



Toxicité de la metformine : pour ou contre une restriction de ses contre-indications ?

Rev Med Suisse 2013; 9: 1473-7

**J. Wakim
El Khoury
D. Décosterd**

Drs Jeanine Wakim El Khoury et
Dumeng Décosterd
Service des urgences
Hôpital du Jura
2800 Delémont
dumeng.decosterd@h-ju.ch

Toxicity of metformin, pro- or con- a future restriction to its contraindications?

Type 2 diabetes, a world-wide epidemic, is a major concern of health systems around the world. The recommendation of its early management with metformin by the majority of guidelines has made metformin the object of multiple studies to demonstrate its benefits, but more importantly its side effects among whom the most serious is lactic acidosis. The latter is rare, but responsible for high mortality rates and is strongly associated with acute and chronic conditions for which diabetics are prone. These conditions reduce tissue perfusion and activate anaerobic metabolism producing lactate. Despite the beneficial effects of metformin and the debate about its causal role, we should remain vigilant about this serious complication by respecting its usage's contraindications, for the time being unchanged.

Le diabète de type 2, véritable épidémie mondiale, est une préoccupation majeure des systèmes de santé à travers le monde. L'unanimité des guidelines concernant sa prise en charge initiale par la metformine a fait d'elle l'objet d'études visant à démontrer ses bénéfices, mais aussi ses effets secondaires dont le plus grave est l'acidose lactique, rare mais associée à un taux élevé de mortalité. Elle est fortement liée à des pathologies aiguës ou chroniques pour lesquelles les diabétiques sont à risque, qui réduisent la perfusion tissulaire, activant ainsi le métabolisme anaérobie produisant des lactates. Malgré les effets bénéfiques de la metformine et le débat actuel quant à sa responsabilité causale sur l'acidose lactique, il convient de rester vigilant vis-à-vis de cette complication grave en respectant les contre-indications à son usage, pour le moment inchangées.

INTRODUCTION/HISTORIQUE

Galega officinalis (figure 1) est une plante déjà utilisée en Egypte antique et en Europe médiévale pour le traitement du diabète. Son principe actif, la galéguine, un dérivé guanidique,¹ est la base des premiers agents antipaludéens. Cette plante permet

de produire un second dérivé guanidique dans les années 1950, la phenformine, qui fut retirée du marché en 1977 en raison de l'incidence élevée d'acidose lactique. La metformine, seule biguanide actuellement disponible sur le marché est, en l'absence de contre-indications, le traitement oral de choix du diabète de type 2. Elle devrait être instaurée avec les mesures hygiéno-diététiques au moment du diagnostic selon le consensus de 2006 de l'American Diabetes Association et de l'European Association for the Study of Diabetes, mis à jour en 2009.^{2,3}

PROPRIÉTÉS DE LA METFORMINE

Propriétés pharmacologiques et mécanisme d'action

Principalement absorbée dans la partie haute de l'intestin grêle, six heures après son ingestion, la metformine a une demi-vie de cinq heures. C'est une molécule non métabolisée, excrétée sous forme inchangée dans les urines par sécrétion tubulaire active, et peut donc s'accumuler en cas d'insuffisance rénale. Son effet majeur (figure 2) est la diminution hépatique de la synthèse de glucose par inhibition de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse et par diminution des substrats de cette dernière, secondaire à un effet antilipolytique. Elle réduit la glycémie postprandiale en augmentant la pénétration intracellulaire de glucose au niveau musculaire et en ralentissant son absorption intestinale.

Effets bénéfiques de la metformine

Chez les diabétiques de type 2, la metformine a un effet bénéfique sur la stabilisation du poids, le métabolisme lipidique⁴ et la réduction des complications macro-vasculaires (AVC ischémique et infarctus du myocarde).⁵ Le très faible risque d'hypoglycémie la distinguant des autres antidiabétiques oraux pourrait



Figure 1. Galega officinalis

en partie être expliqué par le catabolisme intestinal du glucose produisant du lactate. Celui-ci est alors métabolisé dans le foie comme substrat pour la néoglucogenèse.⁶

Elle agit également au niveau des composantes du syndrome métabolique pour diminuer la résistance à l'insuline, d'où son effet bénéfique potentiel dans le syndrome des ovaires polykystiques.⁷ Actuellement, elle fait l'objet d'études oncologiques visant à démontrer son effet de diminution du risque de cancer et de mortalité liée aux cancers de la prostate, du sein, du pancréas et du foie.⁸

Effets secondaires de la metformine

Ses effets secondaires sont, au premier plan, gastro-intestinaux (goût métallique dans la bouche, anorexie, nausées, gêne abdominale, diarrhées), évitables par une augmentation progressive des doses au début du traitement et réversibles après arrêt du traitement. Chez 30% des patients, elle diminue l'absorption iléale de vitamine B12, mais ne réduit son taux sérique que chez 5 à 10% des patients.⁹ Des cas isolés de leucopénie, de thrombopénie, d'anémie hémolytique, d'hépatite, ainsi que de très rares réactions cutanées, ont été rapportés et sont réversibles après l'arrêt du traitement.

INTOXICATION AIGÜE À LA METFORMINE

En cas de surdosage aigu, l'acidose lactique associée à la metformine (ALAM) est fréquente.¹⁰ Son incidence est estimée à 12,8% par les centres toxicologiques allemands.¹¹ La metformine n'augmentant pas la sécrétion d'insuline, l'hypoglycémie est rare et plutôt associée à l'usage concomitant d'autres antidiabétiques oraux.¹⁰ Quelques cas d'hyperglycémie sont rapportés, mais ils sont encore plus rares et attribués au diabète lui-même ou à une pancréatite aiguë.¹² En cas de doses supérieures à 5000 mg, l'évolution clinique est défavorable.¹³ Chez les enfants, l'ingestion de doses inférieures à 1700 mg n'est pas associée à des effets

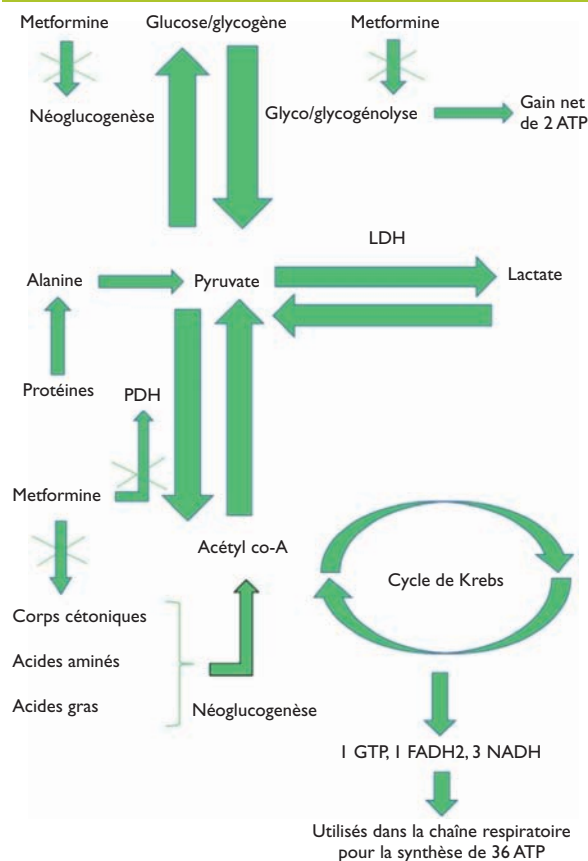


Figure 2. Mécanisme d'action de la metformine

toxiques graves.¹⁴ Il convient de doser les taux sérique, plasmatique ou sanguin de metformine pour confirmer le diagnostic, évaluer le pronostic d'une intoxication et suivre l'efficacité du traitement. Avec une posologie thérapeutique, ce taux est de 1 à 4 mg/l. Il s'élève de 40 à 120 mg/l en cas de surdosage aigu, et de 80 à 200 mg/dl en cas de surdosage fatal.¹⁵

ACIDOSE LACTIQUE ASSOCIÉE À LA METFORMINE

Définition et pronostic

L'ALAM, l'effet secondaire le plus grave de la metformine, définie par un pH artériel < 7,35 et une concentration de lactates > 5 mmol/l, n'induit pas de signes cliniques spécifiques (crampes musculaires, troubles digestifs, douleurs abdominales, tachypnée, asthénie et hypotension artérielle).

Malgré sa rareté, l'ALAM sur intoxication aiguë ou chronique à la metformine est liée à un taux de mortalité de 45% en l'absence de traitement précoce.¹⁶ Ce taux n'est ni lié au taux de lactate ni à la concentration plasmatique de metformine. Il dépend des comorbidités des patients,¹⁷ et de la présence d'un temps de prothrombine élevé sur insuffisance hépatique.¹⁸

Physiopathologie

En l'absence d'hypoperfusion tissulaire, la metformine est responsable d'une élévation postprandiale discrète du lactate de type B (< 2 mmol/l), attribuée à la conversion



intestinale de glucose en lactate incomplètement utilisé pour la gluconéogenèse hépatique. En présence de facteurs prédisposant à la toxicité de la metformine (tableau 1), l'incidence de l'acidose lactique de type A est de 3-9 cas/100 000 patients/année.¹⁷ Celle-ci est expliquée par une inhibition de la pyruvate déshydrogénase par la metformine, induisant une diminution du métabolisme aérobie du pyruvate (figure 2). L'augmentation du pyruvate aboutit à une activation du métabolisme anaérobie du pyruvate par le lactate déshydrogénase (LDH) et à la production de lactate. De plus, la metformine diminue l'utilisation du lactate pour la néoglucogenèse hépatique.

Facteurs prédisposant à l'acidose lactique associée à la metformine et contre-indications à la metformine

Les facteurs prédisposants (tableau 1) se résument à toute situation aiguë ou chronique provoquant une hypoperfusion tissulaire. Les principales sont la dysfonction rénale

(femmes: créatinine > 124 µmol/l ou > 1,4 mg/dl; hommes: créatinine > 133 µmol/l ou > 1,5 mg/dl ou chez les deux sexes: débit de filtration glomérulaire (DFG) < 50 ml/min),¹⁹ la maladie hépatique, l'abus aigu ou chronique d'alcool, l'insuffisance respiratoire, l'insuffisance cardiaque décompensée, l'infarctus myocardique récent, l'acidocétose diabétique, les antécédents personnels d'acidose lactique de toute origine, la déshydratation, les infections, l'état de choc et l'usage de produits de contraste iodés.

Les contre-indications sont l'hypersensibilité à l'un des excipients, la grossesse ou l'allaitement. Si la metformine est utilisée en respectant ces contre-indications, le risque d'ALAM est proche de zéro.²⁰ En pratique clinique, elles ne sont toutefois pas respectées dans 14 à 27% des cas,²¹ ce qui augmente son incidence.

Prise en charge de l'acidose lactique associée à la metformine

Comme toute acidose lactique, l'ALAM est souvent la manifestation d'une insuffisance circulatoire avec anoxie tissulaire et la prise en charge est celle de la pathologie causale. Même en cas de surdosage aigu à la metformine, elle est dans la plupart des cas associée à une insuffisance rénale aiguë sévère. L'épuration extrarénale continue avec tampon bicarbonate est le traitement de première ligne.²² Celle-ci a deux objectifs: suppléer l'insuffisance rénale souvent présente et permettre l'élimination de la metformine. Elle améliore le pronostic dans les cas les plus sévères si elle est débutée tôt.²³ Le reste de la prise en charge est symptomatique (hydratation et vasopresseurs si besoin).

RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES CONCERNANT L'USAGE DE LA METFORMINE EN PRATIQUE CLINIQUE

Insuffisance rénale

La metformine étant éliminée par voie rénale, il convient de mesurer la clairance de la créatinine avant de l'instaurer.

Tableau 1. Facteurs prédisposant à la toxicité de la metformine

- Dysfonction rénale*
- Maladie hépatique
- Abus aigu ou chronique d'alcool
- Insuffisance respiratoire
- Insuffisance cardiaque décompensée
- Infarctus myocardique récent
- Acidocétose diabétique
- Antécédent personnel d'acidose lactique de toute origine
- Déshydratation
- Infection
- Etat de choc
- Usage de produits de contraste iodés

* femmes: créatinine > 124 µmol/l ou > 1,4 mg/dl; hommes: créatinine > 133 µmol/l ou > 1,5 mg/dl ou chez les deux sexes: débit de filtration glomérulaire (DFG) < 50 ml/min.

Tableau 2. Recommandations concernant l'usage de la metformine en pratique clinique

Situations	Recommandations
Insuffisance rénale chronique	<ul style="list-style-type: none"> • DFG < 60 ml/min: l'utiliser avec précaution • DFG entre 45 et 60 ml/min: surveiller la fonction rénale tous les trois à six mois • DFG entre 30 et 45 ml/min: réduire la dose de moitié et surveiller la fonction rénale tous les trois mois • DFG < 30 ml/min: ne pas l'utiliser
Insuffisance rénale aiguë de toute origine	La mettre en suspens
Usage de produits de contraste iodés	<p>Si fonction rénale normale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dose de produit de contraste < 100 ml: ne pas la suspendre • Dose > 100 ml ou administration intra-artérielle: la suspendre sur 48 heures après l'examen <p>Si fonction rénale anormale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suspendre le traitement 48 heures avant et 48 heures après l'examen et contrôler la fonction rénale avant de le reprendre
En périopératoire	Suspendre le traitement 48 heures avant et 48 heures après la chirurgie et le réinstaurer après reprise de l'alimentation orale si la fonction rénale reste normale
En cas d'hospitalisation	Suspendre le traitement tout le long du séjour
En cas de décompensation diabétique	Suspendre le traitement en phase aiguë
En cas de séjour aux soins intensifs	Suspendre le traitement et le remplacer par l'insuline sous-cutanée ou intraveineuse



En cas d'insuffisance rénale chronique, le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) recommande l'adaptation des doses à la fonction rénale selon le schéma suivant^{24,25} (tableau 2) :

- DFG < 60 ml/min : l'utiliser avec précaution ;
- DFG entre 45 et 60 ml/min : surveiller la fonction rénale tous les trois à six mois ;
- DFG entre 30 et 45 ml/min : réduire la dose de moitié et surveiller la fonction rénale tous les trois mois ;
- DFG < 30 ml/min : ne pas l'utiliser.

En cas d'insuffisance rénale aiguë, les guidelines n'évoquent pas l'adaptation de la posologie. Selon les experts, sa mise en suspens est de rigueur quelle que soit l'étiologie de l'insuffisance rénale, son élimination étant exclusivement rénale.

Produits de contraste iodés

Avant une coronarographie, l'American College of Cardiology recommande la mise en suspens de la metformine, qui peut être réinstaurée au plus tôt 48 heures après l'examen, après avoir contrôlé la fonction rénale.²⁶ Les recommandations du Royal College of Radiologists diffèrent légèrement (tableau 2) :

- fonction rénale normale et :
 - dose de produit de contraste < 100 ml : ne pas suspendre le traitement.
 - Dose > 100 ml ou administration intra-artérielle : suspendre le traitement durant les 48 heures suivant l'examen.
- Fonction rénale anormale : suspendre la metformine 48 heures avant et 48 heures après l'examen et contrôler la fonction rénale avant de la reprendre.

Hospitalisation

En périopératoire, même en l'absence d'études ayant montré des effets néfastes de la poursuite de la metformine,²⁷ la pratique usuelle est de la suspendre 48 heures avant et 48 heures après toute chirurgie, et de la réinstaurer après reprise de l'alimentation orale si la fonction rénale reste normale²⁸ (tableau 2).

L'American Diabetes Association recommande, dans *Standards of Medical Care in Diabetes-2011*, sa mise en suspens en cas d'hospitalisation, lors d'interventions chirurgicales ou lors de décompensation diabétique. Durant le séjour aux soins intensifs, l'administration d'insuline sous-cutanée ou intraveineuse est recommandée (tableau 2).

CONTROVERSE

Récemment, la polémique quant à l'existence de l'ALAM était soulignée par plusieurs études,²⁹ dont une revue systématique de littérature,³⁰ qui n'ont trouvé aucune différence en termes d'incidence d'acidose lactique chez les diabétiques traités ou non par metformine. L'acidose lactique pourrait être liée au diabète lui-même, avec une incidence de l'ordre de 10 par 100 000 patients/année.³¹ Au vu des avantages de la metformine pour les diabétiques avec insuffisance rénale et/ou cardiaque,³² certains experts considèrent que les guidelines actuelles surestiment sa responsabilité dans le développement d'acidose lactique.³³

Ils proposent donc de réévaluer ses contre-indications.²⁹ Plusieurs d'entre eux considèrent même que l'ALAM est de meilleur pronostic que l'acidose lactique d'autre origine.³⁴

D'autres experts remettent en question la qualité de la pharmacovigilance concernant les cas d'ALAM rapportés entre 1995 et 2010.³⁵ En effet, l'incidence d'ALAM n'a pas augmenté, malgré l'usage croissant de la metformine et le non-respect de ses contre-indications dans près de 25% des cas.³⁶

CONCLUSION

Malgré sa faible incidence, l'ALAM demeure une préoccupation pour tout patient sous metformine. D'une part, en raison de la mortalité qui lui est associée,¹⁶ et d'autre part, en raison de l'augmentation de son incidence en association avec des pathologies aiguës conduisant ou non à une hospitalisation.

La prévention primaire repose sur le respect des contre-indications par les médecins de premier recours, l'éducation des patients sur la conduite à tenir en cas de déshydratation, et la vigilance quant au développement ultérieur de facteur(s) prédisposant à l'ALAM.

L'ALAM est souvent la manifestation d'une insuffisance circulatoire avec anoxie tissulaire. La prise en charge est celle de la pathologie causale. Etant associée, dans la plupart des cas, à une insuffisance rénale aiguë sévère, l'épuration extrarénale continue avec tampon bicarbonate est le traitement de première ligne.²² Elle améliore le pronostic dans les cas les plus sévères, si elle est débutée tôt.²³ Le reste de la prise en charge est symptomatique. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Implications pratiques

- > La metformine, traitement oral de base du diabète de type 2, a de nombreux effets bénéfiques dont la stabilisation du poids, l'amélioration du métabolisme lipidique, la réduction des complications cardiovasculaires (AVC ischémique et infarctus du myocarde), la diminution de la résistance à l'insuline, et probablement la diminution du risque de cancer
- > En cas de surdosage aigu à la metformine, l'acidose lactique associée à la metformine (ALAM) est fréquente avec une incidence de 12,8% et une évolution clinique négative en cas de doses supérieures à 5000 mg
- > L'ALAM est dans la plupart des cas associée à une insuffisance rénale aiguë sévère d'où le rôle primordial de l'épuration extrarénale continue avec tampon bicarbonate qui améliore le pronostic si elle est débutée tôt. Le reste de la prise en charge est symptomatique (hydratation et vasopresseurs si nécessaire)
- > Malgré le débat concernant le rôle causal de la metformine dans l'ALAM, il convient de respecter ses contre-indications pour le moment inchangées



Bibliographie

- 1 Bailey CJ, Day C. Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care* 1989;12:553.
- 2 Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:193.
- 3 ** Holman R. Metformin as first choice in oral diabetes treatment: The UKPDS experience. *Journ Annu Diabetol Hotel Dieu* 2007;13-20.
- 4 Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;20(3):CD002966.
- 5 * Hong J, Zhang Y, Lai S, et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care* 2013;36:1304-11.
- 6 * Bailey CJ. Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care* 1992;15:755.
- 7 Ravn P, Haugen AG, Glinborg D. Overweight in polycystic ovary syndrome. An update on evidence based advice on diet, exercise and metformin use for weight loss. *Minerva Endocrinol* 2013;38:59-76.
- 8 Beck E, Scheen AJ. Activité anticancéreuse de la metformine: nouvelles perspectives pour une vieille molécule. *Rev Med Suisse* 2010;6:1601-7.
- 9 De Jager J, Kooy A, Lehert P, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: Randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;340:c2181.
- 10 * Spiller HA, Quadrani DA. Toxic effects from metformin exposure. *Ann Pharmacother* 2004;38:776-80.
- 11 Von Mach MA, Sauer O, Weilemann LS. Experiences of a poison center with metformin-associated lactic acidosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004;112:187-90.
- 12 Ben MH, Thabet H, Zaghdoudi I, et al. Metformin associated acute pancreatitis. *Vet Hum Toxicol* 2002;44:47-8.
- 13 Forrester MB. Adult metformin ingestions reported to Texas poison control centers, 2000-2006. *Hum Exp Toxicol* 2008;27:575-83.
- 14 Spiller HA, Weber JA, Winter ML, et al. Multicenter case series of pediatric metformin ingestion. *Ann Pharmacother* 2000;34:1385-8.
- 15 Baselt R. Disposition of toxic drugs and chemicals in man, 8th edition. Foster City, CA: Biomedical Publications, 2008;939-40.
- 16 Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin-treated patients. Prognostic value of arterial lactate levels and plasma metformin concentrations. *Drug Saf* 1999;20:377.
- 17 Van Berlo-van de Laar IR, Vermeij CG, Doorenbos CJ. Metformin associated lactic acidosis: Incidence and clinical correlation with metformin serum concentration measurements. *J Clin Pharm Ther* 2011;36:376-82.
- 18 Seidowsky A, Nseir S, Houdret N, Fourrier F. Metformin-associated lactic acidosis: A prognostic and therapeutic study. *Crit Care Med* 2009;37:2191-6.
- 19 Shaw JS, Wilmot RL, Kilpatrick ES. Establishing pragmatic estimated GFR thresholds to guide metformin prescribing. *Diabet Med* 2007;24:1160.
- 20 Misbin RI. The phantom of lactic acidosis due to metformin in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1791.
- 21 Calabrese AT, Coley KC, DaPos SV, et al. Evaluation of prescribing practices: Risk of lactic acidosis with metformin therapy. *Arch Intern Med* 2002;162:434.
- 22 Panzer U, Kluge S, Kreymann G, et al. Combination of intermittent haemodialysis and high-volume continuous haemofiltration for the treatment of severe metformin-induced lactic acidosis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2157-8.
- 23 Baró-Serra A, Guasch-Aragay B, Martín-Alemay N, et al. The importance of early haemodiafiltration in the treatment of lactic acidosis associated with the administration of metformin. *Nefrologia* 2012;32:664-9.
- 24 ** NICE. The management of type 2 diabetes. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009;13-4.
- 25 Lipska KJ, Bailey CJ, et al. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011;34:1431-7.
- 26 Bashore TM, Bates ER, Berger PB et al. American College of Cardiology/Society for Cardiac Angiography and Interventions Clinical Expert Consensus Document on cardiac catheterization laboratory standards: A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2170-214.
- 27 Duncan AI, Koch CG, Xu M, et al. Recent metformin ingestion does not increase in-hospital morbidity or mortality after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2007;104:42-50.
- 28 Vreven R, De Kock M. Metformin lactic acidosis and anaesthesia: Myth or reality? *Acta Anaesthesiol Belg* 2005;56:297-302.
- 29 McCormack J, Johns K, Tildesley H. Metformin's contraindications should be contraindicated. *CMAJ* 2005;173:502-4.
- 30 Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD002967.
- 31 Brown J, Pedula K, Barzilay J, et al. Lactic acidosis rate in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:659-63.
- 32 Tahrani AA, Varughese GI, Scarpello JH, et al. Metformin, heart failure, and lactic acidosis: Is metformin absolutely contraindicated? *BMJ* 2007;335:508.
- 33 Scale T, Harvey JN. Diabetes, metformin and lactic acidosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74:191-6.
- 34 Friesecke S, Abel P, Roser M, et al. Outcome of severe lactic acidosis associated with metformin accumulation. *Crit Care* 2010;14:R226.
- 35 Kajbaf F, Lalau JD. The criteria for metformin-associated lactic acidosis: The quality of reporting in a large pharmacovigilance database. *Diabet Med* 2013;30:345-8.
- 36 Emslie-Smith AM, Boyle DI, Evans JM, et al. Contraindications to metformin therapy in patients with type 2 diabetes: A population-based study of adherence to prescribing guidelines. *Diabet Med* 2001;18:483-8.

* à lire

** à lire absolument