre les deux groupes pour les scores pronostiques IGS2, SOFA score, et SOFA rénal score ( $p=0,001$ ,  $p<0,0001$  et  $p<0,0001$ , respectivement).

| Caractéristiques                                      | Surdosage<br>(n=50) | Intoxication<br>volontaire<br>(n=37) | p       |
|---|---------------------|--------------------------------------|---------|
| <b>Critères de gravité</b>                            |                     |                                      |         |
| <b>Coma (n, %)</b>                                    | 18 (36%)            | 8 (22%)                              | 0,2     |
| <b>Syndrome de détresse respiratoire aiguë (n, %)</b> | 10 (20%)            | 4 (11%)                              | 0,3     |
| <b>Coagulation intravasculaire disséminée (n, %)</b>  | 10 (20%)            | 4 (11%)                              | 0,3     |
| <b>Etat de choc (n, %)</b>                            | 27 (54%)            | 11 (30%)                             | 0,02    |
| <b>Epuration extra-rénale (n, %)</b>                  | 34 (68%)            | 14 (38%)                             | 0,005   |
| <b>Hémodiafiltration continue (n, %)</b>              | 9 (18%)             | 5 (14%)                              | 0,5     |
| <b>Durée de l'hémodiafiltration continue (h)</b>      | 24<br>(11-39)       | 13<br>(6-26)                         | 0,1     |
| <b>Hémodialyse intermittente (n, %)</b>               | 26 (52%)            | 9 (24%)                              | 0,02    |
| <b>Durée de l'hémodialyse intermittente (h)</b>       | 8<br>(5-13)         | 16<br>(10-16)                        | 0,03    |
| <b>Ventilation mécanique (n, %)</b>                   | 21 (42%)            | 10 (27%)                             | 0,1     |
| <b>Expansion volémique (&gt;30mL/kg) (n, %)</b>       | 34 (68%)            | 15 (41%)                             | 0,01    |
| <b>Durée de séjour en réanimation (j)</b>             | 6<br>(2,7-10)       | 3<br>(2-5)                           | 0,02    |
| <b>Décès (%)</b>                                      | 14 (28%)            | 5 (14%)                              | 0,1     |
| <b>SOFA score à l'admission</b>                       | 7,0<br>(4,2-9,8)    | 2,9<br>(0-6,0)                       | <0,0001 |
| <b>SOFA rénal score à l'admission</b>                 | 2,8<br>(1,5-4,1)    | 0,9<br>(0-2,0)                       | <0,0001 |
| <b>Score IGS2</b>                                     | 57<br>(47-83)       | 39<br>(25-65)                        | 0,001   |

**Tableau 11 :** Comparaison des principaux résultats biologiques à l'admission entre les groupes intoxication volontaire et surdosage accidentel

## 5.4 Facteurs associés à la mortalité

### 5.4.1. Analyse univariée sur l'ensemble de la population

Les facteurs de risque de mortalité ont été étudiés en analyse univariée et sont représentés dans le **tableau 12**.

| Caractéristiques  | Odds-ratio<br>(IC 95%) | p-value |
|---|------------------------|---------|
| Surdosage accidentel  | 2,49<br>(0,85-8,40)    | 0,1     |
| Clairance habituelle inférieure à 60mL/min/1,73m <sup>2</sup> | 3,92<br>(0,65-33,20)   | 0,2     |
| pH inférieur à 7,10 à l'admission                             | 3,97<br>(1,32-12,1)    | 0,01    |
| Lactatémie supérieure à 10 à l'admission                      | 8,80<br>(2,81-34,00)   | <0,0001 |
| Taux de prothrombine inférieur à 50%                          | 12,90<br>(4,03-46,10)  | <0,0001 |
| Plaquettes inférieures à 150 G/L                              | 5,96<br>(1,40-27,10)   | 0,02    |
| Metforminémie supérieure à 10 mg/L                            | 10,40<br>(1,57-206,40) | 0,01    |
| SOFA rénal >2   | 1,42<br>(0,50-4,48)    | 0,5     |
| SOFA score > 6  | 13,62<br>(3,97-63,9)   | <0,0001 |
| IGS 2 score > 50  | 12,43<br>(2,89-87,20)  | 0,0003  |

**Tableau 12 :** Facteurs de risque de mortalité en analyse univariée. Les Odds-ratios sont exprimés avec leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%)

Parmi les facteurs analysés, un pH inférieur à 7,10, une lactatémie supérieure à 10 mmol/L ou un TP inférieur à 50% étaient des facteurs de risque de mortalité avec des Odds-ratio respectifs de 3,97 (p=0,01), 8,80 (p<0,0001), et 12,9 (p<0,0001).

Une metforminémie supérieure à 10 mg/L à l'admission était également associé à une mortalité plus importante (OR=10,40, p=0,01), même si le caractère intentionnel ou accidentel de l'intoxication ne l'était pas.

Un score IGS2 supérieur à 50 ou un SOFA score supérieur à 6 étaient associés à un surrisque de mortalité (OR=12,43, p=0,0003, et OR=13,62, p<0,0001). A l'inverse, le SOFA rénal score supérieur à 2 n'était pas associé à une mortalité plus importante.

#### 5.4.2. Analyse univariée pour chacun des sous-groupes

Les facteurs de risque de mortalité en analyse univariée pour les patients ayant un surdosage accidentel en metformine sont décrits dans le **tableau 13**. Un TP inférieur à 50%, une lactatémie supérieure à 10 mmol/L et une metforminémie supérieure à 10 mg/L sont les facteurs de risque de mortalité retrouvés avec des Odds-ratio respectifs de 9,32 (p=0,002), 5,00 (p=0,015) et 10,40 (p=0,013).

Pour les patients admis pour une intoxication volontaire, tous les patients décédés en réanimation (n=5) avait une lactatémie artérielle à l'admission supérieure à 10 mmol/L.

| Caractéristiques                         | Odds-ratio<br>(IC 95%) | p-value |
|--|------------------------|---------|
| Lactatémie supérieure à 10 à l'admission | 5,00<br>(1,29-19,3)    | 0,015   |
| Taux de prothrombine inférieur à 50%     | 9,32<br>(2,21-39,3)    | 0,002   |
| Plaquettes inférieures à 150G/L          | 5,96<br>(1,40-27,1)    | 0,02    |
| Metforminémie supérieure à 10mg/L        | 10,40<br>(1,57-206,40) | 0,01    |
| SOFA rénal >2                            | 0,42<br>(0,12-1,49)    | 0,2     |
| SOFA score > 6                           | 15,60<br>(1,82-133,00) | 0,003   |
| IGS 2 score > 50                         | 8,89<br>(1,27-182,10)  | 0,04    |

**Tableau 12 :** Facteurs de risque de mortalité en analyse univariée en cas de surdosage accidentel. Les Odds-ratios sont exprimés avec leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%).

## 5.5 Pharmacocinétique de la metformine

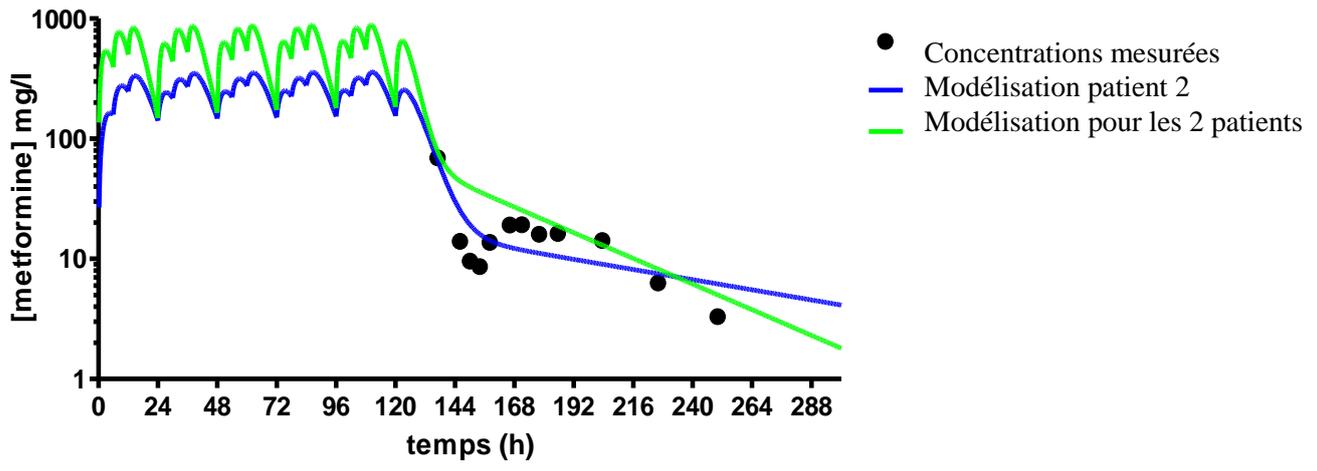
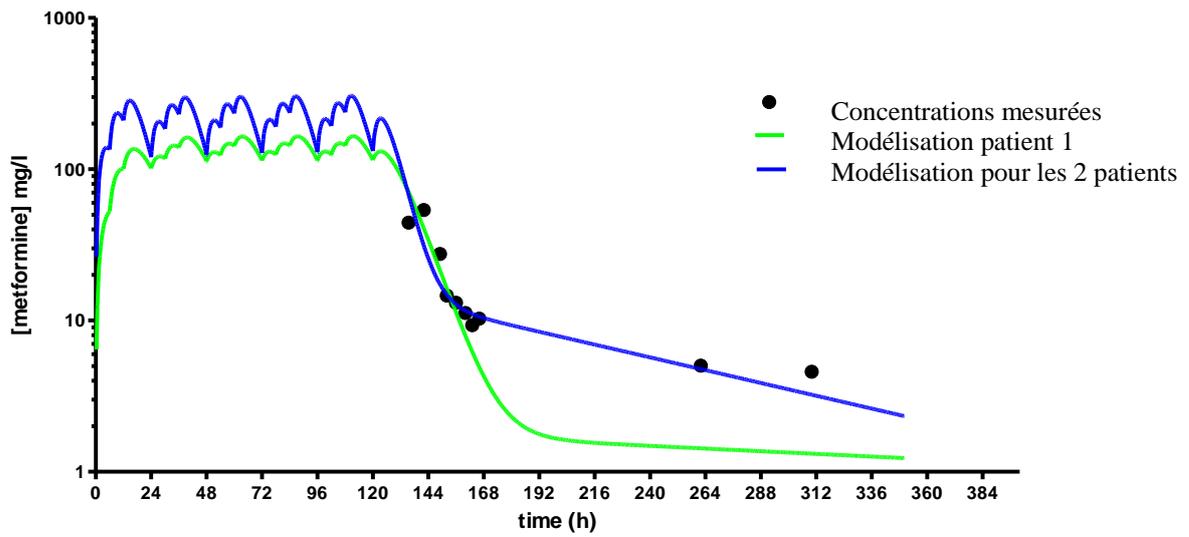
À partir des dosages de metforminémie réalisés chez deux patients admis pour surdosage accidentel et traités par hémodialyse répétée, un modèle pharmacocinétique a été réalisé. Pour cela, nous avons considéré un traitement au long cours selon la posologie habituelle de chaque patient et simuler une accumulation progressive de metformine. Les pharmacocinétiques mettent en évidence deux phases distinctes pour chaque patient. Une première phase de décroissance rapide de la metforminémie plasmatique (au cours de l'hémodialyse), puis secondairement une décroissance plus lente (**Figure 3**).

## 5.6 Corrélation entre lactatémie et metforminémie

Nous avons inclus dans l'analyse l'ensemble des patients ayant eu entre 2011 et 2016 une mesure de metformine au Laboratoire de pharmaco-toxicologie de l'Hôpital Cochin avec une valeur supérieure à 2,0 mg/L et une mesure concomitante du lactate artériel, mesurés le plus souvent à l'admission. Il a été possible d'analyser les couples de données pour 109 patients nous permettant alors de modéliser la relation entre le lactate artériel et la metforminémie. Un modèle pharmacodynamique sigmoïdal de type  $E_{max}$  a été obtenu (**Figure 4**). Les constantes du modèle sont les suivantes :

$$\begin{aligned}[\text{Lactates}] &= E_0 + E_{max} * [\text{metf}] / (EC_{50} + [\text{metf}]) \\ E_0 &= 2 \text{ mmol/l (36\%)} \\ E_{max} &= 20.4 \text{ mmol/l (9.8\%)} \\ EC_{50} &= 5.34 \text{ mg/l (32\%)}\end{aligned}$$

où  $E_0$  représente la lactatémie de base,  $E_{max}$  l'effet maximal de la metformine sur le lactate et  $EC_{50}$  la concentration de metformine produisant une réponse équivalente à 50% de l'effet maximal.

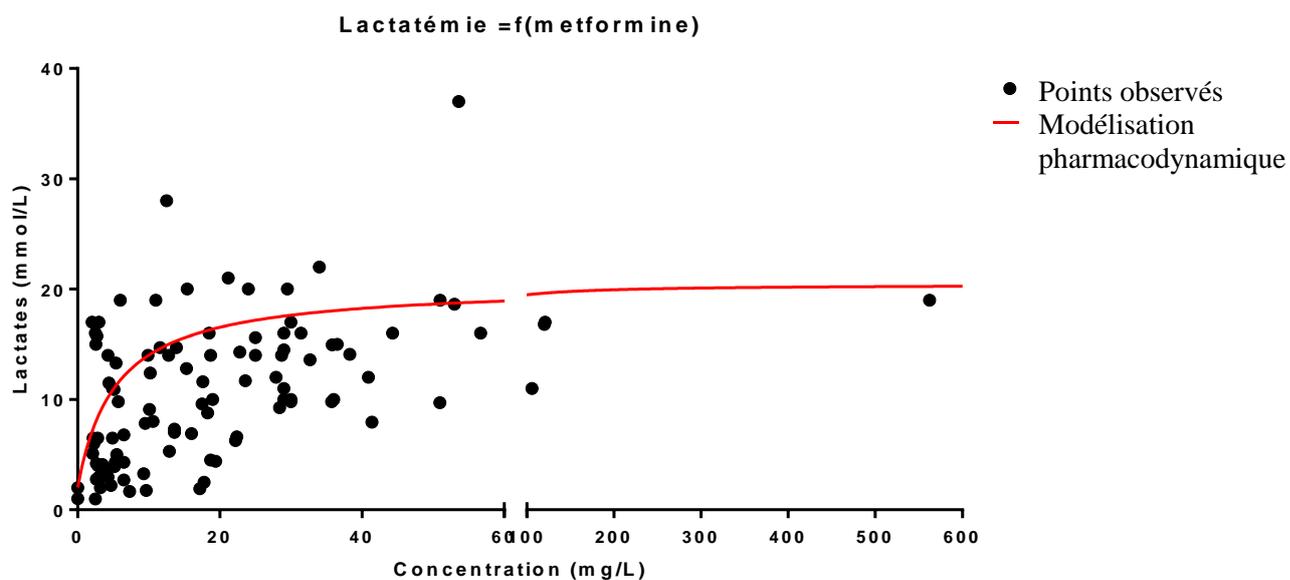


**Figure 3: Pharmacocinétique plasmatique de la metformine chez deux patients admis pour surdosage accidentel et traités par hémodialyse répétée. Les concentrations de metformine ont été mesurées dans le sang artériel. La courbe verte représente la modélisation pharmacocinétique obtenue pour chacun des 2 patients. La courbe bleue représente la modélisation pharmacocinétique obtenue à partir des données des 2 patients.**

| Paramètres              | Valeurs estimées pour le patient 1 | Valeurs estimées pour le patient 2 | Valeurs estimées pour les 2 patients |
|-------------------------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| $ka$ ( $h^{-1}$ )       | 0,130                              | 0,306 (8,9%)                       | 0,214 (17,4%)                        |
| $V/F$ (L)               | 5,76                               | 0,61 (8,3%)                        | 2,23 (70,4%)                         |
| $Cl/F$ (L/h)            | 0,708 (38,3%)                      | 0,206 (11,3%)                      | 0,435 (40,7%)                        |
| $Q/F$ (L/h)             | 0,045                              | 0,024 (23,7%)                      | 0,042 (67,3%)                        |
| $V_{ss}/F$ (L)*         | 29,46                              | 1,66                               | 6,92                                 |
| $k_{elim}$ ( $h^{-1}$ ) | 0,123                              | 0,335                              | 0,195                                |
| $T_{1/2el}$ (h)         | 5,63                               | 2,03                               | 3,56                                 |

**Tableau 13 :** Paramètres (avec leur coefficient de variation respectif) de modélisation des pharmacocinétiques plasmatiques de la metformine chez deux patients gravement intoxiqués après surdosage chronique par metformine et traités par hémodialyse répétée.  $ka$ , constante d'absorption d'ordre 1;  $V/F$ , volume apparent de distribution du compartiment central ;  $Cl/F$ , clairance apparente d'élimination;  $Q/F$ , clairance apparente de distribution du compartiment central au compartiment périphérique;  $V_{ss}/F$ , volume apparent de distribution à l'équilibre =  $V/F+V2/F$ ;  $k_{elim}$ , constante d'élimination d'ordre 1;  $T_{1/2elim}$ , demi-vie d'élimination.

\*Remarque : Les concentrations ayant été obtenues en sang artériel et non veineux (donc avant la distribution), et la metformine étant fortement distribué dans les tissus (de l'ordre de 500 L), les concentrations artérielles et veineuses ne peuvent être considérées comme équivalentes, expliquant un  $V_{ss}$  différent de celui attendu après prélèvement veineux.



**Figure 4:** *Modèle pharmacodynamique de la relation entre la metforminémie et lactatémie artérielle obtenu à partir des données de 109 patients. La lactatémie pouvait être prédite par la concentration de metformine à partir du modèle sigmoïdal  $E_{max}$  suivant :*

$$[\text{Lactates}] = E_0 + E_{max} * [\text{metf}] / (EC_{50} + [\text{metf}])$$

$E_0 = 2 \text{ mmol/l (36\%)}$   
 $E_{max} = 20.4 \text{ mmol/l (9.8\%)}$   
 $EC_{50} = 5.34 \text{ mg/l (32\%)}$

## 6. Discussion

### 6.1 Résultats principaux

L'acidose lactique associée à la metformine est une complication reconnue depuis plus de 30 ans. Les contre-indications à la prescription de metformine ont été définies pour prévenir la survenue de cette complication. Néanmoins, ces contre-indications sont régulièrement remises en cause. Le mécanisme de cette intoxication reste mal connu. Les intoxications à la metformine diffèrent selon leur caractère intentionnel ou accidentel en termes de présentation et de conséquences cliniques.

Notre étude est à notre connaissance, la plus importante, comparant les intoxications volontaires aux surdosages accidentels. Un surdosage accidentel survient chez des patients diabétiques, ayant souvent des comorbidités cardiovasculaires, une hypertension artérielle (82%) ou une cardiopathie (46%). Ces patients présentaient une clairance de la créatinine inférieure à 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> dans 60% des cas. Par ailleurs, la présentation à la consultation est également différente avec des symptômes comme l'anorexie, des vomissements, des douleurs abdominales ou des douleurs musculaires plus fréquemment retrouvées chez les patients admis pour surdosage accidentel.

Des différences significatives ont été observées entre les deux groupes en termes de gravité. En effet, chez les patients en surdosage accidentel, la défaillance rénale mais également les défaillances des autres organes étaient plus fréquentes. Cette différence résultait en des scores SOFA, SOFA rénal et IGS2, différents entre les deux groupes. En recherchant les facteurs de risque de mortalité dans cette étude, plusieurs critères ont pu être mis en évidence :

- Une lactatémie artérielle supérieure à 10 mmol/L : OR= 8,80

- Une metforminémie supérieure à 10 mg/L : OR=10,40

Un pH inférieur à 7,10, un taux de prothrombine inférieur à 50%, et une thrombopénie inférieure à 150G/L étaient également des facteurs de risque de mortalité en analyse univariée. Cependant, une défaillance rénale définie par un score SOFA rénal supérieur à 2, n'était pas associé à une mortalité plus élevée, tandis que le score SOFA, plus représentatif des défaillances multi-viscérales était associé à une mortalité plus élevée.

## **6.2 Comparaison aux études publiées**

Les intoxications à la metformine peuvent être réparties en deux groupes distincts selon le caractère volontaire ou accidentel de l'intoxication. Le terme de MALA regroupe l'ensemble des patients ayant une acidose lactique associée à une concentration élevée en metformine et se compliquant d'une défaillance rénale et possiblement d'une défaillance multi-viscérale.

Lalau et al. ont proposé en 1997 d'opposer les appellations MALA (« associated ») et MILA (« induced ») selon la seule défaillance rénale chez les patients dans le groupe MILA vs. une défaillance souvent multi-viscérale dans le groupe MALA (35). Après les résultats de notre étude, il paraît plus logique de séparer les intoxications à la metformine seulement selon le caractère accidentel ou volontaire de l'intoxication. En effet, le caractère mono-défaillant ou multi-défaillant de l'intoxication ne permet pas de distinguer les intoxications selon leur caractère intentionnel ou volontaire.

Pour expliquer les différences entre ces deux groupes, plusieurs hypothèses peuvent être évoquées. Il est possible que les mécanismes de toxicité soient différents. En effet, il peut être envisagé qu'une exposition chronique associée à une accumulation progressive aie pour conséquence, une inhibition prolongée de la chaîne respiratoire mitochondriale et donc une augmentation du métabolisme anaérobie et donc de la production de lactate. Un surdosage et donc une toxicité prolongée seraient alors responsables d'une toxicité plus importante et

multi-organique. Le caractère aigu des intoxications volontaires et la prise en charge précoce préviendrait une atteinte plus sévère de l'intoxication.

Une seconde hypothèse pour expliquer les différences entre ces intoxications serait en rapport avec le caractère bi-compartimental de la metformine entre une accumulation tissulaire et intracellulaire et la metformine plasmatique. Ainsi, plusieurs études ont mis en évidence une absence de corrélation entre la metformine plasmatique et la gravité de l'intoxication (42)(28). Le dosage de la metformine intra-érythrocytaire pourrait être représentatif de l'accumulation extra-plasmatique de metformine. Ce dosage n'était pas disponible dans cette étude.

Finalement, ces patients diffèrent également par le terrain. Les patients admis pour surdosage accidentel ont plus de comorbidités notamment cardiovasculaires, une fonction rénale antérieure souvent altérée et un facteur précipitant parfois le surdosage parfois aggravant le tableau. A l'inverse, les intoxications volontaires concernent des patients plus jeunes, sans comorbidités hormis une maladie psychiatrique et peuvent également expliquer en partie une atteinte moins sévère.

En ce qui concerne les surdosages accidentels, une contre-indication à la metformine ou un facteur favorisant est fréquemment mis en évidence. Dans l'étude de Vecchio et al., 47% des patients avait une contre-indication (51). Dans notre étude, la principale contre-indication retrouvée est une clairance de la créatinine habituelle inférieure à 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> selon la formule MDRD dans 48% des cas, lorsque la créatinine antérieure était connue. D'autres contre-indications associées à une mortalité plus élevée sont également décrites comme une insuffisance hépatocellulaire ou une insuffisance respiratoire chronique.

Dans l'étude de Seidowski et al., parmi les 19 patients admis pour intoxication médicamenteuse, aucun décès n'est constaté (42). Dans notre étude, parmi les 37 patients, la mortalité observée était de 13,5% (5 patients décédés). De plus, tous nos patients avec

intoxication médicamenteuse volontaire décédés avaient une lactatémie supérieure à 10 mmol/L à l'admission.

Les facteurs pronostiques décrits dans la littérature sont un TP inférieur à 50% (42)(44), le score IGS 2 (44) et un lactate supérieur à 15 mmol/L (42). Il n'a jamais été mis en évidence de corrélation entre la metforminémie plasmatique et la mortalité. Dans notre étude, les facteurs prédictifs de décès mis en évidence sont un lactate artériel supérieur à 10 mmol/L, une metforminémie supérieure à 10mg/L et un TP inférieur à 50%. Le SOFA score et l'IGS2, marqueur d'une atteinte multi-viscérale sont également des facteurs pronostiques de mortalité.

Les contre-indications actuelles de la metformine proposées d'après l'autorisation de mise sur le marché en France sont (20):

- Une insuffisance rénale chronique avec une clairance inférieure à 30 mL/min,
- Une affection aiguë susceptible d'altérer la fonction rénale telles que : une déshydratation, choc, infection grave, ou administration de produit de contraste iodé.
- Une maladie aiguë ou chronique pouvant entraîner une hypoxie tissulaire telle que : insuffisance cardiaque ou respiratoire, infarctus du myocarde récent, ou choc.
- Une insuffisance hépatocellulaire

Dans notre étude, il semble que près de 48% des patients inclus présentaient des contre-indications à la metformine. Cette étude ne permet pas de conclure quant à la nécessité d'élargir ou de réduire ces contre-indications. Cependant, la mortalité élevée des intoxications à la metformine amène à questionner ces contre-indications. Des études prospectives suivant des patients à risque d'intoxication accidentelle doivent être réalisées pour affiner ces contre-indications.

Les patients présentant une déshydratation, des diarrhées ou une injection de produit de contraste iodée doivent être surveillés de manière plus rapprochée, et une interruption transitoire du traitement par metformine doit être discutée. De plus, les patients traités par

inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2, diurétiques ou des AINS (anti-inflammatoires non-stéroïdiens) peuvent possiblement être plus à risque de surdosage accidentel. Une surveillance rapprochée doit être envisagée.

### **6.3 Limites**

Cette étude a plusieurs limites. Le caractère rétrospectif de cette étude est la principale limite. Le recueil rétrospectif des données à partir des renseignements des dossiers et comptes-rendus d'hospitalisation peut avoir comporté des erreurs liées au recueil initial des données. Il pourrait également y avoir un biais de sélection, un certain nombre de patients ayant une intoxication à la metformine pouvant ne pas avoir été inclus faute d'évocation du diagnostic lors de la prise en charge initiale ou d'identification lors de la recherche des patients à inclure dans cette étude.

Le caractère mono-centrique de l'étude est également une deuxième limite. En effet, la Réanimation Médicale et Toxicologique reçoit une proportion plus importante d'intoxication médicamenteuse volontaire qu'un autre centre. La proportion d'intoxication volontaire à la metformine dans cette étude n'est donc pas représentative des intoxications à la metformine en France ; néanmoins, ce recrutement plus spécifique nous a permis de comparer les 2 types de patients.

Enfin, nous n'avons conduit que des analyses univariées avec le risque d'avoir retenus comme différences significatives entre les groupes, des facteurs liés entre eux, dû à la répétition des analyses. Néanmoins, l'analyse multivariée ne pouvant inclure que les patients ayant la totalité des données pour tous les facteurs entrés dans le modèle (et par exemple avec un  $p < 0,1$  en analyse univariée), risquait de porter sur un effectif faible de patients et donc ne pas être aussi dénuée de biais méthodologiques.

## 7. Conclusion

L'intoxication à la metformine est rare mais potentiellement grave, avec une morbidité élevée. La MALA en est la complication la plus connue et la plus redoutée mais dont la définition reste à mieux définir. Deux entités distinctes d'intoxication à la metformine ont pu être définies : les patients hospitalisés pour intoxication médicamenteuse volontaire d'une part et les patients admis pour surdosage accidentel d'autre part. Ces deux groupes diffèrent significativement en termes de comorbidités et de gravité de l'intoxication.

Plusieurs facteurs de risque de décès ont pu être mis en évidence. Parmi ces facteurs, une metforminémie plasmatique supérieure à 10 mg/L semble être associée à un risque de décès important, quel que soit le type d'intoxication. D'autres facteurs ont été retrouvés tel qu'une lactatémie artérielle supérieure à 10 mmol/L, un TP inférieur à 50% et des scores reflétant la défaillance multi-viscérale comme le SOFA score ou l'IGS2. A l'inverse, il semble que la présence d'une défaillance rénale à l'admission nécessitant la dialyse n'est pas un facteur pronostique.

Pour le futur et afin d'avancer dans l'étude des liens entre metforminémie et sévérité de l'intoxication, il sera intéressant d'étudier la valeur du dosage intra-érythrocytaire de la metformine, qui pourrait se révéler intéressant en reflétant d'avantage l'accumulation tissulaire et intracellulaire du toxique. Une metforminémie intra-érythrocytaire plus élevée chez les patients admis pour surdosage accidentel pourrait ainsi expliquer les différences cliniques et de gravité observées avec les patients admis pour ingestion massive, en démontrant une accumulation de metformine sur plusieurs jours ou semaines qui n'existerait pas en cas de prise aiguë unique.

## 8. Références

1. Foretz M, Viollet B. [New promises for metformin: advances in the understanding of its mechanisms of action]. *Médecine Sci MS*. janv 2014;30(1):82-92.
2. 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 Lond Engl*. 12 sept 1998;352(9131):854-65.
3. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med*. 29 févr 1996;334(9):574-9.
4. Pentikäinen PJ, Neuvonen PJ, Penttilä A. Pharmacokinetics of metformin after intravenous and oral administration to man. *Eur J Clin Pharmacol*. sept 1979;16(3):195-202.
5. Graham GG, Punt J, Arora M, Day RO, Doogue MP, Duong JK, et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet*. févr 2011;50(2):81-98.
6. Scheen AJ. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet*. mai 1996;30(5):359-71.
7. Wilcock C, Bailey CJ. Accumulation of metformin by tissues of the normal and diabetic mouse. *Xenobiotica Fate Foreign Compd Biol Syst*. janv 1994;24(1):49-57.
8. Jonker JW, Wagenaar E, Mol CA, Buitelaar M, Koepsell H, Smit JW, et al. Reduced hepatic uptake and intestinal excretion of organic cations in mice with a targeted disruption of the organic cation transporter 1 (Oct1 [Slc22a1]) gene. *Mol Cell Biol*. août 2001;21(16):5471-7.
9. Shu Y, Sheardown SA, Brown C, Owen RP, Zhang S, Castro RA, et al. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1) on metformin action. *J Clin Invest*. mai 2007;117(5):1422-31.
10. Chen EC, Liang X, Yee SW, Geier EG, Stocker SL, Chen L, et al. Targeted disruption of organic cation transporter 3 attenuates the pharmacologic response to metformin. *Mol Pharmacol*. juill 2015;88(1):75-83.
11. El-Mir MY, Nogueira V, Fontaine E, Avéret N, Rigoulet M, Leverve X. Dimethylbiguanide inhibits cell respiration via an indirect effect targeted on the respiratory chain complex I. *J Biol Chem*. 7 janv 2000;275(1):223-8.
12. Argaud D, Roth H, Wiernsperger N, Leverve XM. Metformin decreases gluconeogenesis by enhancing the pyruvate kinase flux in isolated rat hepatocytes. *Eur J Biochem FEBS*. 1 mai 1993;213(3):1341-8.
13. Yin M, van der Horst ICC, van Melle JP, Qian C, van Gilst WH, Silljé HHW, et al. Metformin improves cardiac function in a nondiabetic rat model of post-MI heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. août 2011;301(2):H459-468.

14. Gundewar S, Calvert JW, Jha S, Toedt-Pingel I, Ji SY, Nunez D, et al. Activation of AMP-activated protein kinase by metformin improves left ventricular function and survival in heart failure. *Circ Res.* 13 févr 2009;104(3):403-11.
15. Evans JMM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ.* 4 juin 2005;330(7503):1304-5.
16. Huang X, Wullschleger S, Shpiro N, McGuire VA, Sakamoto K, Woods YL, et al. Important role of the LKB1-AMPK pathway in suppressing tumorigenesis in PTEN-deficient mice. *Biochem J.* 1 juin 2008;412(2):211-21.
17. Beck E, Scheen AJ. [Which anti-tumour benefits to be expected from metformin?]. *Ann Endocrinol.* mai 2013;74(2):137-47.
18. Protti A, Fortunato F, Monti M, Vecchio S, Gatti S, Comi GP, et al. Metformin overdose, but not lactic acidosis per se, inhibits oxygen consumption in pigs. *Crit Care Lond Engl.* 2012;16(3):R75.
19. Piel S, Ehinger JK, Elmér E, Hansson MJ. Metformin induces lactate production in peripheral blood mononuclear cells and platelets through specific mitochondrial complex I inhibition. *Acta Physiol Oxf Engl.* janv 2015;213(1):171-80.
20. HAS. Recommandations HAS sur la stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Janvier 2013
21. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med.* 31 août 1995;333(9):541-9.
22. Campbell IW, Howlett HC. Worldwide experience of metformin as an effective glucose-lowering agent: a meta-analysis. *Diabetes Metab Rev.* sept 1995;11 Suppl 1:S57-62.
23. Rachmani R, Slavachevski I, Levi Z, Zadok B, Kedar Y, Ravid M. Metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: reconsideration of traditional contraindications. *Eur J Intern Med.* oct 2002;13(7):428.
24. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 17 août 1999;131(4):281-303.
25. Stang M, Wysowski DK, Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care.* juin 1999;22(6):925-7.
26. Misbin RI, Green L, Stadel BV, Gueriguian JL, Gubbi A, Fleming GA. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med.* 22 janv 1998;338(4):265-6.
27. Wiholm BE, Myrhed M. Metformin-associated lactic acidosis in Sweden 1977-1991. *Eur J Clin Pharmacol.* 1993;44(6):589-91.

28. van Berlo-van de Laar IRF, Vermeij CG, Doorenbos CJ. Metformin associated lactic acidosis: incidence and clinical correlation with metformin serum concentration measurements. *J Clin Pharm Ther.* juin 2011;36(3):376-82.
29. Duong JK, Furlong TJ, Roberts DM, Graham GG, Greenfield JR, Williams KM, et al. The Role of Metformin in Metformin-Associated Lactic Acidosis (MALA): Case Series and Formulation of a Model of Pathogenesis. *Drug Saf.* 3 avr 2013;
30. Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin therapy: searching for a link with metformin in reports of « metformin-associated lactic acidosis ». *Diabetes Obes Metab.* juin 2001;3(3):195-201.
31. Cusi K, Consoli A, DeFronzo RA. Metabolic effects of metformin on glucose and lactate metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 1996;81(11):4059-67.
32. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane Library.* 2010
33. al-Jebawi AF, Lassman MN, Abourizk NN. Lactic acidosis with therapeutic metformin blood level in a low-risk diabetic patient. *Diabetes Care.* août 1998;21(8):1364-5.
34. Lalau JD, Lacroix C, Compagnon P, de Cagny B, Rigaud JP, Bleichner G, et al. Role of metformin accumulation in metformin-associated lactic acidosis. *Diabetes Care.* juin 1995;18(6):779-84.
35. Lalau JD, Race JM. Metformin and lactic acidosis in diabetic humans. *Diabetes Obes Metab.* juin 2000;2(3):131-7.
36. Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem J.* 15 juin 2000;348 Pt 3:607-14.
37. Brunmair B, Staniek K, Gras F, Scharf N, Althaym A, Clara R, et al. Thiazolidinediones, like metformin, inhibit respiratory complex I: a common mechanism contributing to their antidiabetic actions? *Diabetes.* avr 2004;53(4):1052-9.
38. Lalau JD, Race JM, Brinquin L. Lactic acidosis in metformin therapy. Relationship between plasma metformin concentration and renal function. *Diabetes Care.* août 1998;21(8):1366-7.
39. Kopec KT, Kowalski MJ. Metformin-associated lactic acidosis (MALA): case files of the Einstein Medical Center medical toxicology fellowship. *J Med Toxicol Off J Am Coll Med Toxicol.* mars 2013;9(1):61-6.
40. Orban J-C, Ghaddab A, Chatti O, Ichai C. [Metformin-associated lactic acidosis]. *Ann Fr Anesthésie Rénanimation.* oct 2006;25(10):1046-52.
41. Cohen RD, Woods HF. Lactic acidosis revisited. *Diabetes.* févr 1983;32(2):181-91.

42. Seidowsky A, Nseir S, Houdret N, Fourrier F. Metformin-associated lactic acidosis: A prognostic and therapeutic study\*: Crit Care Med. juill 2009;37(7):2191-6.
43. Yeung CW, Chung HY, Fong BMW, Tsai NW, Chan WM, Siu TS, et al. Metformin-Associated Lactic Acidosis in Chinese Patients with Type II Diabetes. Pharmacology. 2011;88(5-6):260-5.
44. Peters N, Jay N, Barraud D, Cravoisy A, Nace L, Bollaert P-E, et al. Metformin-associated lactic acidosis in an intensive care unit. Crit Care Lond Engl. 2008;12(6):R149.
45. Lacroix C, Danger P, Wojciechowski F. [Microassay of plasma and erythrocyte metformin by high performance liquid chromatography]. Ann Biol Clin (Paris). 1991;49(2):98-101.
46. Lalau J-D, Lacroix C. Measurement of metformin concentration in erythrocytes: clinical implications. Diabetes Obes Metab. mars 2003;5(2):93-8.
47. Tucker GT, Casey C, Phillips PJ, Connor H, Ward JD, Woods HF. Metformin kinetics in healthy subjects and in patients with diabetes mellitus. Br J Clin Pharmacol. août 1981;12(2):235-46.
48. Robert F, Fendri S, Hary L, Lacroix C, Andréjak M, Lalau JD. Kinetics of plasma and erythrocyte metformin after acute administration in healthy subjects. Diabetes Metab. juin 2003;29(3):279-83.
49. Briet C, Saraval-Gross M, Kajbaf F, Fournier A, Hary L, Lalau J-D. Erythrocyte metformin levels in patients with type 2 diabetes and varying severity of chronic kidney disease. Clin Kidney J. févr 2012;5(1):65-7.
50. Kajbaf F, Lalau J-D. The prognostic value of blood pH and lactate and metformin concentrations in severe metformin-associated lactic acidosis. BMC Pharmacol Toxicol. 2013;14:22.
51. Vecchio S, Giampreti A, Petrolini VM, Lonati D, Protti A, Papa P, 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. févr 2014;52(2):129-35.
52. Calello DP, Liu KD, Wiegand TJ, Roberts DM, Lavergne V, Gosselin S, et al. Extracorporeal Treatment for Metformin Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup. Crit Care Med. août 2015;43(8):1716-30.
53. Lalau JD, Westeel PF, Debussche X, Dkissi H, Tolani M, Coevoet B, et al. Bicarbonate haemodialysis: an adequate treatment for lactic acidosis in diabetics treated by metformin. Intensive Care Med. 1987;13(6):383-7.
54. Heaney D, Majid A, Junor B. Bicarbonate haemodialysis as a treatment of metformin overdose. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. mai 1997;12(5):1046-7.

55. Guo PYF, Storsley LJ, Finkle SN. Severe lactic acidosis treated with prolonged hemodialysis: recovery after massive overdoses of metformin. *Semin Dial.* févr 2006;19(1):80-3.
56. Fourrier F, Seidowsky A. Intoxication par la metformine : mécanismes de toxicité et prise en charge. *Réanimation* 2010;19, 539—544
57. Manini AF, Kumar A, Olsen D, Vlahov D, Hoffman RS. Utility of serum lactate to predict drug-overdose fatality. *Clin Toxicol Phila Pa.* août 2010;48(7):730-6.
58. Dell'Aglio DM, Perino LJ, Kazzi Z, Abramson J, Schwartz MD, Morgan BW. Acute metformin overdose: examining serum pH, lactate level, and metformin concentrations in survivors versus nonsurvivors: a systematic review of the literature. *Ann Emerg Med.* déc 2009;54(6):818-23.
59. Emslie-Smith AM, Boyle DI, Evans JM, Sullivan F, Morris AD, DARTS/MEMO Collaboration. Contraindications to metformin therapy in patients with Type 2 diabetes-- a population-based study of adherence to prescribing guidelines. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* juin 2001;18(6):483-8.
60. Holstein A, Nahrwold D, Hinze S, Egberts EH. Contra-indications to metformin therapy are largely disregarded. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* août 1999;16(8):692-6.
61. Friesecke S, Abel P, Roser M, Felix SB, Runge S. Outcome of severe lactic acidosis associated with metformin accumulation. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14(6):R226.
62. McNamara K, Isbister GK. Hyperlactataemia and clinical severity of acute metformin overdose. *Intern Med J.* avr 2015;45(4):402-8.
63. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 22 déc 1993;270(24):2957-63.
64. Jones AE, Trzeciak S, Kline JA. The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. *Crit Care Med.* mai 2009;37(5):1649-54.

## 9. Annexe

| Caractéristiques  | Patients<br>décédés (n=19) | Patients<br>survivants<br>(n=68) | p    |
|---|----------------------------|----------------------------------|------|
| <b>Intoxication volontaire</b> (n, %)   | 5 (26%)                    | 32 (47%)                         | 0,1  |
| <b>Age</b> (ans)  | 69<br>(42-74)              | 62<br>(52-73)                    | 0,3  |
| <b>Homme</b> (n, %)   | 6 (32%)                    | 33 (49%)                         | 0,2  |
| <b>Indice de masse corporelle</b> (kg/m <sup>2</sup> )                        | 32,0<br>(24,4-36,6)        | 26,3<br>(23,0-31,1)              | 0,04 |
| <b>Créatinine antérieure</b> (µmol/L)   | 100<br>(85-116)            | 90<br>(68-122)                   | 0,3  |
| <b>Clairance de la créatinine selon Cockcroft</b><br>(mL/min)                 | 49<br>(43-83)              | 75<br>(61-93)                    | 0,2  |
| <b>Clairance de la créatinine selon MDRD</b><br>(mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | 56<br>(51-68)              | 66<br>(46-82)                    | 0,1  |

### Antécédents

|   |          |          |        |
|---|----------|----------|--------|
| <b>Diabète</b> (n, %)                             | 18 (95%) | 58 (85%) | 0,3    |
| <b>Cardiopathie</b> (n, %)                        | 7 (37%)  | 20(29%)  | 0,5    |
| <b>Coronaropathie</b> (n, %)                      | 4 (21%)  | 14 (22%) | 0,9    |
| <b>Insuffisance respiratoire chronique</b> (n, %) | 1 (5%)   | 4 (6%)   | 0,9    |
| <b>Insuffisance hépatocellulaire</b> (n, %)       | 3 (16%)  | 0 (0%)   | 0,0009 |
| <b>Maladie psychiatrique</b> (n, %)               | 6 (32%)  | 29 (43%) | 0,4    |
| <b>Hypertension artérielle</b> (n, %)             | 13 (68%) | 41 (60%) | 0,5    |
| <b>Dyslipidémie</b> (n, %)                        | 12 (63%) | 26 (38%) | 0,05   |
| <b>Tabagisme actif</b> (n, %)                     | 4 (21%)  | 27 (40%) | 0,1    |
| <b>Intoxication alcoolique chronique</b> (%)      | 2 (11%)  | 10 (15%) | 0,6    |

*Annexe 1 : Comparaison des principales caractéristiques et antécédents entre patients décédés et survivants*

| <b>Caractéristiques</b>                       | <b>Patients<br/>décédés (n=19)</b> | <b>Patients<br/> survivants<br/>(n=68)</b> | <b>p</b> |
|---|------------------------------------|--|----------|
| <b>Signes Cliniques</b>                       |                                    |  |          |
| <b>Asthénie (n, %)</b>                        | 12 (63%)                           | 26 (38%)                                   | 0,05     |
| <b>Anorexie (n, %)</b>                        | 8 (42%)                            | 14 (21%)                                   | 0,06     |
| <b>Vomissements (n, %)</b>                    | 6 (32%)                            | 27 (40%)                                   | 0,5      |
| <b>Douleurs abdominales (n, %)</b>            | 4 (21%)                            | 21 (30%)                                   | 0,4      |
| <b>Douleurs musculaires (n, %)</b>            | 2 (11%)                            | 1 (1%)                                     | 0,06     |
| <b>Température (°C)</b>                       | 34,2<br>(33,4-36,5)                | 36,2<br>(35,4-37,0)                        | 0,002    |
| <b>Pression artérielle systolique (mmHg)</b>  | 90<br>(74-106)                     | 120<br>(101-144)                           | 0,002    |
| <b>Pression artérielle diastolique (mmHg)</b> | 47 (36-56)                         | 63 (50-80)                                 | 0,02     |
| <b>Pression artérielle moyenne (mmHg)</b>     | 58 (48-67)                         | 85 (70-99)                                 | 0,008    |
| <b>Fréquence cardiaque (/min)</b>             | 92 (59-102)                        | 86 (73-99)                                 | 0,4      |
| <b>Échelle de Glasgow</b>                     | 10 (3-15)                          | 15 (14-15)                                 | 0,005    |
| <b>Polypnée (%)</b>                           | 15 (79%)                           | 33 (49%)                                   | 0,02     |

***Annexe 2 : Comparaison des principaux symptômes précédant l'hospitalisation et les constantes à l'admission en réanimation entre patients décédés et survivants***

| Caractéristiques   | Patients<br>décédés (n=19) | Patients<br>survivants<br>(n=68) | p       |
|--|----------------------------|----------------------------------|---------|
| <b>Bilan biologique à l'admission</b>                                    |                            |                                  |         |
| <b>pH</b>  | 7,15<br>(6,92-7,23)        | 7,32<br>(7,17-7,39)              | 0,0009  |
| <b>Lactates (mmol/L)</b>   | 15,8<br>(10,2-19,0)        | 5,2<br>(2,8-11,1)                | <0,0001 |
| <b>Créatinine (µmol/L) médiane (interquartiles)</b>                      | 192<br>(152-421)           | 173<br>(84-582)                  | 0,2     |
| <b>Clairance de la créatinine selon Cockcroft (ml/min)</b>               | 26<br>(13-62)              | 33<br>(10-80)                    | 0,09    |
| <b>Clairance de la créatinine selon MDRD (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b> | 30<br>(12-43)              | 36<br>(10-76)                    | 0,004   |
| <b>Urée (mmol/L)</b>   | 10,7<br>(7,0-25,0)         | 14,8<br>(5,4-27,6)               | 0,4     |
| <b>Glycémie (mmol/L)</b>   | 9,2<br>(5,1-14,1)          | 7,8<br>(5,2-14,8)                | 0,4     |
| <b>Rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (mmHg)</b>                    | 296<br>(154-393)           | 405<br>(280-470)                 | 0,01    |
| <b>PaCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>   | 27<br>(16-33)              | 32<br>(22-38)                    | 0,2     |
| <b>Bicarbonates (mmol/L)</b>   | 9,0<br>(4,0-11,7)          | 17,0<br>(10,5-22)                | 0,0007  |
| <b>Leucocytes (G/L)</b>  | 12,7<br>(10,0-18,5)        | 11,7<br>(8,7-16,1)               | 0,2     |
| <b>Plaquettes (G/L)</b>  | 179<br>(100-251)           | 257<br>(200-312)                 | 0,05    |
| <b>Taux de prothrombine (%)</b>  | 41<br>(25-55)              | 77<br>(56-90)                    | <0,0001 |
| <b>Aspartate aminotransférase (ASAT) (UI/L)</b>                          | 31<br>(19-50)              | 123<br>(55-1131)                 | 0,03    |
| <b>Alanine aminotransferase (ALAT) (UI/L)</b>                            | 21<br>(16-47)              | 96<br>(32-824)                   | 0,03    |
| <b>Metforminémie (mg/L)</b>  | 15,3<br>(10,2-50,9)        | 6,0<br>(2,8-18,5)                | 0,2     |

*Annexe 3 : Comparaison des principaux résultats biologiques à l'admission en réanimation entre patients décédés et survivants.*

| Caractéristiques                                      | Patients<br>décédés (n=19) | Patients<br>survivants<br>(n=68) | P       |
|---|----------------------------|----------------------------------|---------|
| <b>Critères de gravité</b>                            |                            |                                  |         |
| <b>Coma (n, %)</b>                                    | 16 (84%)                   | 10 (15%)                         | <0,0001 |
| <b>Syndrome de détresse respiratoire aiguë (n, %)</b> | 11 (58%)                   | 3 (5%)                           | <0,0001 |
| <b>Coagulation intra-vasculaire disséminée (n, %)</b> | 10 (53%)                   | 4 (6%)                           | <0,0001 |
| <b>Etat de choc (n, %)</b>                            | 19 (100%)                  | 19 (28%)                         | <0,0001 |
| <b>Epuration extra-rénale (n, %)</b>                  | 17 (90%)                   | 31 (46%)                         | 0,0007  |
| <b>Hémodiafiltration continue (n, %)</b>              | 11 (58%)                   | 3 (5%)                           | <0,0001 |
| <b>Durée de l'hémodiafiltration continue (h)</b>      | 24<br>(8-34)               | 16<br>(12-16)                    |         |
| <b>Hémodialyse intermittente (n, %)</b>               | 7 (37%)                    | 29 (43%)                         | 0,7     |
| <b>Durée de l'hémodialyse intermittente (h)</b>       | 14<br>(10-16)              | 8<br>(5-16)                      | 0,08    |
| <b>Ventilation mécanique (n, %)</b>                   | 19 (100%)                  | 12 (19%)                         | <0,0001 |
| <b>Expansion volémique (&gt;30mL/kg) (n, %)</b>       | 19 (100%)                  | 30 (44%)                         | <0,0001 |
| <b>Durée de séjour en réanimation (j)</b>             | 2<br>(1-4)                 | 4<br>(2-8)                       | 0,2     |
| <b>SOFA score à l'admission</b>                       | 8,8<br>(6,7-11,0)          | 4,2<br>(1,0-7,3)                 | <0,0001 |
| <b>SOFA rénal score à l'admission</b>                 | 2,2<br>(0,9-3,3)           | 1,9<br>(0,3-3,6)                 | 0,2     |
| <b>Score IGS2</b>                                     | 83<br>(76-93)              | 43<br>(28-56)                    | <0,0001 |

*Annexe 4 : Comparaison des complications, de la prise en charge en réanimation et des scores physiologiques entre patients décédés et survivants.*

## Intoxication à la metformine en réanimation: étude clinique, pronostique et pharmacocinétique

**Résumé :** *Rationnel :* La metformine est l'antidiabétique le plus prescrit au monde. Sa principale complication, l'acidose lactique associée à la metformine (MALA), est rare mais potentiellement mortelle. La cause la plus fréquente est un surdosage accidentel en metformine, souvent déclenché par une insuffisance rénale aiguë ou une infection. L'intoxication volontaire, plus rare, semble de meilleur pronostic. *Objectif :* Nous souhaitons comparer les intoxications volontaires et les surdosages accidentels et étudier les facteurs de risque de décès. Nous souhaitons aussi étudier la relation entre metforminémie et lactatémie et décrire si possible, la pharmacocinétique de la metformine. *Méthode :* Nous avons conduit une analyse observationnelle rétrospective et monocentrique des patients admis en Réanimation Médicale et Toxicologique à l'Hôpital Lariboisière entre 2007 et 2016 pour intoxication à la metformine définie par une metforminémie > 2 mg/L et analysé le registre des données du Laboratoire de pharmaco-toxicologie de l'Hôpital Cochin. *Résultats :* Quatre-vingt-sept patients ont été inclus. Les patients intoxiqués par surdosage accidentel différaient de ceux intoxiqués par ingestion volontaire, par leurs comorbidités et la sévérité du tableau clinique représentée notamment par le score SOFA à l'admission ( $p < 0,0001$ ). Les facteurs de risque de décès retrouvés en analyse univariée étaient une lactatémie à l'admission >10 mmol/L (OR=8,8), une metforminémie à l'admission >10 mg/L (OR=10,4) et un taux de prothrombine <50% (OR=12,9). Un modèle pharmacocinétique a été obtenu à partir des données de deux patients admis pour surdosage accidentel. La relation lactatémie/metforminémie était prédite par un modèle sigmoïdal  $E_{max}$ . *Conclusion :* L'intoxication à la metformine est grave, même après ingestion volontaire à but suicidaire. Notre étude confirme les probables différences de mécanisme de toxicité entre ingestion volontaire et surdosage. La mesure de la metforminémie intra-érythrocytaire pourrait permettre de mieux en comprendre les mécanismes de toxicité et de prédire l'évolution en réanimation.

**Mots-clés :** Metformine, acidose lactique, intoxication, pronostic, pharmacocinétique

## Metformin intoxication in the intensive care unit: A clinical, prognostic and pharmacokinetic study

**Abstract:** *Rationale:* Metformin is the most prescribed anti-diabetic drug in the world. Its main complication called metformin associated lactic acidosis (MALA) is rare, but potentially fatal. The most common cause is the incidental metformin overdose, often triggered by acute renal failure or sepsis. Self-poisoning seems to have a better prognosis. We aimed to compare the self-poisonings and incidental overdoses and assess the prognostic factors of mortality. We also wished to investigate the relationships between plasma metformin and blood lactate levels as well as describe the pharmacokinetics of metformin when possible. *Methods:* We conducted a single-center retrospective observational study including all successive patients admitted in the Department of Medical and Toxicological Critical Care in Lariboisière Hospital between 2007 and 2016 for metformin poisoning defined by plasma metformin concentration > 2 mg/L and analyzed all the registry of data from the Phamaco-toxicology Laboratory in Cochin Hospital. *Results:* Eighty-seven patients were included. Chronically metformin-overdosed patients differed from self-metformin-poisoned patients mainly by their co-morbidities and their presentation severity like the SOFA score on admission ( $p < 0.0001$ ). Based on a univariate analysis, risk factors of death were plasma lactate concentration >10 mmol/L (OR=8.80), blood metformin >10mg/L (OR=10.40) and prothrombin ratio <50% (OR=12.9). A pharmacokinetic model was obtained based on the data of 2 incidentally metformin-poisoned patients. The lactate/metformin relationship fitted an  $E_{max}$  sigmoid model. *Conclusion:* Metformin intoxication is severe and responsible for significant complications. Our study confirms the likely different mechanism of toxicity between self-poisonings and incidental overdoses. Measurement of intra-erythrocyte metformin concentration may be helpful to better understand the mechanisms of metformin-related toxicity and predict metformin-poisoned patient's prognosis.

**Keywords:** Metformin, lactic acidosis, poisoning, prognosis, pharmacokinetics

Université Paris Descartes  
Faculté de Médecine Paris Descartes  
15, rue de l'École de Médecine  
75270 Paris cedex 06