

Acidose lactique et biguanides, un risque encore bien présent

Lise Piquilloud, Marc-Henri Blanc, Nicolas Milliet

Services de médecine 2 et de soins intensifs, Hôpital Régional de Porrentruy

Une patiente diabétique de 82 ans est hospitalisée en raison d'une dyspnée d'aggravation progressive avec des glycémies anormalement élevées sous traitement antidiabétique oral.

La patiente est connue pour une insuffisance cardiaque globale (fraction d'éjection évaluée à 40% par échocardiographie 2 ans auparavant) avec antécédents de décompensation cardiaque sur cardiopathie hypertensive, valvulaire (mise en place d'une valve mitrale artificielle type St-Jude en 1993) et rythmique (fibrillation auriculaire chronique).

A l'admission, on note la présence de signes de décompensation cardiaque biventriculaire (œdèmes des membres inférieurs, épanchements pleuraux et stase jugulaire). La saturation percutanée en oxygène est encore dans les limites de la norme au repos. Le reste de l'examen clinique est sans particularité. Au laboratoire, on note une créatininémie à 122 µmol/l, une urée à 13,5 mmol/l. La clearance à la créatinine calculée selon la formule de Cockcroft est de 30 ml/min. A l'entrée, la glycémie est à 9,9 mmol/l et l'hémoglobine glyquée à 8%. Le reste des examens de laboratoire est dans la norme.

La radiographie du thorax montre une cardiomégalie et des épanchements pleuraux bilatéraux. L'échographie abdominale révèle un foie de stase avec turgescence des veines sus-hépatiques.

L'échocardiographie effectuée à l'entrée montre une cardiopathie dilatée touchant les 4 cavités avec hypokinésie globale du ventricule gauche. La fraction d'éjection est évaluée entre 25 et 30%.

Chez cette patiente hospitalisée avec un diagnostic de décompensation cardiaque globale (possiblement par manque de compliance médicamenteuse, selon l'entourage), le traitement diurétique est intensifié (augmentation des diurétiques de l'anse et ajout de spironolactone). Le traitement habituel de losartan (Cosaar®) et de simvastatine (Zocor®) ainsi que l'anticoagulation orale sont maintenus. Le traitement antidiabétique oral est poursuivi aux mêmes doses: glimépiride (Amaryl®) 4 mg/j en une prise et buformine (Silubin® retard) 100 mg 3×/jour.

Au 4^e jour d'hospitalisation, la patiente se plaint d'une aggravation de sa dyspnée. Cliniquement, elle est tachypnéique à 36/min, tachycarde à 110/min. La tension artérielle est initialement à 110/60. L'ECG effectué montre une FA connue sans signe d'ischémie aiguë. Au laboratoire, on

note: un taux de leucocytes à 7,5 G/l, une CRP à 10 mg/l (norme 0-10), une créatinine à 197 µmol/l, une urée à 19,4 et une hyperkaliémie à 5,4 mmol/l. Les troponines sont discrètement élevées à 0,507 ng/ml et les CK sont dans la norme. La gazométrie artérielle montre une acidose métabolique sévère (tableau 1 ↻).

Le trou anionique à J4 est élevé à 25 mmol/l (norme: 12 ± 2).

Tableau 1. Gazométrie artérielle.

	Jour 1 (admission)	Jour 4
pH	7,47	7,12
pCO ₂ (mm Hg)	36,5	19,6
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	27	6
Base excess	+3	-23
pO ₂ (mmHg)	71	91

Comme cause d'acidose métabolique à trou anionique élevé, une accumulation de corps cétoniques est peu probable (stix urinaire négatif, absence d'hyperglycémie et de prise d'alcool). L'acidose par apport d'un anion exogène semble également exclue.

La patiente souffre d'une insuffisance rénale mais elle n'est pas suffisante pour expliquer la gravité de l'acidose métabolique ni l'élévation importante du trou anionique.

De ce fait, par un processus d'exclusion, nous concluons à une acidose lactique qui est confirmée par le dosage des lactates dans le sang artériel qui sont à >20 mmol/l (norme: <2 mmol/l).

La cause de l'hyperlactatémie relève probablement de plusieurs facteurs. En effet, notre patiente souffre d'une insuffisance cardiaque décompensée avec probable bas débit cardiaque et hypoxie cellulaire. La patiente n'est pas en état de choc au moment de la détermination des lactates. Dans ces conditions, la composante d'hypoxie cellulaire liée à l'insuffisance cardiaque ne peut pas expliquer à elle seule l'hyperlactatémie. Nous n'avons par ailleurs pas d'argument pour une cause surajoutée d'hypoxie: pas de notion de convulsion, pas d'anémie sévère, pas d'hypovolémie, pas d'argument clinique ou biologique pour un état septique à l'exception d'une discrète hypothermie.

Finalement, nous n'avons pas de raison de penser que notre patiente souffre d'une insuffisance

hépatique aiguë ou d'un déficit en thiamine, autres causes possibles d'acidose lactique.

Par contre, la patiente est traitée par buformine, un biguanide, médicament qui lui a été administré régulièrement depuis son entrée à l'hôpital alors que la compliance à domicile n'était probablement pas optimale.

Finalement, nous concluons à une acidose lactique sévère sur accumulation de biguanides suite à une péjoration de la fonction rénale sur intensification du traitement diurétique. La situation ayant probablement été aggravée par l'insuffisance cardiaque concomitante.

Nous n'avons malheureusement pas pu objectiver l'accumulation de buformine en l'absence d'un laboratoire public ou privé effectuant un tel dosage sanguin.

L'acidose métabolique grave a nécessité l'administration de bicarbonates. Une intubation a été nécessaire au vu de l'apparition d'une insuffisance respiratoire. L'évolution a ensuite été marquée par un état de choc nécessitant d'importantes doses d'amines. Après une phase transitoire d'amélioration clinique avec amélioration des valeurs gazométriques, la patiente est décédée à J7 suite à un nouveau choc d'origine peu claire, probablement septique.

Outre des signes de choc et une cardiopathie dilatée avec une cicatrice d'ancien infarctus apical, l'autopsie n'a rien montré de pertinent.

Discussion

Actuellement, les biguanides, et en particulier la metformine sont au 1^{er} plan dans le traitement du diabète de type 2 pour les patients présentant un surpoids. En effet, l'étude UKPSD [1] a démontré qu'un contrôle étroit des glycémies par cette molécule est associé à une diminution de la mortalité globale, une diminution de la mortalité liée au diabète et une diminution des complications du diabète, en particulier du nombre d'événements cardiovasculaires avec une prise de poids moins importante qu'avec les autres traitements antidiabétiques. De plus, en raison d'un mécanisme d'action non associé à la stimulation de la sécrétion d'insuline, le risque d'hypoglycémie sous traitement est moindre, voire inexistant chez un sujet sain [6].

En raison de ces divers arguments, la metformine est largement employée en pratique quotidienne. Cependant, historiquement, les biguanides sont associés au retrait du marché de leur premier représentant, la phenformine, en 1977, en raison d'un nombre important de cas d'acidoses lactiques sévères associés à la prise de ce médicament avec une incidence de 25-400 cas pour 100 000 patients-années [2, 4] et une mortalité approchant les 50% [7].

Malgré le nombre de cas d'acidose lactique associés à la phenformine, deux autres médicaments de la même classe sont restés sur le marché, en

particulier la metformine qui est la plus employée. Cette molécule a la particularité d'être, contrairement à la phenformine, complètement éliminée par les reins sans nécessiter de métabolisation hépatique et d'avoir une demi-vie beaucoup plus courte (1,5-3 heures) [6], ce qui limite considérablement le risque de surdosage. En ce qui concerne la buformine, elle est métabolisée par le foie, comme la phenformine et a une demi-vie d'élimination intermédiaire entre celles de la metformine et de la phenformine [4]. Malgré un risque théorique moindre d'acidose lactique avec la metformine et la buformine, une revue de la littérature de ces 30 dernières années retrouve de nombreux cas d'acidose lactique survenue sous un traitement de metformine. Quelques cas ont également été publiés concernant la buformine. Une revue de cette même littérature révèle une incidence de ce taux de complication de 1-8,4 cas pour 100 000 patients-années en ce qui concerne la metformine [2-7]. En ce qui concerne la buformine, une des seules données retrouvées concerne la Suisse avec une incidence de 40 cas pour 100 000 patients-années [5] donc nettement plus élevée qu'avec la metformine. Une revue de 1992 ne semble pas retrouver cette augmentation du risque mais les incidences n'y sont pas détaillées [4].

Au vu de la parution régulière de cas d'acidose lactique sous traitement par biguanide, on voit apparaître dans la littérature dès 1977 [5, 7] des recommandations concernant leurs contre-indications qui sont: l'insuffisance rénale, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance respiratoire pouvant entraîner une hypoxie, les affections hépatiques, l'éthylisme chronique, les interventions chirurgicales, l'utilisation de produits de contraste néphrotoxiques, les antécédents d'acidose lactique et tout événement intercurrent pouvant entraîner une hypoxie.

Deux études récentes ont montré que 24,5% à 54% des patients au bénéfice d'un traitement de metformine ont au moins une contre-indication classique à son utilisation [8, 9]. De ce fait et en raison de la faible incidence des cas d'acidose lactique sous metformine, certains auteurs [10] proposent de restreindre les contre-indications à l'emploi de cette molécule et proposent les recommandations suivantes pour l'interruption du traitement:

- créatininémie supérieure à 150 $\mu\text{mol/l}$ (certains auteurs proposent >133 pour les hommes et >124 chez les femmes);
- suspicion d'hypoxie tissulaire (par exemple en cas d'infarctus du myocarde ou de sepsis);
- pendant 3 jours après une injection de produit de contraste et ne reprendre le traitement qu'après vérification de la fonction rénale;
- dès 2 jours avant une anesthésie générale et ne reprendre le traitement que lorsque la fonction rénale est stable.

Conclusion: A l'heure où le traitement par biguanides revient au premier plan dans la prise en charge des patients diabétiques obèses et où la tendance est de limiter les contre-indications à l'utilisation de la metformine et de la buformine, nous suggérons de rester tout de même

particulièrement attentif au risque d'acidose lactique, en particulier en cas d'insuffisance rénale et de ne pas hésiter à interrompre le traitement dès qu'une hypoxie tissulaire pourrait apparaître, même de façon transitoire.

Références

- 1 UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS 34). Lancet 1998;352:844-65.
- 2 Brogard JM, Vetter D. Biguanides: données nouvelles sur le mode d'action, indications thérapeutiques. Diabète et métabolisme 1998;14:386-93.
- 3 McGuinness ME, Talbert LT. Phenformin-induced lactic acidosis: a forgotten adverse drug reaction. Annals of pharmacotherapy 1993;27:1183-7.
- 4 W Berger. A propos de l'interdiction de la phenformine aux USA. Bulletin des médecins suisses 1977; n° 44.
- 5 Gan SC, Barr J. Biguanides-associated lactic acidosis. Arch Intern Med 1992;152:2333-6.
- 6 Karlsson FO, Garber AJ. Metformin comes to America: what to do now. Clin Diabet 1995;13(5):78-83.
- 7 Bailey CJ, Path MRC. Metformin. N Engl J Med 1996;334: 574-9.
- 8 Sulkin TV, Bosman D. Contraindications to metformin therapy in patients with NIDDM. Diabetes Care 1997;20: 925-8.
- 9 Emslie-Smith AM, Boyle DI. Contraindications to metformin therapy in patients with Type 2 diabetes, a population-based study of adherence to prescribing guidelines. Diabet Med 2001;18:483-8.
- 10 Jones GC, Macklin JP. Contraindications to the use of metformine. BMJ 2003;326:4-6.

Correspondance:
Dr Lise Piquilloud
rue des Granges 7
CH-2034 Peseux
lisepiquilloud@hotmail.com