

Déclencheur ou coïncidence qui sauve la vie?

Acidose lactique sévère sous metformine

Dr méd. Lukas Frischknecht, Dr méd. Peter Bertke, PD Dr méd. Andreas Werner Jehle,
Dr méd. Joscha von Rappard

Klinik für Innere Medizin, Hirslanden Klinik St. Anna, Luzern



Contexte

L'article suivant rapporte le cas d'un patient âgé de 60 ans ayant survécu à une acidose lactique extrêmement sévère (pH 6,58). En raison d'un diabète sucré de type 2, le patient se trouvait sous traitement par 2 g de metformine par jour. Ce cas sert de base pour comparer et discuter les preuves concernant la metformine comme déclencheur d'une acidose lactique et ayant éventuellement des propriétés protectrices en présence d'une acidose lactique sévère.

Présentation du cas

Anamnèse et résultats

Un patient âgé de 60 ans nous a été adressé comateux, dans un état de choc, présentant une insuffisance rénale aiguë et une acidose lactique sévère depuis un hôpital périphérique. Il s'y était présenté peu de temps auparavant en raison d'une diarrhée et d'un état de faiblesse. Après aggravation rapide avec développement d'un état de choc et perte de connaissance, le patient a dû être intubé et transféré en urgence. Chez le patient sont connus une consommation excessive d'alcool, un diabète sucré de type 2 traité par au total 2 g de metformine par jour (dernier taux d'HbA_{1c} 6,7%) ainsi qu'une insuffisance rénale chronique de degré léger (créatinine 105 µmol/l, débit de filtration glomérulaire [DFG] estimé selon la «Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration» [CKD-EPI] 66 ml/min/1,73m², un mois avant l'admission à l'hôpital).

Lors de l'admission se présente un patient hypotendu (pression artérielle 60/40 mm Hg, pouls 55/min), hypothermique (31,6 °C), intubé avec un score de 3 sur la «Glasgow Coma Scale» (GCS). La gazométrie artérielle régulièrement contrôlée indique une valeur pH de 6,58, un taux de bicarbonate de 4,4 mmol/l, une pCO₂ de 6,4 kPa (après intubation) et un taux de lactate de 19,5 mmol/l. Avec une valeur de 28 mmol/l, le trou anionique est accru pour une concentration de potassium de 9,1 mmol/l ainsi qu'un taux de créatinine de 968 µmol/l. L'électrocardiogramme (ECG) révèle un complexe QRS élargi avec des pics R aplatis et des ondes T

accrues en forme de tente. Le taux de metformine s'élevait à 62 mg/l (référence 0,1–1 mg/l). Afin de corriger rapidement l'acidose, une procédure d'hémodialyse continue est initiée au moyen de l'hémodiafiltration veino-veineuse continue (CVVHDF) via un cathéter de dialyse jugulaire, et du bicarbonate est en outre administré par voie intraveineuse.

Malgré une amélioration de la situation métabolique, le patient continue de nécessiter des médicaments vasoactifs, vraisemblablement dans le cadre d'un urosepsis grave provoqué par des bactéries *Escherichia (E.)-coli* productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE). Une proctite et une sigmoïdite accompagnées d'une hémorragie gastro-intestinale basse nécessitant une transfusion représentent d'autres complications. Dans le cadre du sepsis et du sévère dérèglement métabolique, un trouble de la coagulation se développe, ainsi qu'un dysfonctionnement de la microcirculation avec rhabdomyolyse (créatine kinase [CK] d'au maximum 26 260 U/l).

Evolution

En cours de l'évolution, une ré-compensation cardiopulmonaire et une ré-compensation métabolique du patient surviennent avantageusement à l'unité de soins intensifs. L'urosepsis à *E.-coli* BLSE est traité pendant dix jours par imipénem. Le patient récupère également sur le plan neurologique, à l'exception d'une lésion, le plus probablement due à la pression, du nerf fibulaire gauche complet. Le patient peut être transféré au service de soins réguliers et reçoit initialement une hémodialyse trois fois par semaine, pour laquelle un cathéter de dialyse tunnélisé est mis en place. La fonction rénale se rétablit lentement et la diurèse autonome s'accroît. Au vu d'une alimentation carencée multifactorielle, le patient est par ailleurs nourri par voie parentérale pendant plus d'une semaine. Par la suite, le patient développe à nouveau un état fébrile dans le cadre d'une infection à *Candida albicans* liée au cathéter vasculaire central, nécessite dans l'intervalle des médicaments vasoactifs ainsi qu'un accompagnement de médecine intensive. En l'absence de preuve d'une



Lukas Frischknecht

implication du cœur ou des yeux ainsi qu'en présence de cultures sanguines négatives par la suite, un traitement par fluconazole est mis en place à un dosage adapté à la fonction rénale pour deux semaines. Par ailleurs, un urosepsis à *E.-coli* BLSE, le plus probablement associé au cathéter urétral, survient à nouveau, ainsi qu'une bactériémie à *Enterococcus faecium* sans foyer précis identifié. Ceux-ci sont traités par un traitement antibiotique adapté à la résistance à base de méropénème pendant dix jours et amoxicilline pendant sept jours. Sous traitement, le cathéter de dialyse tunnelisé est retiré et, en présence d'un rétablissement croissant de la fonction rénale, une tentative d'interruption de la dialyse est initiée.

Avantageusement, la fonction rénale se normalise progressivement par la suite. Après un séjour de 39 jours, le patient peut quitter l'hôpital dans un état général favorable pour entreprendre une réhabilitation stationnaire. Au moment de sa sortie, le taux de créatinine s'élève à 82 $\mu\text{mol/l}$ (DFG estimé 89 ml/min) et le diabète est bien contrôlé sous 5 mg de linagliptine avec des valeurs glycémiques entre 6 et 8 mmol/l.

Discussion

La metformine est excrétée de manière inchangée par voie rénale. Son utilisation en présence d'une fonction rénale moyennement à sévèrement limitée reste donc contre-indiquée en raison d'un risque supposé accru d'acidose lactique. L'incidence d'une acidose lactique sous metformine est d'environ 3,3 cas pour 100 000 personnes-années [1]. Des études plus récentes ainsi qu'une revue systématique Cochrane datant de 2010 n'ont toutefois montré aucun risque accru de développement d'acidose lactique sous metformine par rapport à un autre traitement antidiabétique [1, 2]. Bien au contraire, les patients âgés atteints d'insuffisance rénale chronique et présentant un DFG estimé entre 30 et 45 ml/min/1,73m² semblent profiter d'un avantage en terme de survie par rapport à un traitement par sulfonurées [3]. Lorsque la dose a été adaptée à la fonction rénale, Lalau et al. n'ont observé aucune hyperlactatémie sous metformine [4].

Jusqu'à présent, il n'existe que quelques rapports de cas de patients présentant des acidoses lactiques sévères comme décrites ci-dessus avec un pH nettement inférieur à 6,8. La plus grande série de cas comptant au total 56 patients ayant développé une acidose lactique sévère sous metformine (pH <7 et taux d'acide lactique supérieur à 10 mmol/l) a été publiée en 2013 par Kajbaf et al. [5]. Elle rapportait une mortalité de près de 50%. Une deuxième série de cas d'acidoses lactiques sévères a également mis en évidence une mortalité de 50% dans

le groupe des patients traités par metformine. En revanche, une survie de 0% a été observée dans le groupe des patients sans metformine, et ce malgré une valeur moyenne du pH de 6,86 légèrement supérieure à celle des patients traités par metformine (pH 6,75) [6]. Il existe deux explications possibles à la nette amélioration de la survie des patients atteints d'acidose lactique sous metformine. Soit il s'agit chez ces patients de déclencheurs d'acidose moins sévères ou pouvant plus facilement être éliminés (à savoir la metformine elle-même), soit la metformine exerce un effet protecteur.

Il existe deux explications possibles à la nette amélioration de la survie des patients atteints d'acidose lactique sous metformine.

Comme illustré dans notre exemple de cas, plusieurs causes potentielles sont souvent à l'origine d'acidoses lactiques, en particulier de cette ampleur. Même après avoir mis en évidence une accumulation de metformine, il est difficile de déterminer s'il s'agit alors du déclencheur de l'acidose lactique ou plutôt d'une pure coïncidence due à une insuffisance rénale aiguë concomitante. Toutefois, l'acidose lactique est éventuellement renforcée par l'accumulation de metformine en présence d'une insuffisance rénale aiguë sévère, ce qui pourrait expliquer les valeurs de pH inférieures dans les rapports de cas ainsi que le résultat nettement meilleur en cas d'hémodialyses rapidement mises en place, malgré des valeurs de pH initialement plus faibles.

La preuve d'une fonction protectrice de la metformine émane de plusieurs études précliniques réalisées sur des modèles animaux. Dans ce cadre, il a été possible de démontrer de manière répétée un effet protecteur cellulaire pour des lésions liées à l'ischémie dans divers organes et types de cellules [7, 8]. Du point de vue mécanistique, il est envisagé que la metformine entraîne, par inhibition du complexe mitochondrial 1, une diminution du gradient de protons au niveau de la membrane mitochondriale interne et, ainsi, une production réduite d'adénosine triphosphate (ATP) et une activation de l'«adénosine monophosphate-activated protein kinase» (AMPK). En tant que molécule de signalisation conservée au cours de l'évolution et antagoniste de la voie de signalisation «mechanistic target of rapamycin» (mTOR), l'AMPK entraîne une inhibition des voies métaboliques anaboliques ainsi que de la croissance cellulaire, tout en activant un métabolisme catabolique incluant la décomposition d'organites cellulaires et de mitochondries par autophagie/mitophagie (fig. 1) [9]. Il est postulé que cela entraîne une réduction des radicaux oxygénés réactifs et pourrait ainsi protéger la cellule de lésions liées à l'ischémie/reperfusion [10].

Correspondance:
Dr méd. Joscha von Rappard
Klinik für Innere Medizin
und Nephrologie
Hirslanden Klinik
St. Anna-Strasse 32
CH-6006 Luzern
joscha.vonrappard[at]
hirslanden.ch

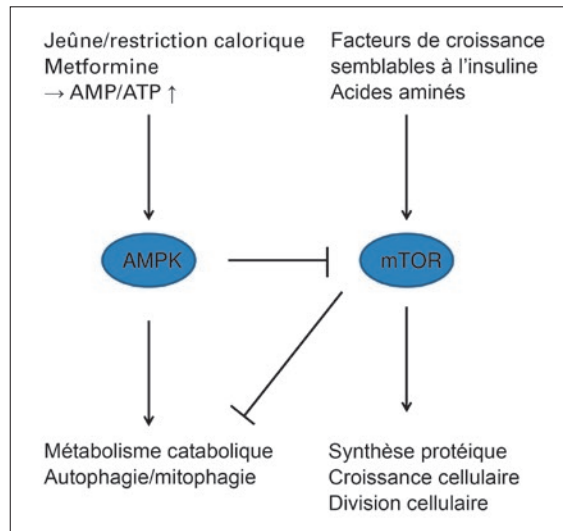


Figure 1: La carence énergétique intracellulaire et l'augmentation consécutive du rapport AMP/ATP entraînent l'activation de l'«AMP-activated protein kinase» (AMPK). En tant qu'antagoniste essentiel de la voie de signalisation mTOR, l'AMPK active les voies métaboliques cataboliques et inhibe le métabolisme anabolique. En diminuant le gradient de protons au sein de la membrane mitochondriale interne, la metformine entraîne une réduction de la production d'ATP et, ainsi, une activation de l'AMPK. La régulation négative liée à l'AMPK du métabolisme anabolique consommateur d'énergie pourrait, tel que postulé, protéger les cellules d'un substrat et d'un manque d'oxygène survenant subitement [9, 10]. ATP: adénosine triphosphate; AMP adénosine monophosphate; mTOR: «mechanistic target of rapamycin».

Il est possible que ces adaptations cellulaires sous traitement par metformine aient justement contribué au fait que le patient décrit ci-dessus a pu survivre le sévère état de choc et l'acidose lactique globalement sans dommage.

Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

- 1 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;31:2086–91.
- 2 Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA and Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(4):CD002967.
- 3 Marcum ZA, Forsberg CW, Moore KP, de Boer IH, Smith NL, Boyko EJ and Floyd JS. Mortality Associated with Metformin Versus Sulfonylurea Initiation: A Cohort Study of Veterans with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *J Gen Intern Med*. 2018;33(2):155–65.
- 4 Lalau JD, Kajbaf F, Bennis Y, Hurtel-Lemaire AS, Belpaire F and De Broe ME. Metformin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease Stages 3A, 3B, or 4. *Diabetes Care*. 2018;41(3):547–53.
- 5 Kajbaf F and Lalau JD. The prognostic value of blood pH and lactate and metformin concentrations in severe metformin-associated lactic acidosis. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2013;14:22.
- 6 Friesecke S, Abel P, Roser M, Felix SB and Runge S. Outcome of severe lactic acidosis associated with metformin accumulation. *Crit Care*. 2010;14(6):R226.
- 7 Calvert JW, Gundewar S, Jha S, Greer JJ, Bestermann WH, Tian R and Lefer DJ. Acute metformin therapy confers cardioprotection against myocardial infarction via AMPK-eNOS-mediated signaling. *Diabetes*. 2008;57(3):696–705.
- 8 Tang G, Yang H, Chen J, Shi M, Ge L, Ge X and Zhu G. Metformin ameliorates sepsis-induced brain injury by inhibiting apoptosis, oxidative stress and neuroinflammation via the PI3K/Akt signaling pathway. *Oncotarget*. 2017;8(58):97977–89.
- 9 Pernicova I and Korbonits M. Metformin-mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(3):143–56.
- 10 Qi D and Young LH. AMPK: energy sensor and survival mechanism in the ischemic heart. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26(8):422–9.

L'essentiel pour la pratique

- Les acidoses lactiques sévères sous metformine sont presque toujours d'origine multifactorielle. Il est essentiel de les reconnaître rapidement et de traiter sans délai la totalité des causes possibles. En termes de causalité, la metformine ne joue qu'un rôle secondaire – voire inexistant – dans l'acidose lactique et la mortalité élevée ne peut pas être expliquée par la metformine. Au contraire, le pronostic en cas d'acidoses lactiques sévères (pH < 7) s'avère être même meilleur sous metformine.
- La metformine revêt encore une grande importance dans le traitement du diabète sucré et est associée à une réduction de la mortalité globale. Même en présence d'un DFG estimé inférieur à 60 ou même 45 ml/min/1,73 m², la metformine ne doit pas être systématiquement interrompue, mais une adaptation de la dose et des contrôles étroits de la fonction rénale sont toutefois requis. En cas de DFG inférieur à 30 ml/min/1,73 m², l'administration de metformine n'est plus indiquée.