



27^e Congrès francophone
ACTUALITÉS EN RÉANIMATION
Médecine Intensive, Surveillance Continue
et Urgences Graves

7 & 8 décembre 2023

Intoxication à la Metformine



**Centre
Hospitalier** de Béthune

Christophe Vinsonneau

Service de Médecine Intensive Réanimation



27^e Congrès francophone
ACTUALITÉS EN RÉANIMATION
Médecine Intensive, Surveillance Continue
et Urgences Graves

7 & 8 décembre 2023

Aucun conflit d'intérêt



**Centre
Hospitalier de Béthune**

Christophe Vinsonneau

Service de Médecine Intensive Réanimation

Toxicité de la metformine, sujet d'actualité



< Retour

ACTUALITÉS > BON USAGE > ALERTES > ACIDOSE LACTIQUE ET METFORMINE : UN RISQUE ÉVITABL...

Les médicaments et moi

Qui sommes-nous ?

Actualités

Bulletin officiel des actes,
décisions et avis

Disponibilité des produits de
santé

Vos démarches

Documents de référence

Informations de sécurité

Dossiers thématiques

Espace presse



PUBLIÉ LE 24/05/2023

Acidose lactique et metformine : un risque évitable



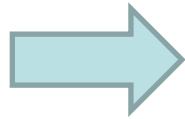
Nous alertons les professionnels de santé et les patients sur le risque d'acidose lactique avec la metformine, en particulier chez les patients avec une fonction rénale dégradée, une maladie cardio-respiratoire ou un sepsis (infection grave).

L'acidose lactique est un effet indésirable connu de la metformine. Elle peut conduire au décès en cas de prise en charge trop tardive. Nous rappelons les situations susceptibles de favoriser son apparition et les signes qui doivent conduire à consulter en urgence un médecin.

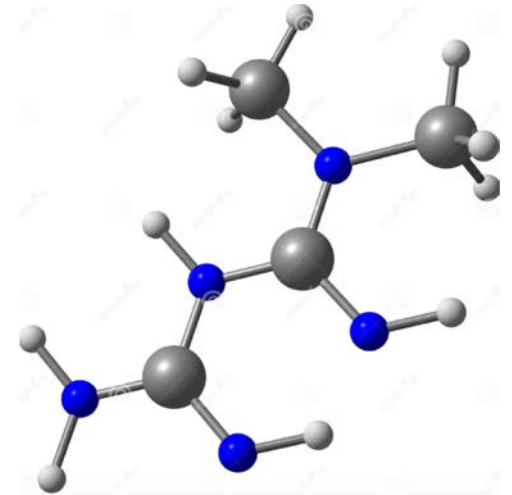
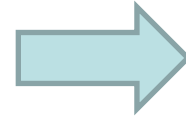
Metformine, une vieille histoire....



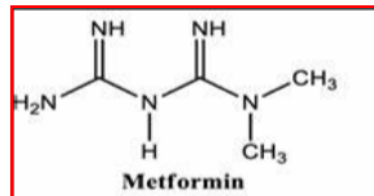
Galéine (extraite du Lilas)



**Acidoses
lactiques
fatales**
Arrêt de
commercialisation vers
les années 1970



Metformine



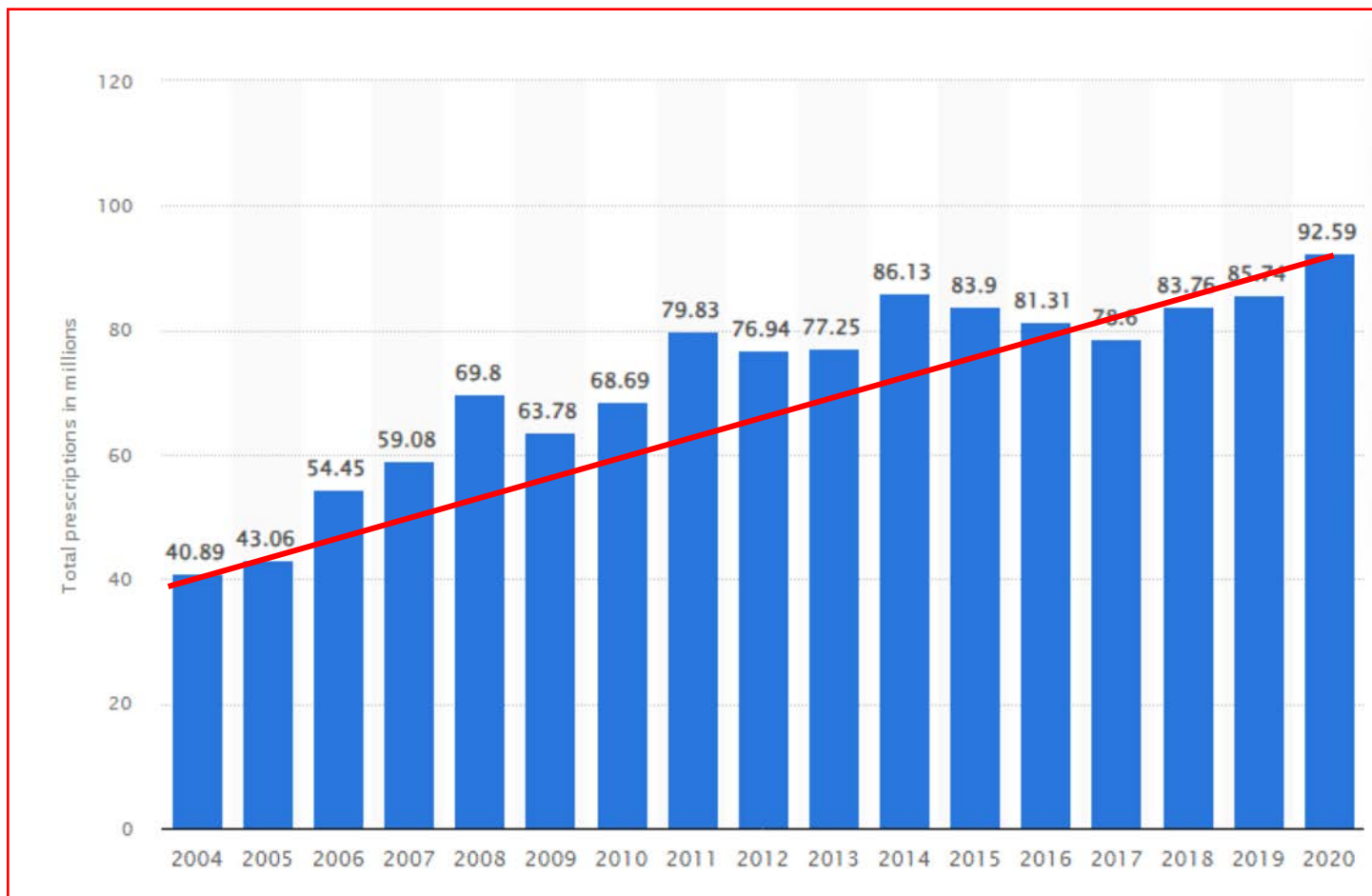
Biguanide

- Commercialisation en France en 1950
- Introduction aux USA en 1995
- Regain d'intérêt pour ses effets ubiquitaires
- Révision des contre-indications (IRA) en 2016
- Traitement de première ligne du DT2

Metformine : en première ligne...

	Efficacy ¹	Hypoglycemia	Weight change ²	CV effects		Renal effects		Oral/SQ	Cost	Clinical considerations	
				Effect on MACE	HF	Progression of DKD	Dosing/use considerations*				
Metformin	High	No	Neutral (potential for modest loss)	Potential benefit	Neutral	Neutral	<ul style="list-style-type: none"> Contraindicated with eGFR <30 mL/min per 1.73 m² 	Oral	Low	<ul style="list-style-type: none"> GI side effects common; to mitigate GI side effects, consider slow dose titration, extended release formulations, and administration with food Potential for vitamin B12 deficiency; monitor at regular intervals 	
SGLT2 inhibitors	Intermediate to high	No	Loss (intermediate)	Benefit: canagliflozin, empagliflozin	Benefit: canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin	Benefit: canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin	<ul style="list-style-type: none"> See labels for renal dose considerations of individual agents Glucose-lowering effect is lower for SGLT2 inhibitors at lower eGFR 	Oral	High	<ul style="list-style-type: none"> DKA risk, rare in T2DM; discontinue, evaluate, and treat promptly if suspected; be aware of predisposing risk factors and clinical presentation (including euglycemic DKA); discontinue before scheduled surgery (e.g., 3–4 days), during critical illness, or during prolonged fasting to mitigate potential risk Increased risk of genital mycotic infections Necrotizing fasciitis of the perineum (Fournier gangrene), rare reports: institute prompt treatment if suspected Attention to volume status, blood pressure; adjust other volume-contracting agents as applicable 	
GLP-1 RAs	High to very high	No	Loss (intermediate to very high)	Benefit: dulaglutide, liraglutide, semaglutide (SQ) Neutral: exenatide once weekly, lixisenatide	Neutral	Benefit for renal endpoints in CVOTs, driven by albuminuria outcomes: dulaglutide, liraglutide, semaglutide (SQ)	<ul style="list-style-type: none"> See labels for renal dose considerations of individual agents No dose adjustment for dulaglutide, liraglutide, semaglutide Monitor renal function when initiating or escalating doses in patients with renal impairment reporting severe adverse GI reactions 	SQ; oral (semaglutide)	High	<ul style="list-style-type: none"> Risk of thyroid C-cell tumors in rodents; human relevance not determined (liraglutide, dulaglutide, exenatide extended release, semaglutide) Counsel patients on potential for GI side effects and their typically temporary nature; provide guidance on dietary modifications to mitigate GI side effects (reduction in meal size, mindful eating practices [e.g., stop eating once full], decreasing intake of high-fat or spicy food); consider slower dose titration for patients experiencing GI challenges Pancreatitis has been reported in clinical trials but causality has not been established. Discontinue if pancreatitis is suspected Evaluate for gallbladder disease if cholelithiasis or cholecystitis is suspected 	
GLP and GLP-1 RA	Very high	No	Loss (very high)	Under investigation	Under investigation	Under investigation	<ul style="list-style-type: none"> See label for renal dose considerations No dose adjustment Monitor renal function when initiating or escalating doses in patients with renal impairment reporting severe adverse GI reactions 	SQ	High	<ul style="list-style-type: none"> Risk of thyroid C-cell tumors in rodents; human relevance not determined Counsel patients on potential for GI side effects and their typically temporary nature; provide guidance on dietary modifications to mitigate GI side effects (reduction in meal size, mindful eating practices [e.g., stop eating once full], decreasing intake of high-fat or spicy food); consider slower dose titration for patients experiencing GI challenges Pancreatitis has been reported in clinical trials but causality has not been established. Discontinue if pancreatitis is suspected Evaluate for gallbladder disease if cholelithiasis or cholecystitis is suspected 	
DPP-4 inhibitors	Intermediate	No	Neutral	Neutral	Neutral (potential risk, saxagliptin)	Neutral	<ul style="list-style-type: none"> Renal dose adjustment required (sitagliptin, saxagliptin, alogliptin); can be used in renal impairment No dose adjustment required for linagliptin 	Oral	High	<ul style="list-style-type: none"> Pancreatitis has been reported in clinical trials but causality has not been established. Discontinue if pancreatitis is suspected Joint pain Bullous pemphigoid (postmarketing): discontinue if suspected 	
Thiazolidinediones	High	No	Gain	Potential benefit: pioglitazone	Increased risk	Neutral	<ul style="list-style-type: none"> No dose adjustment required Generally not recommended in renal impairment due to potential for fluid retention 	Oral	Low	<ul style="list-style-type: none"> Congestive HF (pioglitazone, rosiglitazone) Fluid retention (edema; heart failure) Benefit in NASH Risk of bone fractures Weight gain: consider lower doses to mitigate weight gain and edema 	
Sulfonylureas (2nd generation)	High	Yes	Gain	Neutral	Neutral	Neutral	<ul style="list-style-type: none"> Glyburide: generally not recommended in chronic kidney disease Glipizide and glimepiride: initiate conservatively to avoid hypoglycemia 	Oral	Low	<ul style="list-style-type: none"> FDA Special Warning on increased risk of CV mortality based on studies of an older sulfonylurea (tolbutamide); glimepiride shown to be CV safe (see text) Use with caution in persons at risk for hypoglycemia 	
Insulin	Human	High to very high	Yes	Gain	Neutral	Neutral	Neutral	<ul style="list-style-type: none"> Lower insulin doses required with a decrease in eGFR; titrate per clinical response 	SQ; inhaled	Low (SQ)	<ul style="list-style-type: none"> Injection site reactions Higher risk of hypoglycemia with human insulin (NPH or premixed formulations) vs. analogs
	Analog								SQ	High	

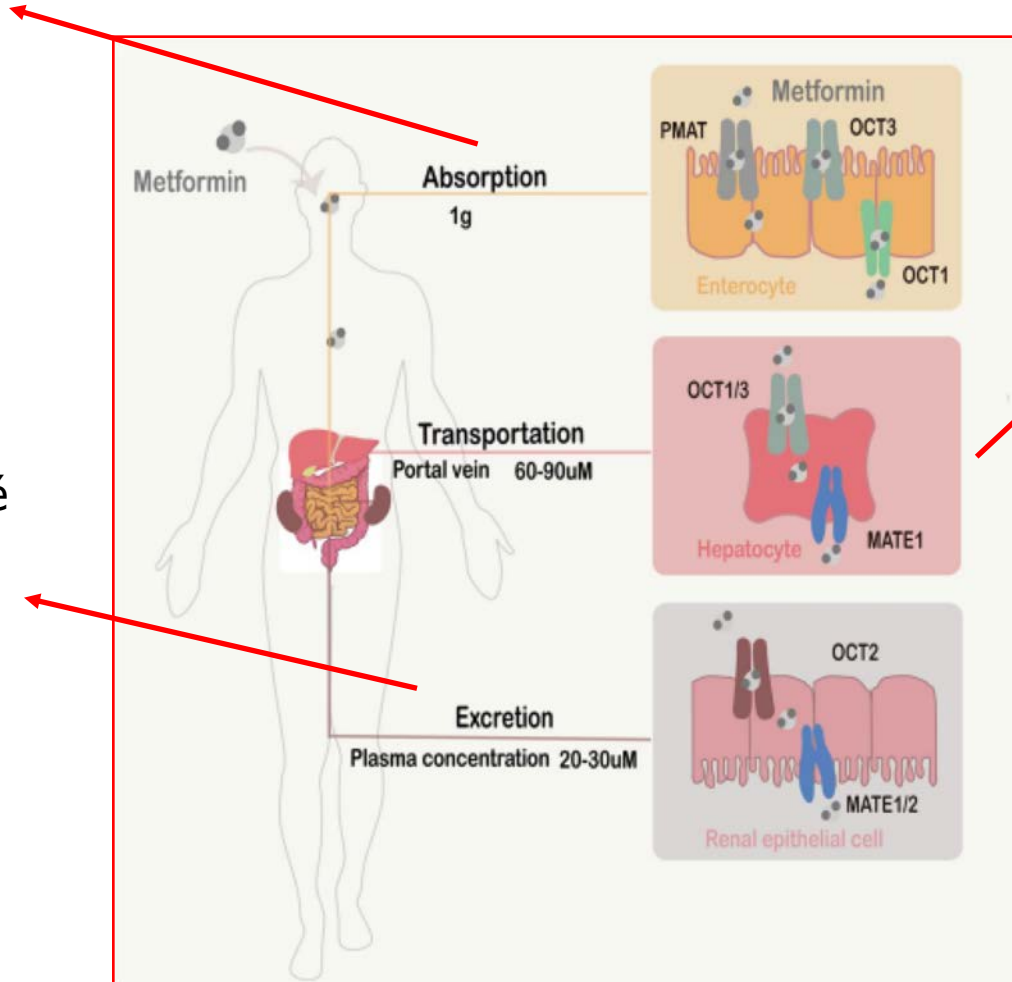
Consommation de Metformine au USA entre 2004 et 2020



Metformine : pharmacocinétique

Biodisponibilité 50-60 %

Concentration plasmatique en zone thérapeutiques : 0,5 à 3 mg/L
Grande variabilité inter-individuelle (pharmacogénétique)



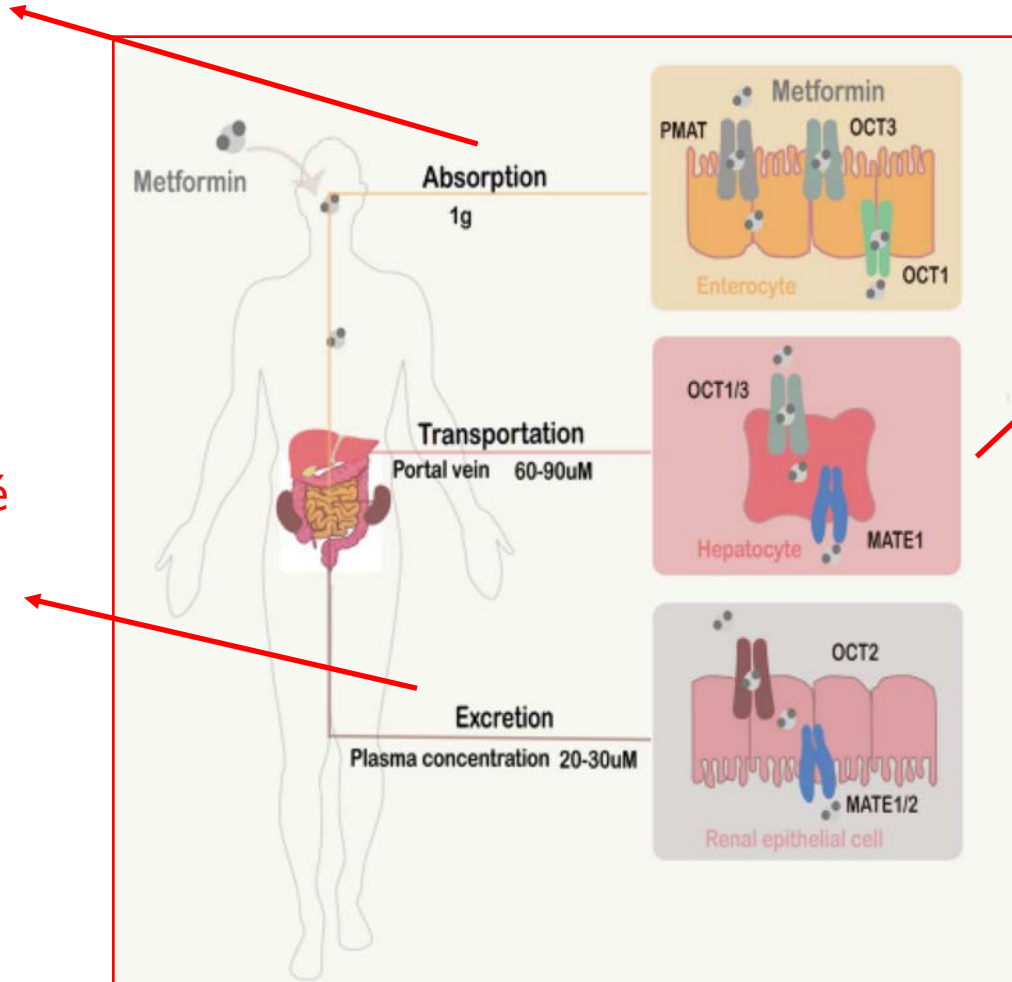
Vd élevé (1 à 5 L/kg)
Liaison protéique faible

Elimination inchangé
Cl rénale 400 ml/mn
½ vie : 6,5h

Metformine : pharmacocinétique

Biodisponibilité 50-60 %

Concentration plasmatique en zone thérapeutiques : 0,5 à 3 mg/L
Grande variabilité inter-individuelle (pharmacogénétique)



Vd élevé (1 à 5 L/kg)
Liaison protéique faible

Elimination inchangé
Cl rénale 400 ml/mn
½ vie : 6,5h

Metformine mécanismes d'action

Mécanismes d'action

Blocage du complexe 1 mitochondrial

↓ATP/AMP (déficit énergétique)

↑AMPK

Diminution hyperglycémie

Blocage gluconéogénèse

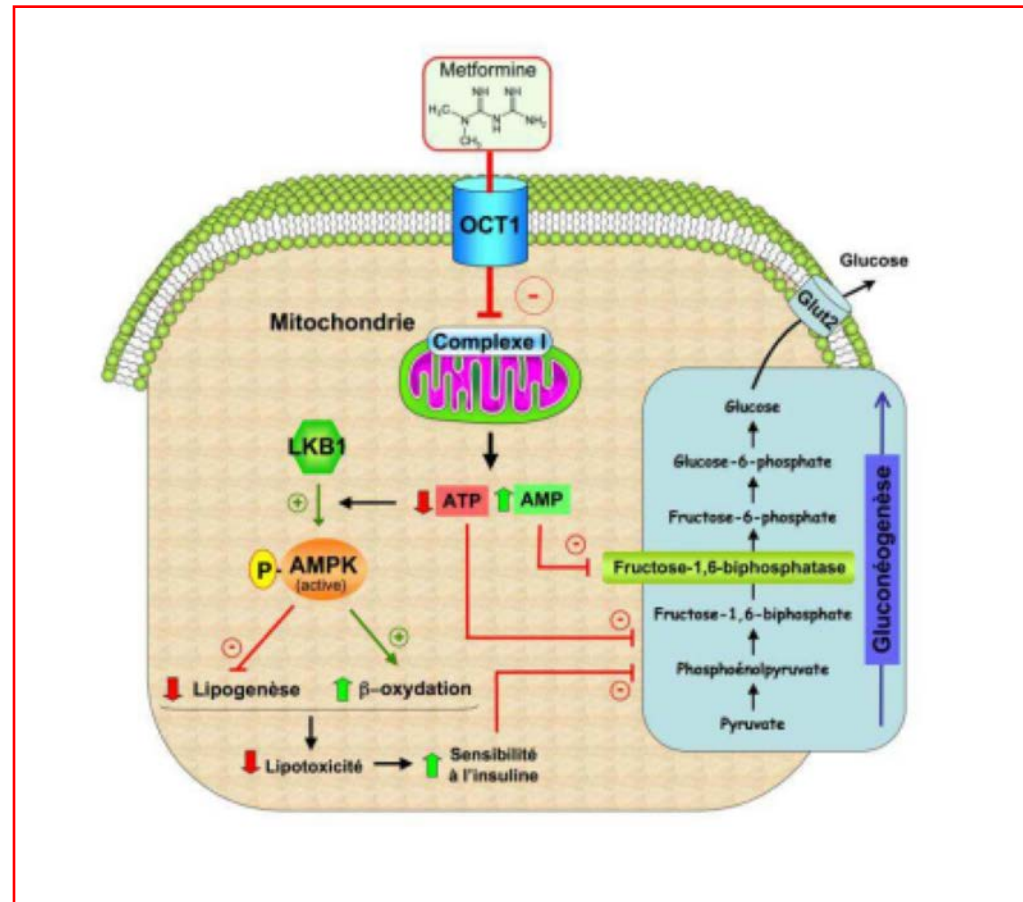
↑Sensibilité à l'insuline

↓ Absorption digestive du glucose

Effets induits

↑ Taux de production de lactate

+/- Acidose lactique (défaut de consommation d'ion H⁺ par blocage des cycles de Krebs et Cori)



Une histoire clinique...troublante !

Patient de 78 ans admis pour état de choc

Antécédents

HTA

Diabète de type II

ACFA chronique

Polyarthrite rhumatoïde

Traitements

Prednisone 2 mg/j

Méthotrexate

Dabigatran

Metformine 2 g/j

Furosémide 40 mg/j

Bisoprolol 2,5 mg x 2/j

AEG depuis quelques jours avec **asthénie**, **anorexie**, **vertiges** **dyspnée** progressivement croissante, motivant l'appel du SAMU

Aux urgences, **hypothermie** (34,6 ° C), **état de choc** (marbrures, PA 65/42 mm Hg), **détresse respiratoire** (FR 50/mn, SpO2 78 % O2 12 L/mn), absence de point d'appel infectieux

Gaz du sang: Paramètres mesurés ou estimés à 37°C

Origine: Prélèvement artériel

pH ▼ 6.98 []

pCO2 ▼ 18

pO2 ▲ 177

HCO3- ▼ 4

CO2 total ▼ 5

Hb totale ▼ 12.7

Sat O2 98

Excès de base ▼ -25.9

Biochimie

Acide lactique ▲ 25.0 []

Sodium 140 (Borne: 136-145)

Potassium ▲ 5.2 (Borne: 3.5-4.5)

Chlore ▼ 88

Calcium 88 (Borne: 88-102)

Phosphore ▲ 128.0

Magnésium ▲ 37.5

Glucose 1.04 (Borne: 0.74-1.09)

Urée ▲ 1.52 (Borne: 0.17-0.49)

Créatinine ▲ 44 (Borne: 7-12)

Acide urique ▲ 103

Numération

Leucocytes 8.3

Erythrocytes ▼ 3.10

Hémoglobine ▼ 9.9

Hématocrite ▼ 34.0

V.G.M ▲ 109.7

T.C.M.H 31.9

C.C.M.H ▼ 29.1

Indice de répartition ▲ 16.2

Plaquettes 213

Temps de Quick

TQ Témoin 13.7

TQ Malade 52.2

Taux de prothrombine ▼ 17

Fibrinogène 3.6

Facteur V ▼ 23

Metforminémie : 2,4 mg/ L

2 Hémoc + à Proteus Mirabilis

Metformine : des incertitudes...

- L'acidose lactique liée au surdosage en metformine existe-t-elle en pratique clinique ?
- Quel lien entre metforminémie, lactatémie et gravité clinique ?
- L'acidose lactique liée au surdosage en metformine est elle responsable de l'état de choc ?
- Quelle prise en charge : alcalinisation, épuration extra rénale ?

Metformine : des incertitudes...

- L'acidose lactique liée au surdosage en metformine existe-t-elle en pratique clinique ?
- Quel lien entre metforminémie, lactatémie et gravité clinique ?
- L'acidose lactique liée au surdosage en metformine peut elle s'accompagner d'état de choc ?
- Quelle prise en charge : alcalinisation, épuration extra rénale ?

Metformine et acidose lactique

Incidence d'acidose lactique chez les patient diabétiques
traités par Metformine



Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus (Review)

Cochrane Database of Systematic Reviews

Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE

Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 4.

Pooled data from 347 comparative trials and cohort studies revealed no cases of fatal or nonfatal lactic acidosis in 70,490 patient-years of metformin use or in 55,451 patients-years in the non-metformin group. Using Poisson statistics the upper limit for the true incidence of lactic acidosis per 100,000 patient-years was 4.3 cases in the metformin group and 5.4 cases in the non-metformin group.

no cases of fatal or nonfatal lactic acidosis in 70,490 patient-years

Metformine et acidose lactique

En cas d'ingestion massive...

Etude rétrospective (1998-2007) basée sur les acidoses lactiques avec taux de metformine > 2 mg/L

IMV (n = 13)

Age (yrs)	45 (10; 16–81)
Total LODS score (points)	3 (3; 0–13)
Probability of mortality (%)	3 (3; 3–88)
pH	7.34 (0.07; 7.15–7.39)
Plasma bicarbonate (mmol/L)	18 (6; 8–21)
Blood arterial lactate (mmol/L)	6 (7; 2–18)
Plasma anion gap (mmol/L)	20 (5; 13–34)
Blood urea (mmol/L)	4 (6; 0.5–20)
Serum creatinine (μ mol/L)	79 (48; 53–500)
Plasma metformin (mg/L)	33 (43; 3–83)
Plasma potassium (mmol/L)	4.1 (0.7; 3.4–8.7)
Prothrombin activity (%)	95 (10; 32–100)

Metformine et acidose lactique

En cas d'ingestion massive volontaire...ou de surdosage accidentel

Etude rétrospective (1998-2007) basée sur les acidoses lactiques avec taux de metformine > 2 mg/L

	IMV (n = 13)	MALA* (n = 29)	p
Age (yrs)	45 (10; 16–81)	69 (19; 49–81)	<0.0001
Total LODS score (points)	3 (3; 0–13)	9 (4; 0–14)	<0.0001
Probability of mortality (%)	3 (3; 3–88)	58 (39; 3–92)	<0.0001
pH	7.34 (0.07; 7.15–7.39)	6.90 (0.22; 6.60–7.35)	<0.0001
Plasma bicarbonate (mmol/L)	18 (6; 8–21)	5 (5; 2–21)	<0.0001
Blood arterial lactate (mmol/L)	6 (7; 2–18)	12 (8; 4–30)	0.001
Plasma anion gap (mmol/L)	20 (5; 13–34)	41 (12; 19–50)	<0.0001
Blood urea (mmol/L)	4 (6; 0.5–20)	22 (13; 1–83)	0.0003
Serum creatinine (μmol/L)	79 (48; 53–500)	523 (366; 35–1126)	<0.0001
Plasma metformin (mg/L)	33 (43; 3–83)	9 (5; 3–16)	0.0002
Plasma potassium (mmol/L)	4.1 (0.7; 3.4–8.7)	5.8 (1.6; 3.3–7.7)	<0.0001
Prothrombin activity (%)	95 (10; 32–100)	50 (41; 10–109)	<0.0001

*MALA : Metformin-Associated Lactic Acidosis

Metformine et acidose lactique

En cas d'ingestion massive volontaire...ou de surdosage accidentel

Etude rétrospective (1998-2007) basée sur les acidoses lactiques avec taux de metformine > 2 mg/L

	IMV (n = 13)	MALA* (n = 29)	p
Age (yrs)	45 (10; 16–81)	69 (19; 49–81)	<0.0001
Total LODS score (points)	3 (3; 0–13)	9 (4; 0–14)	<0.0001
Probability of mortality (%)	3 (3; 3–88)	58 (39; 3–92)	<0.0001
pH	7.34 (0.07; 7.15–7.39)	6.90 (0.22; 6.60–7.35)	<0.0001
Plasma bicarbonate (mmol/L)	18 (6; 8–21)	5 (5; 2–21)	<0.0001
Blood arterial lactate (mmol/L)	6 (7; 2–18)	12 (8; 4–30)	0.001
Plasma anion gap (mmol/L)	20 (5; 13–34)	41 (12; 19–50)	<0.0001
Blood urea (mmol/L)	4 (6; 0.5–20)	22 (13; 1–83)	0.0003
Serum creatinine (μmol/L)	79 (48; 53–500)	523 (366; 35–1126)	<0.0001
Plasma metformin (mg/L)	33 (43; 3–83)	9 (5; 3–16)	0.0002
Plasma potassium (mmol/L)	4.1 (0.7; 3.4–8.7)	5.8 (1.6; 3.3–7.7)	<0.0001
Prothrombin activity (%)	95 (10; 32–100)	50 (41; 10–109)	<0.0001

*MALA : Metformin-Associated Lactic Acidosis

Seidowsky et al. Crit Care Med 2009

Metformine et acidose lactique

En cas d'ingestion massive volontaire...ou de surdosage accidentel

- Syndrome de défaillance multiviscérale à l'admission : état de choc (50 %), Ventilation invasive (45 %), Insuffisance rénale aiguë (75 %)
- Mortalité :
 - Groupe IMV: 0 %
 - Groupe MALA : 48,3 %

Facteurs de risque mortalité	Risque relatif	P
Lactates artériels ≥ 15 mmol/L	4,88 (1,21-19,65)	< 0,05
pH $\leq 7,2$	14,9 (1,72-130,72)	< 0,001
LOD score rénal ≥ 4	17,3 (1,98-151,34)	< 0,01
TP ≤ 50 %	59,8 (6,28-568,59)	< 0,0004

Pas de différence du taux de metformine entre vivant et décédés

Metformine : des incertitudes...

- L'acidose lactique liée au surdosage en metformine existe-t-elle en pratique clinique ? **OUI**
 - Acidose lactique modérée en cas d'intoxication volontaire sans traitement préalable
 - Acidose lactique parfois très sévère en cas de surdosage chez un patient préalablement traité par metformine
 - Insuffisance rénale aiguë très fréquemment associée
 - Défaillance multi-viscérale fréquente
 - Le pronostic dépend des co-morbidités et des défaillances d'organes
 - L'association lactate $\geq 8,4$ mmol/L + créatinine ≥ 256 μ mol/L + traitement par metformine a une spécificité de 99 % pour le diagnostic de MALA (*Berlo van de Laar, Int J Clin Pharm 2020*)

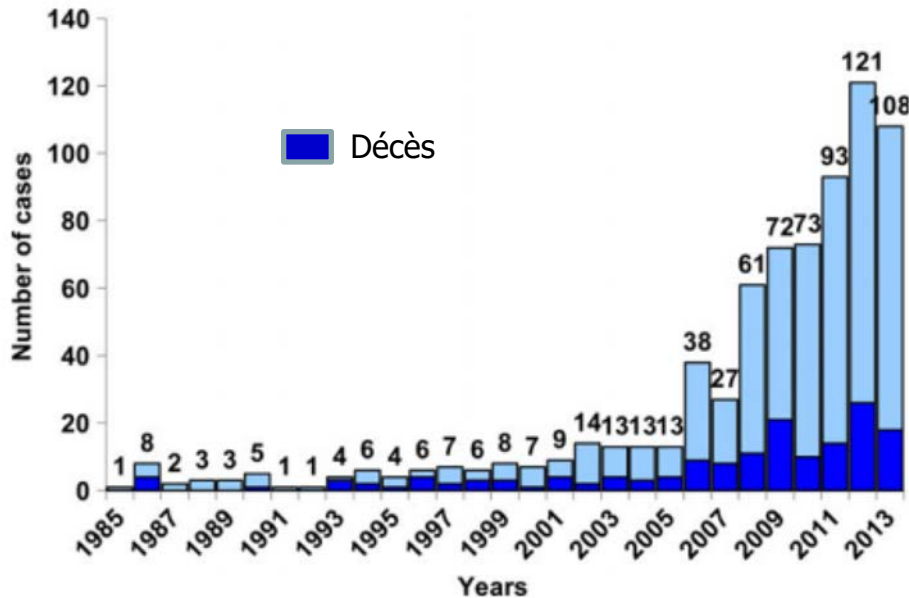
Metformine : des incertitudes...

- L'acidose lactique liée au surdosage en metformine existe-t-elle en pratique clinique ?
- Quel lien entre metforminémie, lactatémie et gravité clinique ?
- L'acidose lactique liée au surdosage en metformine est elle responsable de l'état de choc ?
- Quelle prise en charge : alcalinisation, épuration extra rénale ?

Rôle pronostic de la metforminémie

Données pharmacovigilance centres Français (1985-2013)

Définition : Lactates > 5 mmol/L, pH < 7,35, exposition meformine



Boucaud-Maitre et al. Diabetic Med 2016

All	
Age (years)	
N	710
Mean ± SD	68.4 ± 11.7
Median	69.0
Min-Max	17-97
Metformin daily dose (mg)	
N	352
Mean ± SD	2354 ± 691
Median	2550
Min-Max	350-4500
Metformin plasma concentration (mg/l)	
N	260
Mean ± SD	28.4 ± 28.0
Median	19.6
Min-Max	0.5-175.0
Lactate plasma concentration (mmol/l)	
N	556
Mean ± SD	12.03 ± 7.27
Median	10.72
Min-Max	1.7-50.67
pH	
N	502
Mean ± SD	7.075 ± 0.244
Median	7.13
Min-Max	6.3-7.6
Plasma creatinine (µmol/l)	
N	397
Mean ± SD	555.9 ± 356.2
Median	508.0
Min-Max	81-1760

Rôle pronostic de la metforminémie

Données pharmacovigilance centres Français (1985-2013)

Définition : Lactates > 5 mmol/L, pH < 7,35, exposition meformine

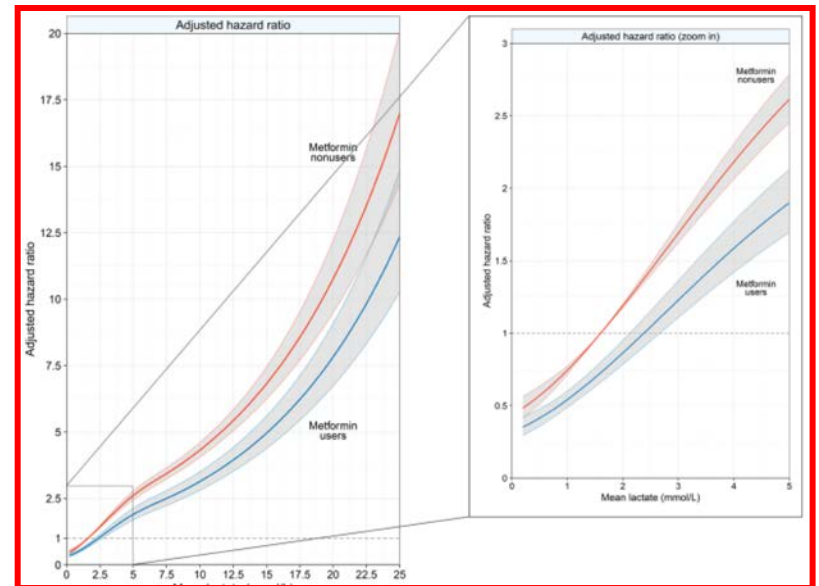
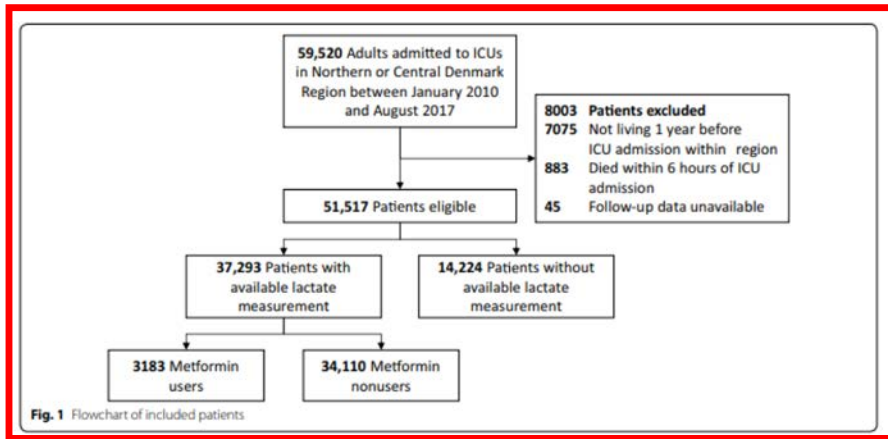
Faibles corrélations statistiques entre :

- taux de metformine et lactates ($r = 0,32$),
- taux de metformine et pH ($r = -0,50$)

	Survived [<i>n</i> (%)]		Died [<i>n</i> (%)]	OR (95% CI)
Metformin plasma concentration (mg/l)				
Quartile 1 (0.5–5.1)	58 (89.2)	Peu d'effet du taux de metformine en zone supra thérap.	7 (10.8)	Ref
Quartile 2 (5.2–19.6)	45 (69.2)		20 (30.8)	3.68 (1.43 to 9.47)
Quartile 3 (19.7–42.9)	47 (73.4)		17 (26.6)	3.00 (1.15 to 7.83)
Quartile 4 (43.0–175)	43 (66.2)		22 (33.8)	4.24 (1.66 to 10.83)
Lactate plasma concentration				
Quartile 1 (1.70–6.25)	124 (89.2)	Effet net du taux de lactate	15 (10.8)	Ref
Quartile 2 (6.26–10.70)	122 (87.8)		17 (12.2)	1.15 (0.55 to 2.41)
Quartile 3 (10.71–16.20)	103 (74.4)		36 (25.6)	2.89 (1.50 to 5.57)
Quartile 4 (16.21–50.67)	82 (58.6)		58 (41.4)	5.85 (3.11 to 11.01)
pH				
Quartile 1 (7.26–7.60)	121 (90.9)		12 (9.0)	Ref
Quartile 2 (7.13–7.25)	93 (77.5)		27 (22.5)	2.93 (1.41 to 6.09)
Quartile 3 (6.89–7.12)	87 (71.9)		34 (28.1)	3.94 (1.93 to 8.04)
Quartile 4 (6.30–6.88)	88 (68.7)		40 (31.3)	4.58 (2.27 to 9.24)

Rôle pronostic du lactate

Etude Danoise (2010-2017) sur base de donnée populationnelle
 Patients > 18 ans admis en Réa avec lactates élevés (- 12 h/ + 6 h)



Lactate (mmol/L)	Events/no. at risk (%)		Adjusted HR (95% CI) ^a		RERI (95% CI) ^b
	Metformin nonusers	Metformin users	Metformin nonusers	Metformin users	
< 1.4	1784/13,525 (13%)	136/1047 (13%)	Reference	0.95 (0.80 to 1.14)	
1.4 to 2.0	1400/7947 (18%)	114/758 (15%)	1.45 (1.35 to 1.55)	1.15 (0.94 to 1.39)	-0.25 (-0.54 to 0.03)
2.0 to 3.2	1422/6235 (23%)	116/596 (19%)	2.00 (1.87 to 2.15)	1.53 (1.26 to 1.86)	-0.42 (-0.77 to -0.07)
3.2 to 5.0	1082/3341 (32%)	84/353 (24%)	2.99 (2.77 to 3.22)	1.86 (1.49 to 2.33)	-1.08 (-1.55 to -0.60)
5.0 to 10.0	964/2244 (43%)	105/300 (35%)	4.58 (4.24 to 4.96)	3.10 (2.54 to 3.80)	-1.43 (-2.13 to -0.74)
≥ 10.0	498/818 (61%)	63/129 (49%)	9.24 (8.35 to 10.21)	5.51 (4.27 to 7.12)	-3.68 (-5.30 to -2.05)

Metformine : des incertitudes...

- Quel lien entre metforminémie, lactatémie et gravité clinique ?
 - La metforminémie est faiblement corrélée au taux de lactate
 - On ne retrouve pas de relation dose-effet entre metforminémie et mortalité
 - Le dosage de metformine ne semble pas très utile à la prise en charge sauf pour confirmer une éventuelle intoxication en l'absence de traitement chronique
 - Le taux de lactate est un marqueur pronostic, mais la mortalité semble plus faible en cas d'exposition à la metformine pour un taux de lactate équivalent chez les patients sans exposition à la metformine

Metformine : des incertitudes...

- L'acidose lactique liée au surdosage en metformine existe-t-elle en pratique clinique ?
- Quel lien entre metforminémie, lactatémie et gravité clinique ?
- L'acidose lactique liée au surdosage en metformine est elle responsable de l'état de choc ?
- Quelle prise en charge : alcalinisation, épuration extra rénale ?

Intoxication à la metformine : sémantique

- Définition couramment admise :

pH < 7,35 mmol/L + lactate > 5 mmol/L + Exposition metformine

- Classification proposée (adaptée de Lalau et al, Diabets Obes Metab 2017) :

Metformin unrelated lactic acidosis (MULA) : Acidose lactique multifactorielle dans laquelle la metformine n'est pas impliquée.

Metformin induced lactic acidosis (MILA) : Absence d'autre facteur retrouvé à l'origine de l'acidose lactique (IMV, +/- IRA).

Metformin associated lactic acidosis (MALA) : Acidose lactique multifactorielle dans laquelle la metformine est impliquée.

MILA versus MALA

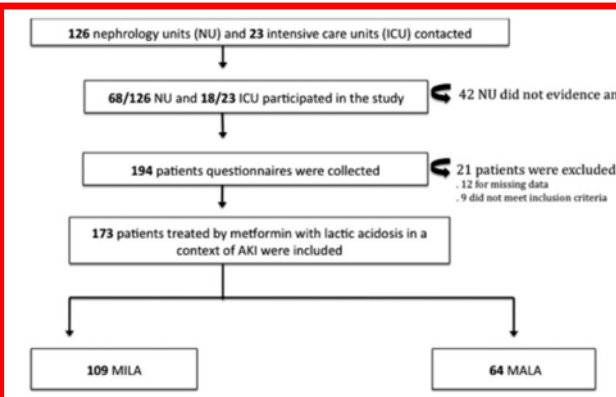


Table 1. Baseline patient characteristics.

Variable	All patients, N= 173	MILA, N= 109	MALA, N= 64
Male/Female	91/82	58/51	33/31
Age (years), (IQR)	71 (15)	71 (15)	71 (15)
Previous eGFR (mL/min/1.73 m ²) (IQR)	67 (22)	65 (23)	70 (25)
CKD, n (%)	41 (24)	27 (25)	14 (22)
Glasgow coma score (IQR)	15 (4)	15 (2)	12 (8)
SAPS II (IQR)	58 (26)	54 (14)	74 (39)
<i>Usual treatments</i>			
RAAS inhibitors, n (%)	124 (72)	80 (73)	44 (68)
Diuretics, n (%)	101 (58)	69 (63)	32 (50)
Metformin daily dose (g), (IQR)	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)
<i>Risk factors for AKI at baseline</i>			
Digestive disorders, n (%)	110 (64)	88 (81)	22 (34)
Acute heart failure, n (%)	13 (7)	0	13 (20)
Sepsis, n (%)	48 (28)	0	48 (75)
<i>Biological values at baseline</i>			
Arterial pH, (IQR)	7.18 (0.26)	7.19 (0.26)	7.14 (0.26)
Lactate (mmol/L), (IQR)	8.5 (6.8)	8.2 (6.4)	9 (9.1)
Plasma metformin concentration (mg/L), (IQR)	18.2 (25)	18 (26)	18.5 (24)
Creatinine (μmol/L), (IQR)	594 (533)	653 (483)	452 (451)
<i>Management</i>			
Need for vasoactive support, n (%)	70 (40)	27 (25)	43 (67)
Need for mechanical ventilation, n (%)	42 (24)	19 (17)	23 (36)
Renal replacement therapy, n (%)	133 (77)	81 (74)	52 (81)
Death, n (%)	25 (14)	8 (7)	17 (26)

Variables	MALA	MILA	Univariate analysis		Multivariate analysis	
				p	p	Adjusted OR
Glasgow coma score	12 (8)	15 (2)		<.001	NS	–
PaCO ₂ (mmHg)	29 (15)	25 (12)		<.02	NS	–
Kalemia (mmol/L)	5.5 (2)	6.2 (2)		.07	NS	–
Systolic BP (mmHg)	100 (43)	120 (32)		.03	NS	–
Baseline serum creatinine level (μmol/L)	452 (451)	653 (483)		<.0001	<.001	1.003 [1.001–1.004]
Serum urea level (mmol/L)	23 (13)	32 (12)		<.0001	NS	–
Prothrombin index (%)	56 (35)	70 (28)		<.001	NS	–
Diuretics, n (%)	32 (50)	69 (63)		.08	NS	–
Digestive disorder, n (%)	22 (34)	88 (81)		<.0001	<.0001	6.605 [2.958–15.410]
Mechanical ventilation, n (%)	23 (36)	19 (17)		.006	NS	–
Shock, n (%)	43 (67)	27 (25)		<.0001	<.0001	0.274 [0.096–0.728]

MALA versus Choc septique

Etude rétrospective mono centrée (2010-2013)
de patients diabétiques admis en réa avec ou
sans traitement préalable par metformine

Jochmans S et al, Annals of intensive care 2017

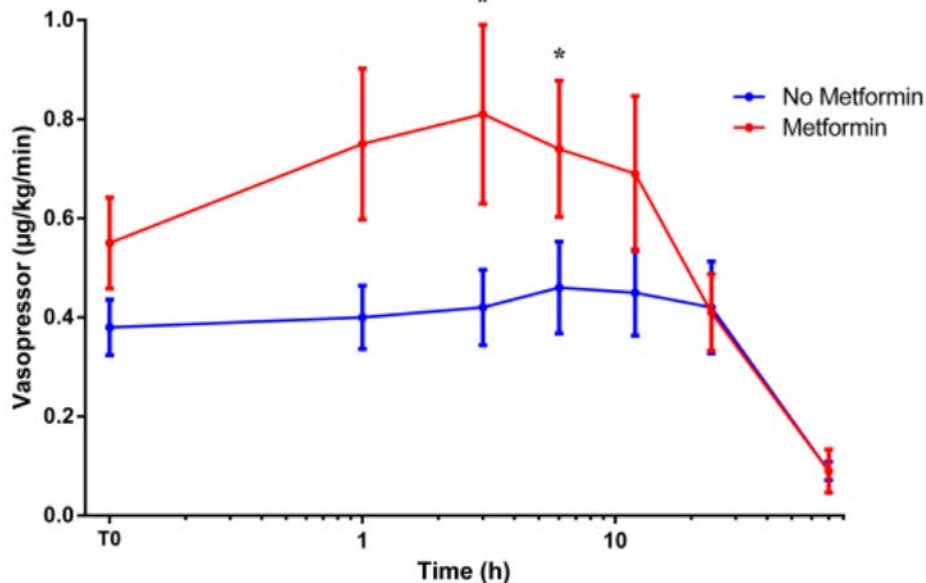


Fig. 2 Initial evolution of vasopressor dosage in ICU diabetics sustaining septic shock with or without pre-admission metformin treatment. T0: time of septic shock diagnosis. Abscissa axis is log 10 scale. * $p < 0.05$

	ICU diabetics	No metformin	Metformin
N	635	395 (62.2)	240 (37.8)
Age (y)	71 [61–79]	73 [62.5–80]	68 [60–78]*
Men	408 (64.3)	255 (64.6)	153 (63.8)
SAPS II	39 [31–52]	40 [32–52]	38 [29–51]
Usual metformin contraindication	387 (60.9)	268 (67.9)	119 (49.6)*
Chronic respiratory insufficiency	190 (29.9)	132 (33.4)	58 (24.2)*
Chronic cardiac insufficiency	138 (21.7)	92 (23.3)	46 (19.2)
Chronic liver disease	75 (11.8)	49 (12.4)	26 (10.8)
Chronic kidney failure	144 (22.7)	128 (32.4)	16 (6.7)*
Recent myocardial infarction	8 (1.3)	5 (1.3)	3 (1.3)
pH	7.36 [7.28–7.42]	7.36 [7.29–7.43]	7.36 [7.27–7.42]
PaCO ₂ (mmHg)	36 [29–43]	37 [30–44]	36 [28–43]
HCO ₃ (mmHg)	21.3 [17–25.2]	21.9 [17.5–26]	20.4 [15.3–24]*
Lactate (mmol/L)	1.4 [0.9–2.4]	1.2 [0.8–2.1]	1.8 [1.1–3.9]*
INR	1.25 [1.06–1.71]	1.26 [1.06–1.65]	1.24 [1.07–1.77]
Bilirubin (µmol/L)	10 [7–16]	10 [7–16]	10 [7–16]
C-reactive protein (mg/L)	34 [8–115]	35 [8–115]	32 [8–115]
Haemoglobin (g/dL)	11.2 [9.6–13]	11.1 [9.6–12.7]	11.7 [9.7–13.4]
Leucocytes (G/L)	11.2 [8.1–15.3]	10.8 [7.5–14.6]	11.7 [8.4–16.3]
Platelets (G/L)	213 [155–277]	207 [155–271]	219 [157–293]
Creatinine (µmol/L)	131 [85–238]	153 [90–285]	108 [80–174]*
Acute kidney injury	392 (61.7)	268 (67.8)	124 (51.7)*
Renal replacement therapy	113 (17.8)	72 (18.2)	41 (17.1)
Vasopressors	229 (36.1)	136 (34.4)	93 (38.8)
Invasive ventilation	230 (36.2)	139 (35.2)	91 (37.9)
ICU length of stay (d)	6 [3–10]	6 [3.5–10]	6 [3–9]
ICU death	117 (18.4)	75 (19)	42 (17.5)
Hospital length of stay (d)	12 [6–23]	12 [6–23]	13 [7–23]
Hospital death	140 (22)	92 (23.3)	48 (20)

MALA versus Choc septique

Absence de choc non expliqué par une origine septique

	No Metformin	Metformin	p-value
Aetiology found	77 (97.5)	50 (96.2)	0.65
No Aetiology found	2 (2.5)	2 (3.8)	
Germ found	44 (55.7)	29 (55.8)	0.99
No germ found	35 (44.3)	23 (44.2)	

Effet protecteur de l'exposition à la metformine

	Survivor	Non-survivor	P-univariate	Odds ratio	P-multivariate
N	80 (61.1)	51 (38.9)	–	–	–
Men	49 (61.3)	40 (78.4)	0.055	NS	NS
SAPS II	49 [40–61]	65 [46–80]	0.001	1.05 (1.04–1.07)	< 0.001
Metformin (n)	32 (40)	20 (39.2)	1	0.61 (0.37–0.99)	0.049
Lactate (mmol/L)	1.7 [1–3.9]	3.2 [1.4–7.1]	0.003	1.21 (1.1–1.34)	< 0.001
ARDS (n)	23 (28.8)	25 (49)	0.03	NS	NS
RRT (n)	24 (30)	27 (52.9)	0.011	NS	NS
Invasive ventilation (n)	48 (60)	48 (94.1)	< 0.001	NS	NS
Urinary output day 1 (mL)	1400 [675–2400]	1030 [65–1900]	0.03	NS	NS

Metformine : des incertitudes...

- L'acidose lactique liée au surdosage en metformine est elle responsable de l'état de choc ?
 - Dans les MALA, il est difficile de répondre formellement, mais le surdosage en metformine semble aggraver le tableau clinique sans pour autant aggraver le pronostic
 - Dans les MILA il semble que l'acidose lactique puisse altérer la situation hémodynamique mais il existe très probablement une grande variabilité inter-individuelle et l'étiologie de l'IRA (hypovolémie) peut participer au choc
 - Il semble ainsi important de toujours considérer une origine septique associée en cas de MALA

Intoxication à la metformine en résumé

- Intoxication relativement rare souvent associée à un facteur déclenchant :
 - Altération de la clairance rénale de la metformine
 - Insuffisance rénale aiguë (hypovolémie, sepsis, états de choc, toxicité med)
 - IRA/IRC
 - Situations d'hypoxie ou de dysoxie tissulaire
 - Insuffisance respiratoire aiguë,
 - Insuffisance cardiaque aiguë
 - Etats septiques
 - Défaut de clairance du lactate
 - Insuffisance hépatique
- Relation entre taux de metformine et gravité discutée
- Rôle diagnostique et pronostic du taux de lactate très probable
- L'état de choc semble multi-factoriel et aggravé par la metformine

Metformine : des incertitudes...

- L'acidose lactique liée au surdosage en metformine existe-t-elle en pratique clinique ?
- Quel lien entre metforminémie, lactatémie et gravité clinique ?
- L'acidose lactique liée au surdosage en metformine peut elle s'accompagner d'état de choc ?
- Quelle prise en charge : alcalinisation, épuration extra rénale ?

Diagnostic et Prise en Charge de l'Acidose Métabolique

RFE communes SRLF - SFMU

Société de Réanimation de Langue Française

Société Française de Médecine d'Urgence

2019

Diagnosis and management of metabolic acidosis

Prise en charge

R3.6 - Il faut probablement administrer du bicarbonate de sodium aux patients de réanimation présentant une acidémie profonde d'origine métabolique ($\text{pH} \leq 7,20$, $\text{PaCO}_2 < 45$ mmHg) et une insuffisance rénale aiguë modérée à sévère.

GRADE 2+, ACCORD FORT

R3.10 Dans le cadre d'un état de choc et/ou d'une insuffisance rénale aiguë, les experts suggèrent d'initier une épuration extra-rénale si la valeur du pH est inférieure ou égale à 7,15 en l'absence d'acidose respiratoire sévère et malgré un traitement approprié.

AVIS D'EXPERTS

R3.11 – En cas d'acidose lactique faisant suspecter une intoxication à la metformine, les experts suggèrent d'initier une épuration extra-rénale précocement en présence de dysfonction d'organe(s) ou en l'absence d'amélioration dans les premières heures de prise en charge.

AVIS D'EXPERTS



Prise en charge

R 5.1 : Les experts suggèrent le recours à une épuration extra-rénale afin d'augmenter la clairance du toxique et/ou prévenir les complications en cas d'intoxications graves par lithium, metformine, salicylés, phénobarbital, acide valproïque ou théophylline. La technique d'hémodialyse intermittente doit être privilégiée. L'avis d'un centre expert ou d'un CAP reste souhaitable.

AVIS D'EXPERT - ACCORD FORT

R 5.2 : Les experts suggèrent de ne pas recourir à une technique d'épuration extracorporelle autre que l'hémodialyse intermittente (ou à débit continu) pour augmenter la clairance des toxiques chez les patients intoxiqués par médicament(s) ou drogue(s) récréative(s).

AVIS D'EXPERT - ACCORD FORT

Prise en charge

General

ECTR is recommended in severe metformin poisoning (1D)

Indications

ECTR is recommended if

Lactate concentration > 20 mmol/L (180 mg/dL) (1D)

Blood pH ≤ 7.0 (1D)

Standard therapy (supportive measures, bicarbonate, etc.) fails (1D)

ECTR is suggested if

Lactate concentration is 15–20 mmol/L (135–180 mg/dL) (2D)

Blood pH 7.0–7.1 (2D)

Comorbid conditions that lower the threshold for initiating ECTR

Impaired kidney function (1D)

Shock (1D)

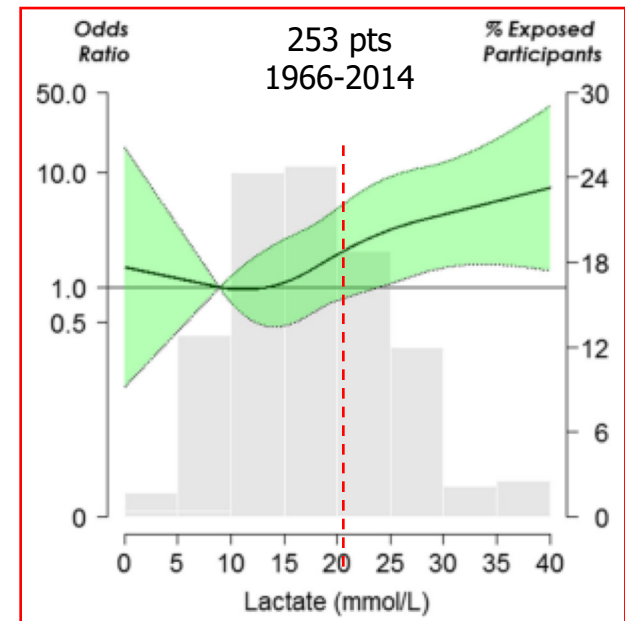
Decreased level of consciousness (2D)

Liver failure (2D)

Extracorporeal Treatment for Metformin Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup

Callelo D et al. Crit Care Med 2015

Serum lactate level and mortality in metformin-associated lactic acidosis requiring renal replacement therapy: a systematic review of case reports and case series *Yeh et al. BMC Nephrology (2017) 18:229*



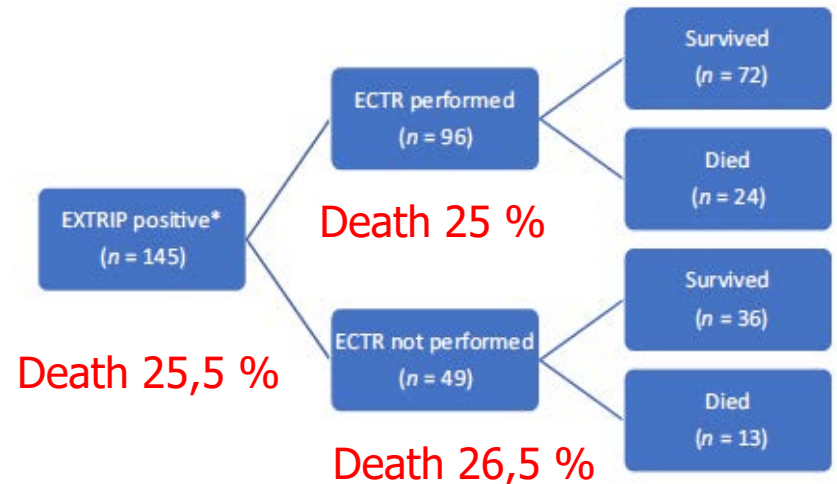
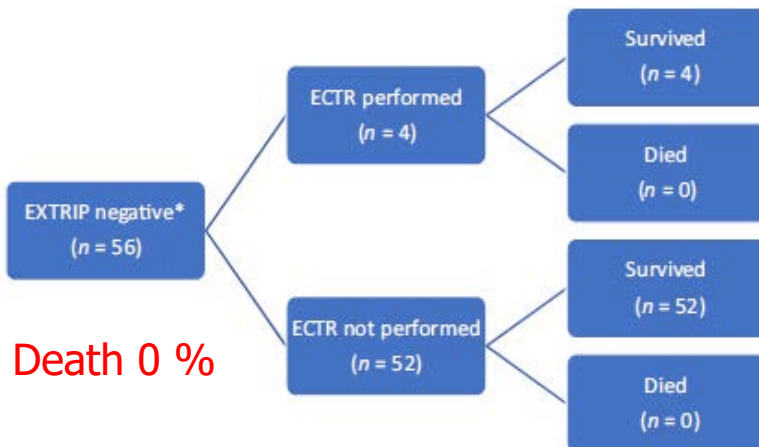
Prise en charge

Table 1. Demographics and Patient Characteristics.

	Total (n = 201)	EXTRIP positive ^a (n = 145)	EXTRIP negative ^a (n = 56)
Age in years (mean)	55.0 (n = 201)	58.0 (n = 145)	47.0 (n = 56)
Sex (% female)	51.2 (n = 103)	48.3 (n = 70)	58.9 (n = 33)
Initial pH (mean)	7.12 (n = 168)	7.05 (n = 126)	7.31 (n = 42)
Initial serum bicarbonate (mEq/L) (mean)	13.4 (n = 145) ^b	11.0 (n = 105) ^d	19.5 (n = 40)
Initial creatinine ^c (micromol/L) (mean)	355.4 (n = 163)	432.3 (n = 127)	84.9 (n = 36)
Initial lactate (mmol/L) (mean)	12.2 (n = 181)	14.3 (n = 135)	6.16 (n = 46)



VPP EXTRIP + DC : 25 %
 VPN EXTRIP + DC : 100 %



Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit

Stéphane Gaudry, M.D.

2016

*The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE***Table S1. Criteria mandating RRT initiation in the delayed RRT strategy group***

Oliguria or anuria for more than 72 hours after randomization

Blood urea nitrogen of more than 112 md/dl (40 mmol/liter)

Serum potassium concentration of more than 6 mmol/liter

Serum potassium concentration of more than 5.5 mmol/liter despite medical treatment (bicarbonate and/or glucose-insulin infusion)

pH below 7.15 in a context of pure metabolic acidosis (PaCO₂ below 35 mmHg) or in a context of mixed acidosis with PaCO₂ of 50 mmHg or more without possibility of increasing alveolar ventilation

Acute pulmonary edema due to fluid overload responsible for severe hypoxemia requiring oxygen flow rate of more than 5 l/min to maintain an SpO₂ of more than 95% or requiring an FiO₂ greater than 50% in patients already on invasive or non-invasive mechanical ventilation and despite diuretic therapy

Prise en charge

Extracorporeal Treatment for Metformin Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup

Calello D et al. Crit Care Med 2015

General

ECTR is recommended in severe metformin poisoning (1D)

Indications

ECTR is recommended if

Lactate concentration > 20 mmol/L (180 mg/dL) (1D)

Blood pH ≤ 7.0 (1D)

Standard therapy (supportive measures, bicarbonate, etc.) fails (1D)

ECTR is suggested if

Lactate concentration is 15–20 mmol/L (135–180 mg/dL) (2D)

Blood pH 7.0–7.1 (2D)

Comorbid conditions that lower the threshold for initiating ECTR

Impaired kidney function (1D)

Shock (1D)

Decreased level of consciousness (2D)

Liver failure (2D)

Cessation of ECTR is indicated when

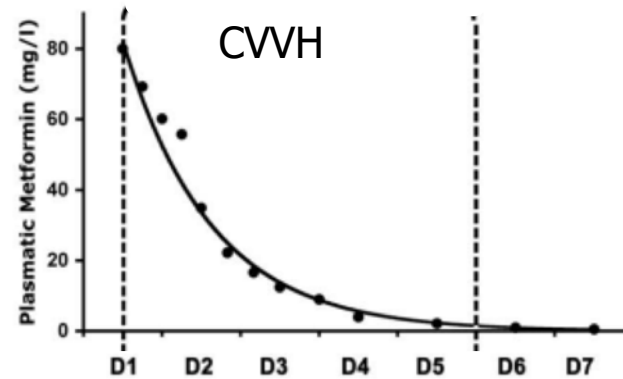
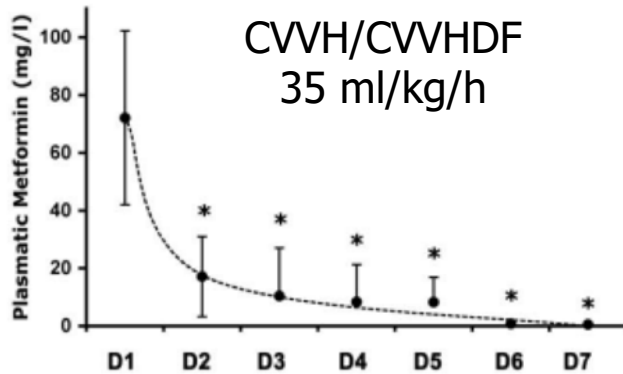
Lactate concentration is < 3 mmol/L (27 mg/dL) and pH > 7.35 (1D)

Choice of ECTR

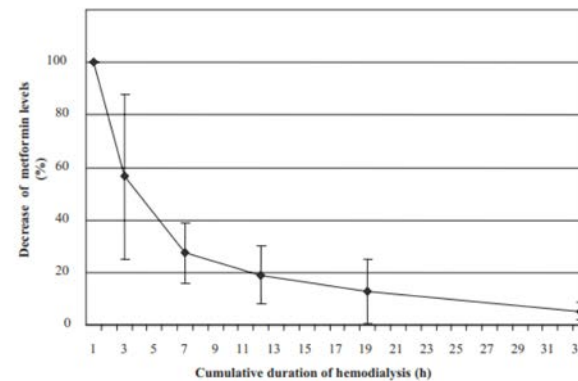
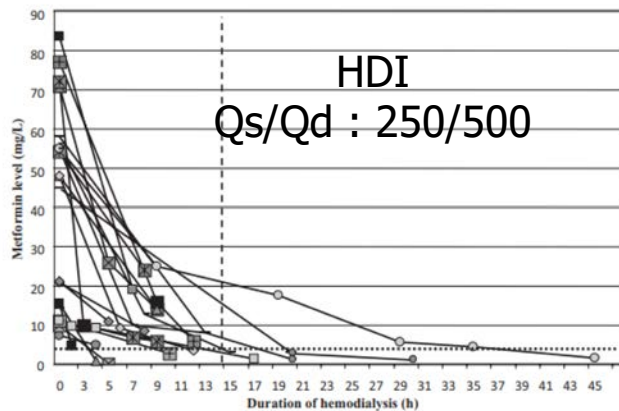
As an initial ECTR, intermittent HD with bicarbonate buffer is preferred (1D), but CRRT is an acceptable alternative if HD is not available (2D)

After the initial ECTR session, either HD (1D) or CRRT (1D) is appropriate if necessary

Prise en charge



Taux d'élimination de Metformine 2,4 +/- 0,9 %/h
Keller G et al, PLOS One 2011



Taux d'élimination de Metformine 11,58 %/h HO-H2
Seidowsky et al. Crit Care Med 2009

Propositions de prise en charge...

- En l'absence d'insuffisance rénale aiguë l'alcalinisation paraît justifiée et la place de l'EER limitée
- En présence d'une insuffisance rénale aiguë, les critères d'initiation de l'EER ne paraissent pas très différents de ceux proposés en l'absence d'intoxication à la metformine
- Quelle que soit la technique, la durée d'épuration doit être prolongée en suivant l'évolution du taux de lactate
- Les données disponibles ne permettent pas d'orienter le choix de la technique dès lors qu'on adapte la dose d'épuration en épuration continue