

Lettre à la Rédaction / Letter to the Editor

Intoxication volontaire fatale à la metformine

Fatal intoxication from metformin

Christine Tournoud^{1,*}, Lara Diebold², Fady Kara², Mustapha Moulisma³, Françoise Flesch¹

¹ Centre Antipoison, CHU de Strasbourg, 1 place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg Cedex, France

² Service de Réanimation, CH de Haguenau, 64 avenue du Professeur René Leriche, 67504 Haguenau Cedex, France

³ UF Pharmacotoxicologie, GHU E. Herriot, 5 place d'Arsonval, 69003 Lyon Cedex, France

Mots clés : Metformine, acidose lactique, intoxication

Key words: Metformin, lactic acidosis, poisoning

Reçu le 7 octobre 2011, accepté après modifications le 2 décembre 2011

Publication en ligne le 3 février 2012

1 Introduction

La metformine est un hypoglycémiant oral utilisé dans la prise en charge du diabète de type 2. Elle réduit les complications micro et macrovasculaires du diabète. Elle permet également une diminution du poids surtout chez l'obèse et une amélioration du bilan lipidique. Ses mécanismes d'action sont multiples et complexes. Elle agit en diminuant la production hépatique de glucose et en augmentant son utilisation périphérique : elle inhibe également la néoglucogénèse à partir de différents substrats (lactates, pyruvates, acides aminés). Elle a également une action sur le métabolisme lipidique [1].

Les effets secondaires les plus redoutés sont l'hypoglycémie (rare) et la survenue d'une acidose métabolique lactique. Celle-ci peut se voir en thérapeutique en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (en principe contre-indications à sa prescription) ou dans toutes situations pathologiques y conduisant et lors d'intoxications aiguës, où elle semble plus fréquente. La fréquence de ces intoxications est mal connue. Lors d'une enquête américaine rétrospective entre 2000 et 2006, d'après TESS (*Toxic Exposure Surveillance System*), le recueil des données des centres antipoison américains, les intoxications par la metformine (seule ou associée à d'autres médicaments) représentaient seulement 0,41 % de tous les cas d'intoxications. Le nombre de cas d'acidose métabolique était compris entre 3 et 12 %, chiffres corrélés à l'importance de la dose ingérée [2].

Dans la littérature elle est le plus souvent estimée entre 3 et 9/100 000 patients/an. La mortalité est importante, proche de 50 % [3].

Nous rapportons un cas d'intoxication poly-médicamenteuse, avec ingestion supposée de 30 grammes de metformine.

2 Cas clinique

Une femme de 69 ans, aux antécédents d'hypothyroïdie et de psychose traitée par Teralithe[®], Effexor[®], Alprazolam[®], est retrouvée comateuse à domicile. À la prise en charge par le SMUR, elle est en coma Glasgow 3, hypotendue et a probablement inhalé ; elle est intubée, placée sous ventilation artificielle, et bénéficie d'un remplissage vasculaire et de l'administration de noradrénaline. Les recherches effectuées sur place concluent à la prise possible de 30 comprimés (cps) d'Effexor[®] 75 mg, 60 cps de Tercian[®] 25 mg, 60 cps d'Alprazolam 0,50 mg, 60 cps de Teralithe[®] 400 mg et 60 cps de Glucovance[®] soit 30 g de metformine (traitement de son mari). À son admission en réanimation, elle est hypotherme (32 °C), hypotendue (tension artérielle à 80/50 mmHg), bradycarde à 60 battements/minute, en coma Glasgow 3. L'électrocardiogramme inscrit un rythme sinusal régulier sans troubles de la repolarisation ni de la conduction. Le bilan biologique à l'admission montre une acidose métabolique lactique (pH 7,18

* Correspondance : Christine Tournoud, christine.tournoud@chru-strasbourg.fr

et lactates à 5,6 mmol/L) s'aggravant rapidement malgré la réanimation (pH à 6,98 et lactate à 16 mmol/L, 4 h après l'admission puis 26 en *pré-mortem*), avec bilans hépatique et rénal normaux. L'évolution se fait vers une défaillance multiviscérale avec hypoxie (sur pneumopathie d'inhalation), coagulation intravasculaire disséminée, insuffisance rénale aiguë, persistance du choc et surtout acidose métabolique lactique sévère et réfractaire malgré l'optimisation hémodynamique, l'alcalinisation, la réalisation d'une hémodiafiltration. La patiente décède 15 heures après son admission.

Les analyses toxicologiques montrent une lithémie à 1,95 mmol/L : la recherche qualitative de benzodiazépines est positive dans le sang, celle d'antidépresseurs tricycliques est négative. Les dosages de cyamémazine et de venlafaxine n'ont pas été effectués.

3 Méthode de dosage de la metformine

L'extraction de la metformine consiste en une déprotéinisation acide du plasma à l'aide de l'acide trichloracétique. Une gamme d'étalonnage ayant pour vocation le dosage de la metformine en urgence est réalisée dans les mêmes conditions avec des sérums surchargés en metformine.

Pour les besoins de l'observation en cours, un sérum « *drug free* » a été chargé à 500 mg/L, dilué au 1/100^e.

La méthode d'analyse employée est une technique de chromatographie liquide couplée à un détecteur de masse. La séparation est effectuée grâce à une colonne Kinetex PFP, sélective pour les noyaux aromatiques et les molécules polaires.

La détection est réalisée par spectrométrie de masse en mode d'ionisation API-ES et polarité positive. L'ion d'intérêt est le m/z 130 correspondant au [M + H]⁺ de la metformine. Il est détecté à un temps de rétention moyen de 1,78 min ± 0,1 min.

L'échantillon inconnu, dilué au 1/100^e et passé en duplicate, a révélé une concentration moyenne de 5,04 mg/L, soit une concentration finale de 504 mg/L.

4 Discussion

Après ingestion, l'absorption de la metformine se fait essentiellement au niveau de l'intestin grêle. Sa biodisponibilité est de l'ordre de 40 à 60 %. La concentration plasmatique maximale est atteinte en deux à trois heures (4 à 8 heures pour la forme LP) avec des valeurs de 0,1 à 2 mg/L après une prise de 500 à 1000 mg. La demi-vie plasmatique est de l'ordre de 4 à 8 heures. Elle n'est pas métabolisée : son élimination est essentiellement urinaire. L'hémodialyse est peu efficace sur l'élimination de la metformine (faible liaison aux protéines plasmatiques, volume de distribution très élevé). Elle serait surtout utile à la correction de l'acidose et en cas d'insuffisance rénale aiguë.

L'acidose lactique est réputée comme la complication la plus grave du traitement par metformine. Cependant le lien direct entre la prise de metformine et la survenue de l'acidose est

controversé. En effet dans certains cas, il existe des causes sous-jacentes pouvant expliquer sa survenue ; d'autre part, le surdosage n'est pas toujours confirmé par le dosage plasmatique. Ce lien est très probable en cas d'intoxication volontaire. Les mécanismes de survenue de cette acidose ne sont pas clairs. L'hyperlactatémie serait la conséquence d'une baisse de l'utilisation des lactates (inhibition de la néoglucogenèse à partir des lactates) et d'une augmentation de sa production [1]. En cas d'acidose lactique avérée, le traitement repose sur la correction de l'état de choc, condition susceptible d'aggraver l'acidose, l'alcalinisation (controversée), et l'épuration extra-rénale.

Dans le cas clinique décrit ci-dessus, le délai prise/admission est inconnu, la patiente étant découverte comateuse et hypotendue. Une partie du tableau neurologique est possiblement en relation avec les différents psychotropes ingérés. Les doses supposées ingérées de venlafaxine et de cyamémazine sont considérées comme toxiques, probablement impliquées dans la symptomatologie neurologique et peut-être dans l'hypotension et la bradycardie : il n'y avait cependant pas de troubles de repolarisation ou de conduction à l'admission. La dose supposée ingérée (DSI) de lithium peut être à elle seule cardiotoxique : la concentration sanguine de lithium est peu élevée (le délai entre l'ingestion et l'admission n'étant cependant pas connu et en l'absence d'un autre dosage). Il s'agit cependant d'une intoxication aiguë sur une prise chronique, condition entraînant une gravité plus importante. L'état de choc peut être d'origine multifactorielle : toxique (plusieurs molécules possiblement impliquées), septique... Parmi les médicaments ingérés, seule la metformine est régulièrement impliquée dans la survenue d'acidoses lactiques sévères. Dans le cas présent, l'origine de l'acidose est possiblement d'origine toxique, mais peut être aussi en rapport avec l'hypoxie, l'état de choc... L'hypothermie peut également être responsable d'une partie de la symptomatologie cardiovasculaire initiale.

La concentration de metformine retrouvée dans le sang de notre patiente est nettement plus élevée que celles signalées dans la littérature : la concentration la plus élevée publiée est de 380 mg/L [4]. Cependant la concentration ne semble pas strictement corrélée à la DSI, donnée souvent peu précise. La concentration de metformine ne semble pas non plus strictement corrélée à la survenue et à l'importance de l'acidose lactique. Plusieurs publications, de patients décédés ou survivants, témoignent d'une possible corrélation entre DSI, gravité de l'acidose et mortalité [5]. Celle-ci est dépendante de la prise en charge : épuration digestive, épuration extra-rénale précoce... Dans le cas rapporté, la concentration importante de metformine va dans le sens de son implication très probable dans le tableau clinique présenté par la patiente et son évolution fatale.

5 Conclusion

Les intoxications par metformine sont rares mais graves en raison de la survenue possible d'une acidose lactique majeure. La concentration de metformine retrouvée chez notre patiente

est la plus élevée jamais signalée dans la littérature. Cependant, la gravité de ces intoxications n'est pas strictement corrélée à la DSI, au pH, au taux de lactates, ainsi qu'à la concentration sanguine.

Conflits d'intérêts. Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts.

Références

1. Orban JC, Ghaddab A, Chatti O, Ichai C. Acidose lactique et metformine. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2006; 25(10): 1046–1052.
2. Forrester MB. Adult metformin ingestions reported to Texas poison control centers, 2000–2006. *Hum Exp Toxicol.* 2008; 27: 575–583.
3. Seidowsky A, Nseir S, Houdret N, Fourier F. Metformin-associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study. *Crit Care Med.* 2009; 37(7): 2191–2196.
4. Arroyo AM, Walroth TA, Mowry JB, Kao LW. The MALAdy of metformin poisoning: is CCVH the cure? *Am J Ther.* 2010; 17(1): 96–100.
5. Dell'Aglio DM, Perino LJ, Kazzi Z, Abramson J, Schwartz MD, Morgan BW. Acute metformin overdose: examining serum pH, lactate level, and metformin concentrations in survivors versus nonsurvivors: a systematic review of the literature. *Ann Emerg Med.* 2009; 24(6): 818–823.