



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Intoxication à la Metformine : étude épidémiologique locale au
Centre Hospitalier d'Arras dans le Pas-de-Calais (62)**

Présentée et soutenue publiquement
le 16 octobre 2024 à 18h au Pôle Formation

Par Marc LE SAOUT

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Eric WIEL

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Maxime GRANIER

Monsieur le Docteur Ramy AZZOUZ

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Elise MENU

AVERTISSEMENT

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

LISTE DES ABREVIATIONS

- ACR : Arrêt Cardio-Respiratoire
- AMP : Adénosine Monophosphate
- ATP : Adénosine Triphosphate
- CHA : Centre Hospitalier d'Arras
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés
- HAS : Haute Autorité de Santé
- IMC : Index de Masse Corporelle
- MALA : Metformine-associated lactic acidosis
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- SAU : Service d'Accueil des Urgences
- SAUV : Salle d'Accueil des Urgences Vitales
- SMUR : Service Mobile d'Urgence et Réanimation
- USI : Unité de Soins Intensifs

TABLE DES MATIERES

Introduction	7
Généralités	7
Histoire de la Metformine	8
Action de la Metformine	9
Acidose lactique associée à la Metformine	10
Enjeu local dans les Hauts-de-France	12
Objectif de l'étude	13
Matériel et Méthodes :	14
Type d'étude	14
Population étudiée	14
Phase de recueil	14
Données recueillies	15
Critères de jugements	16
Analyse statistique	16
Résultats	17
Effectif de l'étude	17
Analyses descriptives	17
a. Caractéristiques des patients	18
b. Parcours de soin	18
Critère de jugement principal : survenue d'un décès	20
a. Selon les caractéristiques des patients	20
b. Selon les données biologiques	21
c. Selon la prise en charge	21
Critères de jugement secondaires : profondeur de l'intoxication	22
Discussion	23
Synthèse des résultats	23
Interprétations des résultats	24
a. Selon la létalité	24
b. Selon la metforminémie	25
Limites de l'étude	25
a. Niveau de preuve faible	25
b. Taille de l'effectif	25
c. Biais de recrutement	26
d. Autres biais / Sources d'erreurs	26
e. Données manquantes	27

f. Conditions de recueil	27
Forces de l'étude	27
a. Validité externe.....	27
b. Approche locale.....	28
Conclusion	29
Table des figures	30
Bibliographie	31
Annexes.....	33

INTRODUCTION

Généralités

Le diabète présente un réel enjeu médical et une problématique de santé publique. En effet, cette pathologie concerne selon l'OMS plus de 400 millions de personnes dans le monde en 2014 avec une prévalence en constante augmentation (1). Selon l'Atlas de la Fédération Internationale du Diabète, les projections pour 2030 font état de 643 millions d'adultes diabétiques (2). A l'échelle de la France, cette pathologie touche en moyenne 5,3% de la population en 2020 (3).

Concernant plus spécifiquement le diabète de type 2, la forme majoritaire dans le monde (1), le schéma de prise en charge actuellement recommandé passe d'abord par l'optimisation des habitudes hygiéno-diététique, puis par des moyens pharmacologiques pour assurer le contrôle glycémique du patient (4).

La Metformine est actuellement présentée comme la molécule de première ligne, à la fois dans les recommandations françaises formalisées par l'HAS ; mais aussi à l'internationale notamment aux Etats-Unis dans le cadre de l'hyperglycémie réfractaire après perte de poids (5).

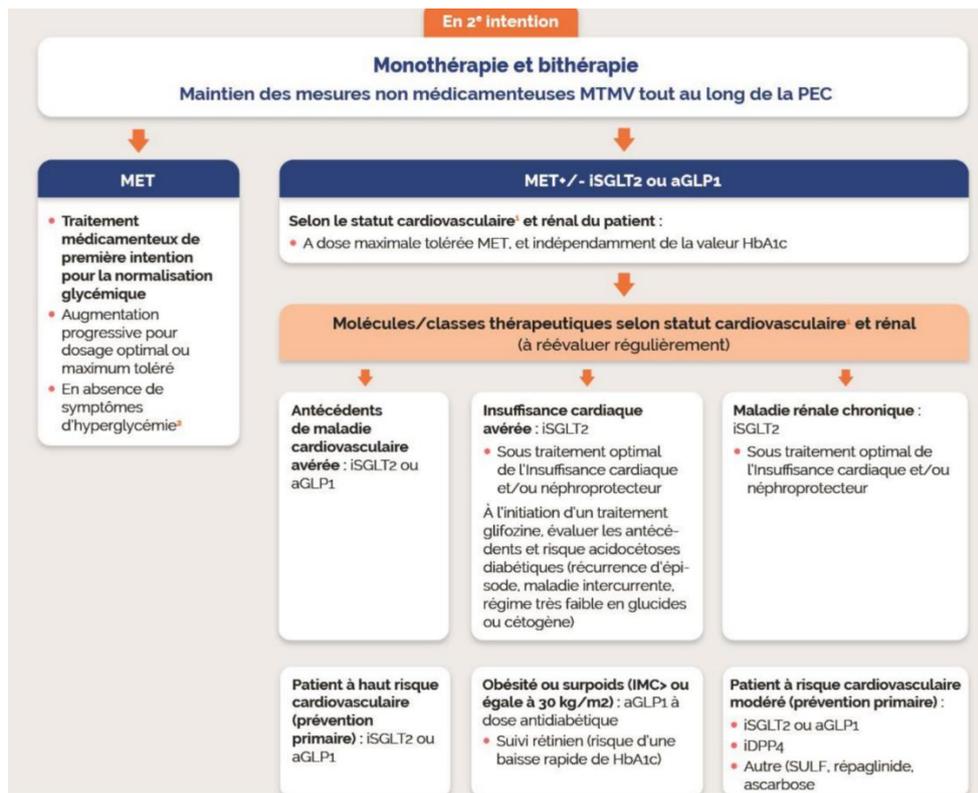


Figure 1: Prise en charge thérapeutique de 2e intention du diabète de type 2 après échec des règles hygiéno-diététiques selon l'HAS (4)

Histoire de la Metformine

La Metformine ou 1,1-diméthylbiguanide hydrochloride, dérivée de la guanidine est initialement découverte dans les années 1940 puis étudiée pour ses propriétés sur le diabète en 1957 par Jean Sterne, un chercheur français. Elle est jugée initialement moins efficace que d'autres molécules de la famille des biguanides telles que la Phenformine et la Buphormine, qui sont par ailleurs abandonnées dans les années 1970 devant leur toxicité et leur association dans la survenue d'acidose lactique.

Ce n'est que dans les années 1990, que de nouvelles études cliniques américaines menées sur la Metformine prouvent sa capacité à apporter un contrôle glycémique efficace tout en présentant un faible risque d'hypoglycémie. Elle est finalement adoptée comme moyen pharmaceutique de 1^{ère} ligne dans la gestion du diabète par les sociétés savantes américaines et européennes à partir des années 2000 (6).

Action de la Metformine

Malgré différents travaux de recherches, le mécanisme d'action à l'échelle moléculaire de la Metformine reste non complètement élucidé. L'hypothèse consensuelle actuellement suppose qu'elle agirait en tant qu'inhibiteur du complexe de type 1 de la chaîne de respiration mitochondrial notamment au niveau des hépatocytes par activation de l'AMP-Kinase. Ce mécanisme aboutirait à une inhibition de la néoglucogénèse et de la glycolyse hépatique via la réduction du taux d'ATP intracellulaire disponible. Du fait de son action sur la voie des transporteurs GLUT intervenant dans les hépatocytes et dans les cellules du muscle squelettique, elle favoriserait également la captation périphérique du glucose ainsi que la sensibilité des récepteurs à l'insuline. De surcroît, elle aurait également une action au niveau des entérocytes retardant alors l'absorption intestinale du glucose (7,8). (*Annexe 1*)

L'ensemble de ces phénomènes, qui n'agissent pas directement sur la production d'insuline, permettent d'éviter la survenue d'une hypoglycémie et de diminuer l'insulinorésistance caractéristique du diabète de type 2. C'est une molécule de choix pour la prise en charge du patient diabétique particulièrement en situation d'obésité, permettant de réduire ses risques cardiovasculaires et plus globalement la mortalité liée aux complications du diabète (9).

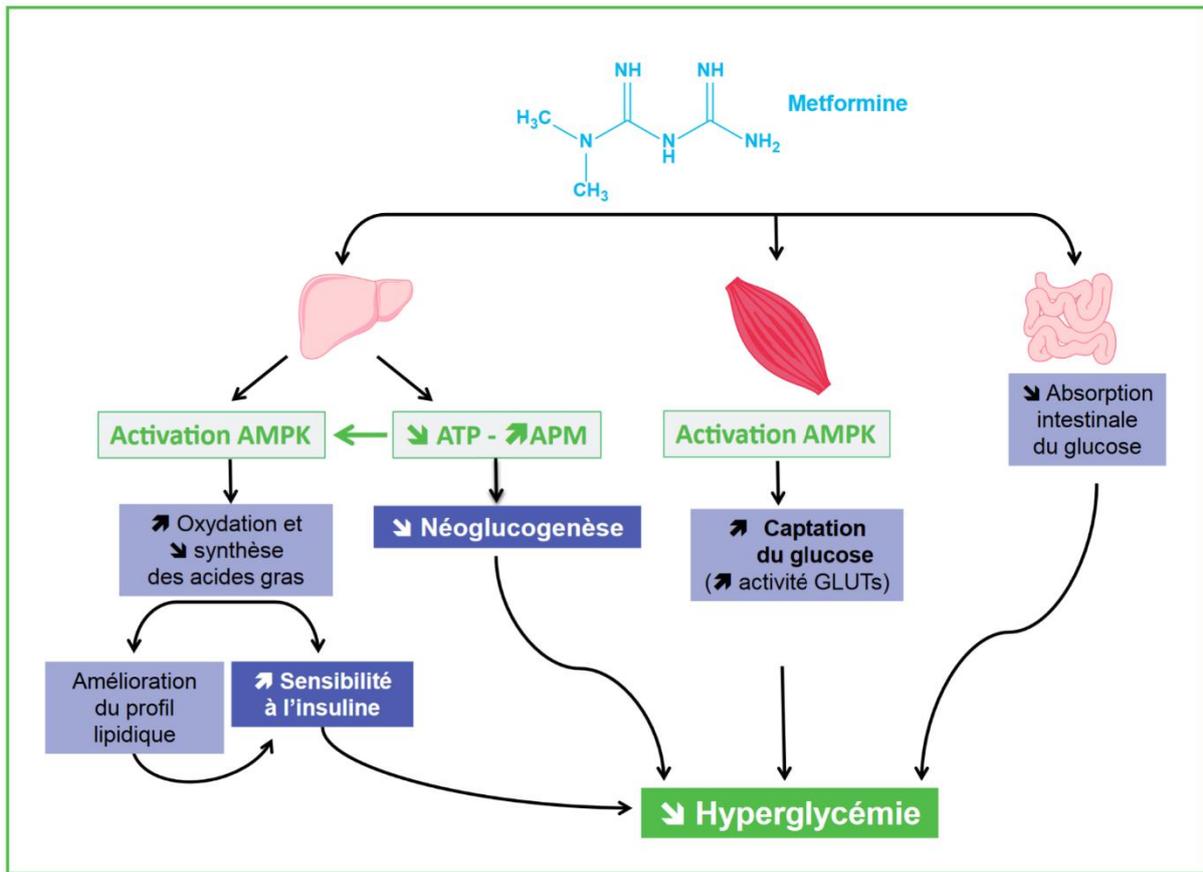


Figure 2: Mécanisme d'action de la Metformine (9)

Acidose lactique associée à la Metformine

La Metformine présente comme effets indésirables fréquents des symptômes digestifs non spécifiques (douleurs abdominales, diarrhées, vomissements) (10). Beaucoup plus rarement, elle peut provoquer lors de surdosage des états de choc ; ils associent défaillance multi-viscérale de mécanisme complexe, et acidose métabolique avec hyperlactatémie (ou MALA pour Metformine-associated lactic acidosis).

Bien que l'existence formelle d'une association entre les cas d'acidose lactique et l'utilisation de la Metformine soit parfois débattue dans la littérature dû au manque de compréhension de son action exacte (11, 12), cette entité est tout de même rapportée par plusieurs études avec une incidence allant de 1,5 à parfois 530 personne.année selon les séries (13).

Ces intoxications surviennent principalement lors d'une décompensation de pathologies chroniques préexistantes et sont surtout favorisées par la présence de comorbidités chez des patients fragiles (insuffisance rénale, insuffisance hépatique, déshydratation, infection) notamment lors d'atteinte aiguë de la fonction rénale et de l'excrétion urinaire (11, 14). Les complications décrites d'un surdosage sont une accumulation du lactate plasmatique par inhibition de son métabolisme intra-cellulaire, un passage en fonctionnement anaérobie au niveau de la respiration mitochondriale, une diminution de la consommation d'oxygène au niveau tissulaire en parallèle d'une acidose métabolique souvent sévère à trou anionique élevé. Ces multiples mécanismes aboutissent finalement à une hypoperfusion tissulaire globale jusqu'à l'état de choc avec défaillance multiviscérale (15).

La mortalité décrite est importante allant de 25% à 50% selon les études malgré le recours à des moyens de réanimations et de suppléance d'organes, ce qui induit une urgence diagnostique et thérapeutique. Le diagnostic est confirmé biologiquement par dosage plasmatique de la Metformine (12, 16, 17).

La stratégie thérapeutique de la MALA en Soins Intensifs est multimodale. Elle implique la correction de l'acidose par administration de soluté de bicarbonate, élimination de la Metformine et correction des troubles métaboliques par épuration extra-rénale (hémodialyse ou hémofiltration), support vasopresseur par catécholamine en cas de collapsus tensionnel, ventilation mécanique en cas de défaillance respiratoire, et enfin le traitement d'un facteur déclenchant responsable du surdosage (15, 18, 19).

Malgré cette lourde morbi-mortalité les études sur le sujet sont peu nombreuses, restent rétrospective et descriptive.

Enjeu local dans les Hauts-de-France

En France en 2020, environ 3,5 millions de personnes sont traités pharmacologiquement pour un diabète, dont 90% de diabète de type 2. Face à ces 5,3% de la population connus diabétiques, on estime qu'il faudrait rajouter un million de diabétiques non diagnostiqués. (2)

Dans l'hexagone, la région des Hauts-de-France est un cas particulier. En effet, le niveau de vie médian y est le plus faible de France métropolitaine : près d'une personne sur cinq vit sous le seuil de pauvreté. De plus, la région détient la part la plus importante de France métropolitaine d'adultes peu ou pas diplômé ; près d'un sur trois (20).

Par ailleurs, on dénombre 22% d'obèses dans la région, contre une moyenne nationale à 17% (21).

L'association de ces facteurs entraîne une prévalence plus forte encore du diabète dans les Hauts-de-France. Il touche 6,2% de sa population soit environ 360 000 personnes (2), avec un taux de diabète de type 2 significativement supérieur à la moyenne nationale (2, 3). (*Annexe 2*)

Pour ces raisons, nous avons choisi de réaliser une étude épidémiologique observationnelle monocentrique dans le Centre Hospitalier d'Arras, chef-lieu du Pas-de-Calais.

Le CHA est un hôpital périphérique doté de son centre de régulation, son service d'Urgence adulte avec SAUV et de son service de réanimation polyvalente, cependant son laboratoire ne permet pas de réaliser un dosage de la Metformine plasmatique sur place et nécessite le recours au CHU de Lille via un service de navettes.

Objectif de l'étude

L'objectif de ce travail de thèse est d'observer l'épidémiologie, la mortalité et les modalités de prise en charge des intoxications à la Metformine au Centre Hospitalier d'Arras, zone de forte prévalence d'une population diabétique de type 2 traitée pharmacologiquement.

MATERIEL ET METHODES :

Type d'étude

Notre étude est épidémiologique, observationnelle, descriptive, rétrospective et monocentrique réalisée au sein du Centre Hospitalier d'Arras (CHA).

Population étudiée

Critères d'inclusion :

- Patients hospitalisés au CHA sur la période de janvier 2022 à décembre 2023 pour lesquels un dosage plasmatique de la Metformine a été demandé.

Critères d'exclusion :

- Patients mineurs
- Patients dont la valeur biologique de Metformine n'excédait pas la valeur seuil du laboratoire 2,3 mg/l
- L'absence d'acidose métabolique, définie par les seuils laboratoires pH < 7,35 et bicarbonate < 21 mmol/l
- L'absence d'hyperlactatémie, définie par le seuil laboratoire > 2 mmol/l

Afin d'inclure le plus de patients à profil pertinent dans des délais compatibles avec un travail de thèse, nous avons choisi d'alléger les critères biologiques de MALA définis par plusieurs études (pH < 7,35 et Lactate > 5 mmol/l) (12, 16).

Phase de recueil

Une déclaration de conformité MR-004 été déposée auprès de la CNIL via Internet sous la référence 2234809v 0

Le recueil de données a été réalisé de façon rétrospective.

Dans un premier temps, nous avons établis une liste de patients pour lesquels un dosage de metforminémie a été demandé au Laboratoire du CHA à l'issue d'une

hospitalisation ou d'un passage aux urgences, entre Janvier 2022 et Décembre 2023.

Cette liste nous a été fournie par un interlocuteur dédié au sein du Laboratoire.

Puis, nous avons exclus les patients qui ne présentaient pas d'intoxication à la Metformine. On retenait le surdosage toxique pour un seuil de metforminémie > à 2,3 mg/l selon une valeur seuil fixée avec le laboratoire, la présence d'une acidose métabolique (compensée ou non) et une hyperlactatémie associée.

Chez ces patients finalement inclus, les informations pertinentes ont ensuite été extraites à partir du logiciel Sillage et des courriers d'hospitalisations (passage au Service des Urgences, service de Soins Intensifs, service de Spécialité) par un seul opérateur au sein du Centre Hospitalier d'Arras.

L'anonymisation des dossiers a été réalisée par pseudo-anonymisation sur les 3 premières lettres du nom de naissance.

Les données extraites ont ensuite été classées dans un tableur Excel.

Données recueillies

Les données recueillies pour analyses étaient :

- Le motif d'entrée ou de consultation initiale.
- Le mode d'entrée au CHA : entrée directe au SAU, entrée SMUR ou transfert vers le service de réanimation.
- La confirmation du diagnostic d'intoxication liée à la Metformine d'après les comptes-rendus de passage aux urgences et courriers d'hospitalisation.
- Les données épidémiologiques du patient : âge, sexe, antécédents, posologie habituelle de Metformine, autonomie via le score ADL, IMC.
- Les données biologiques plasmatique à l'arrivée : pH, lactate, Metformine, créatinine.

- La durée de séjour (en soins intensif et totale au CHA), le devenir et la survenue de complications dont le décès.
- Les stratégies thérapeutiques utilisées : remplissage vasculaire aux cristalloïdes, perfusion de Bicarbonate, recours aux amines vasopressives, épuration extra-rénale.
- Le devenir et l'orientation du patient : hospitalisation en soins intensifs, limitation thérapeutique.

Critères de jugements

Notre critère de jugement principal était la survenue du décès lors du séjour au CHA, selon les caractéristiques des patients, les antécédents, les dosages biologiques à l'arrivée, les thérapeutiques utilisées.

Les analyses secondaires recherchaient de possibles associations entre le taux de Metformine plasmatique et les différentes variables observées.

Analyse statistique

L'analyse des données a finalement été réalisée par le logiciel p-value. Pour tous les tests effectués, le seuil de significativité était retenu pour un risque alpha de 5% ($p = 0,05\%$) et le seuil de tendance pour une valeur alpha de 10% ($p = 0,1\%$).

Les variables descriptives quantitatives ont été présentées en moyenne avec écart-type et médiane avec quartile (Q1 et Q3), les variables descriptives qualitatives ont été présentées en proportion.

Pour la mortalité, les Test de Fisher et de Mann-Whitney ont été utilisés pour comparer les groupes survivants et décédés. Les analyses de survie ont été réalisées avec un test de Mantel-Haenszel. Un test de corrélation avec R a été utilisé lors d'analyse d'association entre 2 variables quantitatives.

RESULTATS

Effectif de l'étude

Dans notre étude, on recense 180 dosages plasmatiques de Metformine sur les années 2022 et 2023 au laboratoire du Centre Hospitalier d'Arras. Sur les 180 demandes, seulement 20 dossiers correspondants aux critères de notre études sont retenus. Parmi les patients exclus : 156 patients présentaient une metforminémie inférieur à 2,3 mg/l ; 4 patients présentaient une absence d'acidose métabolique ou présentaient un diagnostic différentiel. (Figure 3)

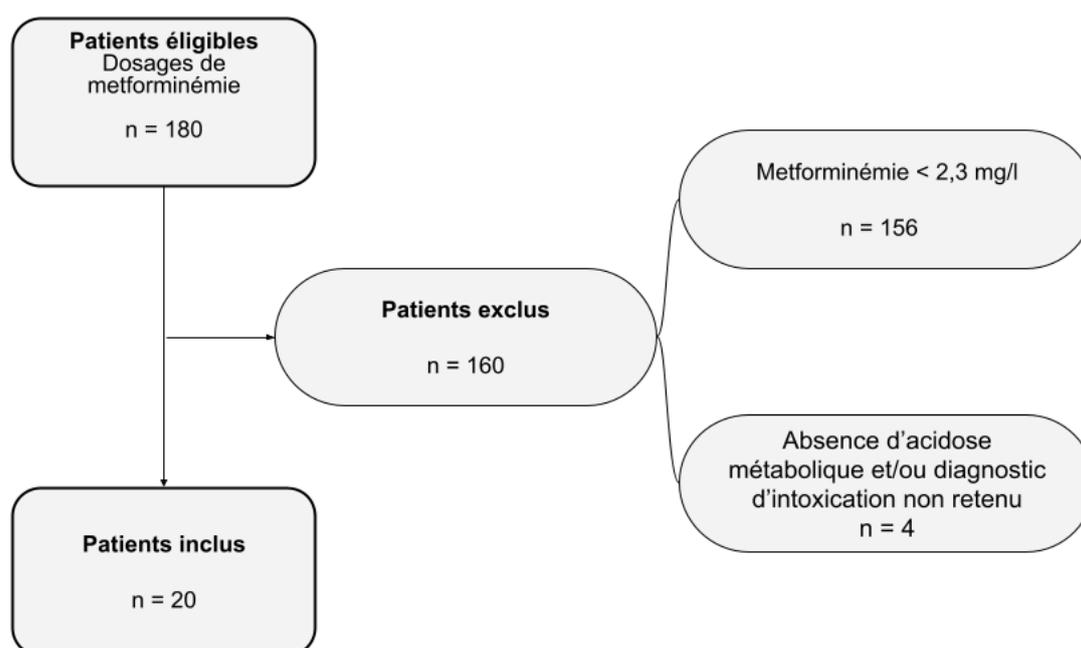


Figure 3 : Flow Chart de l'étude

Analyses descriptives

Pour plus de lisibilité, vous trouverez les tableaux récapitulatifs des variables descriptives en annexe : caractéristiques des patients en *Annexe 4* et parcours de soins en *Annexe 5*.

a. Caractéristiques des patients

Notre effectif présente une majorité de femmes (60%) et une moyenne d'âge à 74,4 années (minimum 62 ; maximum 89). On note que 65% des patients présentent un IMC supérieur à la normale (≥ 25 kg/m²) et que 30% sont au stade d'obésité (tous stades confondus).

Les comorbidités les plus représentées sont les pathologies vasculaires et cardiologiques, partagées respectivement par 55% et 50% de nos patients. On remarque néanmoins une part non négligeable à 35% de pathologie respiratoire.

Concernant l'état général et l'autonomie, on relève une moyenne du score ADL à 4,53. On constate que 30% de nos patients présentent une autonomie conservée soit un score ADL à 6/6. (*Annexe 4*)

b. Parcours de soin

La majorité des patients (60%) ont été admis au CHA par le service des urgences adultes, que ce soit par entrée simple ou médicalisée par un SMUR. L'admission par transfert d'un établissement extérieur directement vers le service de réanimation du CHA représente 35% des cas de notre effectif global.

Les principaux symptômes amenant à consulter ou à recourir au système de soin sont dans l'ordre : des symptômes digestifs (35%), un coma ou trouble de la vigilance (20%), un choc hémodynamique d'emblée (15%).

Chez les patients survivants, le signe clinique d'appel est en majorité digestif. En revanche chez les patients décédés, le signe fonctionnel d'appel était en premier lieu neurologique, avec 37% de coma ; puis en second lieu hémodynamique avec 25% de collapsus. (*Figure 4*)

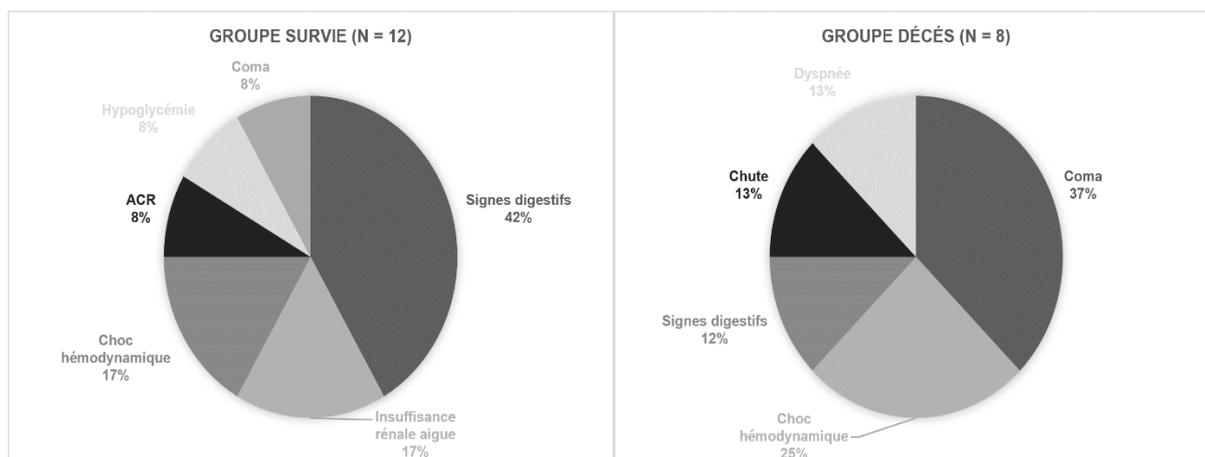


Figure 4 : Répartitions des motifs d'admission groupe Survie vs. groupe Décès

Le taux de Metformine plasmatique moyen au 1^{er} dosage est de 23,9 mg/l (minimum 5,92 ; maximum 48,8).

On compte 3 dossiers de patients (15%) pour lesquels une discussion éthique a été réalisée avec une décision de non-admission en soins intensifs.

La prise en charge thérapeutique a consisté en :

- Un remplissage vasculaire par cristalloïde pour tous les patients inclus
- Un remplissage par soluté de bicarbonate pour 14 patients
- Un support par amines vasopressives (noradrénaline) pour 15 patients
- Une épuration extra-rénale par hémodialyse pour 16 patients

Pour finir, le taux de létalité de l'intoxication à la Metformine dans notre étude atteint 8 patients soit 40%. (Annexe 5)

Critère de jugement principal : survenue d'un décès

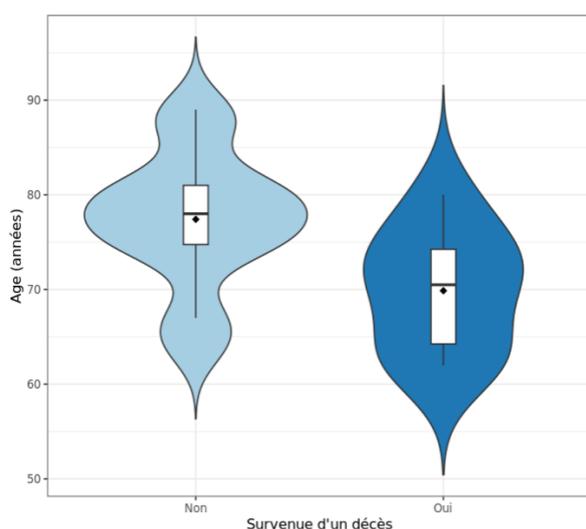
a. Selon les caractéristiques des patients

On ne retrouve pas d'association significative avec la survenue du décès et : l'autonomie, le sexe ou la posologie du traitement habituel en Metformine.

En revanche, on observe une différence statistiquement significative concernant la survenue du décès en fonction du rang moyen de l'âge. En effet, le décès est plus fréquent chez les patients les plus jeunes de notre étude : 69,9 ans en moyenne chez les personnes décédées vs 77,4 ans chez les survivants ($p = 0,028$). (Figure 5)

Par ailleurs, il existe une différence statistiquement significative en fonction l'IMC, avec des décès plus fréquents chez les patients en situation de surpoids ($p = 0,043$).

Concernant les comorbidités, on retrouve seulement une tendance statistique non significative à la survenue plus fréquente de décès chez les patients porteurs de pathologies vasculaires ($p = 0,06$).



	Survenue d'un décès Non (n = 12)	Survenue d'un décès Oui (n = 8)	n	p
Age (années), moyenne (écart-type)	77.4 (7.17)	69.9 (6.49)	20	0.028

Figure 5 : Distribution de l'âge dans le groupe Survie vs. groupe Décès

b. Selon les données biologiques

Pour ce qui est du bilan biologique à l'entrée, on retrouve une différence statistiquement significative du taux moyen de Metformine entre les patients survivants vs. décédés (28,8 vs. 16,6 mg/l ; $p = 0,047$), la survenue d'un décès est donc plus fréquente pour une metforminémie plus basse dans notre étude. (Figure 6)

On ne constate pas d'autres associations statistiques en fonction de la créatininémie, de la lactatémie ou de l'acidose.

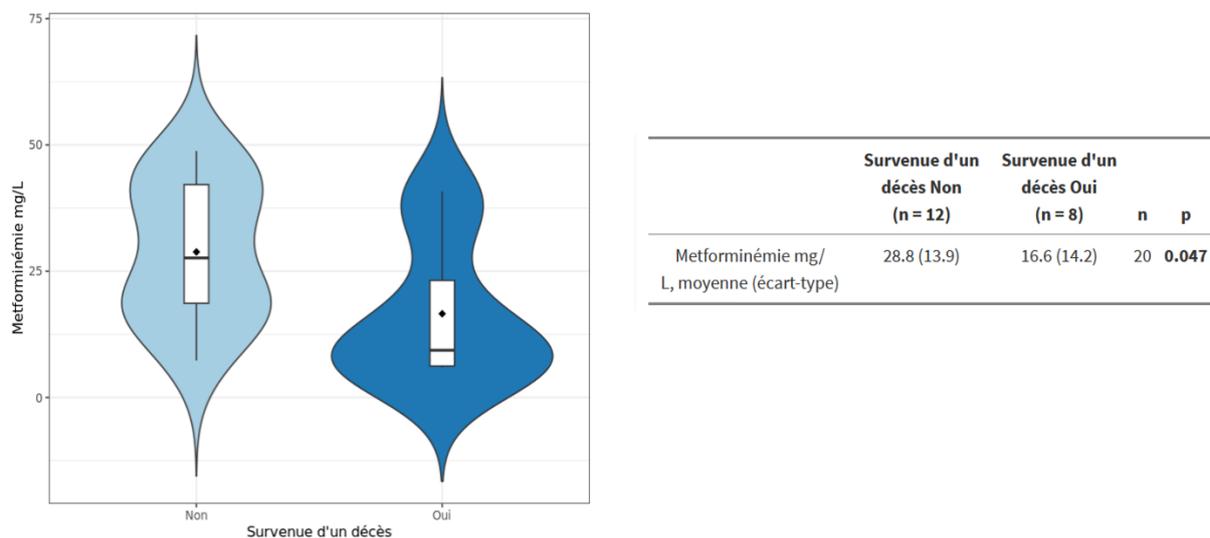


Figure 6 : Distribution de la metforminémie selon groupe Survie vs. groupe Décès

c. Selon la prise en charge

Nous n'avons pas constaté de différences significatives entre la survenue d'un décès et les différents traitements reçus (utilisation de bicarbonate, amine ou dialyse).

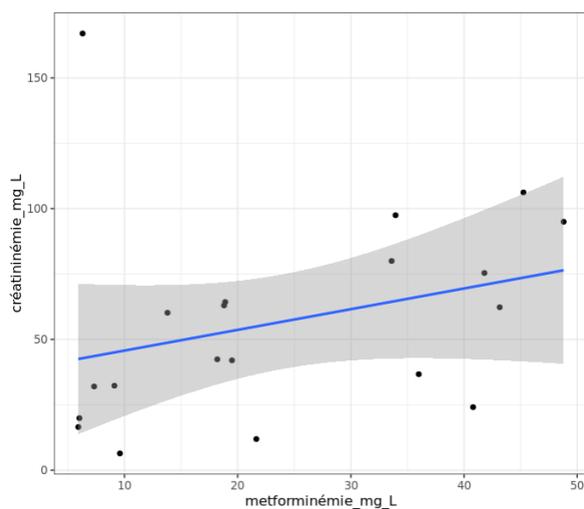
D'autre part, nous n'avons pas non plus observé de différences statistiquement significatives concernant la survenue d'un décès selon le mode d'admission.

Critères de jugement secondaires : profondeur de l'intoxication

Concernant le taux de Metformine plasmatique dosée à l'entrée, la seule association statistiquement significative objectivée est en rapport avec l'existence de pathologies pulmonaires pré-existantes : le taux de metforminémie était plus faible à 12,9 mg/L chez les patients porteurs, versus 29,9 chez les patients exempt (p = 0,014).

De plus, on relève une association statistique entre l'élévation de la metforminémie et de la créatininémie (coefficient de corrélation 0,451 ; p = 0,046). (Figure 7)

On n'observe pas de corrélation entre la metforminémie et la durée de séjour totale ou en USI.



Résultats		Plus d'information	
Coefficient de corrélation	Test statistic	p	Test
0.451	730	0.0459	Spearman's rank correlation rho

Figure 7 : Courbe de corrélation entre metforminémie et créatininémie

DISCUSSION

Synthèse des résultats

Dans notre étude épidémiologique, l'objectif principal était d'étudier la mortalité associée à l'intoxication à la Metformine.

Notre série relève ainsi une association significative du taux de létalité avec :

- L'âge, la survenue de décès étant plus fréquente chez les patients les plus jeunes
- La présence d'un surpoids (IMC entre 25 et 29,9 kg/m²)
- La metforminémie, la survenue de décès étant plus fréquente chez les patients présentant un dosage plus bas.

Les objectifs secondaires s'intéressaient à une possible association entre le premier taux de metforminémie connu et plusieurs facteurs : les comorbidités, les données biologiques, la prise en charge thérapeutique et la morbidité de l'intoxication. On retrouve :

- La présence d'une pathologie pulmonaire, groupe dans laquelle le taux de Metformine est significativement plus faible
- La créatininémie, qui est d'autant plus élevée que la metforminémie est haute

Interprétations des résultats

a. Selon la létalité

La première partie des résultats montrant que la mortalité est plus élevée chez les patients les plus jeunes de notre effectif semble contre-intuitive.

On aurait pu également s'attendre à ce que l'autonomie soit liée à plus de mortalité puisque qu'une part importante de nos patients étaient fragiles avec une autonomie diminuée (moyenne du score ADL = 4,53 ; médiane = 4,75), mais nos analyses ne vont pas en ce sens.

Par ailleurs, l'association entre la survenue d'un décès et un taux de Metformine bas est également critiquable, ce d'autant que la littérature tend plutôt à montrer que la metforminémie est plus élevée chez les patients décédés (12).

Nos résultats laisseraient supposer que les patients plus âgés survivent plus fréquemment tout en ayant une metforminémie plus élevée ; ceci est probablement liés au hasard par manque de puissance de notre étude ou dû à un biais de recrutement.

Concernant l'IMC, seul le groupe surpoids présente significativement plus de décès. Ce résultat est peut-être expliqué par la forte représentation des patients en surpoids de notre groupe d'étude : 7 patients sur 20. On peut imaginer que le manque d'effectif ne permet pas de montrer la même association dans les autres stades d'obésités.

De plus, on relève une tendance statistique entre la survenue d'un décès et l'existence d'une pathologie vasculaire. Cela pourrait être lié au fait que la majorité des patients de notre effectif présentait un terrain vasculaire (55%), et que les patients vasculaires étaient généralement polymorbides.

b. Selon la metforminémie

On ne retrouve pas de réelle explication clinique quant à l'association entre l'existence d'une pathologie pulmonaire et un taux plus faible de metforminémie après analyse des dossiers des patients à posteriori. Lors de leur hospitalisation pour MALA, la pathologie respiratoire chronique n'impactait pas de façon majeure leur prise en charge. Cette occurrence semble donc liée au hasard.

Ensuite, l'association de l'élévation conjointe de la créatininémie et de la metforminémie semble s'expliquer par une accumulation d'autant plus grande que l'insuffisance rénale aiguë est profonde. Cette corrélation est retrouvée dans d'autres études (12, 22).

Limites de l'étude

a. Niveau de preuve faible

Il s'agit d'une étude épidémiologique rétrospective effectuée sur un évènement rare, qui rentre dans le niveau 4 de la gradation scientifique fixée par la HAS et équivaut à un niveau de preuve faible (23).

b. Taille de l'effectif

Notre étude est largement limitée par notre faible nombre de patient inclus. Le nombre de cas d'intoxication à la Metformine pris en charge au CHA a sûrement dû être sous-estimé par notre mode d'inclusion exploitant les demandes de dosage biologique de la metformine au laboratoire. Il est possible que sur les années 2022 et 2023, des patients aient présenté une intoxication sans que l'on en ait connaissance par ce procédé. Ainsi la faible taille de notre effectif entraîne inévitablement un biais de sélection.

Malheureusement de façon rétrospective nous ne pouvions pas utiliser d'autres méthodes pour retrouver les cas de surdosage en metformine, le codage CIM-10 ne permettant pas de préciser ce diagnostic (le plus proche étant le code T383 : Intoxication par insuline et hypoglycémifiants oraux) (24).

c. Biais de recrutement

On retrouve une grande hétérogénéité dans les caractéristiques et les parcours de nos patients. Il est impossible de se projeter sur leur représentativité en population générale, ce qui apporte un biais de recrutement.

Dans notre but de dresser un constat épidémiologique global au CHA, nous avons fait le choix de conserver des critères d'inclusion large afin d'étudier tous les patients présentant une intoxication associée à la metformine avec acidose hyperlactique. On retrouve par exemple des patients en situation de sepsis, de complications post-opératoire, d'intoxication polymédicamenteuse, se présentant directement aux urgences ou faisant l'objet de transfert secondaire après une période d'hospitalisation, entraînant probablement des variabilités sur la mortalité.

On constate également une grande variabilité des modalités de prise en charge dans notre population d'étude ; avec 3 patients ayant fait l'objet de limitation thérapeutiques. Ceci diminue la validité externe de notre étude par rapport à la littérature qui se concentre généralement autour de la MALA en réanimation (11, 12, 13, 15, 18).

d. Autres biais / Sources d'erreurs

Le relevé des caractéristiques et données de prise en charge des patients s'est effectué sur les comptes-rendus des différents points de passages au CHA (entrée aux urgences, séjour hospitalier). De plus, un nombre non négligeable de patients inclus (35%) provenaient d'établissement extérieurs avec impossibilité de retrouver le

compte-rendu de leur prise en charge initiale, il est possible qu'un biais de déclaration soit présent dans notre étude.

e. Données manquantes

Certaines données étaient manquantes sur les comptes-rendus de quelques patients, notamment au niveau de la cotation du score ADL (2 données), du report de la taille ne nous permettant pas de calculer l'IMC (2 données), sur l'utilisation de certaines thérapeutiques comme le soluté de bicarbonate (4 données) ou d'amines (1 donnée).

f. Conditions de recueil

Nous avons rencontré des difficultés pour la réalisation de notre étude devant un délai de recueil long. En effet l'extraction des informations et de l'identification des patients ayant fait l'objet de dosage de metformine s'est effectué par l'envoi d'une demande de récupération des données au CHU de Lille par l'intermédiaire du laboratoire du CHA. Cette latence ne nous a pas permis d'élargir la période d'inclusion dans l'objectif d'agrandir notre effectif.

Forces de l'étude

a. Validité externe

Malgré la taille de notre effectif, on remarque que les analyses descriptives de nos patients sont cohérentes avec les données de la littérature notamment niveau de la létalité de la MALA décrite entre 25 et 50% (12, 16, 17), de la répartition des âges et des données biologiques initiales (metformine plasmatique, créatinine, lactate, pH) (12, 18).

De plus, la relation entre l'IMC et la mortalité est particulièrement intéressante dans une région où la population présente une forte part d'obésité et de surpoids ce qui est également le cas dans notre effectif. On remarque d'ailleurs que le taux de surpoids

dans notre population est superposable à celui de la région des Haut-de-France, ce qui aurait tendance à plaider en faveur de sa représentativité relative.

b. Approche locale

Notre étude de faible puissance a permis néanmoins de réaliser une première approche épidémiologique dans un centre hospitalier de périphérie et démontre l'existence d'intoxication à la metformine avec un nombre de cas non négligeable et une létalité élevée à l'échelle locale. Nous pouvons donc confirmer notre postulat de départ de la présence d'une population à risque et donc d'un vivier de patients éligibles à des observations de plus grande envergure.

Ainsi cette thèse est une première piste possible pour la réalisation d'études complémentaires de plus forte puissance et prospectives aux urgences. L'intérêt serait de poser une suspicion de diagnostic précoce et d'accélérer la mise en place des moyens thérapeutiques avant de pouvoir prendre connaissance de la metforminémie, la mesure étant faite au CHU de Lille et le résultat rendu au bout de plusieurs heures. En ce sens, après une intervention de sensibilisation auprès des équipes soignantes, un protocole dès l'admission aux urgences de patients sous traitement antidiabétique oral présentant une insuffisance rénale aiguë avec acidose et hyperlactatémie pourrait être proposé. Un modèle similaire a été réalisé aux urgences du CHU de Limoge entre 2011 et 2013 avec comparaison entre avant et après mise en place d'une procédure diagnostic sur des patients suspect de MALA à partir d'un pH < 7,35, une lactatémie > 5 mmol/l et une anamnèse retrouvant un traitement par metformine. Bien que n'ayant pas montré de différence significative sur le taux de mortalité après mise en place de la procédure, la démarche semble intéressante et applicable dans un CH de périphérie tel que celui d'Arras. (16)

CONCLUSION

Notre étude a permis de constater que malgré la rareté rapportée des cas d'acidose associée à une intoxication à la Metformine, il existe un certain nombre de cas pris en charge au Centre Hospitalier d'Arras avec un taux de létalité non négligeable.

Les résultats statistiques obtenus malgré tout sur un faible effectif appellent à d'avantage d'investigation afin de permettre un diagnostic précoce et essentiel de ces cas de surdosage pour permettre l'optimisation de la prise en charge.

TABLE DES FIGURES

Figure 1: Prise en charge thérapeutique de 2e intention du diabète de type 2 après échec des règles hygiéno-diététiques selon l'HAS (4)	8
Figure 2: Mécanisme d'action de la Metformine (9).....	10
Figure 3 : Flow Chart de l'étude	17
Figure 4 : Répartitions des motifs d'admission groupe Survie vs. groupe Décès	19
Figure 5 : Distribution de l'âge dans le groupe Survie vs. groupe Décès	20
Figure 6 : Distribution de la metforminémie selon groupe Survie vs. groupe Décès	21
Figure 7 : Courbe de corrélation entre metforminémie et créatininémie.....	22

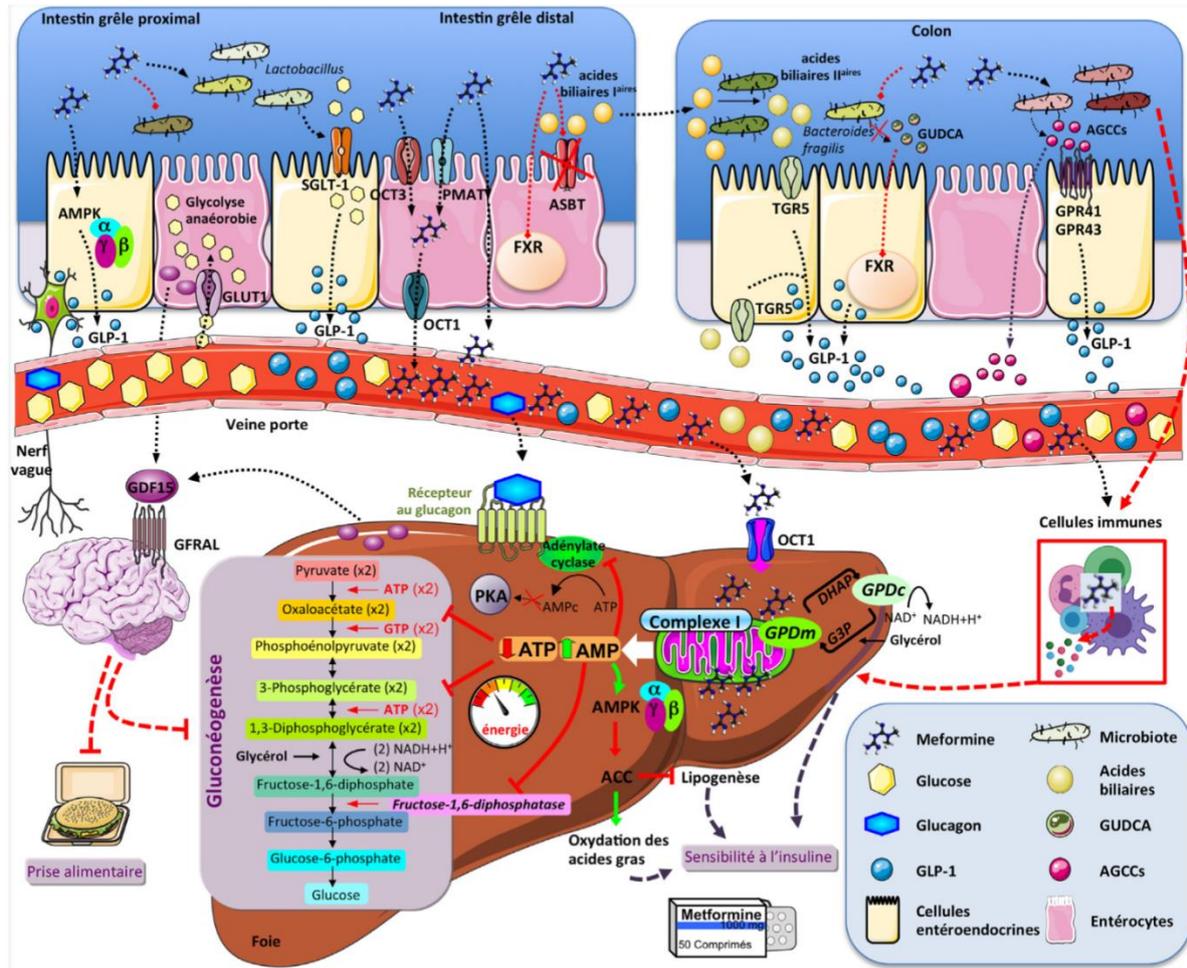
BIBLIOGRAPHIE

1. Organisation mondiale de la Santé. Rapport mondial sur le diabète [Internet]. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2016 [cité 16 août 2024]. 86 p. Disponible sur: <https://iris.who.int/handle/10665/254648>
2. Magliano DJ, Boyko EJ, IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF DIABETES ATLAS [Internet]. 10th éd. Brussels: International Diabetes Federation; 2021 [cité 16 août 2024]. (IDF Diabetes Atlas). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934/>
3. Le diabète en France : les chiffres 2020 [Internet]. [cité 18 août 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/le-diabete-en-france-les-chiffres-2020>
4. Haute Autorité de Santé. Stratégie thérapeutique du patient vivant avec un diabète de type 2. 30 mai 2024; Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191108/fr/strategie-therapeutique-du-patient-vivant-avec-un-diabete-de-type-21.
5. Samson SL, Vellanki P, Blonde L, Christofides EA, Galindo RJ, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2023 Update. *Endocrine Practice*. mai 2023;29(5):305-40.
6. Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetologia*. sept 2017;60(9):1566-76.
7. Foretz M, Guigas B, Viollet B. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. oct 2019;15(10):569-89.
8. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017;60(9):1577-85.
9. Faure S. La metformine, antidiabétique de référence. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 déc 2017;56(571, Supplement):1-5.
10. VIDAL [Internet]. [cité 30 août 2024]. METFORMINE ACCORD. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/metformine-accord-105706.html>
11. Bicsak TA, Walsh B, Fineman M. Metformin-associated lactic acidosis: Moving towards a new paradigm? *Diabetes Obes Metab*. nov 2017;19(11):1499-501.
12. D. Boucaud-Maitre, J. Ropers, B. Porokhov, J.-J. Altman, B. Bouhanick, J. Doucet, et al. Lactic acidosis: relationship between metformin levels, lactate concentration and mortality. *DIABETIC Medicine*. nov 2016;33(11):1536-43.
13. Corchia A, Wynckel A, Journet J, Moussi Frances J, Skandrani N, Lautrette A, et al. Metformin-related lactic acidosis with acute kidney injury: results of a French observational multicenter study. *Clinical Toxicology*. 3 mai 2020;58(5):375-82.

14. ANSM [Internet]. [cité 27 août 2024]. Actualité - Acidose lactique et metformine : un risque évitable. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/acidose-lactique-et-metformine-un-risque-evitable>
15. Fourrier F, Seidowsky A. Intoxication par la metformine : mécanismes de toxicité et prise en charge. *Réanimation*. oct 2010;19(6):539-44.
16. Damien Sémely, Emily Bennet, Christine Vallejo, Franck Saint-Marcoux, Louis Merle, Yves Nouaille, et al. Can an early diagnostic procedure of metformin-associated lactic acidosis in an emergency unit reduce mortality? *Therapies*. janv 2016;71(6):605—612.
17. Goonoo MS, Morris R, Raithatha A, Creagh F. Metformin-associated lactic acidosis: reinforcing learning points. *BMJ Case Rep*. 2 sept 2020;13(9):e235608.
18. Seidowsky, Alexandre MD, Nseir, Saad MD, Houdret, Nicole PhD, Fourrier, François MD. Metformin-associated lactic acidosis: A prognostic and therapeutic study*. *Critical Care Medicine*. juill 2009;37(7):2191-6. 1.
19. Calello DP, Liu KD, Wiegand TJ, Roberts DM, Lavergne V, Gosselin S, et al. Extracorporeal Treatment for Metformin Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup. *Crit Care Med*. Août 2015;43(8):1716-30.1.
20. L'essentiel sur... les Hauts-de-France | Insee [Internet]. [cité 30 août 2024]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4481460#titre-bloc-11> 1.
21. Cara G. Obésité et surpoids : près d'un Français sur deux concerné. État des lieux, prévention et solutions thérapeutiques [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. 2023 [cité 30 août 2024]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/obesite-et-surpoids-pres-dun-francais-sur-deux-concerne-etat-des-lieux-prevention-et-solutions-therapeutiques/66542/>
22. Duong JK, Furlong TJ, Roberts DM, Graham GG, Greenfield JR, Williams KM, et al. The Role of Metformin in Metformin-Associated Lactic Acidosis (MALA): Case Series and Formulation of a Model of Pathogenesis. *Drug Saf*. sept 2013;36(9):733-46.
23. Haute Autorité de Santé. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique. Avril 2013 ; Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf
24. T38.3 Intoxication par insuline et hypoglycémifiants... T383 - Code CIM 10 [Internet]. [cité 30 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.aideaucodage.fr/cim-t383>

ANNEXES

Annexe 1 : Mécanisme d'action intra-cellulaire et mitochondrial de la Metformine (7)



La metformine contrôle la glycémie par différents mécanismes interconnectés résultant d'interactions directes ou indirectes avec le tractus gastro-intestinal, le foie et le cerveau. La metformine est absorbée de la lumière intestinale dans les entérocytes par les transporteurs PMAT et OCT3, et ensuite transportée dans la circulation sanguine par OCT1 ou par le flux paracellulaire. La metformine est transportée dans le foie par le transporteur OCT1 où elle inhibe partiellement le complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale (complexe I) et, potentiellement, la glycérol-3-phosphate déshydrogénase mitochondriale (mGPD) perturbant le flux de la gluconéogenèse, l'activité de la fructose-1,6-diphosphatase 1 et de l'adénylate cyclase, la production de glucose à partir du glycérol et le potentiel redox cytosolique (NADH:NAD⁺). Dans l'intestin, la metformine augmente la consommation de glucose en activant le métabolisme anaérobie du glucose des entérocytes et stimule la sécrétion de l'hormone hypoglycémisante GLP1 par les cellules L entéro-endocrines par des mécanismes directs et indirects comprenant la modulation du pool d'acides biliaires, la détection du glucose via l'expression de SGLT1, et la composition du microbiote intestinal. La metformine améliore la sensibilité à l'insuline en réduisant l'inflammation tissulaire, notamment en modulant le recrutement et/ou l'activation de certaines populations de cellules immunitaires. La metformine a une action sur le contrôle du poids corporel via l'inhibition de la prise alimentaire par la production de GDF15 par le foie et les entérocytes. ASBT : apical sodium-dependent bile acid transporter ; AMPK : AMP-activated protein kinase ; DHAP : dihydroxyacetone phosphate ; FXR : farnesoid X receptor ; G3P : glycerol-3-phosphate ; GDF15 : growth/differentiation factor 15 ; GFRAL : GDNF family receptor α -like ; GLP1 : glucagon-like peptide 1 ; GPDC : cytosolic glycerol-3-phosphate dehydrogenase ; GPDm : mitochondrial glycerol-3-phosphate dehydrogenase ; GPR41/43 : G-protein coupled receptor 41/43 ; GUDCA : glycooursodeoxycholic acid ; SGLT1 : sodium glucose co-transporter 1 ; OCT1/3 : organic cation transporter 1/3 ; PKA : protein kinase A ; PMAT : plasma membrane monoamine transporter ; TGR5 : Takeda G protein-coupled receptor 5.

Annexe 2 : Tableau des taux de prévalence du diabète par départements français (2)

Code	Libellé	Taux de prévalence standardisé de diabète traité pharmacologiquement 2022 - hommes et femmes
974	Réunion	9,95
971	Guadeloupe	9,07
93	Seine-Saint-Denis	8,27
972	Martinique	7,99
973	Guyane	7,66
95	Val-d'Oise	6,82
02	Aisne	6,75
62	Pas-de-Calais	6,72
80	Somme	6,49
59	Nord	6,45
08	Ardennes	6,40
60	Oise	6,15
77	Seine-et-Marne	6,10
51	Marne	6,09
58	Nièvre	6,06
57	Moselle	6,05
10	Aube	5,89

Annexe 3 : Tableau des caractéristiques des patients de l'étude

	Moyenne (écart-type)	Médiane [Q25- 75]	Min	Max	n (%)
Age (années)	74.4 (7.72)	75.0 [69.2; 79.2]	62.0	89.0	-
Score ADL	4.53 (1.65)	4.75 [4.00; 6.00]	0	6.00	-
Traitement metformine à domicile (mg/jour)	1863 (879)	2000 [1000;2500]	0	3000	-
Sexe					
Féminin	-	-	-	-	12 (60%)
Masculin	-	-	-	-	8 (40%)
Comorbidités					
Pathologie vasculaire	-	-	-	-	11 (55%)
Cardiopathie	-	-	-	-	10 (50%)
Pathologie pulmonaire	-	-	-	-	7 (35%)
Insuffisance rénale chronique	-	-	-	-	5 (25%)
Maladie oncologique	-	-	-	-	5 (25%)
Maladie hépatique	-	-	-	-	1 (5%)
Stadification IMC [kg/m2]					
Normal [18,5;24,9]	-	-	-	-	5 (28%)
Surpoids [25;29,9]	-	-	-	-	7 (39%)
Obésité modérée [30;34,9]	-	-	-	-	4 (22%)
Obésité morbide [35;39,9]	-	-	-	-	1 (5.6%)
Obésité sévère [≥ 40]	-	-	-	-	1 (5.6%)

Annexe 4 : Tableau des données biologiques et parcours de soin des patients

	Moyenne (écart-type)	Médiane [Q25-75]	Min	Max	n (%)
Décès	-	-	-	-	8 (40%)
Mode d'admission					
Entrée directe SAU	-	-	-	-	8 (40%)
Transfert extérieur vers USI	-	-	-	-	7 (35%)
Entrée SAU via SMUR	-	-	-	-	4 (20%)
Transfert interne vers USI	-	-	-	-	1 (5%)
Biologie d'entrée					
Metforminémie (mg/l)	23,9 (15,0)	19,2 [9.48; 37,2]	5,92	48,8	-
Créatininémie (mg/l)	56.8 (39.3)	51.3 [30.0; 76.6]	6.40	167	-
Lactates (mmol/l)	9.94 (5.39)	8.35 [6.05; 12.7]	3.20	21.0	-
pH	7.13 (0.193)	7.20 [7.03; 7.26]	6.70	7.40	-
Admission en USI	-	-	-	-	17 (85%)
Traitement reçu					
Remplissage vasculaire (cristalloïde)	-	-	-	-	20 (100%)
Bicarbonate	-	-	-	-	14 (88%)
Amines vasopressives	-	-	-	-	15 (79%)
Dialyse	-	-	-	-	16 (80%)
Durée de séjour (jours)					
En USI	6.50 (7.34)	5.00 [1.00; 7.50]	0	25.0	-
Totale au CHA	15.1 (20.7)	9.50 [3.50; 19.2]	1.00	92.0	-

AUTEUR : Nom : LE SAOUT

Prénom : Marc

Date de soutenance : 16 octobre 2024

Titre de la thèse : Intoxication à la Metformine : étude épidémiologique locale au Centre Hospitalier d'Arras dans le Pas-de-Calais (62)

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : *Médecine de spécialité*

DES : *Médecine d'Urgence*

Mots-clés : Metformine, Intoxication, Diabète, Acidose, Antidiabétique oral, Epidémiologie

Introduction : La Metformine est un traitement de référence utilisée en première intention dans le diabète de type 2. L'intoxication à la metformine est rare mais mortelle avec un tableau d'acidose et d'hyperlactatémie entraînant une défaillance multi-viscérale. Le Pas-de-Calais étant un département fortement touché par le diabète et l'obésité, l'objectif de cette étude est d'observer l'impact épidémiologique et la mortalité des cas d'intoxication à la Metformine au Centre Hospitalier d'Arras.

Méthode : Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle et rétrospective des cas d'intoxication à la metformine avec acidose métabolique entre janvier 2022 et décembre 2023. Le critère de jugement principal est la survenue du décès. Les analyses d'association statistique entre les données épidémiologiques et la mortalité ont été menées avec des tests non paramétriques de Fisher et Mann-Whitney. Le seuil de significativité était retenu pour un risque alpha de 5% ($p = 0,05\%$).

Résultats : 20 patients ont été inclus. Le taux de létalité de l'intoxication à la metformine atteint 40%. La survenue d'un décès était significativement plus fréquente chez les patients les plus jeunes, chez les patients en surpoids et chez les patients présentant une metforminémie basse.

Conclusion : Bien que de faible puissance, notre étude constate l'existence non négligeable de cas graves d'intoxication à la metformine dans un Centre hospitalier de périphérie et montre l'intérêt de réaliser des investigations futures pour une prise en charge optimisée des patients aux urgences.

Composition du Jury :

Président : Professeur Eric WIEL

Asseseurs : Docteur Maxime GRANIER
Docteur Ramy AZZOUZ

Directeur de thèse : Docteur Elise MENU