

Quelles sont les recommandations concernant l'acidose lactique associée à la metformine ?

Mikaël Dumoulin

On a rapporté plusieurs décès liés à la prise de buphormine et de phenformine, introduits en 1957 aux États-Unis et retirés du marché vers 1970¹. Il faudra attendre vingt ans pour que la metformine soit commercialisée avec une sérieuse mise en garde concernant le risque d'acidose lactique².

La phenformine était associée à un effet d'hyperlactatémie. La metformine, quant à elle, est caractérisée par une faible augmentation des lactates, principalement après les repas³. Les biguanides présentent une affinité pour la membrane mitochondriale, causant une altération dans le transport des électrons, diminuant l'oxydation des lactates et augmentant leur libération par le muscle squelettique. L'acidose lactique est associée à un trou anionique et à un taux de lactates plasmatiques égal à 5 mmol/l, entraînant une diminution du pH intracellulaire hépatique, limitant la capacité du foie à les retirer de la circulation et contribuant à l'intensification de l'acidose^{3,4}. Comparativement à ses prédécesseurs, la metformine est moins lipophile, se lie faiblement aux membranes mitochondriales et présente une demie-vie plus courte^{1,3}. Le nombre de cas d'acidose lactique en présence de metformine est faible ; 0,03 cas par 1000 patients par année, avec un facteur de mortalité de 0,015 cas par 1000 patients par année, soit dix fois moins qu'avec la phenformine^{2,4,5}. Malgré ce faible risque, les conséquences sont fatales dans près de 50 % des cas^{3,6}.

Le tableau I présente certaines conditions susceptibles de prédisposer à l'acidose certains patients traités avec la metformine : elles figurent parmi les contre-indications fournies par le manufacturier.

Tableau I. Conditions médicales prédisposant à l'acidose lactique^{2-4,6-10}

- Insuffisance rénale
- Insuffisance cardiaque ou respiratoire (hypoxie)
- Insuffisance hépatique grave
- Alcoolisme chronique
- Antécédent d'acidose lactique
- Instabilité hémodynamique
- Agent de contraste iodé (IV)
- Infection grave, trauma aigu, chirurgie majeure

Des études ont exploré les facteurs prédisposant à l'acidose lactique : l'insuffisance rénale serait le plus important^{4,5,7,9}. Étant donné la diminution de la fonction rénale liée au vieillissement, les monographies américaine et canadienne du produit ont ajouté une mise en garde concernant les personnes de plus de 80 ans⁵. Jones et coll.¹⁰ ont suggéré certaines mesures pour guider l'utilisation de la metformine :

- Cesser son utilisation si la créatinine sérique est supérieure à 150 mmol/l chez l'homme et 140 chez la femme^{5,10} ;
- Interrompre son emploi durant les périodes où on suspecte une hypoxie tissulaire¹⁰ ;
- Cesser la metformine pendant trois jours suivant une procédure impliquant un agent de contraste à base d'iode et la reprendre lorsque la fonction rénale est normale¹⁰ ;
- Cesser la metformine deux jours précédant une anesthésie générale et la reprendre lorsque la fonction rénale est stable¹⁰.

Certains médicaments peuvent prédisposer à un état d'acidose, particulièrement lorsqu'ils sont combinés avec la metformine. Le tableau II met en évidence certains d'entre eux.

Tableau II. Médicaments prédisposant à une acidose lactique lorsqu'ils sont combinés avec la metformine⁴⁻⁶

- | | |
|---------------------|----------------------|
| • Clozapine | • Norépinéphrine |
| • Épinéphrine | • Fructose |
| • Éthanol | • Zidovudine |
| • Lamivudine | • Nitropussiate |
| • Acide nalidixique | • Tétracycline |
| • Nitroglycérine | • AINS |
| • Papavérine | • Agent de contraste |
| • Diazépam | • Corticostéroïdes |
| • Furosémide | • Digoxine |
| • Nifédipine | • Morphine |
| • Ranitidine | • Quinine |
| • Amiloride | • Quinidine |
| • Triamtèrene | • Vancomycine |
| • Triméthoprim | |

Plusieurs études et méta-analyses ont conduit à des résultats intéressants concernant le risque d'acidose lactique associé à la metformine. Une étude rétrospective de

Mikaël Dumoulin, B. Pharm., est étudiant à la maîtrise en pratique pharmaceutique, option établissement de santé, au Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Calabrese, en 2002, évoquait le fait que la metformine aurait été prescrite à des patients dont l'état de santé les prédisposait à un risque plus élevé de développer une acidose lactique ; 126 des 204 patients (62 %) présentaient une contre-indication absolue ou un facteur de risque⁵. D'après les résultats d'une publication française, la mortalité des patients recevant la metformine semblerait davantage liée à une cause sous-jacente qu'à une accumulation du médicament³. Les auteurs ont d'ailleurs soulevé le fait qu'on n'avait rapporté aucun cas de mortalité avec l'utilisation de la metformine seule³. Cette conclusion a été reprise en 2006 par une étude allemande indiquant que le pronostic était déterminé davantage par l'hypoxie causée par une maladie sous-jacente que par les concentrations sériques de metformine et de lactates^{1,3}. Les auteurs de cette étude ont même été jusqu'à ne plus considérer un âge avancé, l'insuffisance rénale modérée et une insuffisance cardiaque stable comme des contre-indications à son utilisation³. Selon des données de la FDA, parmi le premier million de patients ayant reçu la metformine aux États-unis, on a rapporté 47 cas d'acidose lactique². De ces cas, 43 présentaient une insuffisance rénale ou un facteur de risque prédisposant à l'acidose lactique².

L'évaluation, par plusieurs études, du taux de lactates n'a pas permis d'établir une corrélation avec les niveaux sériques de metformine chez les patients présentant une acidose lactique¹.

Une revue de la littérature scientifique basée sur 176 études, où des patients recevaient 1 à 3 g de metformine pendant une période d'au moins un mois, a conclu qu'aucune preuve ne permettait d'affirmer qu'il existerait un risque plus élevé d'acidose lactique en présence de metformine. Une analyse statistique a fixé la limite supérieure du nombre de cas d'acidose lactique réellement liés à la metformine à 8,4 cas par 100 000 patients par année alors qu'elle se chiffrait à 9 cas par 100 000 patients par année chez ceux qui ne l'utilisaient pas⁵.

Le fabricant a comparé un an de traitement avec la metformine aux soins usuels au moyen d'autres agents antidiabétiques chez des patients ne présentant pas de contre-indications à son utilisation (étude COSMIC) : on n'a observé aucune différence significative dans les résultats d'innocuité entre les 7 227 patients qui recevaient la metformine et les 1 505 patients recevant d'autres agents².

D'après les données actuellement disponibles, la metformine serait rarement liée au développement d'acidose lactique. Lorsqu'elle y est associée, des facteurs de risque sont présents. Son utilisation chez les patients ayant une clairance à la créatinine stable ne devrait pas être une raison de s'alarmer. Cependant, on conseille parfois de cesser son emploi avant un examen utilisant un agent de contraste ou lorsque la clairance est 30 ml/min. Il serait surtout prudent d'éviter son utilisation chez les patients dont la clairance diminue rapidement ou, du moins, d'en diminuer

les doses chez ceux qui présentent plusieurs facteurs de risque et de suivre étroitement l'évolution de l'état du patient. Les preuves sont claires, mais réussons-nous à changer notre pratique ?

Pour toute correspondance :

Mikaël Dumoulin

Département de pharmacie

Centre Hospitalier de l'Université de Montréal

1058, rue St-Denis

Montréal (Québec) H2X 3J4

Téléphone : 514 890-8000

Télécopieur : 514 412-7286

Courriel : mikael.dumoulin@umontreal.ca

Références

1. Holstein A, Stumvoll M. Contraindications can damage your health—is metformin a case in point? *Diabetologia* 2005;48:2454-9.
2. Misbin RI, The Phantom of Lactic Acidosis due to metformin in Patients With Diabetes. *CMAJ* 2005;173:502-4.
3. Lalau JD, Race JM. Lactic Acidosis in Metformin Therapy. *Drugs* 1999;58: (suppl.1):55-60.
4. DePalo VA, Mailer K, Yoburn D, Crausman RS. Lactic acidosis associated with metformin use in traitement of type 2 diabetes mellitus. *Geriatrics* 2005;60:26,29-41.
5. Luer J, Patterson LE, éditeurs: metformin (Évaluation de médicament). Dans: Klasco RK, rédacteur. DRUGDEX © System. Thomson MICROMEDEX Healthcare Series Greenwood Village, Colorado129 (édition expirant 09/2006).
6. Krans HMJ. Biguanides. Dans : Aronson JK, rédacteur. *Meyler's side effect of drugs* 14e éd. Oslo: Elsevier; 2000. p.1512-3.
7. Schure PJ, de Gooijer A, van Zanten AR. Unexpected survival from severe metformin-associated lactic acidosis. *Neth J Med* 2003;61:331-3.
8. Brassoe R, Elkmann T, Hempel M, Gravholt CH. Fulminant lactic acidosis in two patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Diabet Med* 2005;22:1451-3.
9. Alivannis P, Giannikouris I, Paliouras C, Arvanitis A, Volanaki M, Zervos A. Metformin-associated lactic acidosis treated with continuous renal replacement therapy. *Clin Ther* 2006;28:396-400.
10. Jones GC, Macklin JP, Alexander WD. Contraindications to the use of metformin. *BMJ* 2003;326:4-5.