

Hypothermie et acidose lactique sévère associées à la metformine

Hypothermia and severe lactic acidosis associated with metformin

DHUIEGE L., GUERISSE F., LHOIR M. et DURANT C.

Service des Urgences, CHU Tivoli, La Louvière

RÉSUMÉ

Nous rapportons le cas d'une patiente de 49 ans admise aux urgences en état de choc associé à une acidémie et une lactatémie importante. Une hypothermie sévère est mise en évidence. Après bilan, le diagnostic posé est celui d'une Acidose Lactique sévère Associée à la Metformine (ALAM), un effet secondaire rare mais redouté des biguanides.

La metformine est un médicament couramment prescrit à travers le monde chez les patients atteints de diabète de type 2. Si peu d'effets secondaires graves sont recensés, l'ALAM doit être envisagée en cas de tableau clinique typique. Cette complication peut se manifester dans des situations d'insuffisance rénale sévère ou d'intoxication/ surdosage volontaire. Les mécanismes d'actions menant à l'ALAM sont multiples et ne sont pas tous élucidés. Plusieurs études suggèrent également une action de la metformine sur les mitochondries, pouvant expliquer l'hypothermie grave chez notre patiente.

Lors de l'admission d'un patient en état de choc dont l'étiologie n'est pas évidente, il est important de rechercher la prise de metformine, surtout chez les patients dont la fonction rénale est altérée.

Rev Med Brux 2021 ; 42 : 182-186

Doi : 10.30637/2021.20-037

ABSTRACT

We report the case of a 49-year-old female admitted to the emergency room in a state of shock with severe acidemia and lactatemia. The patient was in severe hypothermia. The assessment led to diagnosis of severe Lactic Acidosis Associated with Metformin (ALAM), a rare but life-threatening side effect of biguanides.

Metformin is a drug commonly prescribed across the world in patients with type 2 diabetes. Few serious side effects are identified and ALAM should be considered in case of typical clinical presentation. This complication can arise in case of severe renal failure or voluntary intoxication / overdose. The mechanisms leading to ALAM are manifold, and some remain unclear. Furthermore, several studies suggest an action of metformin on mitochondria, which could explain the severe hypothermia assessed in our patient.

When admitting a patient in a shock state without an evident etiology, it is important to monitor metformin intake, especially in patients with impaired kidney function.

Rev Med Brux 2021 ; 42 : 182-186

Doi : 10.30637/2021.20-037

Key words : metformin, lactic acidosis, hypothermia

INTRODUCTION

La metformine est l'antidiabétique oral de premier choix chez la plupart des patients diabétiques de type 2¹. Son efficacité et le faible risque à provoquer des hypoglycémies

en font un médicament facile d'utilisation. Malgré ces effets bénéfiques largement décrits, un effet secondaire rare mais grave, l'acidose lactique, peut se manifester².

CAS CLINIQUE

Une patiente âgée de 49 ans est admise aux urgences via le SMUR pour une altération de l'état de conscience. Dans ses antécédents médicaux, on retient un diabète de type 2 traité par metformine 850 mg 3x/j, une hypertension artérielle (HTA) traitée par péridopril ainsi qu'une insuffisance rénale chronique avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) calculé à 35 ml/min six mois auparavant.

La patiente présente depuis 2 jours de l'asthénie associée à des courbatures sans température et plusieurs épisodes de vomissements. Un état confusionnel avec des difficultés d'élocution incite le mari à appeler une ambulance. A l'arrivée aux urgences, la patiente présente un score de Glasgow à 3, une pression artérielle à 55/20 mm Hg, une glycémie à 183 mg/dL et une hypothermie à 30,7 °C (mesurée en intra-rectal). Elle bénéficie rapidement d'un remplissage vasculaire associé à des amines vasopressives. La patiente est intubée puis placée sous couverture chauffante.

Lors du bilan initial aux urgences, la gazométrie montre une acidose métabolique sévère avec un pH à 6,73, une PCO_2 à 41,3 mm Hg, un bicarbonate à 5,4 mmol/L et un lactate à 21 mmol/L (figure). La prise de sang révèle une insuffisance rénale aiguë (IRA) avec une créatinine à 6,51 mg/dl, un DFG calculé à 6 mL/min et une hyperkaliémie à 5,2 mmol/L. Le trou anionique est calculé à 44 mmol/L. La toxicologie usuelle sanguine revient négative et le scanner cérébral est également normal.

La patiente est transférée aux Soins intensifs où une CVVH (*Continuous Veno-Venous Hemofiltration*) est instaurée. L'évolution métabolique est favorable après 48 h d'hémodiafiltration, mais le choc distributif persiste plus longtemps nécessitant de la noradrénaline pendant 58 h. La patiente est extubée au 3^{ème} jour malgré le développement d'une pneumopathie d'inhalation à MSSA (*Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus*) traitée par amoxicilline-acide clavulanique.

L'hypothèse diagnostique, qui reprend l'ensemble du tableau, est un surdosage à la metformine, favorisé par un contexte d'insuffisance rénale chronique (IRC) et de déshydratation sur vomissements. Le dosage de metformine plasmatique réalisé aux urgences reviendra à 72,9 µg/ml (valeurs normales thérapeutiques 1- 4 µg/ml et toxiques 45-70 µg/ml).

La patiente sort des soins intensifs au bout de 5 jours et quitte l'hôpital après 16 jours avec un traitement chronique par insuline (figure).

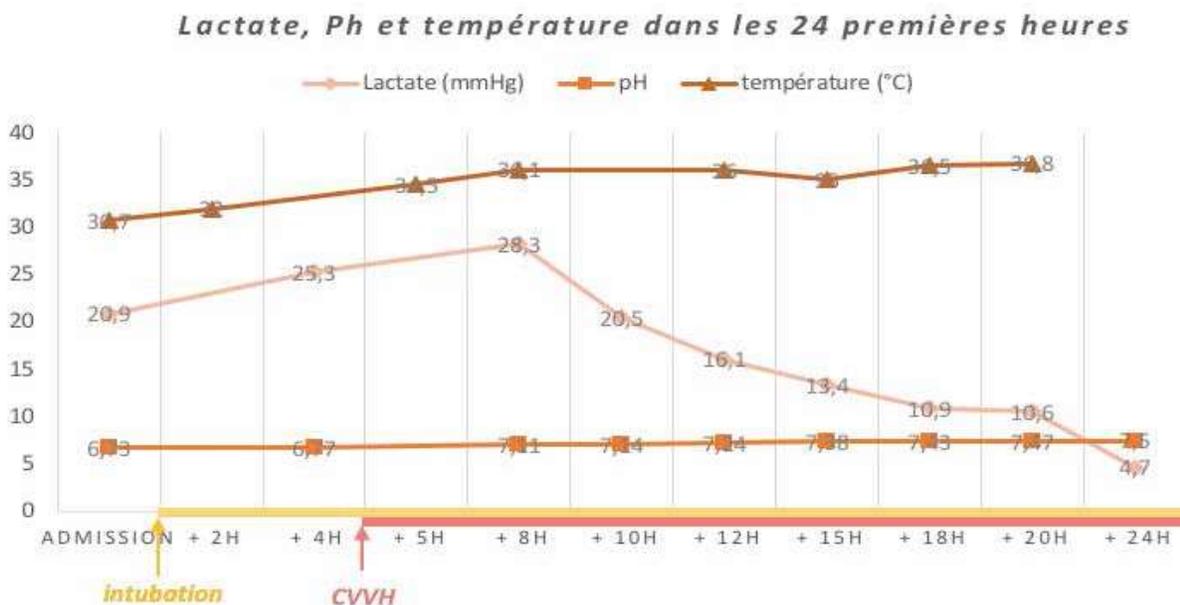
DISCUSSION

Nous présentons un cas d'Acidose Lactique sévère Associée à la Metformine (ALAM) compliqué d'une défaillance multi organique avec état de choc.

L'ALAM est une complication des biguanides connue depuis longtemps ; son incidence varie selon les études d'environ 3 à 10 pour 100.000 personnes-années³. Toutefois, la pathogenèse de l'ALAM s'avère

Figure

Lactate, pH et température durant les 24 premières heures.



complexe et mal connue. Elle met en jeu plusieurs mécanismes aboutissant tous à l'accumulation de lactate. Premièrement, la metformine diminue la néoglucogénèse hépatique. Il en résulte une inhibition de l'utilisation du lactate comme substrat et par conséquent son accumulation. Elle induit également une baisse de l'absorption intestinale de glucose qui est alors métabolisé en lactate au niveau splanchnique⁴. Enfin, plus récemment, on a pu montrer que la metformine inhibe l'isoforme mitochondriale de la glycérophosphate déshydrogénase (mGPD), une enzyme qui catalyse la conversion de glycérophosphate (G3P) en dihydroxyacétone phosphate (DHAP), avec comme conséquence une réduction de la conversion de lactate en pyruvate⁵.

La metformine est aujourd'hui considérée comme le premier choix en monothérapie selon les recommandations des sociétés européennes et américaines du diabète, publiées en 2012 et modifiées en 2015⁶. Cette molécule de 165 Da est absorbée de manière incomplète au niveau intestinal (environ 60 %) et uniquement éliminée au niveau rénal, sa demi-vie plasmatique est de 1,5 à 5 heures. En cas d'altération de la fonction rénale, on remarque un allongement de sa demi-vie, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de metformine⁴.

Utilisée aux doses recommandées chez un patient sain, la metformine n'est pas associée à une augmentation des taux de lactate². Seules certaines situations sont à risque de précipiter une acidose lactique telles qu'une infection, une insuffisance rénale ou hépatique aiguë ou un collapsus cardiovasculaire³. Il convient donc d'être vigilant chez les patients à risque d'insuffisance rénale ou dans les situations d'hypovolémie. Chez notre patiente, l'insuffisance rénale aiguë, survenue lors d'un épisode de déshydratation sur vomissements, est à l'origine de cette ALAM.

L'insuffisance rénale chronique représente à l'heure actuelle la principale contre-indication de la metformine. Les directives de prescription en cas d'IRC ne sont pas uniformisées à travers le monde et risquent d'évoluer. Plusieurs études suggèrent que lorsque le médicament est prescrit malgré les contre-indications, il est associé à une plus grande survenue d'événements indésirables (bien que le risque absolu reste extrêmement faible) mais qu'il peut potentiellement avoir des avantages cliniques notamment au niveau cardiovasculaire³. L'Agence européenne des médicaments stipule que la metformine est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale pour une créatinine supérieure à 135 µmol/L chez les hommes et 110 µmol/L chez les femmes⁶. Le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) au Royaume Uni recommande

de diminuer la dose de metformine si le taux de filtration glomérulaire estimé (DFG) est inférieur à 45 ml/minute/1,73m² et d'arrêter la metformine si le DFG est inférieur à 30 ml/minute/1,73m². Enfin, il recommande de prescrire la metformine avec prudence aux personnes exposées à des risques de détérioration de la fonction rénale⁷. Des contrôles réguliers de la fonction rénale doivent être effectués chez tous les patients traités par metformine.

Outre l'acidose lactique sévère, la particularité de ce cas est l'hypothermie présentée par la patiente à son admission, 30,7°C sans cause externe retrouvée. Dans la littérature (recherche PubMed avec les mots clés : « *metformin lactic acidosis hypothermia* » et « *Hypothermia* »), nous retrouvons 11 cas d'acidose métabolique liée à la metformine avec hypothermie associée (T° < 35°C) (tableau). Le mécanisme de cette hypothermie n'est pas encore clairement établi. La découverte récente de l'action de la metformine sur les mitochondries semble être à l'origine de ce trouble de la thermorégulation^{8,9}. La mitochondrie joue un rôle majeur dans l'énergie et la production de chaleur de la cellule. Il existe probablement un facteur de susceptibilité qui expliquerait que certains patients présentent une hypothermie et d'autres non. En outre il existe un lien entre le pH et l'hypothermie connu depuis très longtemps puisque l'hypothermie favorise l'acidose métabolique¹⁰.

Le traitement de l'ALAM repose sur la correction de l'acidose métabolique et l'épuration extra-rénale initiée le plus rapidement possible²². Le tableau clinique nécessite le plus souvent une ventilation mécanique et l'utilisation de bicarbonate permet de corriger l'acidose tout en limitant la surcharge hydrosodée⁴. Dans une étude française de 2010, les auteurs montraient qu'une durée cumulée minimale de 15 heures de dialyse était nécessaire pour obtenir la normalisation de la metforminémie plasmatique pour 85 % des patients⁴. Enfin il convient de rechercher et de traiter une éventuelle pathologie sous-jacente ayant précipité l'ALAM.

Le pronostic de l'ALAM dépend principalement des comorbidités associées, une intoxication volontaire chez un patient en bonne santé sera sans gravité. A l'inverse, un surdosage accidentel lié à une insuffisance rénale est associé à un taux de mortalité d'environ 50 %³. Le pronostic vital est principalement influencé par la survenue d'une défaillance hépatique, le meilleur facteur prédictif de décès étant une altération du taux de prothrombine²³.

Cas clinique	Patient (sexe/age)	T (°C)	pH	Lactate (mmol/L)	Cause de l'intoxication	Traitement	Evolution
Reeker W <i>et al.</i> ; 2000 ¹¹	F 62	28	6,6	45,3	IR	RCP, bicarbonate, cathécholamines, CVVH	Sortie USI à 3 semaines
McCabe DJ ; 2018 ¹²	F 22	31	6,9	33	Intox volontaire	bicarbonate, cathécholamines, CVVH	vivant
Yang PW <i>et al.</i> ; 2009 ¹³	F 43	30	6,98	5,01	Intox volontaire	bicarbonate, cathécholamines, CVVH	Sortie de l'hôpital à J8
Zibar LK* ; 2017 ¹⁴					IR chronique		
Tay S, Lee L ; 2012(*) ¹⁵	H 65	31,5	6,63	13,1	IR chronique	RCP, bicarbonate, cathécholamines, CVVH	Sortie USI à J3
White S <i>et al.</i> ; 2016 ¹⁶	F 52	28,8	6,73	13	Diarrhée et IR aiguë	Cathécholamines, CVVH	vivant
Schure PJCM <i>et al.</i> ; 2003 ¹⁷	F 72	32,6	6,67	12,6	IRC et diarrhée	bicarbonate, cathécholamines, CVVH	Sortie USI à J11
Chu CK <i>et al.</i> ; 2003 ¹⁸	F 75	32	6,65	12,6	IR aiguë	bicarbonate, cathécholamines, CVVH	Sortie de l'hôpital à 3 mois
Mustafa E <i>et al.</i> ; 2012 ¹⁹	F 54	33,5	6,55	15,1		cathécholamines, CVVH	vivant
Ahmad S, Beckett M ; 2002 ²⁰	H 62	29	6,38	24	Surdosage accidentel	bicarbonate, cathécholamines	Sortie USI à 10 j et de l'hôpital à 1 mois
Schuenemeyer JW, Jette-Kelly LA ; 2019 ²¹	F 35	31,7	6,81	21,5	intoxication	RCP, bicarbonate, cathécholamines, CVVH	Sortie USI à 48 h et de l'hôpital à 4j

IR : Insuffisance rénale ; RCP : Réanimation cardio pulmonaire ; CVVH : *Continuous Veno-Venous Hemofiltration* ; USI : unité de soins intensifs.

(*)NB : arrêt cardiaque provoqué par hyperkaliémie à 9 mmol/L.

CONCLUSION

Ce cas a pour objectif d'attirer l'attention sur le tableau clinique sévère et particulier que peuvent présenter les patients souffrant d'ALAM. En effet, bien que l'hypothermie soit une complication rare, elle doit être identifiée dès l'admission aux urgences afin d'être traitée rapidement. Cette complication reste incomprise. De futures études sur la metformine permettront peut-être de découvrir le mécanisme d'action précis influençant la thermorégulation.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: A patient-centered approach: Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38:140-9.
2. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter Posthumous EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD002967.
3. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA*. 2014;312(24):2668-75.
4. Fourrier F, Seidowsky A. Intoxication par la metformine : mécanismes de toxicité et prise en charge ; *j.reaurg*. 2010.05.011.
5. Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, Zhang XM, Braddock DT, Albright RA et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature*. 2014;510(7506):542-6.
6. European Medicines Agency (EMA). Summary Information on a Referral Opinion Following an Arbitration Pursuant to Article 11 of Council Directive 75/319/EEC as Amended, for Glucophage / Glucophage Forte / Risidon / Dianben. EMA website. (Consulté 02/08/2014) .http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Glucophage_30/WC500011044.pdf.
7. Type 2 diabetes in adults: management ; NICE guideline [NG28] Published date: December 2015 - Last updated: August 2019.
8. Pecinova A, Brazdova A, Drahota Z, Houstek J, Mracek T. Mitochondrial targets of metformin-are they physiologically relevant ? *BioFactors*. 2019;1-9.
9. Dykens JA, Jamieson J, Marroquin L, Nadanaciva S, Billis PA, Will Y. Biguanide-induced mitochondrial dysfunction yields increased lactate production and cytotoxicity of aerobically-poised HepG2 cells and human hepatocytes in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2008;233(2):203-10.
10. Burton GW. Metabolic acidosis during profound hypothermia ; *Anesthesia*. 19:365-75.
11. Reeker W, Schneider G, Felgenhauer N, Tempel G, Kochs E. Metformin-induced lactic acidosis. *Dtsch Med Wochenschr*. 2000;125(9):249-51.
12. McCabe DJ, Baker S, Stellpflug SJ. Hemodialysis in metformin-associated lactic acidosis due to acute overdose in a metformin-naïve patient. *Am J Emerg Med*. 2018;36(9):1721.e1.
13. Yang PW, Lin KH, Lo SH, Wang LM, Lin HD. Successful treatment of severe lactic acidosis caused by a suicide attempt with a metformin overdose. *Kaohsiung J Med Sci*. 2009;25(2):93-7.
14. Zibar L, Zibar K. Hemodialysis-refractory metformin-associated lactate acidosis with hypoglycemia, hypothermia, and bradycardia in a diabetic patient with belated diagnosis and chronic kidney disease. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2017;55(4):348-51.
15. Tay S, Lee IL. Survival after cardiopulmonary arrest with extreme hyperkalemia and hypothermia in a patient with metformin-associated lactic acidosis. *BMJ Case Rep*. 2012;2012:bcr2012007804.
16. White S, Driver BE, Cole JB. Metformin-Associated Lactic Acidosis Presenting as Acute ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Emerg Med*. 2016;50(1):32-6.
17. Schure PJ, de Gooijer A, van Zanten AR. Unexpected survival from severe metformin-associated lactic acidosis. *Neth J Med*. 2003;61(10):331-3.
18. Chu CK, Chang YT, Lee BJ, Hu SY, Hu WH, Yang DY. Metformin-associated lactic acidosis and acute renal failure in a type 2 diabetic patient. *J Chin Med Assoc*. 2003;66(8):505-8.
19. Mustafa E, Lai L, Lien YH. Rapid recovery from acute kidney injury in a patient with metformin-associated lactic acidosis and hypothermia. *Am J Med*. 2012;125(2):e1-2.
20. Ahmad S, Beckett M. Recovery from pH 6.38: lactic acidosis complicated by hypothermia. *Emerg Med J*. 2002;19:169-71.
21. Schuenemeyer JW, Jette-Kelly LA. A 35-Year-Old Woman With Shock, Pulseless Electrical Activity Arrest, and Hemodynamic Collapse. *Chest*. 2019;155(3):e75-7.
22. Baró-Serra A, Guasch-Aragay B, Martín-Alemany N, Sirvent JM, Vallès-Prats M. The importance of early haemodiafiltration in the treatment of lactic acidosis associated with the administration of metformin. *Nefrologia*. 2012;32(5):664-9.
23. Seidowsky A, Nseir S, Houdret N, Fourrier F. Metformin-associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study. *Crit Care Med*. 2009;37(7):2191-6.

Travail reçu le 14 mai 2020 ; accepté dans sa version définitive le 24 septembre 2020.

CORRESPONDANCE :

L. DHUIEGE
Clos du Ry à Jeannette, 5 - 7090 Hennuyères
E-mail : L.dhuiège@hotmail.fr