

**MEMOIRE
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 04/09/2020
Par Mme TRUONG-MINH Julie**

**Conformément aux dispositions réglementaires en vigueur tient lieu de
THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Acidoses lactiques lors d'un surdosage en metformine
dans les services de réanimation : étude régionale**

Membres du jury :

Président :

Monsieur le Professeur Nicolas SIMON

Professeur des Universités – Faculté de pharmacie à Lille
Pharmacien, Praticien Hospitalier – Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Assesseurs :

Madame le Professeur Sophie LIABEUF

Professeur des Universités – Faculté de pharmacie à Amiens
Pharmacien, Praticien Hospitalier – Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

Madame le Docteur Johana BENE

Pharmacien, Praticien Hospitalier – Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Madame le Docteur Emmanuelle JAILLETTE

Médecin, Praticien Hospitalier – Centre Hospitalier Universitaire de Lille



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL

M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique

M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
------	-----	--------	-------------

M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire

M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A Monsieur le Professeur Nicolas SIMON,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et d'accepter de juger ce travail. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le Professeur Sophie LIABEUF,

Je vous remercie d'avoir accepté d'évaluer ce travail. Soyez assurée de toute ma considération.

A Madame le Docteur Sophie GAUTIER,

Je te remercie pour la confiance que tu m'as accordé en me proposant cette thèse. Merci pour ta disponibilité, ta pédagogie et merci de m'avoir permis de découvrir le domaine de la pharmacovigilance.

A Madame le Docteur Emmanuelle JAILLETTE,

Merci pour ton aide et tes précieux conseils. Ce fut un plaisir de pouvoir travailler avec toi dans la réalisation de cette thèse.

A Madame le Docteur Johana BENE,

Je te remercie d'avoir toujours été à mon écoute et présente. Merci pour ton aide et ta bonne humeur.

Aux médecins réanimateurs et aux pharmaciens qui ont contribué à ce projet,

Je vous remercie pour votre participation dans cette étude. Ce projet n'aurait pas pu se réaliser sans votre aide.

A l'équipe du CRPV,

Merci pour votre exceptionnel accueil et pour la bonne ambiance. Ce fut un plaisir d'avoir pu passer ces 2 semestres avec vous et d'avoir pu apprendre à vos côtés.

A tous les pharmaciens et les préparateurs avec qui j'ai eu l'occasion de travailler,

Merci de m'avoir transmis un peu de vos connaissances durant ces 4 années.

A mes parents, pour m'avoir toujours encouragée et aidée dans mes projets et dans ma vie. Merci pour votre soutien et votre amour.

A mon frère, d'être toujours là, notamment pour partager les découvertes œnologiques.

A Léo, merci de m'accompagner et de m'encourager depuis toutes ces années.

A ma famille, pour votre présence, votre soutien et vos encouragements.

A mes amis, pour avoir toujours été là et pour tous les moments passés ensemble. A ceux que j'ai rencontré durant mon internat, et sans qui ces 4 années auraient été différentes, je suis heureuse de vous avoir rencontré. Merci particulièrement à Vic pour ton aide dans cette thèse, pour m'avoir appris les secrets de R studio et pour toujours être présente quand j'en ai besoin.

A tous les co-internes que j'ai rencontrés durant mon internat, merci pour les bons moments passés ensemble.

Table des matières

LISTE DES FIGURES	16
LISTE DES TABLEAUX	16
LISTE DES ABBREVIATIONS	17
I. Introduction.....	18
II. Contexte	19
1. Diabète de type II.....	19
a. Généralités.....	19
b. Prise en charge médicamenteuse du diabète de type 2.....	19
c. Suivi du diabète de type 2	20
2. Metformine.....	21
a. Histoire	21
b. Pharmacocinétique.....	22
c. Mécanisme d'action.....	23
d. Prescription dans le diabète de type 2	24
e. Contre-indications	25
f. Effets indésirables	26
3. Acidose lactique associée à la metformine	26
a. Epidémiologie.....	26
b. Physiopathologie	27
c. Tableau clinique	28
d. Prise en charge	28
e. Prévention	29
f. Facteurs pronostics	29
III. Objectifs de l'étude	30
IV. Matériels et méthodes.....	31
1. Population de l'étude	31
2. Définition biologique.....	31
3. Critères de l'étude.....	31
a. Critères d'inclusion	31
b. Critères d'exclusion	32
4. Recueil des données	32
5. Données collectées.....	32
a. Informations sur le patient.....	32
6. Evitabilité	34

7. Statistiques	35
8. Incidence approximative des acidoses lactiques lors d'un surdosage en metformine dans les services de réanimation et données lilloises.....	35
9. Coût approximatif de l'hospitalisation des patients grâce aux données lilloises	35
V. Résultats	36
1. Données manquantes.....	36
2. Répartition de la population au sein du Nord-Pas de Calais.....	36
3. Population de l'étude	36
4. Comparaison des deux populations.....	41
5. Analyse univariée des deux groupes	43
6. Incidence approximative des acidoses lactiques lors d'un surdosage en metformine dans les services de réanimation et données lilloises.....	44
7. Coût d'hospitalisation : données lilloises.....	44
VI. Discussion	45
1. Méthodologie	45
a. Forces	45
b. Limites.....	45
2. Interprétation des résultats	46
a. Population générale	46
i. Données.....	46
ii. Contexte de survenue et évitabilité	48
iii. Décès.....	50
b. Comparaison des deux populations	50
c. Données d'estimation du cout humain	52
d. Coût financier approximatif selon les données lilloises	53
3. Perspectives	53
VII. Conclusion	54
Bibliographie	55
Annexe 1	59

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Prise en charge du diabète de type 2 selon les recommandations de l'HAS (2013) _____	20
Figure 2 : Mécanismes cellulaires de la metformine (24) _____	23
Figure 3 : Mécanisme d'action de la metformine (25) _____	24
Figure 4 : Répartition des cas d'acidose lactique lors d'un surdosage en metformine dans le Nord-Pas de Calais recueillis sur la période d'étude dans les services de réanimation _____	36
Figure 5 : Antécédents notoires des patients _____	37
Figure 6 : Causes du surdosage en metformine chez les patients hospitalisés en réanimation _____	39
Figure 7 : Médicaments responsables d'une insuffisance rénale _____	39
Figure 8 : Décès ou service de sortie des patients hospitalisés en réanimation _____	40

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Recommandation d'adaptation de la posologie de metformine en fonction du stade de l'insuffisance rénale _____	24
Tableau 2 : IMC chez 89 patients de l'étude _____	37
Tableau 3 : Adaptation de la posologie de metformine en fonction du stade de l'insuffisance rénale chez les patients hospitalisés en réanimation _____	38
Tableau 4 : Répartition du score de Glasgow d'entrée _____	39
Tableau 5 : Nombre et pourcentage de cas selon l'échelle d'évitabilité _____	40
Tableau 6 : Nombre de cas et pourcentage d'acidose lactique lors d'un surdosage en metformine évitables selon les causes _____	40
Tableau 7 : Interventions pharmaceutiques Metformine et Insuffisance rénale avec Pharmaclass _____	52

LISTE DES ABBREVIATIONS

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

ALAM : Acidose Lactique Associée à la Metformine

ANSM : Agence Nationale Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARA II : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

HAS : Haute Autorité de Santé

IC : Indice de Confiance

IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'angiotensine

IMC : Indice de Masse Corporelle

IP : Intervention Pharmaceutique

MCO : Médecine, Chirurgie, Obstétrique

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

NC : Non Connu

OCT1 : Organic Cation Transporter 1

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SSR : Soins de Suite et de Réadaptation

I. Introduction

Le diabète de type 2 est une maladie qui concerne de plus en plus de personnes dans le monde. Une prise en charge adaptée de cette maladie permet d'éviter des complications importantes telles que des néphropathies, des rétinopathies ou des complications cardiovasculaires. La metformine, seule molécule de la famille des biguanides, est actuellement le traitement de 1^{ère} intention dans le diabète de type 2 après échec du régime hygiéno-diététique (1), car il n'entraîne pas d'hypoglycémie et joue un rôle protecteur sur le système cardiovasculaire.

L'effet indésirable, rare mais le plus grave et le plus décrit, est l'acidose lactique associée à la metformine (ALAM). Dans la littérature, l'incidence de cet effet indésirable est variable allant de 2 à 47 cas pour 100 000 patients selon les études et avec une mortalité élevée pouvant aller jusqu'à 50% (2). L'ALAM est souvent observée suite à une situation aiguë chez des patients présentant des comorbidités pouvant participer à la survenue d'acidose lactique (3). Par ailleurs, en raison des comorbidités du patient, l'ALAM peut initialement passer inaperçue. Un dosage plasmatique de la metformine peut alors permettre de faire un lien entre l'acidose lactique et la prise de metformine.

Afin d'éviter cet effet indésirable, des contre-indications dans l'utilisation de cette molécule ont été édictées, notamment l'insuffisance rénale sévère pouvant amener à une accumulation de la metformine, mais également l'insuffisance cardiaque, respiratoire décompensée ou une insuffisance hépatocellulaire pouvant augmenter le risque d'acidose lactique.

De ce fait, les professionnels de santé doivent avertir les patients des potentiels risques de la metformine et de la conduite à tenir en cas de situations aiguës pouvant amener à des contre-indications ou à une adaptation du traitement, afin de réduire la survenue de cet effet indésirable grave.

L'objectif de cette étude rétrospective est de déterminer les contextes de survenue des ALAM ayant conduit à l'hospitalisation dans un service de réanimation, afin de mettre en place des plans d'actions de prévention, de déterminer l'incidence de survenue et les coûts d'hospitalisation en lien avec de cet effet indésirable.

II. Contexte

1. Diabète de type II

a. Généralités

Le diabète de type 2 est une maladie chronique caractérisée par une hyperglycémie chronique (4). Cette dernière fait suite à une réduction du captage du glucose et à une production hépatique de glucose excessive, en lien avec une diminution de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité. Il est souvent la conséquence d'un excès pondéral et de l'inactivité physique (5). Le diabète de type 2 est défini par une glycémie à jeun $> 1,26$ g/L constatée à 2 reprises ou la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie supérieure ou égale à 2 g/L ou une glycémie supérieure ou égale à 2 g/L 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose (6).

Il représente la majorité des diabètes rencontrés : 92% des patients diabétiques sont ainsi atteints d'un diabète de type 2 (7).

Selon l'OMS, la prévalence mondiale de cette maladie chez les adultes de plus de 18 ans était de 8,5% en 2014 soit environ 422 millions de personnes. Ce chiffre a considérablement augmenté depuis 1980, où la prévalence de cette maladie dans la population était estimée à 4,7% (soit 108 millions de personnes) (8). Il est estimé que 1,6 millions de décès étaient directement liés au diabète en 2015.

Le coût du diabète de type 2 en France a été estimé à environ 5% du total des dépenses de santé soit 8,5 milliards d'euros en 2013. La plus grande partie de ces dépenses était liée aux hospitalisations (33,2%) puis aux médicaments (23,7%) et enfin aux soins infirmiers (10,9%) (9).

Le diabète est responsable de nombreuses complications : les microangiopathies parmi lesquelles les rétinopathies, les néphropathies et les neuropathies et les macroangiopathies avec des maladies cardiovasculaires (10).

b. Prise en charge médicamenteuse du diabète de type II

La société française de diabétologie indique que la metformine est le traitement de première intention dans la prise en charge du diabète de type 2, lorsque l'objectif

d'hémoglobine glyquée (HbA1c) n'est pas atteint malgré les modifications du mode de vie avec le régime hygiéno-diététique (1).

La prise en charge selon les recommandations de l'HAS en 2013 (5) :

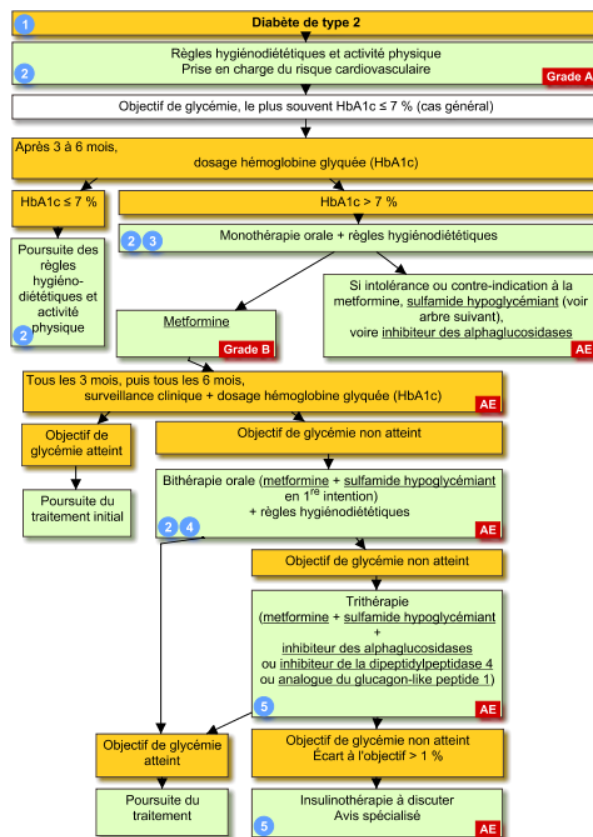


Figure 1 : Prise en charge du diabète de type 2 selon les recommandations de l'HAS (2013)

c. Suivi du diabète de type 2

Un suivi régulier chez les patients permet de détecter et de prévenir les complications du diabète.

Il est recommandé, selon l'HAS (11), un suivi :

- Tous les 3 mois :
 - Contrôle de l'hémoglobine glyquée. La valeur cible de l'HbA1c est, chez la plupart des patients atteints de diabète de type 2, inférieur ou égal à 7%. Mais cette valeur cible peut varier, notamment chez des patients âgés ou présentant des comorbidités, cette valeur cible pourra être augmentée jusqu'à 9% ou au contraire chez des patients sans antécédents et avec une espérance de vie supérieure à 15 ans, elle pourra être diminuée à 6,5%.

- Contrôle de l'état de santé : tension artérielle, poids
- Une fois par an :
 - Bilan rénal
 - Bilan lipidique
 - Bilan cardiologique
 - Bilan neurologique
 - Bilan ophtalmologique
 - Bilan dentaire
 - Examen des pieds

Les complications peuvent être retardées par un diabète bien équilibré. En effet une diminution de l'hémoglobine glyquée de 1% permettrait de réduire de 25% les risques de complications microvasculaires et augmenterait le délai médian d'apparition de ces complications de 1,3 ans (12).

Pourtant lors d'une évaluation du suivi avant hospitalisation des patients diabétiques de type 2 âgés de 65 ans et plus, dans un centre hospitalier du Nord, aucun des 75 patients inclus n'avait bénéficié d'un suivi complet avant son admission tel que recommandé par la HAS (13).

2. Metformine

a. Histoire

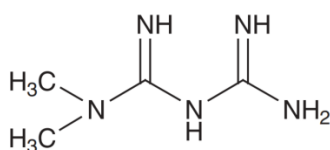
L'histoire de la metformine commence au Moyen-âge en Europe. A cette époque, la *galega officinalis* est utilisée chez l'homme afin de soigner les manifestations cliniques du diabète sucré telles que la polydipsie et la polyurie (14). A partir du 19^{ème} siècle, sa fleur et ses graines sont utilisées surtout pour leurs effets antihyperglycémiant. Le français Georges Tanret isole les principes actifs hypoglycémiant de cette plante : la guanidine et l'isoamylène guanidine (galégine). Cette dernière molécule est délaissée à cause de sa toxicité. Des molécules contenant deux guanidines appelés diguanidines sont ensuite produites dans les années 1920 mais sont également abandonnées à cause de leur toxicité. Les biguanides sont alors synthétisés à la même époque et sont constitués de la condensation de deux molécules de guanidine avec élimination d'une molécule d'ammoniac. En 1922, la metformine est produite par Werner et Bell. Mais ce n'est qu'en 1957 que Jean Sterne, un médecin français, utilise cette molécule comme agent antidiabétique oral (15). Elle est commercialisée sous le

nom de Glucophage® en 1959. Deux autres molécules de la même famille sont alors commercialisées, la phenformine et la buformine, aux Etats-Unis et en Allemagne mais leurs toxicités, notamment la survenue d'acidose lactique et d'accidents cardiaques amènent à leur retrait du marché. Seule la metformine présentant moins de risque d'acidose lactique reste commercialisée.

La metformine est, de nos jours, commercialisée sous différentes spécialités commerciales en France (Glucophage®, Stagid®) et sous forme de générique mais également en association (Janumet®, Eucreas® et Velmetia®) notamment avec des gliptines.

b. Pharmacocinétique

La metformine (N,N-dimethylbiguanide) est une petite molécule de poids moléculaire de 165 Da. Il s'agit d'une base faible très polaire avec un pKa égal à 11,5 et hydrophile (16).



Ses paramètres chimiques ne permettent pas une diffusion passive de cette molécule à travers les membranes des cellules. Son transport dans les cellules est assuré par un transporteur de cations organiques OCT1 (Organic cation transporter 1).

La metformine est administrée par voie orale. Son absorption se fait principalement au niveau de l'intestin grêle avec une faible absorption également dans le colon (17). Sa biodisponibilité est estimée entre 50 et 60% (18). Sa concentration maximale plasmatique après une administration est d'environ 2 heures après l'administration. Lors d'une administration à 1000 mg deux fois par jour, la concentration moyenne entre les intervalles est dosée à 0,86 mg/L.

Cette molécule ne se fixe pas ou peu aux protéines plasmatiques. Elle se distribue suivant un modèle bicompartimental dans deux secteurs : plasmatique et intracellulaire, notamment intra-érythrocytaires. La demi-vie d'élimination étant plus longue dans les érythrocytes, son dosage permet d'ajuster la posologie à la fonction rénale et d'évaluer la compliance au traitement (19).

La demi-vie d'élimination de la metformine est d'environ 5 heures. La metformine n'est pas métabolisée et son élimination se fait principalement par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire sous forme inchangée (20). L'insuffisance rénale modifie son élimination et entraîne une accumulation.

D'autres facteurs peuvent modifier la pharmacocinétique de la metformine tels que l'alimentation. En effet des repas riches amènent à une diminution de la biodisponibilité de la molécule d'environ 24%, de la concentration maximale de 39% et du Tmax avec un retard de 37min (21). Une variation de l'expression hépatique du transporteur OCT1 peut, également, modifier de façon significative la réponse clinique de la metformine (22).

c. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de la metformine est notamment hépatique. En effet, la metformine est transportée par OCT1. Son expression est importante dans l'intestin, le foie et le rein mais peu élevée dans les autres tissus, expliquant l'accumulation de la molécule notamment dans l'intestin et le foie. De plus, la metformine n'étant pas métabolisée, son accumulation est d'autant plus accentuée. Dans un second temps, la metformine induit une inhibition modérée et spécifique du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale (23). Cette inhibition réduit les taux intracellulaires d'ATP induisant une diminution du rapport ATP/AMP. Cette diminution entraîne alors une activité de la protéine kinase AMPK restaurant le rapport. Ce rapport ATP/AMP diminue également lors de stress métabolique tels que l'exercice, le jeûne ou l'hypoxie (24).

La gluconéogenèse étant une voie métabolique énergivore, la diminution de ce rapport et notamment d'ATP entraîne une réduction de la production de glucose synthétisé par le foie (25). De plus, l'accumulation d'AMP aurait un effet inhibiteur sur une enzyme participant à la néoglucogenèse, la fructose-1,6-diphosphatase.

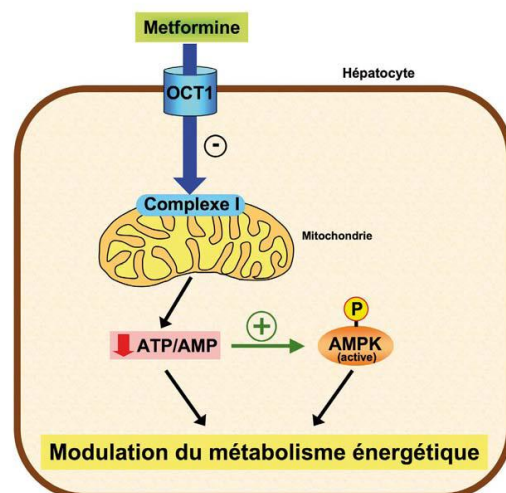


Figure 2 : Mécanismes cellulaires de la metformine (24)

En plus de ce mécanisme, la metformine augmenterait également la sensibilité à l'insuline par l'activation de l'AMPK (AMP-activated protein kinase), qui favorise la captation du glucose par les transporteurs GLUT 1 et 4 au niveau musculaire, mais

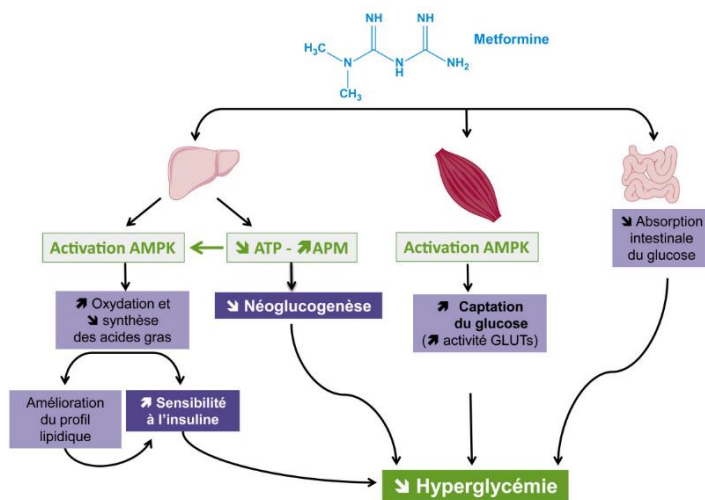


Figure 3 : Mécanisme d'action de la metformine (25)

aussi la glycolyse. Enfin, elle retarde également l'absorption intestinale du glucose en modifiant l'expression de ses transporteurs au niveau des entérocytes. Outre son utilisation dans le diabète, la metformine posséderait également des effets cardioprotecteurs (26), antitumoraux (27) ou encore neuroprotecteurs (28).

d. Prescription dans le diabète de type II

L'étude United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) montre l'intérêt d'utiliser la metformine en première intention dans le traitement du diabète de type 2, notamment chez des patients obèses, avec la diminution des risques de complications microangiopathiques (29).

La metformine est initialement instaurée à une posologie de 500mg ou de 850 mg de chlorhydrate de metformine 2 à 3 fois par jour. La posologie sera adaptée en fonction de la glycémie au bout de 10 à 15 jours afin de permettre une bonne tolérance gastro-intestinale. La dose maximale recommandée sera de 3 grammes par jour en 3 prises avec une adaptation de la posologie selon la fonction rénale du patient.

DFG (mL/min)	Dose journalière totale maximale (en 2 ou 3 prises)
60-89	3000 mg
45-59	2000 mg
30-44	1000 mg
< 30	Contre-indiquée

Tableau 1 : Recommandation d'adaptation de la posologie de metformine en fonction du stade de l'insuffisance rénale

Un suivi de la fonction rénale est à réaliser chez les patients traités par metformine :

- Au moins une fois par an chez les sujets dont la fonction rénale est normale

- Tous les 3 à 6 mois, chez les patients dont l'insuffisance rénale risque de progresser et chez les patients âgés.

Une adaptation de la posologie de la metformine doit être réalisée en cas d'insuffisance rénale modérée. Elle est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère (30).

e. Contre-indications

Les contre-indications de la metformine, selon sa monographie française, sont :

- Hypersensibilité à la metformine ou à l'un de ses excipients
- Tout type d'acidose métabolique aiguë (telle que l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique) et un précoma diabétique
- Insuffisance rénale sévère
- Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale telles que : déshydratation, infection grave, choc
- Maladie pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle que : insuffisance cardiaque en décompensation, insuffisance respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc.
- Insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique aiguë et alcoolisme.

Le non-respect de ces contre-indications participe au risque d'acidose lactique chez les patients traités par metformine (31).

Les mises en garde et précautions d'emploi indiquent également que lors d'une administration de produits de contraste iodés, connus pour provoquer des néphropathies, et lors d'une intervention chirurgicale, la metformine doit être arrêtée avant ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être reprise qu'après un délai minimum de 48 heures et après réévaluation de la fonction rénale.

De plus, les patients doivent être informés par un professionnel de santé qu'en cas de déshydratation, la metformine doit être temporairement arrêtée et le patient doit contacter un professionnel de santé. Les médicaments pouvant altérer la fonction rénale (tels que les antihypertenseurs, les diurétiques et les AINS) doivent être instaurés avec prudence et une surveillance de la fonction rénale doit être mise en place chez ces patients.

f. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus décrits de la metformine sont les troubles digestifs. Environ 20% des patients traités par metformine présentent des troubles digestifs de type diarrhée, nausée, inconfort gastrique et anorexie. Ces symptômes sont dose-dépendants et donc généralement observés après une augmentation de posologie. La prise de la metformine lors d'un repas ou une réduction temporaire de la posologie permettent de limiter ces effets (32). Les troubles digestifs sous metformine nécessitent, chez environ 5% des patients, un arrêt du traitement (33).

D'autres effets indésirables sont également observés tels que des déficits en vitamine B12 faisant suite à une diminution de son absorption et pouvant entraîner des anémies mégaloblastiques (34), une augmentation des enzymes hépatiques et des réactions cutanées (32).

L'effet indésirable le plus grave et le plus redouté de la metformine est néanmoins l'acidose lactique.

3. Acidose lactique associée à la metformine

a. Epidémiologie

Les études cliniques des laboratoires estiment l'incidence des ALAM à moins de 1/10 000 patients. D'autres études, estiment une incidence entre 2 à 9 cas par 100 000 patients traités par an avec une mortalité proche des 50% (2,35–37). Une autre étude retrouve une incidence plus élevée, de l'ordre de 47 pour 100 000 patients (38). Chez des patients traités par d'autres antidiabétiques, l'incidence estimée était de 5,4 pour 100 000 patients (39).

Certaines études ne retrouvent pas d'augmentation du risque d'acidose lactique lors d'un traitement par metformine par rapport aux autres traitements antidiabétiques, et suggèrent que ces acidoses lactiques ne font pas suite à un surdosage en metformine mais aux comorbidités des patients ou à une situation aiguë (39,40). Cependant, les cas d'acidoses lactiques lors d'une intoxication volontaire à la metformine chez des patients jeunes et sans comorbidités démontrent bien le lien metformine et acidose lactique (3).

Selon Lalau et al (41), les acidoses lactiques lors d'un traitement par metformine peuvent être classées en 3 catégories :

- Acidose lactique non liée directement à la metformine survenant chez un patient traité par metformine mais ne présentant pas un surdosage en metformine et qui ferait surtout suite aux comorbidités du patient ou à une situation aiguë (défaillance respiratoire, cardiovasculaire...).
- Acidose lactique associée à la metformine faisant suite à une accumulation de metformine et à l'existence de facteurs de risque chez le patient.
- Acidose lactique induite par la metformine : acidose lactique chez des patients présentant des concentrations élevées de metformine mais ne présentant pas de facteurs de prédispositions associés, à l'exception d'une insuffisance rénale. Les intoxications volontaires sont classées dans cette catégorie.

b. Physiopathologie

La physiopathologie de l'acidose lactique lors d'un traitement par metformine n'est pas bien connue mais plusieurs sont évoqués, qui peuvent expliquer l'accumulation du lactate.

Le mécanisme principal serait l'inhibition du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale. Cette inhibition entraînerait une diminution de la néoglucogénèse à partir de différents substrats dont le lactate et aboutissant à une baisse de l'utilisation du lactate et de son élimination. Cette inhibition va amener les cellules à compenser les réductions des fonctions mitochondriales en accélérant le flux glycolytique, amenant à un fonctionnement anaérobie. Une baisse de la consommation d'oxygène et une production de lactate seront alors observées (42). Une étude a montré qu'un surdosage en metformine entraînait une diminution de la consommation systémique en oxygène lors de l'acidose lactique malgré un apport normal voir augmenté d'oxygène (43).

D'autres mécanismes sont également décrits : en effet, la metformine augmenterait également le ratio NAD/NADH avec une élévation du flux à travers la pyruvate kinase, inhibant la pyruvate déshydrogénase et augmentant la production de lactate (44) ; ce mécanisme augmentant la production de lactate au niveau splanchnique à de fortes concentrations (15).

c. Tableau clinique

D'un point de vue clinique, les acidoses lactiques à la metformine n'ont pas une symptomatologie clinique spécifique. Elles se présentent le plus souvent par un syndrome douloureux diffus accompagné d'asthénie avec des myalgies mais également de troubles digestifs dont des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements ou des diarrhées. Dans un second temps, survient une polypnée ainsi qu'un état d'agitation avec des troubles de la vigilance. Enfin, dans les cas où la prise en charge est tardive, les patients développent une défaillance circulatoire périphérique avec un état de choc pouvant mener au décès (45).

Le bilan biologique se présente par une acidose métabolique associée à une hyperlactatémie, un trou anionique augmenté et des bicarbonates diminués. Dans certains cas, l'acidose peut être compensée par une hyperventilation avec une dyspnée de Küssmaul.

Certains auteurs considèrent que l'acidose lactique se définit par un taux de lactate supérieur à 5 mmol/L et un pH inférieur à 7,25. Cependant, d'autres auteurs suggèrent qu'une accumulation de lactate à un taux inférieur à 5 mmol/L mais supérieur à la normale associé à une acidose représentent également une acidose lactique (46).

d. Prise en charge

La prise en charge de l'acidose lactique suite à un surdosage en metformine reposera, dans un premier temps, sur une correction de l'acidose ainsi que sur l'épuration de la metformine par dialyse, puis sur le traitement d'une éventuelle pathologie associée.

La metformine est une molécule de bas poids moléculaire et avec une faible liaison protéique permettant d'être facilement dialysable. La méthode de référence, dans les cas d'intoxication à la metformine, sera donc l'épuration extra-rénale, notamment lorsque le patient présente une insuffisance rénale et surtout une oligo-anurie associées. Cette épuration extra-rénale permettra également de traiter l'acidose métabolique avec l'utilisation d'un tampon bicarbonate (45). Il a été montré que la durée de l'épuration doit être prolongée : en effet 85% des patients nécessitent une durée cumulative minimale de 15 heures de dialyse afin d'obtenir une normalisation de la metformine (47). En pratique, une séance de 8 heures de dialyse sera débutée et poursuivie par une seconde séance de 8 heures et possiblement une troisième selon

l'épuration de la metformine. Le nombre de séances est guidé par le dosage quantitatif de la metformine, la reprise ou non d'une fonction rénale efficace, et la correction des défaillances d'organes associées.

De plus, la courbe d'élimination de la metformine montre un modèle bi compartimental avec une forte décroissance dans un premier temps puis un plateau d'épuration. Dans le premier compartiment, accessible à la dialyse et correspondant au secteur plasmatique, la demi-vie est d'environ 2 heures et dans le second correspondant au secteur intracellulaire, l'épuration est plus lente avec une demi-vie de 16 heures.

En dehors de l'épuration de la metformine, une prise en charge symptomatique des défaillances d'organes associées est indispensable et nécessite une prise en charge en réanimation au vu de la gravité de l'intoxication.

e. Prévention

La prévention des ALAM repose, en grande partie, sur le respect des contre-indications et des précautions d'emploi de la molécule.

Les principales contre-indications de la metformine sont des situations qui risquent soit d'entraîner l'accumulation de la metformine soit d'augmenter le taux de survenue d'acidose lactique. Dans une population non hospitalisée, il a été montré que 24,5% des patients traités par metformine présentent une contre-indication à son utilisation (48).

Dans une étude concernant des patients hospitalisés suite à une acidose lactique associée à la metformine, 93,4% des patients présentaient au moins une contre-indication à la metformine à leur entrée (49).

Un respect des contre-indications à la prescription et une éducation des patients sur les situations à risque nécessitant une suspension du traitement, sur les risques associés et leurs symptômes pourraient probablement permettre de réduire l'incidence des acidoses lactiques associées à la metformine et les hospitalisations.

f. Facteurs pronostics

Certaines études ne retrouvent pas, parmi les facteurs pronostics, un rôle significatif de la concentration plasmatique de metformine, ni des données biologiques des patients telles que le pH, le lactate ou les bicarbonates (49,50).

L'étude de Boucaud, réalisée sur la Base Nationale de Pharmacovigilance française et recensant, au total, 727 cas d'acidose lactique sous metformine a cependant mis en évidence des différences significatives ($p < 0,001$) du lactate et du pH entre les patients survivants et les patients décédés. Une augmentation de la lactatémie et de la concentration en metformine, ainsi qu'une diminution du pH étaient liées à un risque de décès plus important. Le taux de létalité dans cette étude était de 25% (51).

Les facteurs de pronostics des acidoses lactiques lors d'un surdosage en metformine sont donc encore peu connus et, à notre connaissance, aucune concentration cible de metformine n'a été déterminée comme pouvant amener aux décès.

III. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est de décrire les contextes de survenue des hospitalisations en réanimation suite à une acidose lactique lors d'un surdosage involontaire de metformine dans la région Nord-Pas de Calais.

Les objectifs secondaires sont de déterminer l'incidence de ces acidoses lactiques dans la région et de déterminer le coût de ces hospitalisations.

IV. Matériels et méthodes

1. Population de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective et multicentrique. Les patients inclus, dans cette étude, sont les patients diabétiques de type 2, traités par metformine et hospitalisés en services de réanimation et soins continus dans les hôpitaux de la région Nord-Pas de Calais alors qu'ils présentaient un surdosage en metformine associée à une acidose avec augmentation du lactate sur la période du 1 janvier 2017 au 31 décembre 2018.

2. Définition biologique

Une acidose lactique se définit par :

- Un pH plasmatique inférieur à 7,38
- Une hyperlactatémie supérieure à 2,2 mmol/L

Dans notre étude, nous avons également pris en compte les acidoses lactiques compensées.

Certaines études considèrent qu'une acidose lactique se définit par une lactatémie supérieur à 5 mmol/L. Cependant, tous les auteurs ne sont pas d'accord à ce sujet et certains considèrent qu'une acidose lactique débute lorsqu'il existe une hyperlactatémie associée à une acidose métabolique.

Le concentration seuil de metformine a été déterminée selon le laboratoire de toxicologie du CHU de Lille qui considère qu'il existe un surdosage dès que la concentration plasmatique excède 2,3 mg/L.

3. Critères de l'étude

a. Critères d'inclusion

Les patients inclus dans cette étude sont :

- Hospitalisés dans un service de réanimation/ unité de surveillance continue dans un hôpital de la région Nord-Pas de Calais
- Diabétique de type 2 traités par metformine seule ou en association avec d'autres anti-diabétiques oraux ou par insulinothérapie

- Patients présentant un surdosage involontaire en metformine et avec une concentration plasmatique $> 2,3\text{mg/L}$ lors de leur hospitalisation
- Présentant une acidose associée à une augmentation de la lactatémie au-dessus de la normale ($2,2\text{mmol/L}$).

b. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion de cette étude sont :

- Une hospitalisation dans un autre service que la réanimation
- Les patients présentant une metforminémie plasmatique au moment du dosage inférieure à $2,3\text{ mg/L}$ ou dont le dosage n'a pas été réalisé
- Les patients présentant une lactatémie inférieure à $2,2\text{mmol/L}$ et ne présentant pas d'acidose métabolique
- Les intoxications volontaires

4. Recueil des données

Les patients ont été recrutés sur les dosages réalisés au CHU de Lille. Tous les hôpitaux de la région réalisent leur dosage de metformine au CHU de Lille. Une extraction de tous les dosages de metforminémie plasmatique demandés durant la période du 1 janvier 2017 au 31 décembre 2018 a été réalisée par le service de toxicologie. Les patients ayant une metforminémie supérieure à $2,3\text{ mg/L}$ ont été sélectionnés et triés par centre hospitalier. La liste des patients a été envoyée aux médecins réanimateurs et/ou aux pharmaciens des centres concernés avec une lettre d'information afin de récupérer les comptes rendus hospitaliers de ces patients hospitalisés en réanimation. Après récupération de ces courriers, les données nécessaires ont été recueillies et analysées dans un tableur Excel®.

Tous ces cas ont, par la suite, fait l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance. Il s'agit en effet d'effets indésirables graves relevant de la réglementation sur les effets indésirables médicamenteux, dont la déclaration est obligatoire auprès des centres régionaux de Pharmacovigilance.

5. Données collectées

a. Informations sur le patient

Pour chaque patient, les données recueillies sur le tableur Excel® sont :

- Âge, sexe
- Poids, taille, IMC
- Antécédents notoires du patient pouvant participer à l'acidose lactique tels qu'une insuffisance cardiaque, des troubles respiratoires, une insuffisance hépatique grave, l'alcoolisme chronique, des antécédents d'acidose lactique, l'anémie sévère ou la dénutrition (52,53)
- Indication de la metformine
- Si le traitement par metformine a été instauré récemment ou s'il s'agit d'une prise au long cours
- Autres traitements antidiabétiques associés
- Posologie prescrite de la metformine
- Existence d'une insuffisance rénale chronique ou non
 - Si oui, fonction rénale par le dernier MDRD
- Service d'amont du patient
- Si le patient a vu un médecin avant son hospitalisation
 - Si oui, le patient a-t-il été adressé par son médecin au centre hospitalier ou non
- Délai entre l'entrée du patient au centre hospitalier et le prélèvement pour réaliser le dosage de la metforminémie
- Concentration plasmatique de la metformine (mg/L)
- Bilan biologique comprenant : pH, bicarbonates (mmol/L), lactate (mmol/L), créatinémie (mg/L) et la natrémie (mmol/L)
- Score de Glasgow à l'entrée du patient dans le service de réanimation
- Prise en charge : hémodialyse, catécholamines, ventilation invasive, remplissage vasculaire
- Durée totale d'hospitalisation dans le service de réanimation
- Contre-indication à la metformine présente à l'entrée du patient dans le service : insuffisance rénale sévère incluant les déshydratations, infection grave, choc, insuffisance cardiaque ou respiratoire, insuffisance hépatocellulaire, alcoolisme, interventions chirurgicales récentes
- Évitabilité
- Médicaments associés pouvant jouer un rôle lors d'une insuffisance rénale
- Réintroduction de la metformine
- Service de sortie du patient ou décès

- Dans les cas de décès : liés à la metformine ou non. Les cas ont été classés selon le motif de décès indiqué sur le courrier de sortie : si la cause du décès n'avait aucun lien avec l'acidose lactique et/ou si l'acidose lactique avait régressé avant le décès du patient.

6. Évitabilité

Afin de classer les différents cas selon l'évitabilité du contexte du survenue, nous avons utilisé l'échelle française créée par P.Olivier en 2005 (Annexe 1) avec un groupe de travail de différents Centre Régionaux de Pharmacovigilance (54). Les critères pris en compte dans cette échelle sont :

- Les recommandations du médicament ont été respectées par le prescripteur ou le patient : non si le patient présente des contre-indications à l'utilisation de la metformine.
- Le patient présente d'autres facteurs de risques : oui si le patient présente des antécédents notoires pouvant aggraver l'acidose lactique, des traitements associées néphrotoxiques ou s'il présente une situation à risque telle que la déshydratation.
- La prescription est adaptée aux conditions de vie et à l'environnement du patient : item souvent inévaluable car les conditions de vie et l'environnement du patient ne sont pas connus
- La prescription est probablement incontournable pour le patient : la metformine étant le traitement médicamenteux de première intention dans le diabète de type 2, sa prescription est souvent incontournable, sauf si le patient présente une contre-indication ou si la prescription de metformine n'a pas été réévaluée lors d'une consultation où le patient présentait une situation à risque.

Cette échelle permet de classer les effets indésirables en 4 catégories d'évitabilité des effets indésirables en fonction du score global obtenu avec la grille d'évitabilité :

Catégorie	Scores	Libellé
1	-13 à -8	EI évitable
2	-7 à -3	EI potentiellement évitable
3	-2 à +2	Inévaluable
4	+3 à +8	EI inévitable
EI = effet indésirable.		

7. Statistiques

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne $\pm$ écart-types (minimum et maximum). Les taux de létalité ont été calculés avec au numérateur, respectivement, le nombre de patients décédés et au dénominateur le nombre de patients présentant une acidose lactique attribuable à la metformine.

Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel R® (version 3.5). Le seuil de significativité a été fixé à 5% (55). Les variables qualitatives ont été comparées par les tests du Chi2. Les variables quantitatives ont été comparées par le test t de Student.

Les facteurs de risques de mortalité ont été analysés par une régression logistique univariée avec un degré significative fixé à $p < 0,05$.

8. Incidence approximative des acidoses lactiques lors d'un surdosage en metformine dans les services de réanimation et données lilloises

Le nombre de personnes traitées par metformine dans la région Nord-Pas de Calais a été calculé grâce aux données de l'assurance maladie, Open Medics. Le nombre de cas recensés dans cette étude a été divisé par deux afin d'obtenir un nombre de cas par an et a été divisé par le nombre de personnes traitées par metformine afin d'obtenir l'incidence annuelle.

Les données du nombre d'hospitalisation et de décès en réanimation du CHU de Lille sur les années 2017 et 2018 ont été fournies par le service de réanimation, afin de calculer le taux des acidoses lactiques lors d'un surdosage en metformine dans le service de réanimation.

9. Coût approximatif de l'hospitalisation des patients grâce aux données lilloises

Le coût journalier approximatif d'une hospitalisation dans un service de réanimation a été fourni par la cadre gestionnaire du pôle de service de réanimation du CHU de Lille. Ce coût est d'environ 1900 euros par jour par personne.

V. Résultats

1. Données manquantes

Les données manquantes représentent 5,7% des données totales de l'étude. Il s'agit de données n'ayant pas pu être recueillies car manquantes sur le courrier de sortie d'hospitalisation.

2. Répartition de la population au sein du Nord-Pas de Calais

La répartition des cas au sein du Nord-Pas de Calais était répartie ainsi :

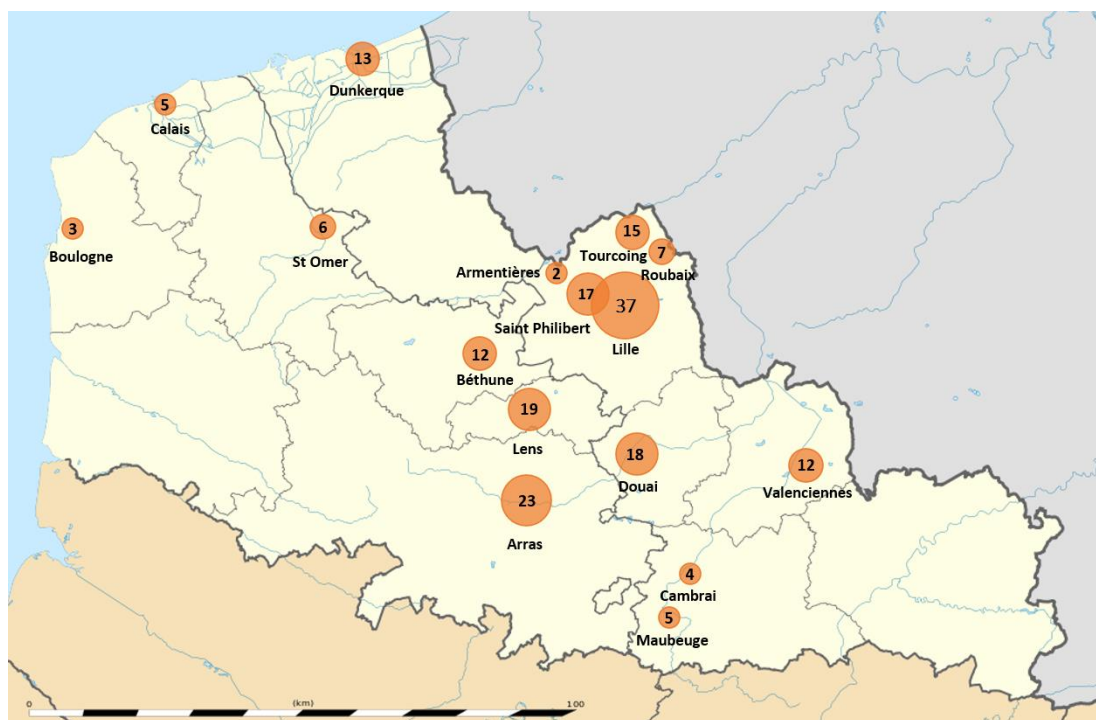


Figure 4 : Répartition des cas d'acidose lactique lors d'un surdosage en metformine dans le Nord-Pas de Calais recueillis sur la période d'étude dans les services de réanimation.

3. Population de l'étude

Sur la période de 24 mois, 198 patients ont présenté une acidose lactique lors d'un surdosage en metformine et ont été hospitalisés dans un service de réanimation. La moyenne d'âge des patients était de $70 \pm 9,04$ ans (extrêmes : 43-89). Les femmes étaient plus représentées que les hommes avec une proportion de 54,5% (n=108). Concernant l'IMC sur 89 patients (55% des données manquantes), les patients étaient plutôt obèses :

IMC	Nombre	Pourcentage
Dénutrition	2	2,2%
Maigreur	2	2,2%
Normal	11	12,4%
Surpoids	15	16,9%
Obésité (sans précision)	16	18,0%
Obésité modérée	13	14,6%
Obésité sévère	14	15,7%
Obésité morbide	16	18,0%

Tableau 2 : IMC chez 89 patients de l'étude

Tous les patients étaient traités depuis plusieurs années par metformine et aucun ne présentait une instauration récente de ce traitement. Ils étaient 61,6% à être traités par au moins un autre traitement antidiabétique et 22,2% par au moins deux antidiabétiques.

49,5% des patients (n=98) présentaient des antécédents pouvant favoriser une acidose lactique. Ces antécédents étaient :

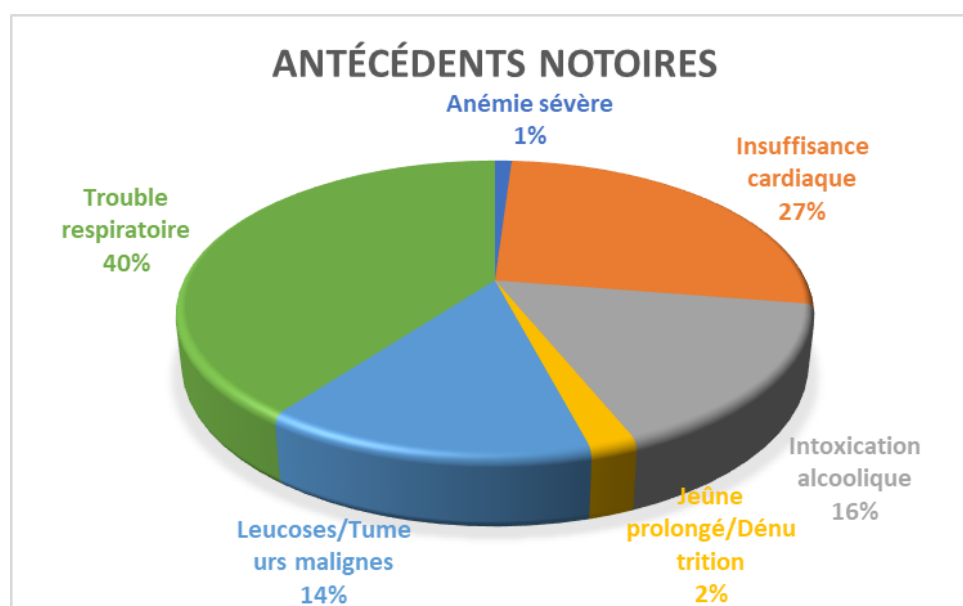


Figure 5 : Antécédents notoires des patients

Par ailleurs, 26 patients soit 13,13% présentaient une insuffisance rénale chronique avec un DFG moyen de $47,32 \pm 9,98$ ml/min/1,72m² (extrêmes : 29-71).

Parmi les patients atteints d'insuffisance rénale :

	Total	Posologie adaptée	Posologie non adaptée	NC
60-89 mL/min	1	1		
30-59 mL/min	20	5	11	4
<30 mL/min	1		1	
NC	4		1	3

Tableau 3 : Adaptation de la posologie de metformine en fonction du stade de l'insuffisance rénale chez les patients hospitalisés en réanimation

Au total, en prenant en compte les antécédents notoires et l'insuffisance rénale, les patients présentant une contre-indication ou une précaution d'emploi étaient de 54,5%.

Le service d'amont des patients avant leur hospitalisation en réanimation était dans 87,4% des cas (n=173) les urgences, dans 10,6% (n=21) d'un service de MCO, 1% d'un EHPAD (n=2) et 1% d'un SSR (n=2)

Parmi les patients venant des urgences, 40,5% (n=70) ont vu leur médecin avant leur hospitalisation dont 22 patients (soit 31,4% d'entre eux) ont été adressés par leur médecin à l'hôpital. Les 48 autres patients n'ont pas été adressés à l'hôpital et dans la majorité des cas le traitement par metformine n'était pas arrêté et un traitement antibiotique ou diurétique était par la suite instauré en ville par le médecin traitant avant l'hospitalisation du patient.

La concentration médiane de metformine dosée à l'entrée de l'hospitalisation du patient était de 14,05 mg/L avec une moyenne à 21,6 mg/L $\pm$ 19,68 (extrêmes : 2,4-110 mg/L). Le prélèvement était réalisé dans 70,7% des cas le jour de l'entrée du patient, dans 24,7% le jour suivant, dans 2,5% des cas 48 heures après et 2% encore au-delà.

Concernant le bilan biologique du patient à son entrée dans le service de réanimation, le pH moyen était de 7,11 $\pm$ 0,21 (extrêmes : 6,54-7,46). Le taux de bicarbonates moyen était de 10,65 $\pm$ 6,53 mmol/L (extrêmes : 0-32 mmol/L) avec un taux moyen de lactate de 9,81 $\pm$ 5,93 mmol/L (extrêmes : 2,2-31,1 mmol/L). Pour les fonctions rénales, il est retrouvé une créatinine à 55,19 $\pm$ 35,11 mg/L (extrêmes : 7,3-185 mg/L) et un MDRD moyen à 17,02 $\pm$ 15,83 mL/min/1,73m² (extrêmes : 3-77 mL/min/1,73m²).

Concernant le score de Glasgow, le score moyen à l'entrée du patient dans le service de réanimation était de 11 $\pm$ 5 (extrêmes : 1-15) et les scores se répartissaient de la manière suivante, sur un effectif de 148 patients :

Glasgow	3-4	5-7	8-10	11-14
Nombre (n,%)	30 (20,3%)	8 (5,4%)	7 (4,7%)	103 (69,6%)

Tableau 4 : Répartition du score de Glasgow d'entrée

Une hémodialyse était réalisée dans 76,8% des cas, des catécholamines étaient utilisées dans 65,2% des cas, 44,4% des patients ont nécessité une ventilation invasive et 80,8% un remplissage vasculaire. La durée d'hospitalisation moyenne était de $7,3 \pm 6,2$ jours (Extrêmes : 1-36 jours).

Concernant les causes de survenue de cette acidose lactique, il y avait dans 64% des cas un contexte d'insuffisance rénale sévère :

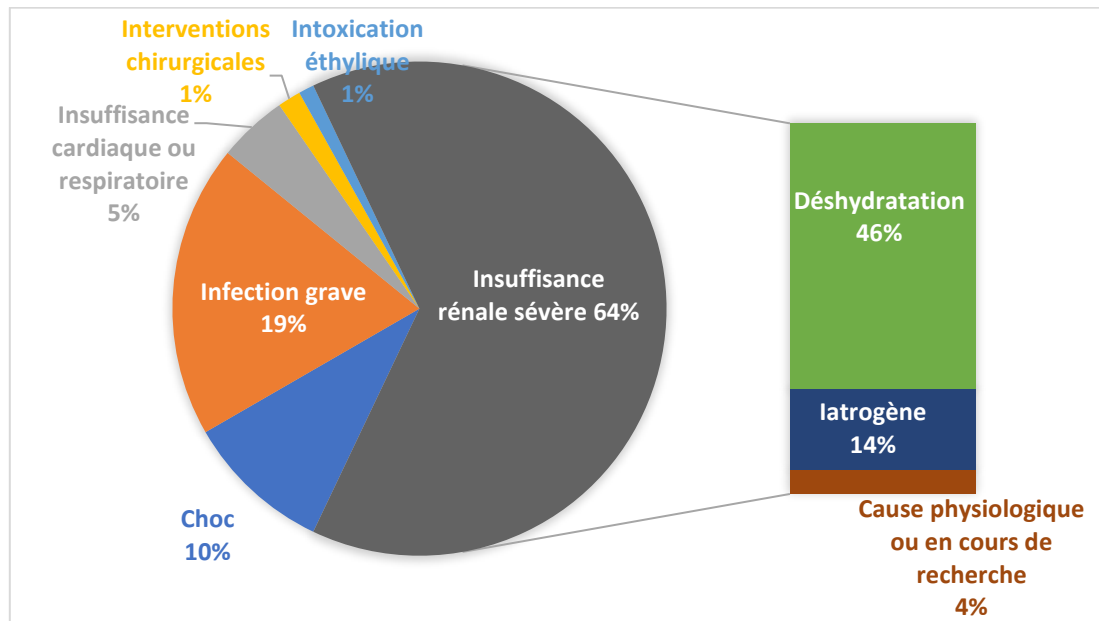


Figure 6 : Causes du surdosage en metformine chez les patients hospitalisés en réanimation

Concernant les causes iatrogènes (n= 28 patients) amenant à une insuffisance rénale dont la responsabilité a été explicitement retenue par les cliniciens, les médicaments les plus souvent impliqués, sachant que plusieurs peuvent être associés, étaient :

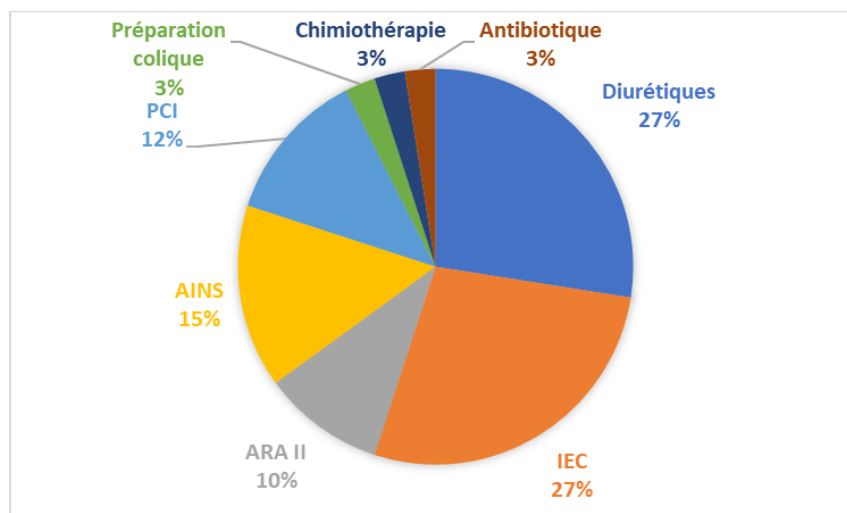


Figure 7 : Médicaments responsables d'une insuffisance rénale

Dans les faits, dans la population générale de l'étude, 84 ,8% des patients avaient au moins un traitement pouvant favoriser une insuffisance rénale aiguë, tels que des diurétiques, des IEC ou des ARAII.

Concernant l'évitabilité, nous retrouvons environ 60 % des cas qui pourraient être évitables ou potentiellement évitables.

Echelle d'évitabilité	Nombre de cas	Pourcentage
Effet indésirable évitable	36	18,2%
Effet indésirable potentiellement évitable	81	40,9%
Inévaluable	41	20,7%
Effet indésirable inévitable	40	20,2%

Tableau 5 : Nombre et pourcentage de cas selon l'échelle d'évitabilité

Parmi les causes évitables, celle retrouvées étaient :

Causes	Nombre de cas évitables	Nombre de cas totaux	Pourcentage de cas évitables
Infection grave	10	38	26,32
Interventions chirurgicales	1	3	33,33
Intoxication éthylique	2	2	100,00
Insuffisance rénale sévère	104	122	85,25
Dont déshydratation	87	92	94,57
Dont iatrogénie	17	28	60,71

Tableau 6: Nombre de cas et pourcentage d'acidose lactique lors d'un surdosage en metformine évitables selon les causes

Les décès et les services de transfert sont représentés ci-dessous, avec une majorité des transferts dans le service de néphrologie suite à l'insuffisance rénale :

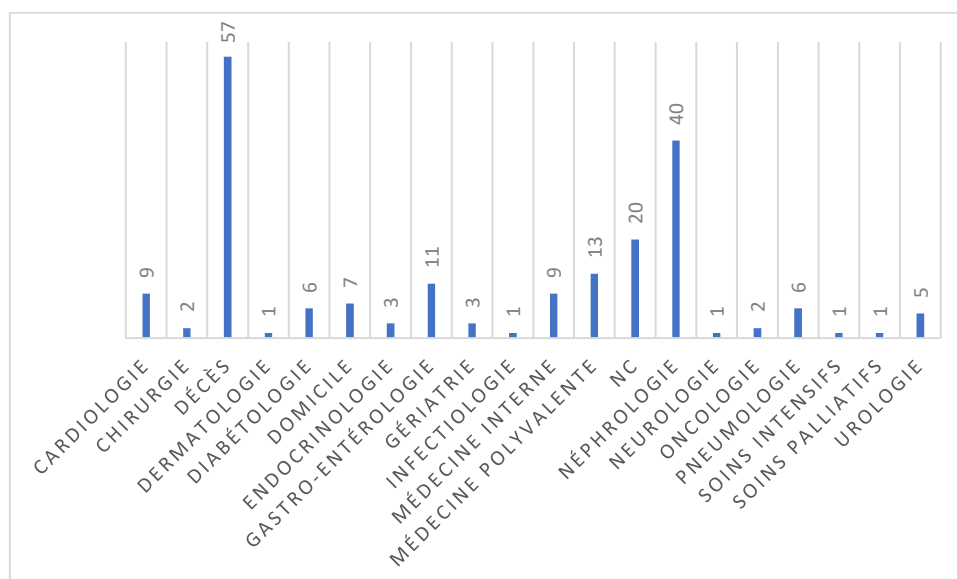


Figure 8 : Décès ou service de sortie des patients hospitalisés en réanimation

Au total, 57 patients sont décédés suite à leur hospitalisation soit un taux de létalité de 28,8%. Parmi ces décès, après étude des courriers d'hospitalisation, il a été considéré

que 38 de ces décès étaient directement liés à l'acidose lactique. Le taux de létalité, lié à une acidose lactique lors d'un surdosage en metformine est de 19,2%. Les 19 autres décès étaient liés à d'autres causes non liées à l'acidose lactique et/ou l'acidose lactique avait régressé avant le décès, telles qu'une embolie pulmonaire, un infarctus du myocarde ou un choc septique.

4. Comparaison des deux populations

La population des patients dont le décès est directement en lien avec une acidose lactique sous metformine a été comparée à la population de patients non décédés de cette complication ou patients décédés pour d'autres raisons.

	Patient non décédés et patients décédés d'autres causes N=160	Patients décédés suite à une acidose lactique sous metformine N=38	p-value
Homme (%)	48%	34%	0,172
Age moyen (années)	69 ± 9,25 ans (43-89)	72,61 ans ± 7,49 ans (51-85)	0,031
Obésité (pour 89 patients)	80,5% (62)	100% (12)	0,248
Antécédents notoires (%)	50,6%	44,7%	0,637
Autres traitements antidiabétiques (%)	66,25%	42,1%	0,009
Insuffisance rénale chronique (%)	11,9%	18,4%	0,42
Arrivée des urgences (%)	87,5%	86,8%	0,428
Médecin vu avant hospitalisation (%)	40%	42,4%	0,851
Concentration moyenne de metformine (mg/L)	20,6 ± 19,98 ml/L (2,4-110)	25,65 ± 18 mg/L (3-71)	0,158
PH moyen	7,15 ± 0,20 (6,60-7,46)	6,97 ± 0,19 (6,54-7,29)	<0.001

Bicarbonates moyens (mmol/L)	11,34 ± 6,65 mmol/L (0-32)	7,62 ± 5,02 mmol/L (1,1-19)	0,003
Lactate moyen (mmol/L)	9,04 ± 5,7 mmol/L (2,2-31,1)	13,03 ± 5,91 mmol/L (2,2-31)	<0.001
Créatinine (mg/L)	54,43 ± 35,93 mg/L (7,3-185,0)	58,47 ± 31,5 mg/L (13,7-133)	0,535
MDRD moyen (mL/min/1,72m ²)	17,83 ± 16,60 mL/min/1,72m ² (3-77)	13,54 ± 11,5 mL/min/1,72m ² (3-52)	0,149
Hémodialyse (%)	71,8%	97,4%	0,002
Catécholamines (%)	57,5%	97,4%	<0.001
Ventilation invasive (%)	35,6%	81,6%	<0.001
Remplissage vasculaire (%)	78,1%	92,1%	0,082
Durée moyenne d'hospitalisation (jours)	8,5 ± 8,52 (1-36)	3,95 ± 4,6 jours (1-23)	0,002
Causes amenant à un surdosage en metformine			
Insuffisance rénale (%)	57,5%	78,9%	0,024
- Déshydratation (%)	43,1%	57,9%	0,144
- Iatrogénie (%)	11,9%	23,7%	0,105
Infection grave (%)	21,9%	7,9%	0,082
Insuffisance cardiaque ou respiratoire décompensée (%)	5%	2,6%	0,844
Choc (%)	11,2%	2,6%	0,188
Intervention chirurgicale (%)	1,9%	0%	0,911
Intoxication éthylique (%)	0,6%	2,6%	0,834
Évitable (%)	54%	79%	0,005

Les patients décédés suite au surdosage de metformine étaient significativement plus âgés que les autres patients ($p=0,031$), ils avaient également, significativement moins de traitements antidiabétiques associés que les autres patients.

La comparaison des données biologiques à l'entrée du patient dans le service de réanimation montrait également des différences avec une acidose plus marquée chez les patients décédés ($p<0,001$), des bicarbonates plus bas ($p=0,003$) et une hyperlactatémie plus élevée ($<0,001$).

La prise en charge était également significativement différente entre les deux groupes, avec la réalisation d'hémodialyse ($p=0,002$), l'administration de catécholamines ($<0,001$) et la mise en place d'une ventilation invasive ($<0,001$) plus importantes chez les patients décédés suite à un surdosage en metformine.

La durée d'hospitalisation dans le service de réanimation des patients décédés était plus courte que les autres patients ($p=0,002$) car le décès était plus rapide.

Concernant les causes ayant amené à un surdosage en metformine puis à une acidose lactique, seule l'insuffisance rénale sévère était significativement supérieure dans le groupe des patients décédés ($p=0,024$).

Les causes classées comme évitables étaient également significativement supérieures chez les patients décédés ($p=0,005$).

5. Analyse univariée des deux groupes

Les facteurs de risque de mortalité ont été effectués par une analyse univariée sur les 2 groupes.

	Odds-ratio	IC 95%	p-value
Age ≥ 70 ans	2,17	1,05-4,68	0,038
pH $\leq 7,20$	7,74	2,91-26,87	0,0002
Bicarbonates ≤ 13 mmol/L	3,48	1,37-10,72	0,01
Lactate ≥ 10 mmol/L	4,45	2,06-10,23	0,0002
Insuffisance rénale sévère	2,77	1,24-6,83	0,017
Evitabilité	3,14	1,42-7,75	0,007

6. Incidence approximative des acidoses lactiques lors d'un surdosage en metformine dans les services de réanimation et données lilloises

Le nombre de patients approximatif traités dans la région Hauts de France en 2018 était de 245 028 patients. Dans la région Nord-Pas de Calais, le nombre approximatif de personnes traitées en 2018 était de 163 333 personnes.

Nous retrouvons une incidence des acidoses lactiques lors d'un surdosage en metformine par an et nécessitant une hospitalisation en réanimation de l'ordre de 6 pour 10 000 personnes.

De plus, le service de réanimation du CHU de Lille a recensé durant ces deux années, 2781 entrées et 777 décès représentant un taux de mortalité dans le service de 27,9%. Dans notre étude, nous retrouvons au CHU de Lille, 37 cas dont 8 décès. L'incidence des acidoses lactiques lors d'un surdosage en metformine dans le service de réanimation correspondait à 1,3% des cas et 1% des décès recensés ces deux années.

7. Coût d'hospitalisation : données lilloises

La durée moyenne de séjour en réanimation étant de 7,3 jours par patient et le forfait hospitalier moyen en réanimation de 1900 euros par jour, nous retrouvons un total de coûts d'hospitalisations d'approximativement 13 870 euros par patient, en sachant que la durée d'hospitalisation varie de 1 à 36 jours d'hospitalisations soit entre 1900 et 68 400 euros par patients.

Au total, pour les 198 patients, le coût total de ces hospitalisations était estimé à 2 746 260 euros. Soit un coût total annuel de 1 373 130 euros.

Grâce à l'échelle d'évitabilité, nous avons pu déterminer que 117 cas étaient évitables ou potentiellement évitables. En prenant en compte ces cas, le surcoût de ces hospitalisations qui auraient potentiellement pu être évitables est estimé à 1 622 790 euros sur 2 ans.

VI. Discussion

1. Méthodologie

a. Forces

Grâce à l'extraction des données du CHU de Lille relatives aux dosages quantitatifs de la metformine, nous avons pu établir une liste quasi exhaustive des patients hospitalisés en réanimation et ayant présenté une acidose lactique suite à un surdosage en metformine. Tous les courriers des patients ont pu être récupérés afin d'avoir une étude la plus complète possible.

b. Limites

Afin de réaliser une étude la plus précise possible, les cas de metformine ont été sélectionnés lorsque le dosage réalisé retrouvait une concentration supérieure à la limite de 2,3 mg/L. Ce critère représente un biais de sélection. Il existe, en effet, plusieurs freins à la réalisation du dosage de metformine par les centres hospitaliers périphériques : le premier étant que celui-ci n'est réalisé qu'au CHU de Lille et le second est que le délai d'acheminement et donc du rendu de l'analyse peut être plus long. La réalisation de ce dosage n'est pas exclusivement à visée diagnostique mais permet également de confirmer, à posteriori, l'intoxication à la metformine. Nous pouvons imaginer que ce délai peut décourager les centres hospitaliers périphériques à réaliser un dosage de metformine ; il est donc possible que des intoxications à la metformine aient été traitées sans réalisation d'un dosage quantitatif ; le recueil du nombre de patients par ce biais là est donc possiblement sous-estimé. Une autre problématique est que pour certaines formes frustes, il est possible que le diagnostic d'intoxication n'ait pas été envisagé.

Concernant le recueil, les courriers de sortie ont été utilisés afin d'obtenir les données. Il existe quelques disparités dans les habitudes de rédaction des courriers selon les centres hospitaliers conduisant à 5,7% de données manquantes, notamment le poids et l'IMC qui ne sont pas notifiés sur de nombreux courriers.

2. Interprétation des résultats

a. Population générale

i. Données

Sur 24 mois, 198 patients ont présenté un surdosage à la metformine associé à une acidose lactique, ce qui représente 1,9 patients par semaine hospitalisés dans un service de réanimation et ayant présenté cet effet indésirable dans le Nord-Pas de Calais. L'âge moyen était de $70 \pm 9,04$ ans et tous les patients étaient traités au long cours par metformine.

Sur 89 personnes dont l'IMC était indiqué ou calculé, 74 patients étaient en surpoids ou obèses. Un IMC élevé peut être un facteur favorisant les acidoses lactiques, en effet, l'obésité est associée à des troubles ventilatoires, connus pour contribuer à l'apparition d'une acidose lactique. L'augmentation pondérale ayant un impact sur la capacité vitale forcée et sur le volume expiratoire maximal par seconde (56). Cependant, dans de nombreux courriers, l'IMC ou le poids et la taille ne sont pas indiqués. Il s'agit d'une donnée manquante pouvant influencer sur l'apparition d'une acidose lactique sous metformine.

Presque la moitié des patients ($n=81$) présentait au moins un antécédent notoire pouvant favoriser les acidoses lactiques : parmi eux les troubles respiratoires pour 40% des patients, une insuffisance cardiaque pour 27% et une intoxication éthylique dans 16% des cas. Dans la monographie française de la metformine, les contre-indications de la metformine sont une insuffisance cardiaque en décompensation, une insuffisance respiratoire et l'alcoolisme. Les précautions d'emploi indiquent qu'un contrôle régulier chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique stable doit être réalisé. Dans une étude concernant les contre-indications de la metformine chez des patients atteints de diabète de type 2 et réalisée dans un hôpital au Royaume Uni, il est retrouvé que 24,5% des patients présentaient une contre-indication à l'utilisation de la metformine avec, dans la majorité des cas, une insuffisance cardiaque (48). Tandis qu'une seconde étude réalisée en Allemagne et prenant également en compte les facteurs de risques et les maladies intermittentes nécessitant l'arrêt de la metformine, retrouvait un taux de 73%. Les principales contre-indications étaient l'insuffisance cardiaque (25%), puis l'insuffisance rénale dans 19% suivi par l'insuffisance respiratoire et l'insuffisance hépatique. Les facteurs de risques

principaux étaient une maladie coronarienne, une fibrillation auriculaire puis une consommation chronique d'alcool (57). Ainsi dans notre étude, nous retrouvons 54,5% de patients présentant une contre-indication ou une précaution d'emploi avant l'hospitalisation.

Concernant l'insuffisance rénale chronique, la metformine était prescrite chez 26 patients présentant cet antécédent. Pour chacun de ces patients, selon le débit de filtration glomérulaire, il a été vérifié si la posologie était adaptée ou non. Parmi ces patients, 6 présentaient une adaptation posologique correcte au vu de leur fonction rénale. Chez 50% soit 13 patients, la posologie de metformine n'était pas adaptée à la fonction rénale. Parmi ces derniers, un patient présentait une insuffisance rénale sévère contre-indiquant la prescription de metformine. Chez 7 patients, la posologie ou le DFG n'étaient pas connus. L'adaptation chez l'insuffisant rénal semble donc peu suivie par les prescripteurs, alors qu'un point d'information de l'ANSM datant de 2018 (30), rappelait le schéma posologique recommandé à adapter selon la fonction rénale afin de réduire le risque d'acidose lactique. De plus, il était également recommandé un contrôle régulier de la fonction rénale, notamment lorsqu'il préexiste une insuffisance rénale et chez les personnes âgées. Dans une étude observationnelle réalisée en France et concernant la prise en charge médicamenteuse des patients atteints de diabète de type 2 et d'insuffisance rénale, il était montré que 33% des patients atteints d'une insuffisance rénale sévère étaient traités par metformine (58). Parmi ces derniers, 25% étaient traités par une posologie de 2 grammes par jour de metformine et 22% par une posologie de 3 grammes par jour alors qu'il s'agit d'une contre-indication à l'utilisation de la metformine. Concernant les patients présentant une insuffisance rénale modérée 63% étaient traités par metformine dont 31% avec une posologie de 2 grammes par jour et 20% par une posologie de 3 grammes par jour. Chez ces patients, la posologie est limitée à 1 gramme par jour maximum. Les contre-indications et l'adaptation posologique de la metformine selon l'insuffisance rénale chronique semblent peu prises en compte par les prescripteurs. Dans notre étude, il est retrouvé un non-respect des recommandations de l'insuffisance rénale chez 13 patients soit 6,5% de la population totale de l'étude mais représentant 50% des patients présentant une insuffisance rénale chronique.

On observe que pour 40,5% des patients, le courrier de sortie indique que les patients ont été vus par leur médecin avant l'hospitalisation. Parmi ces cas, un tiers a été adressé à l'hôpital par le médecin, les deux autres tiers présentaient des

symptômes de déshydratation sans arrêt de la metformine, une insuffisance rénale avec mise en place de furosémide, ou un tableau de gastro-entérite ou de bronchite avec introduction d'un traitement antibiotique sans arrêt de la metformine. Il semble donc que la prise en charge pré-hospitalière dans ce contexte ne soit pas en adéquation avec les recommandations. Alors qu'une thèse montrait une bonne connaissance de cet effet indésirable et des signes de surdosage avec une note moyenne de 21/30 au questionnaire chez 211 médecins généraliste du Nord-Pas de Calais (59). Pourtant, si le traitement n'est pas arrêté lors d'une situation à risque par le prescripteur, le patient n'arrêtera pas son traitement par lui-même, d'autant plus s'il n'est pas averti du risque d'acidose lactique.

Il était retrouvé une concentration moyenne de metformine à 21,6 mg/L représentant 9 fois la concentration maximale de metformine. Ces prélèvements n'étaient pas dans 29,3% des cas, réalisés le jour d'hospitalisation du patient mais le jour suivant ou dans quelques rares cas, le jour après. Dans ces cas, la concentration de metformine est inférieure à celle qui aurait été retrouvée si le prélèvement avait eu lieu le jour de l'hospitalisation.

Les bilans biologiques montraient une acidose lactique très marquée avec un pH moyen de 7,11 et un taux moyen de lactate de 9,81 mmol/L. La fonction rénale était également très touchée avec un MDRD moyen aux alentours de 17 mL/min/1,72m². Cette insuffisance rénale aiguë est expliquée par les contextes de survenue.

La prise en charge montrait que chez une majorité des patients (76,8%) une hémodialyse était réalisée. Le remplissage vasculaire et l'utilisation de catécholamines étaient également souvent réalisés chez ces patients indiquant une prise en charge importante s'expliquant par la gravité de l'effet indésirable. En effet, l'hémodialyse est la prise en charge principale afin d'épurer la metformine mais les patients nécessitent aussi une prise en charge symptomatique de la défaillance d'organe, expliquant l'hospitalisation dans un service de réanimation.

La durée moyenne d'hospitalisation chez les patients était de 7,3 jours.

ii. Contexte de survenue et évitabilité

Les causes de survenue de l'acidose lactique sous metformine étaient, en grande majorité, une insuffisance rénale sévère faisant suite à une déshydratation chez 47% des cas. Ces déshydratations se présentaient majoritairement par des troubles digestifs telle qu'une gastro-entérite. Ce taux montre une mauvaise prévention

et une méconnaissance des patients sur les risques et les situations à risques du traitement par metformine, malgré les mises en garde dans la monographie et le rappel de l'ANSM sur la sensibilisation des patients concernant les facteurs de risque tels que la déshydratation et les premiers signes de surdosage et d'acidose lactique nécessitant la suspension de la metformine. D'autant plus, que nous avons déterminé que 95% des cas de déshydratations étaient évitables. Une thèse réalisée en 2020 (59) concernant les connaissances des facteurs de risque et prévention des acidoses lactiques liées à la metformine par les médecins généralistes du Nord-Pas de Calais montrait que seul 26,1% n'informaient pas leurs patients du risque d'acidose lactique. Seulement 13.3% des médecins généraliste ont été confrontés à cet effet indésirable. Plus de 50% des médecins informaient leurs patients des précautions d'emploi en cas de produit de contraste iodés ou de prise d'AINS. Cependant, pour plus de 50% des médecins, ces informations n'étaient jamais ou rarement données à leur patient lors d'une diminution des prises hydriques orales, de fièvre ou d'intoxication alcoolique. Les aides à la prévention étaient le pharmacien de ville pour 64,5% des médecins et une fiche d'information à remettre au patient pour 56,9% d'entre eux.

Dans 14% de nos cas, l'insuffisance rénale sévère était mise sur le compte d'une iatrogénie notamment par des classes de médicaments connues pour entraîner ces effets indésirables : les diurétiques entraînant une déshydratation, les IEC, ARAll et AINS connus pour entraîner des atteintes rénales. Les mises en gardes et précautions d'emploi de la metformine indiquent que ces médicaments doivent être instaurés avec prudence chez ces patients. Cependant, les diurétiques et les antihypertenseurs sont très souvent retrouvés associés à la metformine. En effet dans 84,8% des patients de notre étude, nous retrouvons un traitement pouvant être néphrotoxique. Concernant les AINS, ces médicaments sont souvent pris en automédication par le patient. Un rappel des patients par le médecin ou par le pharmacien d'officine sur les risques de la prise d'AINS associés à la metformine est nécessaire afin d'éviter tout risque. D'autant plus que ces médicaments peuvent également être utilisés par voie cutanée, sans connaissance des risques par les patients. Dans 12% des cas de iatrogénie, nous retrouvons un produit de contraste iodé, également connu pour entraîner des atteintes rénales alors que les précautions d'emploi de la metformine indiquent un arrêt de cette dernière lors d'injection de PCI avec une reprise 48 heures minimum après l'injection.

Pour les auteurs d'une étude décrivant un cas d'ALAM, l'insuffisance rénale faisait suite à un cumul de facteurs de risque de d'interactions médicamenteuses, notamment par l'installation d'un état de déshydratation souvent associé à des médicaments altérant la fonction rénale (diurétiques, antihypertenseurs ou encore AINS) (60). Dans nos cas, il était difficile d'attribuer l'insuffisance rénale aux traitements associés, car chez la majorité des patients, la metformine et un traitement néphrotoxique étaient associés dans leur traitement au long cours. Dans les cas de déshydratation, seuls les troubles digestifs ont été pris en compte bien qu'un rôle des traitements associés était également possible. Les cas de iatrogénie relevés étaient ceux pour lesquels il était indiqué, dans le courrier de sortie, un rôle de ces traitements associés dans l'insuffisance rénale. Ces deux contextes, déshydratation et iatrogénie, sont donc très liés entre eux.

Pour la population étudiée, il a été mis en évidence que 59% des acidoses lactiques lors d'un surdosage en metformine étaient ou auraient potentiellement pu être évitables. Cela représente 117 hospitalisations sur deux ans soit 58,5 hospitalisations en réanimation par an dû à cet effet indésirable qui aurait pu être évités. Dans ces cas, les principales causes évitables retrouvées étaient l'insuffisance rénale suite à une déshydratation ou à une iatrogénie, montrant que ces hospitalisations auraient pu être évitées si le patient avait arrêté son traitement lors des premiers symptômes. Une prévention des patients sur les symptômes ou les contextes de survenue aurait potentiellement pu éviter une hospitalisation en réanimation et peut être certains décès.

iii. Décès

Il était retrouvé 57 décès dans la population générale soit un taux de décès de 28,7% , ce taux correspondant au taux de décès lors d'une acidose lactique sous metformine dans un service de réanimation de 30% (50). Cependant, seuls 38 décès sont directement liés à l'acidose lactique lors d'un surdosage en metformine amenant à un taux de létalité pour cet effet indésirable de 19,2%. De plus, on considère que dans la population dont les décès sont liés à l'acidose lactique, 79% soit 30 décès auraient pu être potentiellement évités.

b. Comparaison des deux populations

Il est observé une différence d'âge significative entre les deux groupes avec un Odds-ratio de 2,17 ($p=0,038$) mettant en évidence un risque plus élevé chez les patients plus

âgés. Ce risque peut s'expliquer par le fait que ces personnes présentent plus de comorbidités mais également plus de fragilités. En effet, le vieillissement est associé à des modifications physiologiques et anatomiques rénales amenant à un risque plus élevé d'insuffisance rénale aiguë (62).

Parmi les deux populations comparées, nous ne retrouvons pas de différence significative entre les concentrations moyennes de metformine. Ce résultat est confirmé par différentes études, dans lesquelles il n'était pas retrouvé de concentration moyenne pouvant être significative dans le décès des patients (47,49,50,63).

Il est observé une différence significative en ce qui concerne le pH et les bicarbonates qui étaient plus bas chez le groupe 2 (patients décédés suite à une acidose lactique sous metformine), un lactate significativement plus haut. Pour un pH inférieur à 7,2, le risque de décès était 7,74 fois plus élevé ($p=0,0002$), de même pour des bicarbonates inférieurs à 13 mmol/L et pour une lactatémie supérieure à 10 mmol/L, le risque de décès était de 3,48 et 4,45 fois plus élevés ($p<0,05$). De plus, la durée moyenne d'hospitalisation était plus faible chez le groupe 2 car les patients décédaient plus rapidement. La prise en charge invasive était également plus importante chez les patients notamment pour l'utilisation d'hémodialyse, de catécholamines et de ventilation invasive et s'expliquant par l'acidose lactique plus marquée que ceux de premier groupe.

Le seul contexte de survenue, où il était observé une différence significative entre les deux groupes, est l'insuffisance rénale sévère. Une insuffisance rénale aiguë sévère montrait un Odds-ratio de 2,77 [IC95% (1,24-7,75)] ($p=0,017$). Le risque de décès par acidose lactique était plus important lors d'une insuffisance rénale aiguë sévère. Cependant les patients présentant une infection grave ou un choc cardiogénique décédaient plus souvent des suites de ces motifs et étaient donc compris dans le groupe 1 (patients survivants et patients décédés hors acidose lactique).

Concernant l'évitabilité, il existe une différence significative entre les deux groupes. En effet, le pourcentage de cas où cet effet indésirable aurait pu être évité est plus important chez les patients décédés suite à une acidose lactique. L'Odds-ratio pour ce critère est de 3,14 [IC95% (1,42-7-75)] ($p=0,007$).

c. Données d'estimation du coût humain

Nous retrouvons une incidence d'acidose lactique lors d'un surdosage en metformine dans le Nord-Pas de Calais de 6 sur 10 000 personnes traités par metformine. Il n'est pas retrouvé d'étude indiquant l'incidence des acidoses lactiques lors d'un surdosage en metformine lors d'une hospitalisation en réanimation. Mais nous pouvons comparer cette incidence à celle retrouvée dans la littérature, dans population générale et variant entre 2 à 47 cas pour 100 000 patients. La monographie française indique de son côté une incidence rare inférieure à 1 pour 10 000 patients. Nous retrouvons donc une incidence dans le service de réanimation supérieure à celle retrouvée dans la population générale par différente étude et dans la monographie, montrant que cet effet indésirable est largement sous-estimé.

L'acidose lactique sous metformine représentait 1,3% des hospitalisations en réanimation au CHU de Lille sur les deux années de l'étude. Ce résultat concorde avec une autre étude française réalisée dans un service de réanimation et retrouvant un taux de 1% des patients hospitalisés en réanimation pour acidose lactique sous metformine (50).

Il a été réalisé un recueil sur les interventions pharmaceutiques au sein du CHU de Lille, tous services confondus, grâce à PharmaClass, un logiciel permettant de cibler les patients dans le cadre de la pharmacie clinique.

Nom de la règle	IP réalisées	IP suivies par le prescripteur	% IP suivies par le prescripteur
Metformine et IR 3A (légère)	7	6	85,70%
Metformine et IR 3B (modérée)	34	19	55,90%
Metformine et IR sévère	32	17	53,10%
Metformine et IRA	21	17	81,00%
Metformine et PCI	0	0	0,00%

Tableau 7 : Interventions pharmaceutiques Metformine et Insuffisance rénale avec PharmaClass

Sur un an, il a permis de réaliser 59 interventions pharmaceutiques suivies par le prescripteur concernant la metformine et l'insuffisance rénale dont 34 concernant l'insuffisance rénale aiguë et sévère. Aucun cas de metformine associée à un produit de contraste iodé n'a été détecté.

d. Coût financier approximatif selon les données lilloises

Le service de réanimation est un service coûteux, au vu de la gravité des patients et de la prise en charge lourde. Le coût pour un patient est très élevé, environ 13 870 euros le séjour par patient, soit un total de 2 746 260 euros. Ce coût est d'autant plus élevé si l'on prend en compte que les patients ayant survécu sont, le plus souvent, transférés dans un autre service de médecine suite à l'hospitalisation en réanimation. Les coûts des soins en aval ne sont pas pris en compte dans notre étude.

Grâce à l'échelle d'évitabilité, il a été permis de calculer le coût des hospitalisations qui aurait potentiellement pu être évité et qui représente 1 622 790 euros.

Une étude médico-économique pourrait permettre de confirmer ces résultats.

3. Perspectives

Les perspectives suite à cette étude sont de mettre en place des plans d'actions de prévention chez les médecins généralistes mais avant tout chez les patients traités par metformine afin qu'ils puissent repérer l'apparition des signes de surdosage. Une fiche d'information destinée aux patients pourra être créée et distribuée par l'intermédiaire des cabinets médicaux et des pharmacies d'officine. Cette prévention pourrait permettre d'éviter des hospitalisations en réanimation et des décès faisant suite à cet effet indésirable.

VII. Conclusion

L'acidose lactique associée à la metformine est un effet indésirable rare mais grave. Cette étude a permis de mettre en évidence que l'incidence de cet effet indésirable chez les patients traités par metformine est sous-estimée. D'autant plus que le risque de décès est important, presque 20%. Pourtant, dans environ 60% des cas, les contextes de survenue des acidoses lactiques lors d'un surdosage en metformine sont potentiellement évitables. Les situations à risque et les symptômes d'un surdosage ne sont pas connus par les patients, bien qu'un point d'information publié par l'ANSM rappelait la nécessité d'avertir le patient.

En effet, les cas de déshydratation pourraient potentiellement être évités si une prévention et une connaissance des situations à risques et des symptômes nécessitant une suspension du traitement par metformine étaient notifiées au patient lors de l'instauration du traitement. De plus, le traitement par metformine n'est que très rarement suspendu par le prescripteur lors d'une situation à risque. Une fiche d'information pour le patient et pour le médecin pourrait permettre d'éviter certaines de ces hospitalisations.

Bibliographie

1. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Charbonnel B, Cosson E, Detournay A, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. *Médecine Mal Métaboliques*. 2019;13(8):711-31.
2. Stang M, Wysowski DK, Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care*. 1999;22(6):925-7.
3. Montini F, Rondeau É, Peltier J, Mesnard L, Jouzel C, Ridel C. Acidose lactique à la metformine. *Presse Médicale*. 2012;41(10):907-16.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37(Supplement1):S81-90.
5. Guillausseau P-J, Laloi-Michelin M. Physiopathologie du diabète de type 2. *Rev Médecine Interne*. 2003;24(11):730-7.
6. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 16 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1022476/fr/strategie-medicamenteuse-du-controle-glycemique-du-diabete-de-type-2
7. Bonnet E. Diabète de type 2: données épidémiologiques et physiopathologiques, critères diagnostiques. *Réal Cardiol*. 2013;296:9-12.
8. Organisation mondiale de santé. Rapport mondial sur le diabète [Internet]. 2016 [cité 16 avr 2020]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254648/9789242565256-fre.pdf?sequence=1>
9. Charbonnel B. Coût du diabète de type 2 en France : une analyse des données de IEGB. *Médecine Mal Métaboliques*. 2017;4(Supplement 2):24-7.
10. Schlienger J-L. Complications du diabète de type 2. *Presse Médicale*. 2013;42(5):839-48.
11. Guide parcours de soins Diabète de type 2 de l'adulte [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 27 mai 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1735060/fr/guide-parcours-de-soins-diabete-de-type-2-de-l-adulte
12. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*. sept 1998;352(9131):837-53.
13. Tsogli ES, Belle J, Demets S, Dombay J, Stroea G. Évaluation du suivi avant hospitalisation des patients diabétiques de type 2 âgés de 65 ans et plus. *Médecine*. 2017;13(1):34-9.
14. Foretz M, Viollet B. Les nouvelles promesses de la metformine: Vers une meilleure compréhension de ses mécanismes d'action. *Médecine/sciences*. 2014;30(1):82-92.
15. Bailey CJ, Wilcock C, Day C. Effect of metformin on glucose metabolism in the splanchnic bed. *Br J Pharmacol*. 1992;105(4):1009-13.
16. Graham GG, Punt J, Arora M, Day RO, Doogue MP, Duong JK, et al. Clinical Pharmacokinetics of Metformin. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(2):81-98.
17. Marathe PH, Wen Y, Norton J, Greene DS, Barbhaiya RH, Wilding IR. Effect of altered gastric emptying and gastrointestinal motility on metformin absorption. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;50(4):325-32.
18. Tucker GT, Casey C, Phillips PJ, Connor H, Ward JD, Woods HF. Metformin kinetics in healthy subjects and in patients with diabetes mellitus. *Br J Clin Pharmacol*. 1981;12(2):235-46.

19. Robert F, Fendri S, Hary L, Lacroix C, Andréjak M, Lalau JD. Kinetics of plasma and erythrocyte metformin after acute administration in healthy subjects. *Diabetes & Metabolism*. 2003;29(3):279-83
20. Gong L, Goswami S, Giacomini KM, Altman RB, Klein TE. Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*. 2012;22(11):820-7.
21. Sambol NC, Brookes LG, Chiang J, Goodman AM, Lin ET, Liu CY, et al. Food intake and dosage level, but not tablet vs solution dosage form, affect the absorption of metformin HC1 in man. *Br J Clin Pharmacol*. 1996;42(4):510-2.
22. Shu Y, Sheardown SA, Brown C, Owen RP, Zhang S, Castro RA, et al. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1) on metformin action. *J Clin Invest*. 2007;117(5):1422-31.
23. El-Mir M-Y, Nogueira V, Fontaine E, Avéret N, Rigoulet M, Leverve X. Dimethylbiguanide Inhibits Cell Respiration via an Indirect Effect Targeted on the Respiratory Chain Complex I. *J Biol Chem*. 2000;275(1):223-8.
24. Foretz M, Viollet B. Mécanisme d'action hépatique de la metformine dans le diabète de type 2. *Médecine Mal Métaboliques*. 2009;3(1):48-54.
25. Faure S. La metformine, antidiabétique de référence. *Actual Pharm*. 2017;571(Supplement):1-5.
26. Yin M, van der Horst ICC, van Melle JP, Qian C, van Gilst WH, Silljé HHW, et al. Metformin improves cardiac function in a nondiabetic rat model of post-MI heart failure. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 2011;301(2):H459-68.
27. Loubiere C, Dirat B, Tanti J-F, Bost F. Metformine et cancer : passé, présent, avenir. *Obésité*. 2014;9(3):205-13.
28. El-Mir M-Y, Daille D, R-Villanueva G, Delgado-Esteban M, Guigas B, Attia S, et al. Neuroprotective Role of Antidiabetic Drug Metformin Against Apoptotic Cell Death in Primary Cortical Neurons. *J Mol Neurosci*. 2008;34(1):77-87.
29. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *The Lancet*. 1998;352(9131):854-65.
30. Metformine et risque d'acidose lactique en cas d'insuffisance rénale - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 30 mars 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Metformine-et-risque-d-acidose-lactique-en-cas-d-insuffisance-renale-Point-d-Information>
31. Misbin RI. The Phantom of Lactic Acidosis due to Metformin in Patients With Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1791-3.
32. Klepser TB, Kelly MW. Metformin hydrochloride: An antihyperglycemic agent. *Am J Health Syst Pharm*. 1997;54(8):893-903.
33. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of Metformin in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 1995;333(9):541-9.
34. Dunn CJ, Peters DH. Metformin: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Drugs*. 1995;49(5):721-49.
35. Lalau J-D. Lactic Acidosis Induced by Metformin: Incidence, Management and Prevention. *Drug Saf*. 2010;33(9):727-40.
36. Misbin RI, Green L, Stadel BV, Gueriguian JL, Gubbi A, Fleming GA. Lactic Acidosis in Patients with Diabetes Treated with Metformin. *N Engl J Med*. 1998;338(4):265-6.

37. Wiholm B-E, Myrhed M. Metformin-associated lactic acidosis in Sweden 1977–1991. *Eur J Clin Pharmacol.* 1993;44(6):589-91.
38. 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.* 2011;36(3):376-82.
39. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; Issue 1, Art. No. CD002967
40. Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, Sulfonylureas, or Other Antidiabetes Drugs and the Risk of Lactic Acidosis or Hypoglycemia: A nested case-control analysis. *Diabetes Care.* 2008;31(11):2086-91.
41. Lalau J-D, Race J-M. Metformin and lactic acidosis in diabetic humans. *Diabetes Obes Metab.* 2000;2(3):131-7.
42. Dykens JA, Jamieson J, Marroquin L, Nadanaciva S, Billis PA, Will Y. Biguanide-induced mitochondrial dysfunction yields increased lactate production and cytotoxicity of aerobically-poised HepG2 cells and human hepatocytes in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2008;233(2):203-10.
43. Protti A, Russo R, Tagliabue P, Vecchio S, Singer M, Rudiger A, et al. Oxygen consumption is depressed in patients with lactic acidosis due to biguanide intoxication. *Crit Care.* 2010;14(1):22.
44. Argaud D, Roth H, Wiernsperger N, Leverve XM. Metformin decreases gluconeogenesis by enhancing the pyruvate kinase flux in isolated rat hepatocytes. *Eur J Biochem.* 1993;213(3):1341-8.
45. Fourrier F, Seidowsky A. Intoxication par la metformine : mécanismes de toxicité et prise en charge. *Réanimation.* 2010;19(6):539-44.
46. Kreisberg RA. Pathogenesis and Management of Lactic Acidosis. *Annu Rev Med.* 1984;35(1):181-93.
47. Seidowsky A, Nseir S, Houdret N, Fourrier F. Metformin-associated lactic acidosis: A prognostic and therapeutic study: *Crit Care Med.* 2009;37(7):2191-6.
48. Emslie-Smith AM, Boyle DIR, Evans JMM, Sullivan F, Morris AD. Contraindications to metformin therapy in patients with Type 2 diabetes: A population-based study of adherence to prescribing guidelines. 2001;18:483-8.
49. Garat A, Tresch E, Glowacki F, Allorge D, Houdret N, Nisse P, et al. Analysis of 30 case reports of acute poisoning with metformin during long-term therapy. *Acta Clin Belg.* 2010;65(sup1):18-23.
50. Peters N, Jay N, Barraud D, Cravoisy A, Nace L, Bollaert P-E, et al. Metformin-associated lactic acidosis in an intensive care unit. *Crit Care.* 2008;12(6):R149.
51. Boucaud-Maitre D, Ropers J, Porokhov B, Altman J-J, Bouhanick B, Doucet J, et al. Lactic acidosis: relationship between metformin levels, lactate concentration and mortality. *Diabet Med.* 2016;33(11):1536-43.
52. Mizock BA, Falk JL. Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med.* 1992;20(1):80-93.
53. Dumoulin M. Quelles sont les recommandations concernant l'acidose lactique associée à la metformine ? *Pharmactuel.* 2007;40(3):161-2.
54. Olivier P, Caron J, Haramburu F, Imbs J-L, Jonville-Bera A-P, Lagier G, et al. Validation d'une échelle de mesure : exemple de l'échelle française d'évitabilité des effets indésirables médicamenteux. *Thérapie.* 2005;60(1):39-45

55. R: The R Project for Statistical Computing [Internet]. [cité 16 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.r-project.org/>
56. Réthoret-Lacatis C, Janssens J.P. Obésité et pathologie respiratoire. *Revue Médicale Suisse*. 2008;4:2512-7
57. Holstein A, Nahrwold D, Hinze S, Egberts E-H. Contra-indications to metformin therapy are largely disregarded: Short reports. *Diabet Med*. 1999;16(8):692-6.
58. Penfornis A, Blicklé JF, Fiquet B, Quéré S, Dejager S. How are patients with type 2 diabetes and renal disease monitored and managed? Insights from the observational OREDIA study. *Vasc Health Risk Manag*. 2014;10:341-52.
59. Allouchery C. Acidose lactique liée à la metformine : connaissances des facteurs de risque et prévention par les médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais. Université de Lille; 2020.
60. Legrand D, Scheen AJ. Cumul de facteurs de risque et interactions médicamenteuses aboutissant à une acidose lactique sévère. *Thérapies*. 2008;63(1):69-70.
61. 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*. 2016;29(6):783-9.
62. Commereuc M, Rondeau E, Ridet C. Insuffisance rénale aiguë chez la personne âgée : aspects diagnostiques et thérapeutiques. *J Eur Urgences Réanimation*. 2014;26(3-4):206-12.
63. Kajbaf F, Lalau J-D. The prognostic value of blood pH and lactate and metformin concentrations in severe metformin-associated lactic acidosis. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2013;14(1):22.

Annexe 1

PHARMACOVIGILANCE ET SCORE DE PREVENTION D'UN EFFET INDESIRABLE MEDICAMENTEUX	
Effet indésirable :	Médicament(s) : C : S : B :
EFFET INDESIRABLE CONNU* → Non : score Inévaluable	
↓ Oui	
ERREUR DANS LE CIRCUIT DU MEDICAMENT POUVANT EXPLIQUER DIRECTEMENT L'EFFET INDESIRABLE (cocher 1 ou plusieurs items) → Oui : effet évitable	
☐ fabrication ☐ prescription ☐ transcription ☐ problème d'observance ☐ dispensation ☐ administration ☐ auto-prescription d'un médicament listé	
↓ Non	
RECOMMANDATIONS* ACCESSIBLES A LA DATE DE LA DERNIERE PRESCRIPTION OU DE LA DERNIERE PRISE → Non : score non applicable	
↓ Oui	
LE MEDICAMENT	SCORE
A- Respect des recommandations du médicament* (choisir a, b ou c)	
a- Recommandation(s) respectée(s) ; ou : l'absence de prise de précaution n'a joué aucun rôle dans ce cas	+3
b- Item inévaluable	0
c- Négligence de(s) recommandation(s) par le prescripteur ou le patient	-5
LE MALADE	
B- Autre(s) facteur(s) de risque identifié(s) chez ce malade (remplir a, b, c ou d)	
a- Présent(s), facile(s) à détecter	-3
b- Présent(s), difficile(s) à détecter	-1
c- Absent(s)	+2
d- Item inévaluable	0
C- Adaptation de la prescription aux conditions de vie et à l'environnement du patient (choisir a, b ou c)	
a- Correcte	+1
b- Item inévaluable	0
c- Inadaptée	-1
LA PRESCRIPTION	
D- Prescription (ou automédication) probablement incontournable pour le patient* (choisir a, b ou c)	
a- Oui	+2
b- Item inévaluable	0
c- Non	-4
Commentaires :	
TOTAL	

*Référentiels :
 - Informations contenues soit dans le Vidal® de l'année de la dernière prescription, soit dans les lettres aux prescripteurs et/ou informations diffusées par l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé).
 - Notice-patient en cas d'automédication
 - Suite de la légende : C ; S ; B représentent les scores d'imputabilité chronologique, sémiologique et bibliographique.

Fig. 1. Version de travail de l'échelle française d'évitabilité, utilisée après l'étape de validation de contenu.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2019/2020

Nom : TRUONG-MINH

Prénom : Julie

Titre de la thèse : Acidoses lactiques associées à la metformine dans les services de réanimation : étude régionale

Mots-clés : metformine, acidose lactique, réanimation, pharmacovigilance

Résumé :

La metformine est le traitement médicamenteux de première intention chez les patients atteints de diabète de type 2. L'acidose lactique est un effet indésirable rare mais potentiellement mortel, survenant lors d'une accumulation de metformine. L'objectif de cette étude est de déterminer un contexte de survenue des acidoses lactiques lors d'un surdosage en metformine.

Il s'agit d'une étude rétrospective des cas d'acidoses lactiques lors d'un surdosage involontaire en metformine. Les cas ont été extraits des dosages en metformine de toxicologie réalisés sur une période de deux ans dans la région Nord-Pas de Calais. Les patients ayant une concentration plasmatique de metformine supérieure à 2,3mg/L, présentant une acidose lactique et ayant été hospitalisés dans une unité de réanimation ont été sélectionnés et les données ont été recueillies pour chaque hôpital.

Durant cette période, 198 cas ont été retrouvés dans les hôpitaux de la région avec une concentration moyenne de metformine de 21,6mg/L (2,4-110mg/L). La cause principale de l'accumulation de metformine était une insuffisance rénale (64%) faisant suite à une déshydratation ou à une iatrogénie. Une dialyse était réalisée chez 76, 8% des cas. Il était retrouvé un taux de cas potentiellement évitable d'environ 60%. Le taux de létalité était de 28,8% dont 66,7% étaient liés à l'acidose lactique. Chez ces derniers, la concentration plasmatique moyenne de metformine était de 25,65mg/L. L'acidose lactique et la prise en charge étaient plus importantes.

L'acidose lactique lors d'un surdosage en metformine fait souvent suite à une déshydratation sans arrêt du traitement soulignant la nécessité de suspendre la metformine dans ces situations à haut risque. Une meilleure prévention des patients pourrait permettre de réduire le nombre d'hospitalisation mais également le nombre de décès dû à cet effet indésirable.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Nicolas SIMON. Professeur des Universités – Faculté de pharmacie à Lille. Pharmacien, Praticien Hospitalier – CHU de Lille

Assesseur(s) : Madame le Docteur Johana BENE. Pharmacien, Praticien Hospitalier – CHU de Lille

Madame le Docteur Emmanuelle JAILLETTE. Médecin, Praticien Hospitalier – CHU de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Madame le Professeur Sophie LIABEUF. Professeur des Universités – Faculté de pharmacie à Amiens. Pharmacien, Praticien Hospitalier – CHU d'Amiens