

UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2022-2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Evaluation du facteur V comme facteur pronostique à l'admission en
réanimation pour acidose métabolique sur surdosage en Metformine**

Présentée et soutenue publiquement le 25 octobre à 18h
au Pôle Formation

par Xavier TORIO

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Christophe VINSONNEAU

Monsieur le Docteur Bruno FRIMAT

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Clément DELPIERRE

« La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs. »

Sommaire

SOMMAIRE	3
RESUME	5
LISTE DES ABREVIATIONS	6
INTRODUCTION.....	7
EPIDEMIOLOGIE	7
PHYSIOPATHOLOGIE.....	8
FRAGILITE DU PATIENT	10
OBJECTIFS.....	11
<i>Objectif principal.....</i>	<i>11</i>
<i>Objectifs secondaires.....</i>	<i>11</i>
MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	12
CARACTERISTIQUES DES PATIENTS	13
<i>Caractéristiques cliniques avant l'admission.....</i>	<i>13</i>
<i>Caractéristiques cliniques à l'admission.....</i>	<i>14</i>
<i>Données clinico-biologiques des 24 premières heures.....</i>	<i>15</i>
<i>Thérapeutiques engagées.....</i>	<i>15</i>
<i>Défaillances au troisième jour.....</i>	<i>16</i>
ANALYSES STATISTIQUES	17
RESULTATS	18
DESCRIPTIF DE LA POPULATION D'ETUDE AVANT L'ADMISSION	18
DESCRIPTIF DE LA POPULATION D'ETUDE A L'ADMISSION.....	19
DEFAILLANCES D'ORGANES A L'ADMISSION	20
ANALYSE STATISTIQUE	20
EVOLUTION DES DEFAILLANCES AU 3 ^{EME} JOUR D'HOSPITALISATION	23

DISCUSSION	24
PRINCIPAUX RESULTATS	24
OBJECTIF PRINCIPAL	25
OBJECTIFS SECONDAIRES	27
FRAGILITE, COMORBIDITES DU PATIENT ET ENGAGEMENT THERAPEUTIQUE	30
EPIDEMIOLOGIE	32
LIMITES	33
OUVERTURE	34
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	35
ANNEXES.....	37

Résumé

Introduction : La MALA est une affection rare mais grevée d'une mortalité importante (30-50%) dont le tableau initial est souvent celui d'une défaillance multi-viscérale. Deux études ont récemment démontré que le TP était un facteur pronostique indépendant. Compte tenu des hypothèses physiopathologiques des MALA avec notamment l'inhibition du complexe I de la chaîne mitochondriale au niveau hépatique, l'objectif principal sera d'évaluer le facteur V comme facteur pronostique de la mortalité à 3 mois. Par ailleurs nous évaluerons si la fragilité, les comorbidités, ainsi que d'autres paramètres clinico-biologiques, ont un impact sur le pronostic de cette pathologie grave mais pouvant être rapidement réversible.

Matériel et méthodes : Etude observationnelle, comparative, rétrospective et monocentrique incluant l'ensemble des patients admis en soins intensifs pour MALA au CH de Lens sur la période de mai 2018 à mai 2023. Au total, les données de 71 patients ont été analysées. Le facteur V et les autres variables ont été comparés entre le groupe survivants à 3 mois et décédés à 3 mois. Le facteur V a été analysé avec ajustement sur la cirrhose.

Résultats : Le facteur V revient statistiquement plus bas dans le groupe des patients décédés à 3 mois, analysé en univarié ($p = 0,0062$) mais aussi ajusté sur la cirrhose ($p = 0,0230$). Les autres facteurs pronostiques significatifs sont le TP ($p = 0,005$), la ventilation mécanique ($p = 0,008$), le score SOFA ($p = 0,0117$), le score de Charlson ($p = 0,0223$) et la cirrhose ($p = 0,0448$). La fragilité, le pH, la metforminémie, ainsi que le lactate ne sont pas retrouvés comme facteur pronostique dans notre étude.

Conclusion : Il s'agit de la première étude à retrouver le facteur V comme facteur pronostique. Ces données sont en adéquation avec la physiopathologie des MALA. La fragilité, à l'inverse des comorbidités, n'est pas un facteur de mauvais pronostic. Celle-ci, isolément, ne doit pas probablement pas être un facteur limitant initial aux soins invasifs mais nécessitera une réévaluation précoce de l'engagement thérapeutique.

Liste des abréviations

ACR : Arrêt cardio-respiratoire

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

AMPK : Adénosine 5, protéine kinase monophosphate activée

ARA II : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

AVK : Antivitamine K

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

CFS : Clinical Frailty Scale

CHU : Centre hospitalier universitaire

GPD : Glycerol-3-phosphate déshydrogénase 2

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IGS II : Index de gravité simplifié II

IMC : Indice de masse corporelle

IMV : Intoxication médicamenteuse volontaire

MALA : *Metformin*-associated lactic acidosis

NACO : Nouveaux anticoagulants oraux

NYHA : New York Heart Association

OR : Odd ratio

TP : Taux de prothrombine

Introduction

Epidémiologie

Actuellement en France, plus de 3 600 000 patients, soit 5,4% de la population générale, sont suivis et traités pour un diabète. La prévalence de la maladie augmente progressivement au cours des dernières décennies. Dans le Pas-de-Calais, 6,5% des patients sont atteints du diabète. Plus de 90% de ces patients présentent un diabète de type II qui touche davantage une population âgée comme en témoigne l'âge moyen qui est de 65 ans. [1–3]

La metformine, une des premières thérapeutiques orales du diabète, reste actuellement le traitement de première intention du diabète de type II compte tenu de son excellent rapport bénéfice-risque. Le nombre d'hypoglycémies est en effet bien moindre en comparaison aux autres traitements anti-diabétiques. De plus, la metformine diminue la prise pondérale chez ces patients dont le diabète est souvent intriqué à l'obésité. [4]

L'acidose métabolique par surdosage en metformine (MALA), effet indésirable rare n'affectant qu'un à cinq patients pour 100 000 traités, survient dans la majorité des cas dans un contexte de pathologie intercurrente se compliquant d'une défaillance hépatique ou rénale puis d'un surdosage médicamenteux. [5–8]

Plus rarement, un mésusage par le non-respect des contre-indications ou par intoxication médicamenteuse volontaire peuvent être la cause de cette complication.

La MALA est responsable entre 0,1 et 1% des admissions en soins critiques et peut provoquer un état de choc hémodynamique, une défaillance rénale aigüe, une insuffisance respiratoire aigüe, une altération de la vigilance, voire un état de défaillance multi-viscérale menant au décès dans 30 à 50% des cas. [5–9]

Physiopathologie

Les effets thérapeutiques de la metformine sont multiples, elle permet de diminuer l'insulino-résistance, diminue l'absorption intestinale de glucose, augmente l'usage et le stockage du glucose dans le muscle sous forme de glycogène et diminue également la glycolyse hépatique. [7–10]

Cependant, le mécanisme d'action de la metformine a été très longtemps inconnu et sujet à débat. Récemment, la revue de littérature par Traci E. LaMoia and Gerald I. Shulman (Yale School of Medicine) en 2021 a permis d'émettre les principales hypothèses suivantes comme mécanisme physiologique d'inhibition de la néoglucogénèse :

- L'inhibition du complexe I de la chaîne mitochondriale hépatique
- L'activation de l'AMPK au sein du complexe I de la chaîne mitochondriale
- Augmentation de l'état redox cytosolique hépatique
- Inhibition du GPD2

. Dans le cadre des MALA, l'acidose métabolique s'explique par l'inhibition de la néoglucogénèse hépatique altérant la métabolisation du lactate produit par les muscles, par la diminution de l'absorption intestinale du glucose qui sera métabolisé en lactate au niveau splanchnique, mais surtout par l'inhibition du complexe I de la chaîne mitochondriale hépatique après avoir été captée par les récepteurs OCT1 permettant son transfert intra-cellulaire. Cette dernière oriente l'hépatocyte vers une diminution de son métabolisme aérobie, induisant notamment la métabolisation du pyruvate en lactate, mais aussi la diminution de production des facteurs de coagulation par le réticulum endoplasmique. [11]

Une étude de référence réalisée à Lille en 2009 par Alexandre Seidowsky, Saad Nseir, Nicole Houdret, François Fourrier analysait les données de 42 patients inclus en 9 ans de façon rétrospective afin de déterminer les facteurs pronostiques à l'admission en réanimation pour MALA. Cette étude concluait que le meilleur facteur pronostique indépendant à l'admission était le TP < 50% (RR 60 ; < 0,0001).
[6]

Compte tenu de ces données et de la physiopathologie des MALA, nous étudierons comme facteur pronostique le facteur V. Celui-ci étant davantage spécifique de la fonction hépatique, sans interférence avec les traitements anticoagulants, les carences en vitamine K ou toutes autres causes induisant une diminution du TP d'un patient en réanimation.

Fragilité du patient

Par ailleurs, nous savons que la réversibilité des MALA peut être rapide bien que le tableau initial soit souvent celui d'une défaillance multi-viscérale qui nécessite des thérapeutiques invasives comme la dialyse, la ventilation mécanique ou des supports vasopressifs à dose élevée. Chez les patients considérés comme fragiles, la proportionnalité des soins en réanimation est souvent évoquée et les suppléances d'organes discutées au cas par cas.

Comme le démontrent les dernières études, notamment une méta-analyse de 2017 de John Muscedere composée de 3030 patients admis en soins critiques dont 927 d'entre eux étaient définis comme fragiles (Clinical Frailty Scale > 4), la fragilité est associée à une mortalité intra-hospitalière, une mortalité à 1 an augmentée et à une diminution des retours au domicile. [12–18]

Une autre étude, réalisée par Jai N. Darvall et al, précise ces données. Elle montrait en 2022 qu'à compter du dixième jour d'hospitalisation en soins intensifs, la fragilité était davantage prédictive de la mortalité du patient contrairement au début d'hospitalisation où le pronostic est déterminé par la pathologie d'admission. D'autres analyses démontrent que la fragilité clinique n'augmentait pas la durée du séjour en soins intensifs. [14,18,19]

Compte tenu de la gravité des présentations cliniques initiales des MALA mais de leur résolution rapide, nous évaluerons si la fragilité d'un patient ayant recours à la dialyse ou la ventilation mécanique est un facteur pronostique de décès à 3 mois.

Objectifs

Objectif principal

Cette étude a donc comme objectif principal de déterminer si le facteur V à l'admission est un facteur pronostique pertinent de la mortalité à 3 mois chez un patient admis en réanimation pour MALA.

Objectifs secondaires

Le deuxième objectif est de déterminer si la fragilité ou les comorbidités d'un patient ont un impact sur sa survie compte tenu du caractère rapidement réversible de la pathologie et cela malgré le recours à des thérapeutiques invasives par la dialyse et/ou la ventilation mécanique dans un contexte de présentation clinique initialement sévère.

Enfin, cette étude permettra d'évaluer l'épidémiologie locale de cette pathologie, et l'évolution de la mortalité compte tenu de la modification de nos pratiques visant à introduire de façon de plus en plus précoce l'épuration extra-rénale, dans cette indication.

Matériels et Méthodes

Nous avons mené une étude rétrospective, monocentrique au CH de Lens de Mai 2018 à Mai 2023. Nous avons utilisé la base de données des soins intensifs (15 lits) grâce au logiciel CERNER® et du laboratoire du CH de LENS, afin d'identifier les patients admis pour MALA. Le critère de décès à 3 mois a été recueilli grâce au logiciel CERNER® ou par l'intermédiaire des médecins traitants lorsque le statut n'était pas disponible dans notre base de données.

Les données ont été recueillies de façon manuelle uniquement par l'auteur et ont été analysées après leur anonymisation.

Compte tenu du caractère rétrospectif de l'étude et selon les lois d'éthique française, la non-opposition du patient a été recherchée par appel téléphonique et par courrier en l'absence de réponse à l'appel.

La définition du diagnostic de MALA correspond à la documentation à l'admission d'une acidose métabolique compensée ou non ($\text{pH} < 7,38$ et/ou $\text{HCO}_3^- < 22$ mmol/L), associée à une hyperlactatémie > 2 mmol/L ainsi qu'un dosage plasmatique de metformine supérieur à 2 mg/L. Le dosage de la metformine a été réalisé, au CHU de Lille, selon une méthode de chromatographie liquide et spectrométrie de masse.

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques cliniques, biologiques et thérapeutiques recueillies sont les suivantes :

Caractéristiques cliniques avant l'admission

- Âge, sexe, poids, taille, IMC
- Diabète de type II
- Insuffisance cardiaque NYHA III ou IV
- BPCO : gold II, III ou IV, existence ou non d'une Insuffisance respiratoire chronique
- Cirrhose CHILD B ou C
- Tabagisme actif ou sevré depuis moins de 3 mois, alcoolisme sevré ou non
- Indice de fragilité défini par la Clinical Frailty Scale (CFS) cotée de 1 à 9 (1 correspondant au patient robuste et actif, 9 correspondant au patient fragiles totalement dépendant et approchant la fin de vie)
- Score de comorbidités de CHARLSON
- Traitement à domicile par : AINS, IEC, ARA II ou anti-aldostérone, traitement à domicile par AVK ou NACO

Caractéristiques cliniques à l'admission

- Délai entre le début des symptômes et l'admission en soins critiques
- Symptomatologie digestive préexistante (vomissements, diarrhées)
- Intoxication volontaire ou non et quantité de metformine ingérée en cas d'IMV
- Défaillance rénale KDIGO I, II ou III
- Défaillance neurologique (Glasgow < 15)
- Défaillance hémodynamique définie par une PAM < 65 mmHg ou recours aux vasopresseurs, ACR au cours des 12 premières heures
- Défaillance respiratoire à l'admission de type I, II ou mixte
- Score IGS2
- Score SOFA composé de six catégories correspondant aux grandes fonctions vitales cotées de 0 à 4. Les catégories sont composées par la fonction respiratoire (rapport P/F), la fonction circulatoire (recours aux vasopresseurs et leur dose), la fonction hépatique (bilirubinémie), la fonction rénale (créatininémie, diurèse et recours à la dialyse), la fonction de coagulation (plaquettes), la fonction neurologique (score de Glasgow)

Données clinico-biologiques des 24 premières heures

- Metforminémie
- Température corporelle
- pH, bicarbonates, excès de base, lactate, P/F, PaCO₂ la plus élevée, glycémie la plus basse, natrémie, kaliémie, chlorémie, calcémie, trou anionique, créatininémie, urémie, bilirubinémie totale et conjuguée, ASAT, ALAT, CRP, PCT, pré-albumine, albumine, TP, fibrinogène, FV, hémoglobinémie, plaquettes

Thérapeutiques engagées

- Dose maximale et durée de support vasopresseur par Noradrénaline
- Remplissage par cristalloïde, colloïde et leur quantité au cours des 24 premières heures
- Recours et durée du support ventilatoire mécanique
- Nombre d'heures et types d'épuration extra-rénale via un cathéter veineux central jugulaire ou fémoral. Le type de dialyse, le bain de dialyse, l'ultrafiltration ainsi que le mode d'anticoagulation étaient choisis à la discrétion du réanimateur

Défaillances au troisième jour

- Hémodynamique avec la persistance ou non du recours à la NAD
- Respiratoire avec la persistance ou non de la ventilation mécanique
- Rénale avec la persistance ou non de l'épuration extra-rénale
- Neurologique avec la persistance ou non d'un score de Glasgow < 15
- Evolution au troisième mois : décès, persistance d'une défaillance rénale, entrée dans une insuffisance rénale chronique nécessitant une épuration extra-rénale chronique, institutionnalisation depuis la sortie de réanimation
- Durée d'hospitalisation en soins intensifs
- Sortie au cinquième jour d'hospitalisation

Analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les facteurs de risque de décès à 3 mois ont été étudiés par un modèle de régression logistique pénalisé (Firth's bias correction). Les tailles d'effet ont été estimées par les Odds ratios (rapports de côte) et leurs intervalles de confiance à 95%. Seul l'impact du facteur V sur le décès à 3 mois a été ajusté sur le fait d'avoir ou non une cirrhose. Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

Résultats

Descriptif de la population d'étude avant l'admission

Au total, 71 patients répondaient aux critères d'inclusion définis précédemment. La non-opposition a été recueillie par téléphone pour 54 d'entre eux, les 17 dernières par voie postale. Aucun d'entre eux n'avait refusé la participation à l'étude.

Tous les patients étaient traités par metformine pour un diabète de type II à l'exception d'un patient admis pour intoxication médicamenteuse volontaire. Le nombre d'intoxications volontaires s'élevait à 6 patients pour 71 (8,4%).

Concernant les antécédents, 13 patients présentaient une défaillance cardiaque, 12 patients une défaillance rénale, 9 patients une défaillance respiratoire, 7 patients une défaillance hépatique. A l'admission, 71% des patients étaient traités par IEC, ARAlI ou anti-aldostérone et 10% par AINS. Environ 65% de la population d'étude présentait une symptomatologie digestive à type de diarrhées ou vomissements avant leur admission. (Tableau 1).

Tableau 1 : antécédents de la population d'étude

Antécédents	(n = 71)
Diabète de type II	70 (99%)
Insuffisance rénale chronique stade III, IV ou V	12 (17%)
Insuffisance cardiaque NYHA II, III ou IV	13 (18%)
BPCO Gold II, III ou IV	9 (13%)
Tabagisme actif	7 (10%)
Intoxication éthylique chronique	10 (14%)
Cirrhose Child B ou C	7 (10%)
Traitement à domicile par AINS	7 (10%)
Traitement à domicile par IEC, ARAlI, anti-aldostérone	52 (73%)
Traitement à domicile par NACO ou AVK	9 (13%)
Symptomatologie digestive à l'admission	46 (65%)

Descriptif de la population d'étude à l'admission

Les paramètres clinico-biologiques à l'admission en réanimation sont présentés dans le tableau 2. Le score IGS II moyen des 24 premières heures est de 54,78 soit une mortalité prédite d'environ 57%. La moyenne du score SOFA était de 7,59. La durée moyenne de séjour était de 6 jours, avec un minimum de 2 jours et un maximum de 60 jours pour un patient survivant.

Tableau 2 : caractéristiques clinico-biologiques des patients à l'admission

	n	Moyenne ± Dérivation standard	Valeurs extrêmes
Age (années)	71	64,93 ± 10,38 (41 – 88)	41 – 88
Poids (kilogrammes)	67	90,09 ± 23,02 (51 – 169)	51 – 169
Taille (centimètres)	65	165,34 ± 25,83	152 – 189
IMC (kg/m ²)	65	30,79 ± 7,31	17,10 – 54
Clinical Frailty Scale	71	3,49 ± 1,17	2 – 6
Score Charlson	71	5,37 ± 2,79	0 – 12
Score SOFA	71	7,59 ± 3,72	5 – 16
Score IGS II	64	54,78 ± 20,66	16 – 104
Température (en C°)	59	36,06 ± 2,55	28 – 39,6
pH	71	7,09 ± 0,21	6,75 – 7,40
PaCO ₂ (en mmHg)	71	26,89 ± 11,20	10 – 62
HCO ₃ ⁻ (en mmol/L)	71	9,96 ± 5,98	1,7 – 28,2
Excès de base (en mmol/L)	67	-16,84 ± 8,43	-32,10 – -5,3
Lactate (en mmol/L)	71	10,99 ± 5,47	2,40 – 24
Glycémie (en g/L)	70	1,69 ± 1,25	0,19 – 6,86
Trou anionique (en mmol/L)	71	37,79 ± 11,93	15,2 – 63,3
Créatininémie (en mg/L)	71	65,58 ± 47,14	8 – 281
Urémie (en g/L)	71	1,64 ± 0,94	0,16 – 6,15
Bilirubinémie totale (en µmol/L)	71	5,89 ± 7,15	1 – 46
CRP (en mg/L)	70	89,75 ± 134,45	0,6 – 587
Procalcitonine (en ng/ml)	52	12,03 ± 31,56	0,09 – 192
Pré-albumine (en g/L)	52	0,15 ± 0,18	0,03 – 0,33
Albumine (en g/L)	62	28,85 ± 8,44	15,6 – 44,4
TP (en %)	71	58,01 ± 21,95	10 – 100
Fibrinogène (en g/L)	47	4,80 ± 1,71	1,18 – 8,13
Facteur V (en %)	50	81,22 ± 38,15	10-194
Metforminémie (en mg/L)	71	23,33 ± 19,63	3 – 96,2

Défaillances d'organes à l'admission

A l'admission en réanimation, 48 patients étaient en état de choc hémodynamique (67%) dont 8 se compliquant d'un ACR, 18 patients nécessitaient une ventilation mécanique (25%), 53 d'entre eux nécessitaient un support dialytique (75%) et 35 présentaient une défaillance neurologique (49%).

La dose moyenne de Noradrénaline était de 1,72 µg/kg/min avec un maximum de 10,25 µg/kg/min chez un patient ayant survécu, pour une durée moyenne en support vasopressif de 2,5 jours. Plus de la moitié des patients ayant nécessité l'administration de Noradrénaline ont été sevrés en moins de 24 heures.

Parmi les 9 patients intubés survivants, 8 d'entre eux l'avaient été une pour une durée inférieure ou égale à 6 jours. L'épuration extra-rénale était débutée par HDI dans 96% des cas et dans 4% des cas via une épuration extra-rénale continue (CVVH, CVVHD, CVVHDF). En HDI, le nombre de séances moyennes était de 2,1 et d'une durée moyenne d'un peu plus de 7 heures par séance.

Analyse statistique

Les facteurs pronostiques significatifs de la mortalité à 3 mois retrouvés en analyse univariée ($p < 0,05$) sont le facteur V ($p = 0,0062$), le score de Charlson ($p = 0,0223$), le TP ($p = 0,005$), la cirrhose ($p = 0,0448$), le SOFA ($p = 0,0117$) et enfin le recours à la ventilation mécanique ($p = 0,008$). Nous n'avons pas retrouvé de différence significative concernant le lactate, la metforminémie, la fragilité clinique, l'âge, le pH, les bicarbonates, la dose de Noradrénaline, la médication au domicile par IEC, ARAlI ou anti-aldostérone. Ces résultats sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Facteurs prédictifs de mortalité à 3 mois

	Survivants (n=54)	Décès à 3 mois (n=17)	p
Facteur V (%)	91,6 ± 34,9 [26 – 194]	57 ± 35,18 [10 – 121]	0,0062
Lactate (mmol/L)	10,87 ± 5,65 [2,40 – 22]	11,37 ± 5,06 [6,30 – 24]	0,7492
Metforminémie (mg/L)	24,30 ± 21,49 [3 – 96,20]	20,24 ± 11,98 [4 – 44]	0,4563
Score Charlson	4,93 ± 2,73[3 – 12]	6,76 ± 2,59 [3 – 11]	0,0223
CFS	3,41 ± 1,17 [2 - 6]	3,76 ± 1,15 [2 – 6]	0,2726
Age (années)	64,04 ± 10,69 [41 – 88]	67,76 ± 9 [48 – 88]	0,1992
IMC (kg/m²)	30,73 ± 7,30 [17,10 – 54]	31,01 ± 7,64 [20 – 45,5]	0,8998
TP (%)	63,69 ± 19,71 [15 – 100]	40 ± 19,17 [10 – 69]	0,005
pH	7,09 ± 0,21 [6,75 – 7,40]	7,11 ± 0,20 [6,75 – 7,36]	0,6934
HCO₃⁻ (mmol/L)	9,31 ± 5,68 [1,7 – 21,30]	12,01 ± 6,61 [2 – 28,20]	0,1103
Cirrhose	3/54 (5,5%)	4/17 (23%)	0,0448
IRA KDIGO 3	40/54 (74%)	14/17 (82%)	0,4883
IEC, ARAII, anti-aldostérone	38/54 (70%)	13/17 (76%)	0,6267
SOFA	6,98 ± 3,36 [0 - 16]	9,53 ± 4,21 [0 - 16]	0,0117
Noradrénaline (µg/kg/min)	0,74 ± 1,78 [0 - 10,25]	1,99 ± 2,64 [0 – 8,33]	0,0589
Ventilation mécanique	9/54 (16,7%)	9/17 (52%)	0,008

Valeurs présentées sous forme de moyenne ± dériviation standard (minimum – maximum)

Une analyse multivariée a été réalisée sur le facteur V, avec ajustement notamment sur la cirrhose. Celle-ci revient significative avec un p = 0.0230.

Les Odd Ratio des analyses univariées significatives sont décrits dans le tableau 4.

Tableau 4 : Odd Ratio des facteurs prédictifs significatifs

	p	OR	IC_{95%}
TP (%)	0,005	0,946	[0,916 ; 0,976]
Facteur V (%)	0,0062	0,968	[0,945 ; 0,991]
Ventilation mécanique	0,008	5,63	[1,71 ; 18,53]
SOFA	0,0117	1,222	[1,035 ; 1,442]
Score Charlson	0,0223	1,266	[1,034 ; 1,550]
Cirrhose	0,0448	5,231	[1,039 ; 26,327]

Evolution des défaillances au 3^{ème} jour d'hospitalisation

Les défaillances d'organe ont été réévaluées au 3^{ème} jour.

Sur le plan hémodynamique, parmi les 48 patients ayant nécessité de la NORADRENALINE, 41 en étaient sevrés. Sur les 53 patients dialysés, 41 ne l'étaient plus au 3^{ème} jour.

Concernant la ventilation mécanique, 5 des 9 patients intubés survivants étaient extubés avant le 3^{ème} jour.

Concernant la fonction rénale, seuls 7 patients présentaient à 3 mois une persistance de l'insuffisance rénale dont une entraînant l'entrée en dialyse chronique.

Aucun des patients n'a nécessité d'institutionnalisation au décours de son hospitalisation.

A 3 mois, 17 patients sont décédés (24%) dont 12 (17%) au sein du service de soins intensifs.

Discussion

Principaux résultats

Le principal résultat de notre étude montre que la diminution du facteur V semble être un facteur pronostique de risque de décès à 3 mois. En effet, après analyse univariée le résultat est significatif avec $p = 0,0062$, et le reste lors de l'analyse multivariée avec $p = 0,023$.

Concernant les critères de jugement secondaires, il est retrouvé comme autres facteurs pronostiques, le TP ($p = 0,005$), le recours à la ventilation mécanique ($p = 0,008$) avec un OR à 5,63 [1,71 ; 18,53], le score SOFA ($p = 0,0117$) et finalement la cirrhose ($p = 0,0448$).

La dose de Noradrénaline ($p = 0,0559$), la fragilité ($p = 0,2726$), la lactatémie ($p = 0,7492$), la metforminémie ($p = 0,4563$), le pH ($p = 0,6934$), quant à eux, ne sont pas retrouvés comme des facteurs pronostiques significatifs dans notre étude.

La moyenne d'âge des patients est de 65 ans, l'échelle de fragilité clinique moyenne est de 3,49 (2 – 6) avec 31 patients ayant un score de fragilité clinique supérieur ou égale à 4. Après analyse univariée, la fragilité ($p = 0,2726$), l'âge ($p = 0,1992$) ne sont pas significativement associés à la mortalité à 3 mois contrairement aux comorbidités évaluées par le score de Charlson ($p = 0,0223$).

Concernant l'épidémiologie, les MALA au CH de Lens représentent 1,7 % des admissions en soins critiques. Parmi les 71 patients admis, 12 patients sont décédés pendant leur hospitalisation (17%) et 17 sont décédés à 3 mois (24%). Aucun des patients n'a nécessité de prise en charge en SSR, ou n'a été institutionnalisé au décours de l'hospitalisation. L'intoxication médicamenteuse est volontaire chez 5 patients, aucun d'entre eux n'est décédé et 4 ont été dialysés.

Objectif principal

Il s'agit de la première étude évaluant le facteur V dans ce contexte. Le nombre de données manquantes sur cette variable dans notre étude s'élève à 21, dont 19 dans le bras survivant. Sur ces 19 patients vivants, 12 d'entre eux avaient un TP normal, 6 autres avaient un TP compris entre 50 et 70%, le dernier étant à 28% chez un patient anticoagulé au domicile. Malgré ce nombre de données manquantes, la significativité du résultat ne semble pas compromise compte tenu de ces valeurs de TP impliquant un facteur V probablement normal ou peu diminué.

L'acidose métabolique au cours de la MALA correspond à une acidose lactique de type B, impliquant une hyperlactatémie par augmentation de sa production et une diminution de sa clairance. En effet, l'hyperlactatémie s'explique par l'inhibition de la néoglucogénèse hépatique altérant la métabolisation du lactate produit par les muscles, par la diminution de l'absorption intestinale du glucose qui sera métabolisé en lactate au niveau splanchnique, mais surtout par l'inhibition du complexe I de la chaîne mitochondriale hépatique.

L'inhibition de la chaîne mitochondriale va ainsi orienter l'hépatocyte vers une diminution de son métabolisme aérobie, celle-ci entraînant la métabolisation du pyruvate en lactate. Ces données concernant le métabolisme sont corroborées par l'étude réalisée par Protti et al. qui démontrait qu'en cas d'intoxication à la metformine, la VO_2 et la $DAVO_2$ étaient inversement proportionnelles à la metforminémie et s'amélioraient par l'épuration extra-rénale, de même que l'acidose. La diminution de l'activité aérobie de l'hépatocyte va ainsi entraîner la diminution de production des facteurs de coagulation par le réticulum endoplasmique. [10,11,20,21]

Le foie est le principal organe éliminant le lactate, par la voie de Cori, en métabolisant notamment le lactate en pyruvate. La défaillance hépatique dans le contexte de MALA, entraînant à elle seule un défaut de clairance lactique, semble être aggravée par l'existence d'une hépatopathie sous-jacente comme le témoigne le résultat significatif de la cirrhose ($p = 0,0448$).

La significativité du facteur V, ajusté sur la cirrhose ($p = 0,0230$) est concordante avec la physiopathologie et les données de la littérature. Nous suggérons donc que le pronostic est corrélé à la profondeur de la défaillance hépatique initiale, aggravée par la présence d'une hépatopathie préexistante. Le TP étant connu comme facteur pronostique mais sujet à de nombreuses variations autres que la défaillance hépatique, il semble pertinent de recourir au dosage du facteur V à l'admission afin d'évaluer la profondeur de la défaillance hépatique et le pronostic. [6]

Objectifs secondaires

Concernant les résultats de nos critères secondaires, les données concernant le TP sont concordantes avec les deux études l'évaluant qui ont été réalisées au cours de ces dernières décennies. L'une était réalisée en 2008 et retrouvait le TP comme facteur pronostique en univarié ($p = 0,04$), l'autre était réalisée en 2009 et montrait que le TP ($p = 0,005$) analysé en multivarié était un facteur indépendant pronostique à l'admission. [6,8]

Les données de la littérature concernant le pH et le lactate sont contradictoires. Deux études réalisées en 2009 et 2016 retrouvaient un nombre de décès hospitaliers majoré pour les patients dont le lactate est élevé et le pH bas. Cela s'explique probablement par une reconnaissance tardive de la pathologie et un recours à la dialyse de façon retardée. En effet, les patients de l'une de ces études recevaient un remplissage vasculaire dans un premier temps, avant la décision d'épuration extrarénale. En ce sens, des études récemment publiées, montraient que le recours à la dialyse en moins de 6 heures était un facteur pronostique indépendant lié à la mortalité dans la MALA. [6,9,22]

Ces résultats, sur le pH et le lactate, sont également retrouvés dans l'étude de Seidowski et al. et peuvent probablement s'expliquer par la proportion élevée d'intoxications volontaires à la metformine dans leur population (31%). En effet, les patients hospitalisés pour IMV ont tous survécu avec un pH moyen dans ce groupe à 7,34 contre 6,90 dans le groupe des patients intoxiqués sur un mode involontaire comptant quant à eux 48% de décès. Les autres études ne retrouvent pas le pH ou le lactate comme facteur pronostique de décès. [5,6,23–27]

Une étude réalisée par Sigrun Friesecke et al. comparait le pronostic des acidoses métaboliques dans un contexte de MALA en opposition aux autres acidoses métaboliques. Dans les acidoses métaboliques profondes concernant 40 patients dans leur étude ($\text{pH} < 7,00$), elle retrouvait une mortalité significativement moindre dans le groupe MALA (50% contre 100%). Ces données semblent concorder avec nos résultats puisque la mortalité prédite toute cause confondue par l'IGS était de 57% alors qu'elle n'a été réellement que de 17% dans notre étude. Dans ce contexte de MALA, ces résultats nous incitent à un engagement thérapeutique maximal malgré la gravité apparente du tableau initial. [24]

La metforminémie, en accord avec les données la littérature, ne revient pas significative dans notre étude. Il avait même été démontré que les taux plasmatiques des patients intoxiqués de façon volontaire étaient statistiquement plus élevés que chez les patients intoxiqués involontairement. [6]

Pour autant, les patients admis pour IMV présentaient un bien meilleur pronostic que les patients intoxiqués involontairement pour lesquels un sepsis co-existait probablement en lien avec un mécanisme d'acidose lactique de type A surajouté. [5,6,9,21,24,26–28]

La mortalité hospitalière dans notre étude est de 17%, ce qui nous éloigne des 30 à 50% de mortalité retrouvée dans les études réalisées au cours de ces dernières années. [5–7,9,23,24,26,29]

Bien que cette donnée n'ait pas été recueillie, ces résultats s'expliquent probablement par un recours rapide à l'épuration extra-rénale dans notre centre hospitalier, désormais reconnue comme facteur pronostique d'évolution favorable. Il est également possible que dans notre étude, des cas moins graves aient été inclus dans l'analyse, notamment concernant l'hyperlactatémie initiale fixée à 2 mmol/L contre 5 ou 10 mmol/L dans certaines études. [5,9,24,25]

Fragilité, comorbidités du patient et engagement thérapeutique

Un des objectifs secondaires de l'étude était d'évaluer si la fragilité ou les comorbidités d'un patient impactent sa survie compte tenu des mesures invasives nécessaires au traitement des MALA. L'âge moyen des patients de l'étude est de 65 ans, le score moyen de comorbidité est 5,37 et celui de fragilité est de 3,49.

Le recours à la ventilation mécanique est un déterminant principal dans notre analyse, avec un OR à 5,63. Ces données sont en adéquation avec la littérature et sont probablement expliqués par le recours à la ventilation mécanique pour 4 patients lors d'un ACR, grevant le pronostic péjorativement et de façon indépendante. [6,9,22]

Par ailleurs, il a été démontré par Jai N. Darvall et al. que la durée de séjour en soins intensifs chez les patients fragiles impacte de manière plus importante le pronostic que la gravité ou le diagnostic d'entrée, à l'inverse des patients robustes.. Ce résultat peut donc être également expliqué par l'allongement de la durée d'hospitalisation en soins intensifs entraîné par la ventilation mécanique qui grèverait le pronostic des patients fragiles. Nos données ne permettent pas de confirmer cette hypothèse mais une nouvelle analyse de la base de données en ce sens pourrait s'avérer utile. [19]

La dose maximale de Noradrénaline ne revient pas significative dans notre étude ($p = 0,0589$), s'expliquant probablement par la présence dans le groupe survivant d'un patient en ayant reçu plus de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, mais aussi par le fait que la dose maximale est probablement sous-estimée ou limitée chez les patients décédés en état de choc réfractaire. Les autres études de la littérature démontraient que le recours à la Noradrénaline était un facteur de mauvais pronostique, sans analyser la dose maximale. [6,9,22]

Comme le démontre une récente étude, réalisée en Australie et Nouvelle-Zélande en 2022, le risque de décès après les 10 premiers jours d'hospitalisation en réanimation est associé à la fragilité clinique du patient, plus qu'à la gravité à l'admission. La MALA étant une affection rapidement réversible, avec une durée de séjour moyenne de 6 jours, confirme ces données puisque le score de fragilité clinique n'est pas un facteur de mauvais pronostic dans notre étude, à l'inverse des comorbidités évaluées par le score de Charlson. Une autre étude réalisée sur 24,425 patients en Ecosse retrouvait quant à elle un impact de la fragilité après le 5^{ème} jour donc d'autant plus précoce lorsqu'il existe une précarité médicale et sociale dans la population. [19,30]

La méta-analyse réalisée en 2017 par Muscedere et al. ne retrouvait pas de lien significatif entre fragilité clinique et durées d'hospitalisation en soins critiques. Il a cependant été démontré dans cette étude que la fragilité majorait le décès intra hospitalier, le décès à long terme, et empêchait le retour au domicile. [12]

Compte tenu de nos résultats et des données de la littérature, bien que la présentation initiale puisse être celle d'une défaillance multiviscérale profonde, il semblerait licite d'engager des thérapeutiques maximales chez un patient fragile étant donné la réversibilité rapide de la MALA engendrant un impact limité de la fragilité clinique dans cette situation. Cependant, il apparaît indispensable de réévaluer de façon précoce la proportionnalité des soins aux vues de l'impact de la fragilité sur les hospitalisations prolongées. [12–19]

De plus, malgré l'invasivité des thérapeutiques, la totalité des patients a été en mesure de regagner son domicile sans nécessité d'institutionnalisation. Cependant, nous n'avons pas recueilli la nécessité ou non d'introduction ou de majoration d'aides à domicile.

Epidémiologie

Enfin, l'épidémiologie locale retrouve davantage de cas de MALA que ce qui est actuellement décrit. Notre étude retrouve 71 cas sur 5 ans contre 42 sur 10 ans dans l'étude de Seidowski et al. menée en France au CHU de Lille. A l'échelle internationale, nos données montrent également une incidence supérieure des MALA. [6,24,25,28,31,32]

Ces résultats peuvent être expliqués par une inclusion plus large des patients devant l'absence de critères diagnostiques uniformément définis pour la MALA. En effet, plusieurs articles de la littérature prenaient un seuil de lactate plus élevé (> 5 mmol/L) ainsi qu'un pH plus acide (< 7,35 ou parfois même < 7,3). A noter par ailleurs, qu'au fil des années, le nombre de diagnostics de MALA augmente, témoignant d'une amélioration de la reconnaissance de la pathologie pouvant également expliquer l'incidence élevée dans notre étude. [5,8,9,25–27,31]

Une autre hypothèse pourrait être la prévalence plus importante du diabète, de la cirrhose, et des comorbidités dans notre bassin de population par rapport à la population générale.

Limites

Les limites de notre étude sont marquées par le caractère rétrospectif de notre recherche, mais aussi le caractère monocentrique de notre étude. Une autre limite est qu'il n'existe pas de critères diagnostiques exactes de MALA, une entité dont la physiopathologie s'éclucide au cours des dernières années. Des critères fixes semblent cependant difficiles à déterminer lorsqu'elle co-existe à un sepsis ou toute autre pathologie intercurrente comme en témoigne l'absence de corrélation entre la metforminémie et la profondeur de l'acidose. [11,27,28,33]

Bien que les données manquantes concernant le facteur V pourraient ne pas impacter le résultat de l'étude, elles en restent une des limites de cette étude. Par ailleurs, nous n'avons pas pu recueillir le temps de recours à la dialyse après l'admission aux urgences, qui est l'un des déterminants principaux de la survie. Des démarches sont mises en place dans notre établissement afin de pouvoir prochainement récupérer cette donnée.

Concernant la fragilité, nous avons constaté qu'aucun patient n'avait nécessité d'institutionnalisation au décours de son hospitalisation mais n'avons pas évalué si l'autonomie et la qualité de vie du patient étaient les mêmes qu'avant l'hospitalisation. En effet, il a été démontré dans la littérature que le retour à l'état basal était conditionné par la fragilité clinique préexistante. [14]

Ouverture

L'ensemble de ces données serait à valider lors d'une étude prospective, seule capable de confirmer les tendances retrouvées dans notre étude, notamment sur le facteur V.

Il serait, par ailleurs, pertinent d'évaluer dans cette pathologie si lors des hospitalisations prolongées, la fragilité a un impact sur le pronostic, en cas de recours à la ventilation mécanique mais surtout en cas de prolongation du séjour en secteur de soins intensifs.

Références bibliographiques

1. Géodes - Santé publique France [Internet]. Disponible sur: <https://geodes.santepubliquefrance.fr/>
2. Diabète– Santé publique France [Internet]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/donnees/>
3. Lailler G, Piffaretti C, Fuentes S, Nabe HD, Oleko A, Cosson E, et al. Prevalence of prediabetes and undiagnosed type 2 diabetes in France: Results from the national survey ESTEBAN, 2014–2016. *Diabetes Res Clin Pract.* juill 2020;165:108252.
4. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of Metformin in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 31 août 1995;333(9):541-9.
5. Lalau JD, Race JM. Metformin and lactic acidosis in diabetic humans. *Diabetes Obes Metab.* mai 2000;2(3):131-7.
6. 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.
7. Montini F, Rondeau É, Peltier J, Mesnard L, Jouzel C, Ridet C. Acidose lactique à la metformine. *Presse Médicale.* oct 2012;41(10):907-16.
8. Peters N, Jay N, Barraud D, Cravoisy A, Nace L, Bollaert PE, et al. Metformin-associated lactic acidosis in an intensive care unit. *Crit Care.* 2008;12(6):R149.
9. Moioli A, Maresca B, Manzione A, Napoletano AM, Coclite D, Pirozzi N, et al. Metformin associated lactic acidosis (MALA): clinical profiling and management. *J Nephrol.* déc 2016;29(6):783-9.
10. LaMoia TE, Shulman GI. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. *Endocr Rev.* 28 janv 2021;42(1):77-96.
11. Fourrier F, Seidowsky A. Intoxication par la metformine : mécanismes de toxicité et prise en charge. *Réanimation.* oct 2010;19(6):539-44.
12. Muscedere J, Waters B, Varambally A, Bagshaw SM, Boyd JG, Maslove D, et al. The impact of frailty on intensive care unit outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* août 2017;43(8):1105-22.
13. De Biasio JC, Mittel AM, Mueller AL, Ferrante LE, Kim DH, Shaefi S. Frailty in Critical Care Medicine: A Review. *Anesth Analg.* juin 2020;130(6):1462-73.
14. Ferrante LE, Pisani MA, Murphy TE, Gahbauer EA, Leo-Summers LS, Gill TM. The Association of Frailty With Post-ICU Disability, Nursing Home Admission, and Mortality. *Chest.* juin 2018;153(6):1378-86.
15. Hewitt D, Booth MG. The FRAIL-FIT study: Frailty's relationship with adverse-event incidence in the longer term, at one year following intensive care unit treatment – A retrospective observational cohort study. *J Intensive Care Soc.* mai 2020;21(2):124-33.
16. on behalf of the VIP1 study group, Flaatten H, De Lange DW, Morandi A, Andersen FH, Artigas A, et al. The impact of frailty on ICU and 30-day mortality and the level of care in very elderly patients (≥ 80 years). *Intensive Care Med.* déc 2017;43(12):1820-8.
17. Pasin L, Boraso S, Golino G, Fakhr BS, Tiberio I, Trevisan C. The impact of frailty on mortality in older patients admitted to an Intensive Care Unit. *Med Intensiva.* janv 2022;46(1):23-30.
18. Low YM, Lyon CE, Lakey KM, Finnis ME, Orford NR, Maiden MJ. Frailty is not independently associated with intensive care unit length of stay: An observational study. *Aust Crit Care.* juill 2022;35(4):369-74.
19. Impact of frailty on persistent critical illness: a population-based cohort study - PMC [Internet]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8866256/>

Références bibliographiques

20. Protti A, Russo R, Tagliabue P, Vecchio S, Singer M, Rudiger A, et al. ROesxeayrcgh en consumption is depressed in patients with lactic acidosis due to biguanide intoxication. 2010;
21. Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Sepsis-associated hyperlactatemia. *Crit Care*. oct 2014;18(5):503.
22. Metformin-associated lactic acidosis and factors associated with 30-day mortality - PMC [Internet]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9426915/>
23. Blumenberg A, Benabbas R, Sinert R, Jeng A, Wiener SW. Do Patients Die with or from Metformin-Associated Lactic Acidosis (MALA)? Systematic Review and Meta-analysis of pH and Lactate as Predictors of Mortality in MALA. *J Med Toxicol*. avr 2020;16(2):222-9.
24. Friesecke S, Abel P, Roser M, Felix SB, Runge S. Outcome of severe lactic acidosis associated with metformin accumulation. *Crit Care*. 2010;14(6):R226.
25. Kajbaf F, Lalau JD. The prognostic value of blood pH and lactate and metformin concentrations in severe metformin-associated lactic acidosis. *BMC Pharmacol Toxicol*. déc 2013;14(1):22.
26. Lalau JD, Race JM. Lactic Acidosis in Metformin-Treated Patients: Prognostic Value of Arterial Lactate Levels and Plasma Metformin Concentrations. *Drug Saf*. 1999;20(4):377-84.
27. Van Berlo-van De Laar IRF, Vermeij CG, Doorenbos CJ. Metformin associated lactic acidosis: incidence and clinical correlation with metformin serum concentration measurements: *Incidence of metformin associated lactic acidosis*. *J Clin Pharm Ther*. juin 2011;36(3):376-82.
28. 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.
29. Kajbaf F, Lalau JD. Mortality rate in so-called "metformin-associated lactic acidosis": a review of the data since the 1960s: Mortality in Metformin-Associated Lactic Acidosis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. nov 2014;23(11):1123-7.
30. Shaw M, Viglianti EM, McPeake J, Bagshaw SM, Pilcher D, Bellomo R, et al. Timing of Onset, Burden, and Postdischarge Mortality of Persistent Critical Illness in Scotland, 2005–2014: A Retrospective, Population-Based, Observational Study. *Crit Care Explor*. avr 2020;2(4):e0102.
31. Kim MJ, Han JY, Shin JY, Kim SI, Lee JM, Hong S, et al. Metformin-Associated Lactic Acidosis: Predisposing Factors and Outcome. *Endocrinol Metab*. 2015;30(1):78.
32. Lalau J, Kajbaf F, Protti A, Christensen MM, De Broe ME, Wiernsperger N. Metformin-associated lactic acidosis (MALA): M oving towards a new paradigm. *Diabetes Obes Metab*. nov 2017;19(11):1502-12.
33. Stades AME, Heikens JT, Erkelens DW, Holleman F, Hoekstra JBL. Metformin and lactic acidosis: cause or coincidence? A review of case reports. *J Intern Med*. févr 2004;255(2):179-87.
34. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure.
35. Rockwood K. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Can Med Assoc J*. 30 août 2005;173(5):489-95.
36. Fried L, Bernardini J, Piraino B. Charlson Comorbidity Index as a Predictor of Outcomes in Incident Peritoneal Dialysis Patients. *Am J Kidney Dis*. févr 2001;37(2):337-42.
37. SFAR - Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Disponible sur: <https://sfar.org/scores/igs2.php>

Annexes

Score SOFA [34]

Table 3 The SOFA score

SOFA score	1	2	3	4
<i>Respiration</i>				
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	<400	<300	<200 — with respiratory support —	<100
<i>Coagulation</i>				
Platelets × 10 ³ /mm ³	<150	<100	<50	<20
<i>Liver</i>				
Bilirubin, mg/dl (μmol/l)	1.2–1.9 (20–32)	2.0–5.9 (33–101)	6.0–11.9 (102–204)	>12.0 (<204)
<i>Cardiovascular</i>				
Hypotension	MAP < 70 mmHg	Dopamine ≤ 5 or dobutamine (any dose) ^a	Dopamine > 5 or epinephrine ≤ 0.1 or norepinephrine ≤ 0.1	Dopamine > 15 or epinephrine > 0.1 or norepinephrine > 0.1
<i>Central nervous system</i>				
Glasgow Coma Score	13–14	10–12	6–9	<6
<i>Renal</i>				
Creatinine, mg/dl (μmol/l) or urine output	1.2–1.9 (110–170)	2.0–3.4 (171–299)	3.5–4.9 (300–440) or < 500 ml/day	>5.0 (>440) or < 200 ml/day

^a Adrenergic agents administered for at least 1 h (doses given are in μg/kg·min)

Clinical Frailty Scale [35]

Clinical Frailty Scale	
 <p>1. Very fit – People who are robust, active, energetic and motivated. These people commonly exercise regularly. They are among the fittest for their age.</p>	 <p>7. Severely frail – Completely dependent for personal care, from whatever cause (physical or cognitive). Even so, they seem stable and not at high risk of dying (within ~ 6 months).</p>
 <p>2. Well – People who have no active disease symptoms but are less fit than category 1. Often, they exercise or are very active occasionally, e.g. seasonally.</p>	 <p>8. Very severely frail – Completely dependent, approaching the end of life. Typically, they could not recover even from a minor illness.</p>
 <p>3. Managing well – People whose medical problems are well controlled, but are not regularly active beyond routine walking.</p>	 <p>9. Terminally ill – Approaching the end of life. This category applies to people with a life expectancy <6 months, who are not otherwise evidently frail.</p>
 <p>4. Vulnerable – While not dependent on others for daily help, often symptoms limit activities. A common complaint is being "slowed up", and/or being tired during the day.</p>	
 <p>5. Mildly frail – These people often have more evident slowing, and need help in high order IADLs (finances, transportation, heavy housework, medications). Typically, mild frailty progressively impairs shopping and walking outside alone, meal preparation and housework.</p>	
 <p>6. Moderately frail – People need help with all outside activities and with keeping house. Inside, they often have problems with stairs and need help with bathing and might need minimal assistance (cuing, standby) with dressing.</p>	

Scoring frailty in people with dementia

The degree of frailty corresponds to the degree of dementia. Common **symptoms in mild dementia** include forgetting the details of a recent event, though still remembering the event itself, repeating the same question/story and social withdrawal.

In **moderate dementia**, recent memory is very impaired, even though they seemingly can remember their past life events well. They can do personal care with prompting.

In **severe dementia**, they cannot do personal care without help.

Score de Charlson [36]

Table 1. Charlson Comorbidity Index Scoring System

Score	Condition
1	Myocardial infarction (history, not ECG changes only) Congestive heart failure Peripheral vascular disease (includes aortic aneurysm ≥ 6 cm) Cerebrovascular disease: CVA with mild or no residua or TIA Dementia Chronic pulmonary disease Connective tissue disease Peptic ulcer disease Mild liver disease (without portal hypertension, includes chronic hepatitis) Diabetes without end-organ damage (excludes diet-controlled alone)
2	Hemiplegia Moderate or severe renal disease Diabetes with end-organ damage (retinopathy, neuropathy, nephropathy, or brittle diabetes) Tumor without metastases (exclude if >5 y from diagnosis) Leukemia (acute or chronic) Lymphoma
3	Moderate or severe liver disease
6	Metastatic solid tumor AIDS (not just HIV positive)

NOTE. For each decade > 40 years of age, a score of 1 is added to the above score.

Abbreviations: ECG, electrocardiogram; CVA, cerebrovascular accident; TIA, transient ischemic attack; AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; HIV, human immunodeficiency virus.

Score IGS II [37]

Ressources et utilitaires

Scores :

Calcul de l'IGS II

Mode d'admission <input type="text" value="0"/>	Maladies chroniques <input type="text" value="0"/>	Score de Glasgow (aide) <input type="text" value="0"/>
Age <input type="text" value="0"/>	P. Art. Syst. <input type="text" value="0"/>	Fréq. cardiaque <input type="text" value="0"/>
Température <input type="text" value="0"/>	PaO2/FiO2 (mmHg) Si VM ou CPAP <input type="text" value="0"/>	Diurèse (L/24 h) <input type="text" value="0"/>
Urée sanguine <input type="text" value="0"/>	Leucocytes <input type="text" value="0"/>	Kaliémie <input type="text" value="0"/>
Natrémie <input type="text" value="0"/>	HCO3- <input type="text" value="0"/>	Bilirubine (si ictère) <input type="text" value="0"/>

(les paramètres sont colligés dans les 24 H suivant l'admission en USI) ([aide pour les définitions](#))

Total IGS II

Mortalité Prédite

Logit =

$$\text{Logit} = -7,7631 + 0,0737 * \text{IGS} + 0,9971 * \ln(\text{IGS} + 1)$$

$$\text{Probabilité} = e^{(\text{Logit})} / (1 + e^{(\text{Logit})})$$
Effacer

DÉFINITION DES VARIABLES

Age : Age du patient en années selon le dernier anniversaire.

Fréquence cardiaque : Prendre la valeur la plus défavorable qu'il s'agisse de tachycardie ou de bradycardie. Si le rythme a varié de l'arrêt cardiaque (11 points) à la tachycardie (7 points), compter 11 points.

Pression artérielle systolique : Utiliser la même méthode que pour le rythme cardiaque. Si la pression a varié de 60 à 195 mmHg, compter 13 points.

Température centrale : Tenir compte de la température la plus élevée.

PaO₂/FiO₂ : Si le malade est ventilé ou sous CPAP, prendre la valeur la plus basse du rapport. Compter 0 point à l'item si le patient n'est ni ventilé ni sous CPAP.

Diurèse : Si le patient reste moins de 24 heures, faire le calcul pour 24 heures (Ex: un litre en 8 heures équivaut à 3 litres par 24 heures).

Urée sanguine : Prendre la valeur la plus élevée en mmol/L ou g/L.

Globules blancs : Prendre la plus mauvaise valeur (haute ou basse) selon l'échelle de score.

Kaliémie : Prendre la plus mauvaise valeur (haute ou basse) en mEq/L selon l'échelle de score.

Natrémie : Prendre la plus mauvaise valeur (haute ou basse) en mEq/L selon l'échelle de score.

Bicarbonatémie : Prendre la valeur la plus basse en mEq/L.

Bilirubine : Prendre la valeur la plus haute en micromol/L ou mg/L (uniquement chez les patients ictériques).

Score de Glasgow : Prendre la valeur la plus basse des 24 premières heures. Si le patient est sédaté, prendre le score estimé avant la sédation par interrogatoire du médecin ou analyse de l'observation.

Type d'admission

- Malade chirurgical: malade opéré dans la semaine qui précède ou suit l'admission en réanimation
- Malade chirurgical non programmé: malade ajouté à la liste du programme opératoire dans les 24 heures qui précèdent l'intervention
- Malade chirurgical programmé: malade dont l'intervention était prévue au moins 24 heures à l'avance.
- Malade médical: malade non opéré dans la semaine qui précède ou suit l'admission en réanimation. Les malades de traumatologie non opérés sont considérés comme médicaux.

Pathologie

- Sida: malade HIV positif avec des complications cliniques telles qu'une pneumonie à Pneumocystis, un sarcome de Kaposi, un lymphome, une tuberculose, une infection à toxoplasme.
- Maladie hématologique maligne: lymphome, leucémie aiguë, myélome multiple.
- Cancer métastatique : dont les métastases ont été prouvées par chirurgie, scanner ou tout autre méthode.

Remarques

Si le malade reste moins de 24 heures

- noter les valeurs les plus défavorables de chaque élément,
- calculer la diurèse des 24 heures en fonction de la diurèse observée.

En cas d'arrêt cardiaque, compter

- un rythme cardiaque à 0 (11 points),
- une pression systolique nulle (13 points),
- un score de Glasgow inférieur à 6 (26 points).

AUTEUR : Nom : TORIO

Prénom : Xavier

Date de soutenance : 25 octobre 2023

Titre de la thèse : Evaluation du facteur V comme facteur pronostique à l'admission en réanimation pour acidose métabolique sur surdosage en Metformine.

Thèse - Médecine - Lille 2023

Cadre de classement : Anesthésie-Réanimation

DES : Anesthésie-Réanimation

Mots-clés : MALA, acidose, metformine, facteur V, fragilité, comorbidités, pronostic.

Résumé :

Contexte : La MALA est une affection rare mais grevée d'une mortalité importante (30-50%) dont le tableau initial est souvent celui d'une défaillance multi-viscérale. Deux études ont récemment démontré que le TP était un facteur pronostique indépendant. Compte tenu des hypothèses physiopathologiques des MALA avec notamment l'inhibition du complexe I de la chaîne mitochondriale au niveau hépatique, l'objectif principal sera d'évaluer le facteur V comme facteur pronostique de la mortalité à 3 mois. Par ailleurs nous évaluerons si la fragilité, les comorbidités, ainsi que d'autres paramètres clinico-biologiques, ont un impact sur le pronostic de cette pathologie grave mais pouvant être rapidement réversible.

Matériels et méthodes : Etude observationnelle, comparative, rétrospective et monocentrique incluant l'ensemble des patients admis en soins intensifs pour MALA au CH de Lens sur la période de mai 2018 à mai 2023. Au total, les données de 71 patients ont été analysées. Le facteur V et les autres variables ont été comparés entre le groupe survivants à 3 mois et décédés à 3 mois. Le facteur V a été analysé avec ajustement sur la cirrhose.

Résultats : Le facteur V revient statistiquement plus bas dans le groupe des patients décédés à 3 mois, analysé en univarié ($p = 0,0062$) mais aussi ajusté sur la cirrhose ($p = 0,0230$). Les autres facteurs pronostiques significatifs sont le TP ($p = 0,005$), la ventilation mécanique ($p = 0,008$), le score SOFA ($p = 0,0117$), le score de Charlson ($p = 0,0223$) et la cirrhose ($p = 0,0448$). La fragilité, le pH, la metforminémie, ainsi que le lactate ne sont pas retrouvés comme facteur pronostique dans notre étude.

Conclusion : Il s'agit de la première étude à retrouver le facteur V comme facteur pronostique. Ces données sont en adéquation avec la physiopathologie des MALA. La fragilité, à l'inverse des comorbidités, n'est pas un facteur de mauvais pronostic. Celle-ci, isolément, ne doit pas probablement pas être un facteur limitant initial aux soins invasifs mais nécessitera une réévaluation précoce de l'engagement thérapeutique.

Composition du Jury :

Président : Pr Gilles LEBUFFE

Assesseurs : Dr Bruno FRIMAT, Dr Christophe VINSONNEAU

Directeur de thèse : Dr Clément DELPIERRE