

Hasard ou coïncidence?

Vincent Bourquin

valeurs corrigees de la temp.

pH(T)	6.876	
pCO ₂ (T)	0.92	kPa
pO ₂ (T)	23.8	kPa
Valeurs d'oxymétrie		
? ctHb	14.8	g/dL
? Hct _c	45.3	%
? sO ₂	95.9	%
? FO ₂ Hb	95.3	%
? FCOHb	0.0	%
? FHHb	4.1	%
? FMetHb	1.1	%
Valeurs des électrolytes		
? cK ⁺	4.8	mmol/L
? cNa ⁺	129	mmol/L
cCl ⁻	96	mmol/L
Valeurs des métabolites		
? cGlu	6.8	mmol/L
? cLac	17	mmol/L
Etat d'oxygénation		
? p50 _c	9.04	kPa
pO ₂ (A-a) _θ	kPa
Etat acido-basique		
cHCO ₃ ⁻ (P) _c	1.2	mmol/L
? cBase(B) _c	-34.3	mmol/L
cBase(Ecf) _c	-29.7	mmol/L
? cHCO ₃ ⁻ (P.st) _c	4.4	mmol/L

valeurs corrigees de la temp.

pH(T)	6.876	
pCO ₂ (T)	0.92	kPa
pO ₂ (T)	23.8	kPa
Valeurs d'oxymétrie		
? ctHb	14.8	g/dL
? Hct _c	45.3	%
? sO ₂	95.9	%
? FO ₂ Hb	95.3	%
? FCOHb	0.0	%
? FHHb	4.1	%
? FMetHb	1.1	%
Valeurs des électrolytes		
? cK ⁺	4.8	mmol/L
? cNa ⁺	129	mmol/L
cCl ⁻	96	mmol/L
Valeurs des métabolites		
? cGlu	6.8	mmol/L
? cLac	17	mmol/L
Etat d'oxygénation		
? p50 _c	9.04	kPa
pO ₂ (A-a) _e	kPa
Etat acido-basique		
cHCO ₃ ⁻ (P) _c	1.2	mmol/L
? cBase(B) _c	-34.3	mmol/L
cBase(Ecf) _c	-29.7	mmol/L
? cHCO ₃ ⁻ (P.st) _c	4.4	mmol/L

Valeurs corrigées de la temp.

pH(T)	6.994	
pCO ₂ (T)	1.16	kPa
pO ₂ (T)	22.1	kPa
Valeurs d'oxymétrie		
ctHb	12.8	g/dL
Hct _c	39.2	%
sO ₂	98.2	%
FO ₂ Hb _e	97.4	%
FHHb _e	1.8	%
Valeurs des électrolytes		
cK ⁺	5.0	mmol/L
cNa ⁺	137	mmol/L
Valeurs des métabolites		
cGlu	7.9	mmol/L
cLac	19	mmol/L
Etat d'oxygénation		
p50 _e	4.88	kPa
pO ₂ (A-a) _e	kPa
pO ₂ (a/A) _e	123.8	%
pO ₂ (A) _e	17.84	kPa
pO ₂ (a)/FO ₂ (l) _c	105.1	kPa
pO ₂ (a.T)/FO ₂ (l) _c	105.1	kPa
ctO _{2e}	17.8	mL/dL
ctCO ₂ (B) _c	2.0	mmol/L
Etat acido-basique		
cHCO ₃ ⁻ (P) _c	2.0	mmol/L
cBase(B) _c	-29.7	mmol/L
cBase(Ecf) _c	-27.7	mmol/L
cHCO ₃ ⁻ (P.st) _c	5.5	mmol/L
mOsm _c	282.2	mmol/kg

valeurs corrigees de la temp.		
pH(T)	6.876	
pCO ₂ (T)	0.92	kPa
pO ₂ (T)	23.8	kPa
Valeurs d'oxymétrie		
? ctHb	14.8	g/dL
? Hct _c	45.3	%
? sO ₂	95.9	%
? FO ₂ Hb	95.3	%
? FCOHb	0.0	%
? FHHb	4.1	%
? FMetHb	1.1	%
Valeurs des électrolytes		
? cK ⁺	4.8	mmol/L
? cNa ⁺	129	mmol/L
cCl ⁻	96	mmol/L
Valeurs des métabolites		
? cGlu	6.8	mmol/L
? cLac	17	mmol/L
Etat d'oxygénation		
? p50 _c	9.04	kPa
pO ₂ (A-a) _e	kPa
Etat acido-basique		
cHCO ₃ ⁻ (P) _c	1.2	mmol/L
? cBase(B) _c	-34.3	mmol/L
cBase(Ecf) _c	-29.7	mmol/L
? cHCO ₃ ⁻ (P.st) _c	4.4	mmol/L

Methanol
Uremia
Diabetic Ketoacidosis
Paraldehyde
Isoniazide/Iron overload
Lactic acidosis
Ethanol or ethylene glycol
Salicylates

Valeurs corrigees de la temp.		
pH(T)	6.994	
pCO ₂ (T)	1.16	kPa
pO ₂ (T)	22.1	kPa
Valeurs d'oxymétrie		
ctHb	12.8	g/dL
Hct _c	39.2	%
sO ₂	98.2	%
FO ₂ Hb _e	97.4	%
FHHb _e	1.8	%
Valeurs des électrolytes		
cK ⁺	5.0	mmol/L
cNa ⁺	137	mmol/L
Valeurs des métabolites		
cGlu	7.9	mmol/L
cLac	19	mmol/L
Etat d'oxygénation		
p50 _c	4.88	kPa
pO ₂ (A-a) _e	123.8	%
pO ₂ (A) _e	17.84	kPa
pO ₂ (a.T)/FO ₂ (l) _c	105.1	kPa
Etat acido-basique		
cHCO ₃ ⁻ (P) _c	2.0	mmol/L
cBase(B) _c	2.0	mmol/L
cBase(Ecf) _c	-29.7	mmol/L
cHCO ₃ ⁻ (P.st) _c	-27.7	mmol/L
mOsm _c	5.5	mmol/L
	282.2	mmol/kg

anion gap mnemonic

- **Na⁺[Cl-HCO₃⁻]**

- **KUSMALE**

Ketoacidosis, **U**raemia, **S**alicylate poisoning, **M**ethanol, **A**ldehyde (paraldehyde), **L**actate, **E**thylene glycol

- **MUDPILES**

...

- **GOLD MARK**

Glycols (ethylene and propylene), **O**xoproline, **L**-lactate, **D**-lactate, **M**ethanol, **A**spirin, **R**enal failure and **K**etoacidosis

Antécédents d'une dame de 67 ans

- **Carcinome canalaire invasif sein G en 1998**

chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie

contrôle oncologique en novembre 2007 sans signe de récurrence

- **Hypertension artérielle**

- **Diabète de type 2 non insulino-requérant**

- **Hyperuricémie avec crise de goutte**

- **Dyslipidémie**

- **Traitement: Metformine, Co-tenolol, Allopurinol**

A domicile:

baisse de l'état général avec nausées et vomissements. Ne mange pas, ne s'hydrate pas depuis 4 jours. Sur site, hypoTA, déshydratée, hypoglycémie à 0.7(??)

Aux soins intermédiaires:

Surveillance diurèse (100 à 150 cc/h), thrombopénie, anémie normochrome normocytaire, FA intermittente...

Aux urgences:

lactate 20, pH 6.9, pCO2 1.2 avec créatinine 890, phosphate 5.5 et urée 60. Tachypnéique, GCS 15 mais très fatiguée. Hypothermie à 32°

A l'étage:

Hospitalisation de 3 semaines avec diagnostic d'acidose métabolique sévère sur insuffisance rénale aiguë et acidose lactique sur accumulation de Metformine. IRC avec eGRF à 22 ml/min/1.73 m²

Aux soins intensifs:

CVVHDF 40 ml/kg/h durant 48h sans tirage et avec remplissage (NaCl 0.9% + Bic 8.4%), reprise diurèse après stimulation par Lasix

Traitement à la sortie:

Recormon, Folvite, Norvasc, Beloc ZOK retard, NovoNorm, Aprovel, Novorapid...

Biguanides

- **ADO utilisés depuis les années 50.**
- **Buformine** commercialisée dans quelques pays.
- **Phenformine** a été retiré du marché américain par la FDA en 1977, en raison de cas d'acidose lactique de l'ordre de 40 à 60 cas par 100'000 patients/année de traitement et une mortalité de l'ordre de 50%.
- **Metformine** (Glucophage®) sur le marché depuis 1959 (1995 aux USA).

Metformine

- **En monothérapie: de l'ordre de 0.8 à 2% de baisse de l'HbA1c**

- effet hypoglycémiant dose dépendant
- baisse LDL-cholestérol et TG

Saenz et coll, Cochrane Database of Systematic Reviews

- **Indications habituelles**

- ADO de première intention
- Diabète de type 1 avec obésité
- Prévention du diabète
- Dystrophie ovarienne polykystique (+/- clomifène)

Lord et coll, Cochrane Database of Systematic Reviews 2006



Contre-indications

- Hypersensibilité au chlorhydrate de metformine ou à l'un des excipients
- Diabète acidocétosique, précoma diabétique
- **Insuffisance rénale ou altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 60 mL/min)**
- **Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telle que:** déshydratation, infection grave, choc, administration intravasculaire de produits de contraste iodés
- **Maladie aiguë ou chronique pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle que:** insuffisance cardiaque ou respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc.
- **Insuffisance hépato-cellulaire, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme.**
- Allaitement

Effets indésirables

- **surtout digestifs**

- douleurs abdominales, nausées, diarrhées, inconfort digestif

- **carence en vitamine B12**

- en cas de traitement prolongé par malabsorption intestinale, entraînant une anémie macrocytaire

- **risque d'acidose lactique**

- selon certain absence habituelle de relation causale simple entre acide lactique et metformine

Stades et coll, J Intern Med 2004

Acidose lactique?

CONTRE

- **Une revue systématique avec méta-analyse a identifié 206 études (dont 148 essais randomisés)**
 - 47'096 patients, soit 47'846 patients/années de traitement par la metformine où il n'a été relevé **aucun cas d'acidose lactique**
 - contre-indications respectées, mais dans 46% des études (soit 28'244 patients/années) l'insuffisance rénale n'était pas mentionnée comme CI
Salpeter et coll, Arch Intern Med 2003; Salpeter et coll, Cochrane Database of Systematic Reviews
- **Essai randomisé COSMIC** (demande de la FDA pour évaluer la sécurité d'emploi de la metformine)
 - 7'227 patients traités par metformine vs 1'505 patients traités par régime associé au non à un sulfamide hypoglycémiant
 - **pas de cas d'acidose lactique**
Cryer et coll, Diabetes Care 2005

MALA: metformine-associated lactic acidosis

POUR

- **un certain nombre de cas rapportés**

- “Dialysis in massive metformin overdoses”

- mortalité 50%

- clairance rénale, $T_{1/2}$ 2-6h, faible liaison aux protéines, grand volume de distribution (63-276 L)

- **P1: pH 6.81 lactate 25.7; P2: pH 6.85 lactate 28.4**

- Peter et coll, Seminars in Dialysis 2006

- “Heeding clues to metformin-associated lactic acidosis: prompt response can save life”

- Diminution prise lactate par le foie, augmentation paradoxale de la production de lactate par les hépatocytes en cas d'acidose et diminution de l'excrétion de la charge acide par le rein

- **pH 7.12 lactate 12**

- Kumar et coll, Emerg Med J 2008

- “Combination of intermittent hemodialysis and high-volume continuous haemofiltration for the treatment of severe metformin-induced lactic acidosis”

MALA: metformine-associated lactic acidosis

POUR

- ✓ anorexie
- ✓ somnolence
- ✓ léthargie
- ✓ nausées
- ✓ vomissements
- ✓ douleurs épigastriques
- ✓ hypotension
- ✓ hypothermie
- ✓ insuffisance respiratoire
- ✓ troubles du rythme



MALA: metformine-associated lactic acidosis

POUR

• **Incidence of Lactic Acidosis in Metformin Users**

- historical cohort from the Saskatchewan Health administrative databases entre 1980 et 1995
- lactate ≥ 5 mmol/l ou décès
- 11'797 patients soit 22'296 patients/année de traitement
- 10 hospitalisation pour acidosis (2 avec lactate augmenté)
- incidence de **9 pour 100'000 patient/année**

Stang et coll, Diabetes Care 1999

MALA: metformine-associated lactic acidosis

CONTRE

- **Lactic acidosis in metformine therapy: searching for a link** (causal, associated or coincidental)

- 21 cases-report avec au total 26 patients

- lactate ≥ 5 mmol/l et pH ≤ 7.35

- absent (n=4)

- precipitated by concurrent pathology (n=8)

- precipitated by metformin without apparent associated pathology (n=12)

- uncertain of origin (n=2)

- Décès chez 10 patients (1 dans groupe without apparent pathology, mais refus la dialyse...)

Lalau et coll, Diabetes, Obesity and Metabolism 2001

Chez notre patiente

- Hypersensibilité au chlorhydrate de metformine ou à l'un des excipients
- Diabète acidocétosique, précoma diabétique
- **Insuffisance rénale ou altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 60 mL/min)**
- **Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telle que: déshydratation, infection grave, choc, administration intravasculaire de produits de contraste iodés**
- **Maladie aiguë ou chronique pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle que:**
insuffisance cardiaque ou respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc.
- Insuffisance hépato-cellulaire, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme.
- Allaitement

Alors...

la metformine est-elle en cause?

