

# Cumul de facteurs de risque et interactions médicamenteuses aboutissant à une acidose lactique sévère

## Multiple Risk Factors and Drug Interactions Leading to Severe Lactic Acidosis

Delphine Legrand et André J. Scheen

Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine, C.H.U. Sart Tilman, Liège, Belgique

Texte reçu le 7 mars 2007 ; accepté le 30 janvier 2008

**Mots clés :** acidose lactique ; déshydratation ; metformine ; insuffisance rénale ; interactions médicamenteuses

**Keywords:** lactic acidosis; dehydration; metformin; renal insufficiency; drug interactions

Les traitements médicamenteux peuvent s'accompagner de manifestations indésirables mettant parfois la vie du patient en danger. Le cas clinique exposé ci-dessous illustre la conséquence gravissime d'un cumul de plusieurs facteurs de risque et d'interactions médicamenteuses survenant dans les suites d'un concours de circonstances *a priori* assez banales.

### Observation

Lors de l'été 2006, une patiente, âgée de 56 ans, arriva aux urgences en raison de vomissements, d'une faiblesse musculaire intense et d'un état précomateux. Ce tableau clinique s'était développé dans le décours d'une extraction dentaire responsable d'une restriction marquée des apports alimentaires et hydriques, consécutive aux douleurs. La patiente avait poursuivi son traitement habituel, notamment la metformine 850 mg 3 fois par jour pour un diabète de type II, et une combinaison fixe de valsartan 160 mg et d'hydrochlorothiazide 12,5 mg ainsi que du furosémide 40 mg par jour pour une hypertension artérielle. De plus, elle avait pris un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), du piroxicam 20 mg/jour, comme antalgique après les soins dentaires.

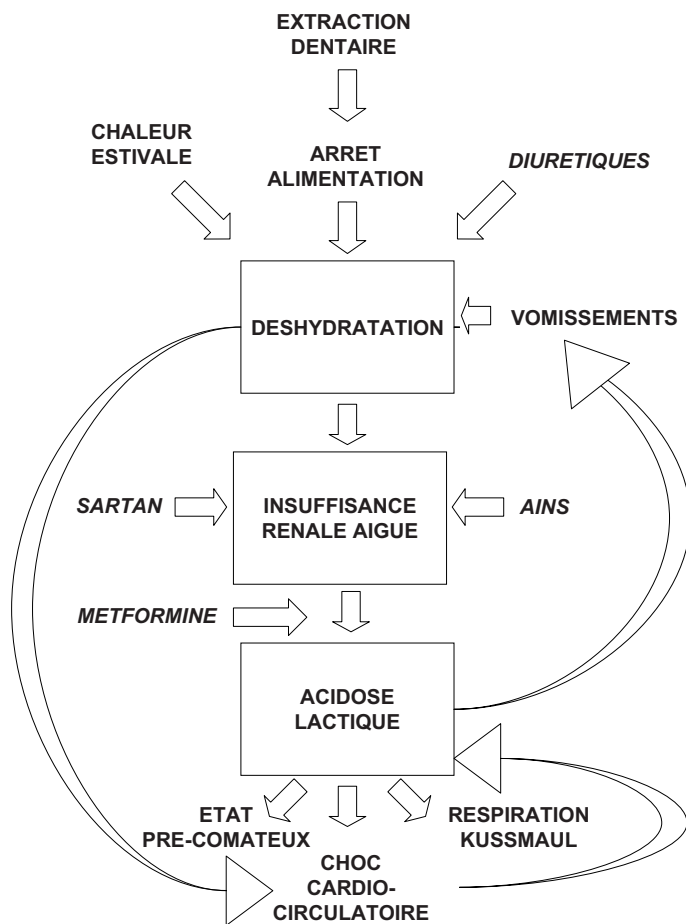
À l'admission aux urgences, l'examen clinique montra une patiente franchement obèse (122 kg) et somnolente. Elle présentait une respiration de Kussmaul, une température corporelle abaissée à 32 °C, une pression artérielle systolique effondrée à 70 mm Hg, une fréquence cardiaque régulière à 90 battements/min et des pouls radiaux impalpables. Elle était quasi anurique.

La biologie montra une glycémie à peine augmentée à 7,1 mmol/L, une élévation marquée de la créatininémie à 850 µmol/L (limite normale supérieure : 105 µmol/L) chez une patiente dont la fonction rénale antérieure était normale (créatinémie à 88 µmol/L) et une acidose métabolique sévère avec un pH à 6,67 et un taux de bicarbonate effondré à 3,1 mmol/L. Le diagnostic final fut fourni par la démonstration d'une hyperlactacidémie majeure à 17,8 mmol/L (valeurs normales : 0,6-2,2 mmol/L). Une telle acidose permettait, à elle seule, d'expliquer le tableau clinique (vomissements récents, état précomateux, respiration de Kussmaul, défaillance cardiaque et choc circulatoire). Vu l'importance du choc cardio-circulatoire, la patiente fut intubée et reçut un soutien par amines (lévorénine et dobutamine) pendant une dizaine de jours. Compte tenu de la sévérité de l'acidose, une perfusion de bicarbonate fut mise en route. La patiente bénéficia également d'une hémofiltration continue. Elle a évolué de façon lentement favorable avec, en particulier, récupération d'une fonction rénale normale. Les seules séquelles possibles, 8 mois après l'incident, consistent en quelques troubles cognitifs.

### Discussion

Une acidose lactique se développe, en général, en présence de plusieurs facteurs déclenchants (figure 1). Dans le cas présent, il s'agissait de la poursuite d'un traitement par metformine concomitamment au développement d'une insuffisance rénale aiguë. Cette défaillance rénale fut favorisée à la fois par la prise de médicaments altérant l'hémodynamique rénale (combinaison d'un AINS et d'un inhibiteur du système rénine-angiotensine) et, sans doute surtout, par l'installation d'un état de déshydratation induit par la poursuite des diurétiques et par la diminution des apports hydriques. La survenue de cette déshydratation fut, de plus, accélérée par le climat estival présent lors de cet événement et, *in fine*, encore aggravée par les vomissements précédant l'hospitalisation en urgence.

L'acidose lactique est une complication très rare du traitement par metformine; sa prévalence est estimée à 6,3 cas pour 100 000 année-patients.<sup>[1]</sup> Elle survient pratiquement toujours en présence d'un facteur favorisant tel une insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque sévère.<sup>[2,3]</sup> Dans ce contexte, la physiopathologie de l'acidose lactique est complexe et le rôle *princeps* de la metformine a même été controversé.<sup>[3,4]</sup> En effet,



**Fig. 1.** Schéma tentant de reconstituer le cercle vicieux qui a conduit de l'extraction dentaire à l'acidose lactique et illustrant le rôle délétère des différents médicaments incriminés.

**AINS :** antiinflammatoires non stéroïdiens.

l'acidose lactique secondaire aux mécanismes d'hypoxie cellulaire (acidose hypoxique de type A) serait simplement aggravée, et non déclenchée, par l'accumulation de metformine. Ce médicament, à forte concentration, inhibe la gluconéogenèse hépatique, voie de recyclage du lactate, et la pyruvate décarboxylase, enzyme favorisant l'entrée du pyruvate (et donc du lactate suite à l'état d'équilibre lactate-pyruvate) dans le cycle de Krebs. Ces deux phénomènes contribueraient à aggraver l'acidose (acidose métabolique de type B). L'acidose lactique métabolique semble avoir un meilleur pronostic que l'acidose hypoxique.<sup>[2-4]</sup>

Ce cas clinique permet de rappeler le danger des interactions médicamenteuses, surtout en présence d'un cumul de facteurs de risque.<sup>[5]</sup> Il s'agit ici de l'association entre un antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine (sartan) [ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine] et un AINS, condition exposant à un risque accru d'insuffisance rénale. Ce danger est encore plus présent chez les personnes à risque d'insuffisance rénale fonctionnelle telles les patients âgés, diabétiques, athéroscléreux et/ou hypertendus. Dans le cas présent, l'hypovolémie, secondaire à la déshydratation d'origine multifactorielle, a certainement accéléré la problématique, précipitant l'insuffisance rénale aiguë et l'acidose lactique chez une patiente diabétique traitée par des doses quasi maximales de metformine.

## Conclusion

Ce cas d'acidose lactique gravissime chez une patiente diabétique de type 2 démontre que la combinaison de circonstances, à première vue banales, et d'effets pervers de diverses combinaisons médicamenteuses peut aboutir à un cercle vicieux rapidement évolutif, mettant finalement la vie en danger.

## Références

1. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, *et al.* Risk of fatal and non-fatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD002967. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1): CD002967
2. Orban JC, Ghaddab A, Chatti O, *et al.* Metformin-associated lactic acidosis. *Ann Fr Anesth Reanim* 2006; 25: 1046-52
3. Lalau J, Race J, Brinquin L. Lactic acidosis in metformin therapy. Searching for a link in reports of "metformin acidosis". *Diabetes Obes Metab* 2001; 3: 195-201
4. Lalau JD. Acidose lactique et diabète. In: Grimaldi A, Editeur. *Traité de Diabétologie, Médecine-Sciences Flammarion*, Paris, France, 2005 : 499-507
5. Rédaction La Revue prescrire. Interactions médicamenteuses. Comprendre et décider. *Revue Prescrire* 2005; 25, N° 259 (suppl) : 1-97

Correspondance et offprints : *André J. Scheen*, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine, C.H.U. Sart Tilman, Liège, 4000 Liège, Belgique  
E-mail : andre.scheen@chu.ulg.ac.be