



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

 www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Intoxication par la metformine : mécanismes de toxicité et prise en charge

Metformin poisoning: Mechanisms of toxicity and management

F. Fourrier^{a,*,b}, A. Seidowsky^{a,b}

^a Service de réanimation polyvalente, hôpital Roger-Salengro, CHRU de Lille, rue Émile-Laine, 59037 Lille cedex, France

^b Département universitaire de réanimation et urgences médicales, université de Lille-2, 59037 Lille cedex, France

Reçu le 10 mai 2010 ; accepté le 17 mai 2010

Disponible sur Internet le 10 juin 2010

MOTS CLÉS

Diabète ;
 Metformine ;
 Acidose lactique ;
 Intoxication ;
 Insuffisance
 hépatique ;
 Pharmacocinétique ;
 Facteurs
 pronostiques ;
 Hémodialyse

KEYWORDS

Metformin;
 Intoxication;
 Lactic acidosis;

Résumé Les intoxications par la metformine peuvent être accidentelles ou volontaires et survenir ou non chez un diabétique traité par biguanide. Le plus souvent l'intoxication est liée à un surdosage secondaire au non respect des contre-indications du médicament ou induit par une perturbation acquise de son métabolisme. L'insuffisance rénale est le facteur principal pouvant conduire à un surdosage. Les intoxications volontaires sont très rares. L'acidose lactique associée à la metformine est la complication majeure de l'intoxication. Ces différentes conditions d'anamnèse induisent des situations cliniques variables et un pronostic radicalement différent selon qu'il existe ou non une pathologie grave ayant induit le surdosage. Ainsi les intoxications volontaires sur terrain sain sont exceptionnellement mortelles alors que les acidoses lactiques survenant chez des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique ou victimes d'agressions systémiques sont grevées d'une mortalité très élevée, supérieure à 50 %. Le mécanisme de l'hyperlactatémie induite par la metformine est complexe et multifactoriel, mais essentiellement secondaire à la perturbation de la respiration mitochondriale hépatique. Le traitement curatif repose sur l'épuration extrarénale précoce par hémodialyse ou hémodiafiltration qui permet l'élimination du médicament et la correction de l'acidose. Les données pharmacocinétiques justifient une durée d'épuration prolongée.

© 2010 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Severe lactic acidosis is the major complication of metformin poisoning, either intentional or incidental. It usually occurs when a precipitating disease induces an acute renal failure resulting in the drug accumulation. Voluntary intoxication has been rarely reported. The effect of metformin on the mitochondrial respiratory function explains the increase in liver lactate production and the subsequent acidosis. Outcome of lactic acidosis is uniformly favorable after intentional metformin overdose provided the drug being removed by extrarenal support.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : francois.fourrier@chru-lille.fr (F. Fourrier).

Pharmacokinetics;
Prognosis;
Liver dysfunction;
Hemodialysis

The vital prognosis is mainly influenced by the occurrence of multiple organ dysfunction, and particularly an acute associated or drug-induced liver dysfunction. Bicarbonate hemodialysis is recommended to decrease metformin levels and correct acidosis. Sequential measurements of metformin levels during hemodialysis are consistent with a bicompartmental elimination pattern and a prolonged cumulative duration of hemodialysis needed to decrease metformin levels within the therapeutic normal range.

© 2010 Société de réanimation de langue française. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

La metformine est un médicament bien toléré [1]. L'acidose lactique (AL) est la complication principale qui peut être provoquée par une intoxication à la metformine. Cependant il s'agit d'une complication très rare qui ne peut remettre en cause l'intérêt thérapeutique du médicament. Une revue systématique des études réalisées chez les diabétiques traités par metformine a été récemment publiée [2]. Cette revue «Cochrane» de 347 essais thérapeutiques ayant concerné plus de 70 000 diabétiques n'a retrouvé aucun cas d'AL induit par la metformine, y compris chez les 55 000 patients traités par ce médicament [2]. Calculé sur des dizaines de milliers de patients traités, le taux d'incidence de l'AL est chiffré à moins de 4,5 cas pour 100 000 patients par an, et ce taux est pratiquement identique à celui des AL observées chez les patients traités par un autre antidiabétique oral. Pour certains, ces résultats confirment l'excellente tolérance du médicament et conduisent à penser que l'AL induite par la metformine n'existe pas. Ainsi depuis de nombreuses années, des disputes, parfois violentes, éclatent régulièrement entre partisans de la réalité des AL et ceux qui considèrent qu'il s'agit toujours d'hyperlactatémie sans rapport direct avec le médicament, survenant chez un patient traité par metformine et même protégé par le traitement [3,4]. On retrouve «en sous-main» dans ces polémiques les interrogations qui persistent encore sur le caractère délétère de l'hyperlactatémie per se. Cependant ces données épidémiologiques contrastent de façon saisissante avec les données rapportées par les réanimateurs, avec plus de 450 références de la littérature mondiale dans lesquelles sont rapportés des cas d'AL de sévérité majeure survenant chez des patients traités par metformine.

Après un rappel sur les propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques de la metformine, la présente mise au point décrit les situations cliniques au cours desquelles les intoxications par la metformine peuvent être observées, leurs caractéristiques cliniques et biologiques, leurs facteurs pronostiques et leur traitement.

La metformine

Les biguanides ont été introduits dans le traitement du diabète dans les années 1950. Ce sont des médicaments dérivés de l'alcaloïde d'une plante herbacée utilisée en pharmacopée traditionnelle depuis plusieurs siècles : *Galega officinalis*, encore appelée faux indigo ou rue-de-chèvre, ou lilas français. Les effets galactagogue et diurétique de

la plante sèche sont connus depuis le moyen âge [5]. La mise en évidence des propriétés antidiabétiques de son alcaloïde principal, la galéguine, a conduit à la synthèse de trois dérivés : phenformine, buformine et metformine. Les deux premiers biguanides ont été retirés du marché en raison de la survenue d'AL mortelles dont la fréquence était chiffrée entre 40 et 65 cas sur 100 000 patients par an. La metformine a été mise au point en 1957 et représente aujourd'hui un des antidiabétiques oraux les plus prescrits dans le monde, avec plus de 25 millions de patients traités au États-Unis en 2000.

La metformine est une petite molécule (poids moléculaire : 165 Da), très hydrosoluble. Après une absorption intestinale incomplète (estimée à 60 %), le pic de concentration plasmatique est atteint en six heures. La molécule se distribue suivant un modèle bi-compartimental dans le secteur plasmatique et dans l'espace intracellulaire, notamment intra-érythrocytaire. Sa liaison protéique est faible, inférieure à 20 %. La demi-vie plasmatique est de 1,5 à cinq heures. Elle n'est pas métabolisée par le foie. Son élimination est rénale sous forme inchangée, par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Sa clairance rénale normale est de 440 mL/min. En cas d'insuffisance rénale, son accumulation est proportionnelle au taux de créatininémie [6–8]. En fonction des techniques, la concentration plasmatique thérapeutique de metformine est inférieure à 2–4 mg/L.

La metformine a montré son efficacité sur la réduction de la mortalité et la diminution des complications cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2 avec surcharge pondérale. Ses effets sont multiples : elle favorise l'action hypoglycémiant de l'insuline par réduction de l'insulinorésistance ; elle augmente l'utilisation et le stockage du glucose dans le muscle sous forme de glycogène ; elle diminue l'absorption intestinale de glucose, la production intestinale de glucose et la glycogénolyse hépatique [9–12]. Ces actions sont liées à des effets cellulaires complexes et encore mal compris : la molécule agit au niveau des mitochondries où elle induit une inhibition incomplète du complexe 1 de la chaîne respiratoire et diminue ainsi la consommation d'oxygène de l'hépatocyte ; elle active l'AMP protéine kinase (AMPK). La phosphorylation de l'AMPK supprime la production de glucose dépendant du glucagon et augmente la captation du glucose dans le muscle et l'hépatocyte [12]. Elle induit une augmentation de la phosphorylation oxydative et de la bêta-oxydation des acides gras. Par ailleurs, la metformine modifie l'ouverture du pore de transition mitochondrial et cette action prévient l'apoptose cellulaire induite par l'hyperglycémie [11,12]. La captation cellulaire de la metformine est assurée dans la cellule hépatique par un transporteur cationique, l'*organic*

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2613161>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2613161>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)