

L'UTILISATION DE LA METFORMINE DANS L'INSUFFISANCE RÉNALE STADE IV ET LE RISQUE D'ACIDOSE LACTIQUE

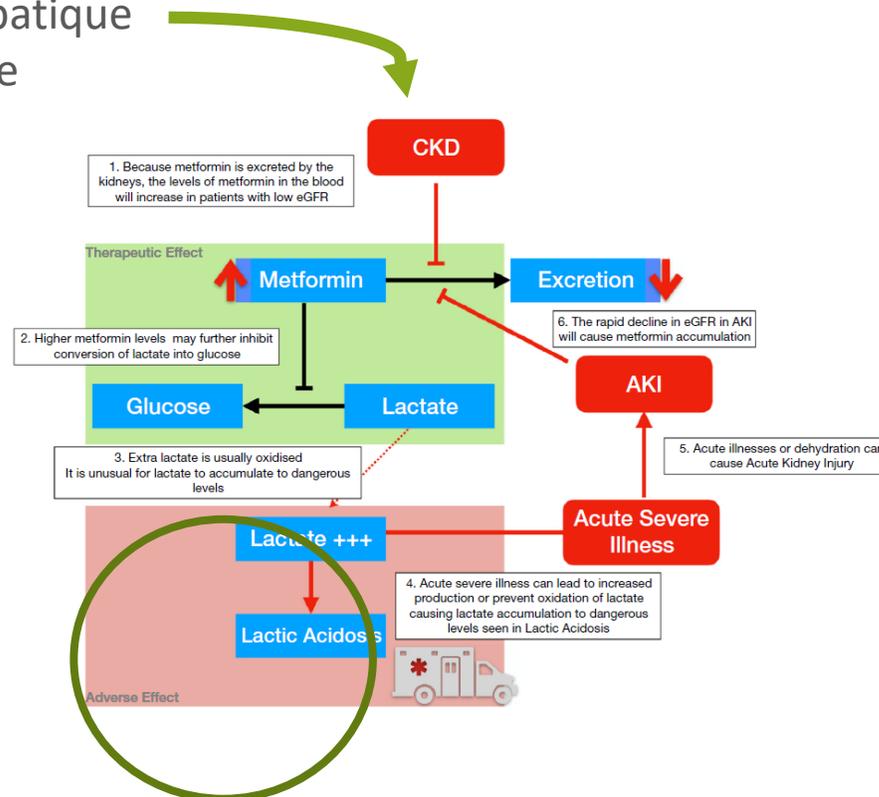
PRÉSENTÉ PAR ELAINE TAN
R1 AU GMF-U BORDEAUX-CARTIERVILLE
MAI 2021

Diabète

- > 3 millions canadiens sont atteints de diabète en 2021 → 10% de la population
 - >90% = diabète de type II
- 5^e maladie chronique la plus prévalente

Metformine

- Metformine + habitudes de vie = 1^e ligne de traitement du diabète
- Mécanisme d'action:
 - ↓ Néoglucogenèse hépatique
 - ↑ Sensibilité à l'insuline
 - ↓ Appétit



INTRODUCTION



Acidose lactique

- Lactates sériques > 4 mmol/L
- Rare → Incidence 4,3 sur 100 000 personnes-années
- Haut taux de mortalité d'environ 45%

Fonction rénale

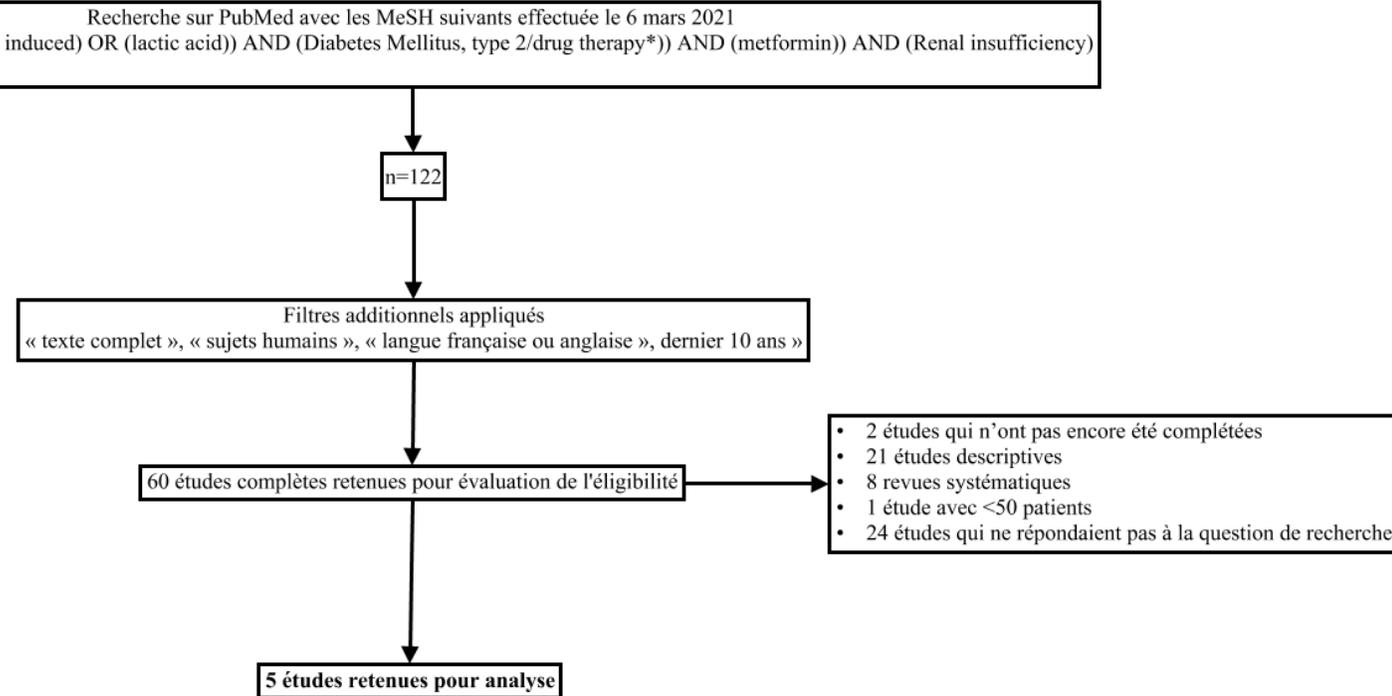
- Metformine = élimination 100% rénale sans métabolisation
- Risque d'accumulation lorsque fonction rénale dégrade
- Selon les dernières lignes directrices canadiennes et américaines
 - Metformine est CI avec clairance de créatinine <30 cc/min

Par contre, peu de données dans la littérature montre un lien direct entre la fonction rénale et le risque d'acidose lactique.

Metformine + IRC = Acidose lactique ?

CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE DIABÈTE DE TYPE II ET D'INSUFFISANCE RÉNALE STADE 4 (DÉBIT DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE 15-29 ML/MIN/1.73 M²), L'UTILISATION DE LA METFORMINE EST-ELLE SÉCURITAIRE CONCERNANT L'INCIDENCE D'ACIDOSE LACTIQUE COMPARÉ AUX PATIENTS DONT LA FONCTION RÉNALE EST MEILLEURE?

MÉTHODOLOGIE



Critères d'inclusion

- Étude analytique (étude clinique randomisée, étude de cohorte et étude cas-témoins)
- >50 patients
- Sujets humains
- Étude en français ou en anglais
- Dans les derniers 10 ans

Critères d'exclusion

- Méta-analyse
- Revue systématique
- Études descriptives

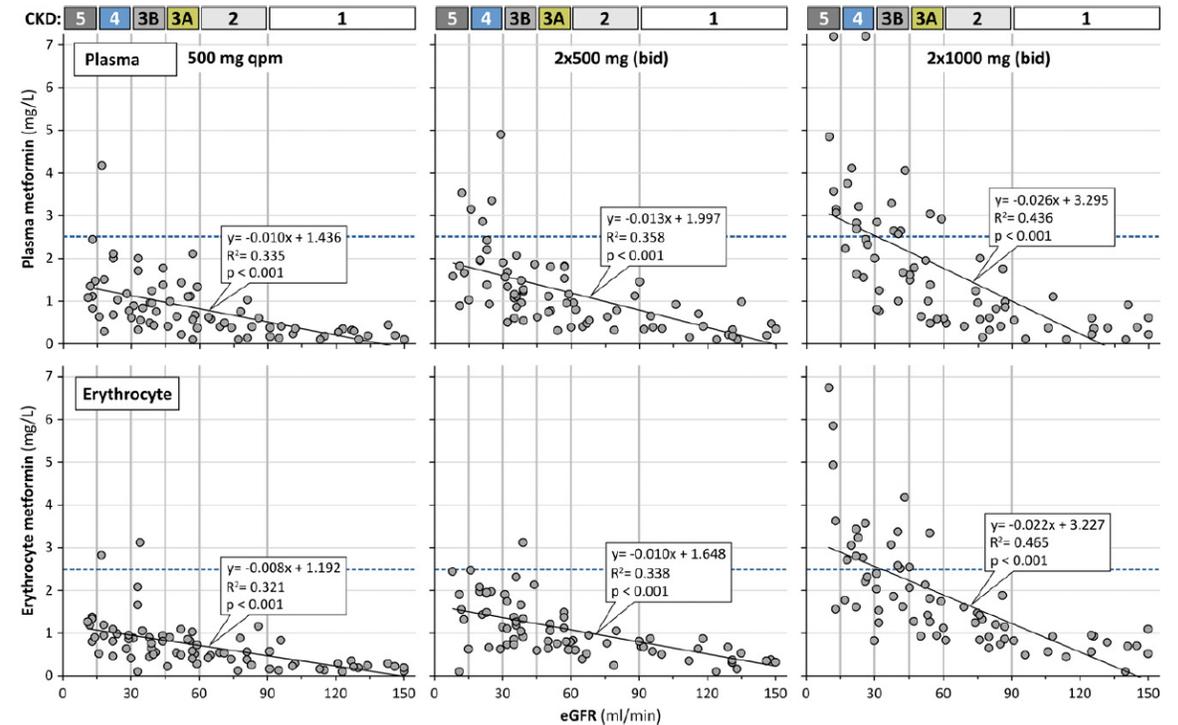
- 1 étude clinique non randomisée
- 3 études de cohortes
- 1 étude cas-témoin

LES ÉTUDES RETENUES

1. *Metformin treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease stages 3A, 3B or 4 par Lalau et al.*
2. *Incidence of lactic acidosis in patients with type 2 diabetes with and without renal impairment treated with metformin: a retrospective cohort study par Richy et al.*
3. *Risk of lactic acidosis or elevated lactate concentrations in metformin users with renal impairment: a population-based cohort study par Eppenga et al.*
4. *Association of metformin use with risk of lactic acidosis across the range of kidney function: a community-based cohort study par Lazarus et al.*
5. *Lactic acidosis incidence with metformin in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a retrospective nested case-control study par Alvarez et al.*

ARTICLE 1: METFORMIN TREATMENT IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGES 3A, 3B OR 4 PAR LALAU ET AL.

Type d'étude	Étude clinique non randomisée, ouverte, 1 centre
Année	2018
Pays	France
Design	<p>Critères d'inclusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabète de type II avec HbA1c >6,5% sous médication • IRC de n'importe quel stade, mais ayant une fonction rénale stable • Concentration sérique de lactate < 2,5 mmol/L <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance hépatique sévère • Grossesse et l'allaitement <p>Tous les participants recevaient un traitement de 1 semaine, suivi d'une semaine sans traitement</p> <p>Traitement 1 : 500 mg PO DIE Traitement 2 : 500 mg PO BID Traitement 3 : 1000 mg PO BID</p> <p>Ils mesuraient la concentration de metformin sérique et érythrocytaire 12h après le dernier comprimé de metformin ingéré. Les concentrations de lactates étaient mesurés chez les patients insuffisants rénaux stade 3 à 5.</p>



ARTICLE 1 (SUITE)

Design (partie II)

Cette partie de l'étude incluait les patients diabétiques de type II et insuffisants rénaux stade 3A, 3B et 4.
 Les participants prenaient une dose fixe x 4 mois
 Stade 3A : 500 mg le matin + 1000 mg le soir
 Stade 3B : 500 mg BID
 Stade 4 : 500 mg DIE
 Ils mesuraient la concentration plasmatique et érythrocytaire de metformine après chaque mois (12h après la dernière dose de metformin chez les patients insuffisants rénaux stade 3 et 24h après pour les IRC stade 4)

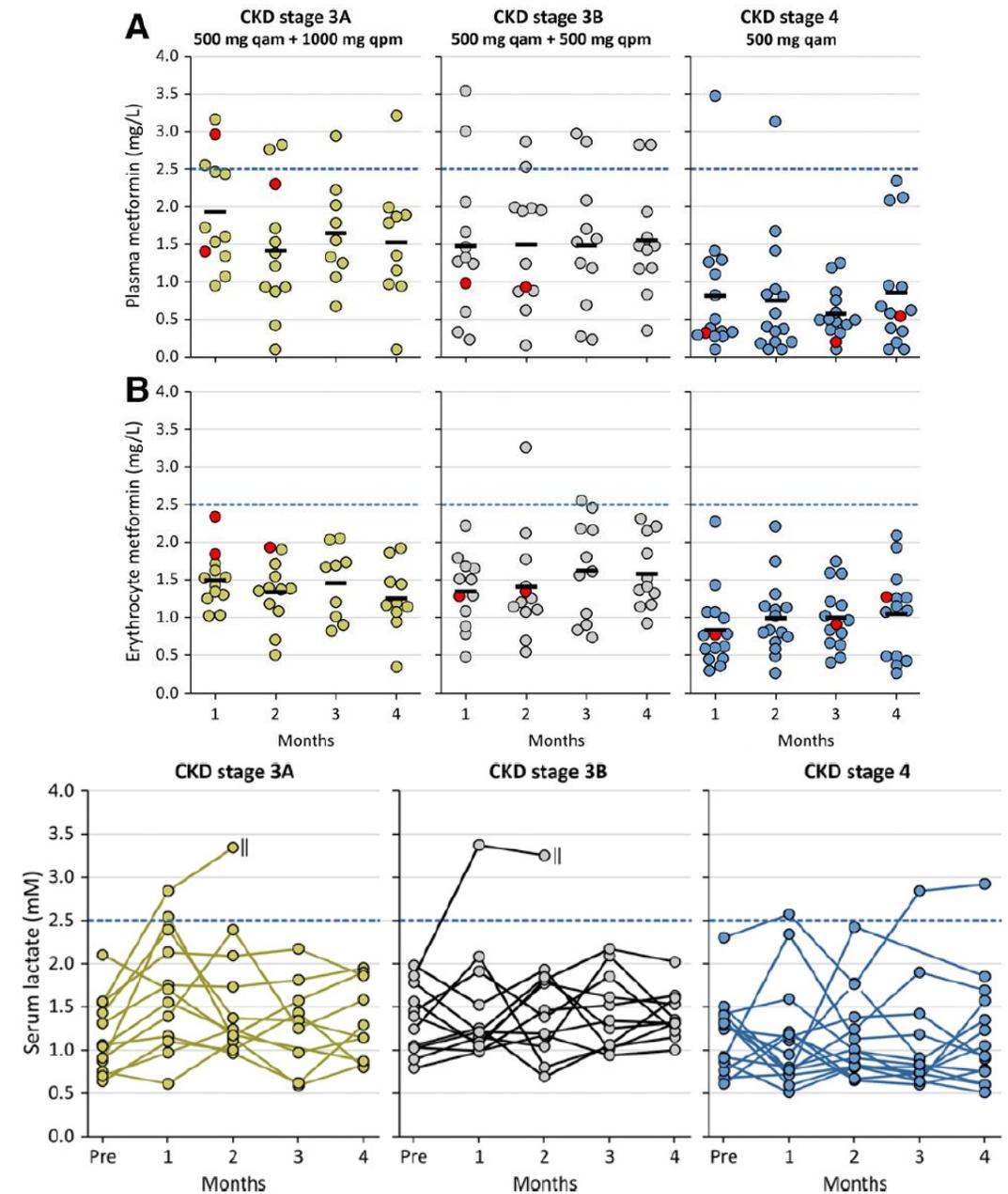
Analyse

Forces:

- IRC stade IV adressé spécifiquement
- Étude prospective clinique

Limitations:

- Pas de randomisation, pas d'informations sur les participants
- Pas de groupe de comparaison
- Évaluation surtout de la concentration de metformine sérique (lactates = second plan)
 - Pas de corrélation entre metformine sérique et lactates sériques
- Biais de sélection probable (les pertes au suivi n'étaient pas égales)
- Puissance très faible



ARTICLE 2: INCIDENCE OF LACTIC ACIDOSIS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES WITH AND WITHOUT RENAL IMPAIRMENT TREATED WITH METFORMIN: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY PAR RICHY ET AL.

Type d'étude	Étude de cohorte rétrospective
Année	2014
Pays	Base de données CPRD (Angleterre)
Design	1 ^e janvier 2007-31 décembre 2012 Critères d'inclusion : <ul style="list-style-type: none"> • Diabète type II • Insuffisance rénale ou une valeur de créatinine • Utilisation de metformine Exposition = Stade d'IRC **Insuffisance rénale sévère : ≤ 30 ml/min/1.73 m ² Issue mesurée = incidence d'acidose lactique
Analyse	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de contrôle pour les facteurs de confusion • Groupes \pm comparables (ex plus de maladie ischémique cardiaque dans le groupe IRC sévère) • Peu d'information sur les cas d'acidose lactique (pour identifier d'autres causes d'acidose) • Classification IRC stade 4 et 5 ensemble • Peu d'informations sur le suivi • Code utilisé pour détecté les cas = non spécifique • Résultats statistiquement non significatives \neq cliniquement non significatives

Table 3—Incidence rates of LA in metformin-treated patients stratified by CKD stage

Subgroup	Patients	LA events	Person-years	Incidence rate per 1,000 person-years (95% CI)
All patients	77,601	35	337,590.2	10.37 (7.22–14.42)
Kidney function				
Normal	6,038	2	26,266.0	7.61 (0.92–27.51)
Mildly reduced	38,836	8	172,354.4	4.64 (2.00–9.15)
Moderately reduced	31,278	23	133,841.8	17.18 (10.89–25.79)
Severely reduced	1,449	2	5,127.9	39.00 (4.72–140.89)

Table 4—Comparison of IRRs among LA incidence rates with respect to normal kidney function group

Comparison group	IRR	IRR _L	IRR _U	Fisher exact two-sided P value
Normal kidney function	1	1	1	1
Mildly reduced kidney function	0.61	0.12	5.26	0.63
Moderately reduced kidney function	2.27	0.56	20.00	0.41
Severely reduced kidney function	5.26	0.37	71.43	0.12

IRR, incidence rate ratio; IRR_L, lower bound of the incidence rate ratio; IRR_U, upper bound of the incidence rate ratio.

ARTICLE 3: RISK OF LACTIC ACIDOSIS OR ELEVATED LACTATE CONCENTRATIONS IN METFORMIN USERS WITH RENAL IMPAIRMENT: A POPULATION-BASED COHORT STUDY PAR EPPENGA ET AL.

Type d'étude	Étude de cohorte rétrospective
Année	2014
Pays	Base de données CPRD (Angleterre)
Design	<p>Avril 2004 – août 2012</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ≥18 ans Prescription d'un hypoglycémiant (Øinsuline) <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> Transplantation rénale/dialysé <p>Pas de séparation IRC stade IV et V</p> <p>Exposition: Prise de metformine</p> <p>Séparait la période de suivi en intervalle de 3 mois pour s'assurer de la bonne classification de l'exposition</p> <p>Issue primaire: Incidence d'acidose lactique</p>
Analyse	<ul style="list-style-type: none"> Forces <ul style="list-style-type: none"> Analyse multivariée Étude sur une longue durée Séparation du suivi en intervalle pour limiter biais de classification Limitations <ul style="list-style-type: none"> Classification IRC stade IV et V ensemble (mais excluait les pts dialysés) Pas d'information sur le suivi Peu de patients avec IRC IV

Metformin use	Risk of lactic acidosis or elevated lactate concentration			
	Person-years, <i>n</i>	Events, <i>n</i>	Age-/sex-adjusted HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI) ^a
Never use	91,287	2	Reference	Reference
Past use	212,007	9	1.94 (0.42–8.97)	2.25 (0.48–10.5)
Recent use	40,526	2	2.25 (0.32–16.0)	2.99 (0.42–21.5)
Current use	743,151	55	3.38 (0.82–13.8)	4.03 (0.97–16.8)
Substratification of current users by most recent renal function (mL/min/1.73 m ²) in the previous year ^b				
≥60	547,731	29	2.42 (0.58–10.1)	2.87 (0.67–12.3)
<60	126,881	21	7.56 (1.77–32.2)	6.37 (1.48–27.5)
30–59 ^c	124,275	19	7.09 (1.98–27.9)	5.94 (1.55–24.7)
45–59	89,976	13	6.60 (1.49–29.2)	6.06 (1.37–27.1)
20–44	25,450	5	7.08 (1.61–30.6)	5.47 (1.05–28.5)
<30	2,605	2	35.1 (4.90–249)	25.7 (3.57–185)
≥45	644,861	43	3.30 (0.79–13.8)	3.16 (0.75–13.3)
<45	29,751	7	8.97 (1.85–43.4)	6.74 (1.34–33.8)
Unknown	68,539	5	3.33 (0.65–17.2)	4.51 (0.85–23.8)

Metformin use	Risk of lactic acidosis or elevated lactate concentration			
	Person-years, <i>n</i>	Events, <i>n</i>	Age-/sex-adjusted HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI) ^a
Never use	91,287	2	Reference	Reference
Current use	743,151	55	3.38 (0.82–13.8)	4.03 (0.97–16.8)
Substratification of current users by cumulative exposure to metformin in the previous year and renal function ^b				
<730 g of metformin/year	628,644	43	3.12 (0.76–12.9)	3.69 (0.88–15.5)
Renal function ≥60 mL/min/1.73 m ²	460,012	23	2.28 (0.54–9.65)	2.73 (0.63–11.9)
Renal function <60 mL/min/1.73 m ²	108,561	16	6.72 (1.55–29.2)	5.54 (1.26–24.4)
Unknown	60,071	4	3.03 (0.56–16.5)	4.25 (0.76–23.7)
≥730 g of metformin/year	114,506	12	4.78 (1.07–21.4)	6.14 (1.35–28.0)
Renal function ≥60 mL/min/1.73 m ²	87,719	6	3.12 (0.63–15.4)	3.94 (0.78–20.0)
Renal function <60 mL/min/1.73 m ²	18,320	5	12.4 (2.42–64.1)	11.8 (2.27–61.5)
Unknown	8,468	1	5.38 (0.49–59.3)	6.96 (0.62–78.0)
Substratification of current users by most recent prescribed daily dose of metformin and renal function ^b				
≤2 g of metformin/day	658,391	46	3.19 (0.77–13.1)	3.78 (0.90–15.8)
Renal function ≥60 mL/min/1.73 m ²	483,674	24	2.27 (0.54–9.58)	2.71 (0.63–11.7)
Renal function <60 mL/min/1.73 m ²	113,530	17	6.84 (1.58–29.6)	5.66 (1.29–24.8)
Unknown	61,187	5	3.73 (0.72–19.2)	5.19 (0.98–27.4)
>2 g of metformin/day	84,759	9	4.85 (1.05–22.4)	6.40 (1.35–30.3)
Renal function ≥60 mL/min/1.73 m ²	64,057	5	3.56 (0.69–18.4)	4.59 (0.87–24.3)
Renal function <60 mL/min/1.73 m ²	13,350	4	13.7 (2.51–74.7)	13.0 (2.36–72.0)
Unknown	7,352	0		

ARTICLE 4: ASSOCIATION OF METFORMIN USE WITH RISK OF LACTIC ACIDOSIS ACROSS THE RANGE OF KIDNEY FUNCTION: A COMMUNITY-BASED COHORT STUDY PAR LAZARUS ET AL.

Type d'étude	Étude de cohorte rétrospective
Année Pays	2018 États-Unis
Design	1e janvier 2004 – 20 Janvier 2017 Critères d'inclusion <ul style="list-style-type: none"> Dx de diabète 1 valeur de créatinine après le dx Critère d'exclusion <ul style="list-style-type: none"> IRC terminale (<15 mL/min/1.73 m²) Exposition: Prise de metformine Issue primaire: cas d'acidose lactique hospitalisé
Analyse	<ul style="list-style-type: none"> Forces <ul style="list-style-type: none"> Analyse multivariée IRC stade IV isolée Limitations <ul style="list-style-type: none"> Groupe d'IRC entre eux +/- comparables (+de comorbidités) Biais de sélection : vu la CI, les pts sous metformine avec IRC stade IV = meilleure santé?

Table 3. Association of Time-Dependent Metformin Use With Acidosis Hospitalization by Time-Dependent Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) Category in Geisinger Health System

Parameter	HR ^a (95% CI) for Acidosis Associated With Metformin Use by Time-Dependent eGFR Category, mL/min/1.73 m ²					
	Overall ^b	≥90	60-89	45-59	30-44	<30
Person-time (on metformin/off metformin)	188 578/281 536	80 653/98 905	79 788/102 110	21 232/40 861	6358/29 834	548/9827
Acidosis events (on metformin/off metformin)	737/1598	206/323	288/446	157/286	64/314	22/229
Unadjusted (n = 75 413)	0.89 (0.81-0.97)	0.77 (0.65-0.92)	0.82 (0.71-0.95)	1.05 (0.87-1.28)	0.95 (0.73-1.25)	1.71 (1.10-2.64)
Demographic adjusted ^c (n = 75 413)	0.89 (0.81-0.97)	0.75 (0.63-0.90)	0.82 (0.71-0.96)	1.07 (0.88-1.30)	0.98 (0.75-1.28)	1.76 (1.14-2.73)
Fully adjusted ^d (n = 72 232)	0.98 (0.89-1.08)	0.88 (0.73-1.05)	0.87 (0.75-1.02)	1.16 (0.95-1.41)	1.09 (0.83-1.44)	2.07 (1.33-3.22)
Fully adjusted with time-dependent medication use ^e (n = 72 232)	0.94 (0.83-1.05)	0.80 (0.66-0.97)	0.81 (0.68-0.95)	1.14 (0.93-1.40)	1.13 (0.85-1.49)	2.21 (1.42-3.44)
Sensitivity analyses						
Fully adjusted ^d excluding baseline insulin users (n = 60 112)	1.02 (0.91-1.13)	0.88 (0.71-1.09)	0.89 (0.75-1.06)	1.21 (0.97-1.50)	1.16 (0.87-1.57)	2.22 (1.41-3.51)
Fully adjusted ^d including adjustment for baseline hemoglobin A _{1c} (n = 58 093)	1.01 (0.90-1.14)	0.84 (0.67-1.04)	0.93 (0.78-1.12)	1.23 (0.98-1.55)	1.07 (0.78-1.46)	2.22 (1.37-3.59)
Fully adjusted ^d in incident diabetes mellitus cohort (n = 49 839)	0.91 (0.79-1.04)	0.85 (0.68-1.06)	0.82 (0.66-1.01)	1.15 (0.86-1.53)	0.88 (0.55-1.39)	2.37 (1.20-4.71)
Fully adjusted ^d with early censoring of metformin (n = 72 232)	1.04 (0.95-1.15)	0.93 (0.78-1.12)	0.93 (0.80-1.09)	1.23 (1.01-1.50)	1.17 (0.89-1.54)	2.26 (1.45-3.51)

- Biais d'observation: plus de mesure de créatinine chez les IRC avancés
- Validité externe limitée car majorité caucasienne

ARTICLE 5: LACTIC ACIDOSIS INCIDENCE WITH METFORMIN IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND CHRONIC KIDNEY DISEASE: A RETROSPECTIVE NESTED CASE-CONTROL STUDY PAR ALVAREZ ET AL.

Type d'étude	Étude cas témoin rétrospective
Année	2020
Pays	États-Unis
Design	<p>2003 à 2013</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Âge ≥18 ans • Diabète type II avec une prescription d'un hypoglycémiant • IRC • Suivi dans un centre médical VA (veterans affairs) <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Transplantation rénale/dialysé • Épisode d'acidose lactique antérieure <p>Cas = hospitalisation minimum 1 jour avec acidose lactique comme Dx sur la feuille sommaire ou lactates sériques per-H >5mmol/L</p> <p>Ratio cas-témoin = 1:10</p> <p>Témoin apparié selon âge, sexe, date d'entrée dans l'étude et durée de diabète</p> <p>Exposition: prise de metformine</p> <p>Issue: Incidence d'acidose lactique</p>

TABLE 3 Adjusted hazards ratios of metformin association with lactic acidosis in a nested case-control study stratified by CKD stage

Variable	Adjusted Hazard Ratio*	95% CI
Current Metformin exposure at event/matched control		
CKD stage 1 or 2	0.83	0.54-1.27
CKD stage 3a	2.26	1.59-3.19
CKD stage 3b	3.69	2.11-6.43
CKD stage 4 or 5	5.96	2.62-13.57
Metformin exposure within 3 months prior to event/matched control		
CKD stage 1 or 2	1.05	0.71-1.57
CKD stage 3a	3.09	2.19-4.35
CKD stage 3b	3.34	1.95-5.72
CKD stage 4 or 5	7.87	3.51-17.61
Metformin exposure within 6 months prior to event/matched control		
CKD stage 1 or 2	1.04	0.72-1.52
CKD stage 3a	2.24	1.58-3.16
CKD stage 3b	3.85	2.34-6.36
CKD stage 4 or 5	5.19	2.66-10.13

Analyse	<p>Forces</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse multivariée • Pas de biais de mémoire <p>Limitations</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biais d'observation: plus tendance à doser lactate chez IRC stade III et plus • IRC stade IV et V ensemble • Faible validité externe (hommes caucasiens)
----------------	--

TABLEAU COMPARATIF

	Lalau et al.	Richy et al.	Eppenga et al.	Lazarus et al.	Alvarez et al.
Année/Lieu	2018 France	2014 Angleterre	2014 Angleterre	2018 États-Unis	2020 États-Unis
Type d'étude	Étude clinique non randomisée	Étude de cohorte rétrospective	Étude de cohorte rétrospective	Étude de cohorte rétrospective	Étude cas-témoin rétrospective
Population	Patient diabétique type II avec IRC stable (tous les stades) et lactates sériques < 2,5 mmol/L	Patient diabétique type II avec IRC (tous les stades) et utilisation de metformine	Patient diabétique type II avec IRC non dialysé qui prend un hypoglycémiant non insuline	Patient diabétique type II avec au moins une valeur de créatinine en excluant IRC terminale	Vétéran > 18 ans avec diabète de type II avec IRC
N (patients avec IRC stade IV)	~70 (12 à 14)	77 601 (1449*)	258 539 (1541*)	75 413 (1765)	320 882 (3958*)
Interventions comparées	3 études complémentaires : 1. Recherche de dose 2. Traitement de metformine chronique	Différents stades d'IRC	Utilisation de metformine vs un autre hypoglycémiant non insuline	Utilisation de metformine	Utilisation de metformine

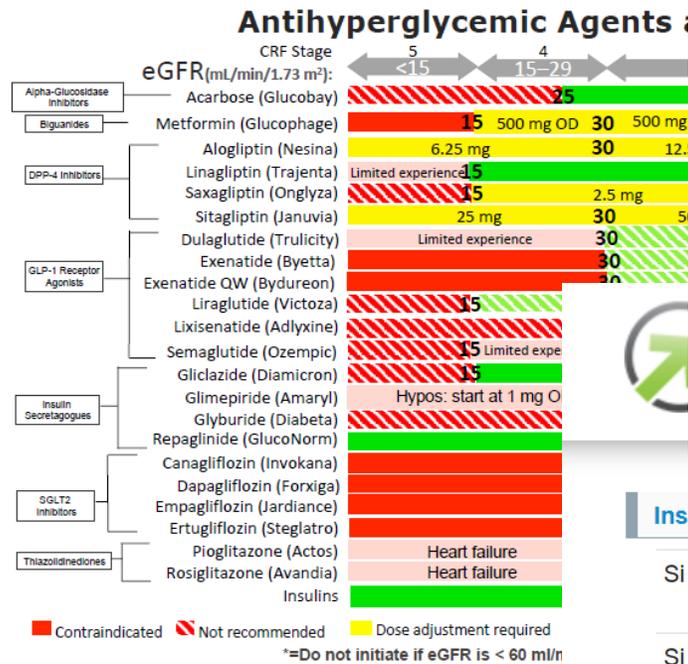
*Incluant IRC stade V

	Lalau et al.	Richy et al.	Eppenga et al.	Lazarus et al.	Alvarez et al.
Issue primaire	Concentration de metformine et lactate sérique	Incidence d'acidose lactique	Incidence d'acidose lactique	Cas d'acidose lactique hospitalisé	Incidence d'acidose lactique
IRC stade IV isolée	✓	✗	✗	✓	✗
Résultats principaux	Cette étude a démontré qu'une dose ajustée de 500 mg PO DIE n'est pas associée avec une concentration de metformin > 5 mg/L, étant considéré comme sécuritaire selon la FDA	Taux d'incidence moyenne vs IRC sévère : 10,37 (7,22-14,42) vs 39,00 (4,72 – 140,89) Ratio de taux d'incidence 5,26 P= 0,12	HR ajusté pour IRC sévère : 25,7 (3,57 – 185) HR ajusté pour IRC stade 3B: 5,47 (1,05-28,5) Stratification selon la dose(±2g de metformine /jour) pour fonction rénale <60 mL/min/1.73 m ² <2g: HR ajusté 5,66 (1,29-24,8) >2g: HR ajusté 13,0 (2,36- 72)	HR ajusté pour IRC stade IV: 2,07 (1,33-3,22) → seule valeur statistiquement significative HR ajusté pour moyenne: 0,98 (0,89-1,08)	HR ajusté pour utilisation actuelle de metformine IRC stade 4 ou 5: 5,96 (2,62-13,57) IRC stade 3b : 3,69 (2,11-6,43) IRC stade 3A: 2,26 (1,59-3,19)
Conclusion	Une dose de 500 mg DIE pourrait être sécuritaire pour IRC stade IV	Aucune différence significative entre les groupes d'IRC	Ajustement de dose à faire à partir IRC stade 3A	En faveur des recommandations actuelles (CI < 30 cc/min)	En faveur des recommandations actuelles (CI < 30 cc/min)

- 2 articles étaient en faveur de l'utilisation de la metformine dans le stade IV d'IRC et 3 articles appuyaient la contre-indication actuelle de la metformine chez les patients ayant une fonction rénale $<30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$
- Peu d'études prospectives cliniques n'est disponible sur ce sujet et aucune étude clinique randomisée n'a été trouvée pouvant répondre à la question de recherche.
- Par contre, même si les essais cliniques randomisés sont l'étalon d'or pour établir un lien de causalité entre une exposition et une issue, leur puissance est souvent trop faible pour évaluer les issues rares, ce qui est le cas de l'acidose lactique associée à la prise de metformine.
- Toutefois, sans randomisation, la validité interne est moindre vu la présence de facteurs de confusion (tel est le cas pour les études observationnelles)
- Seules 2 articles sur les 5 adressaient l'insuffisance rénale stade IV de façon séparée (répondant ainsi spécifiquement à ma question de recherche)
 - Une était en faveur (l'étude clinique sans randomisation) et l'autre étaient en défaveur (l'étude de cohorte de Lazarus et al.)

DISCUSSION

- Malgré les limitations et la faible puissance de l'étude de Lalau et al., il s'agit d'une étude clinique assez récente et prometteuse



eGFR ≥60 mL/minute/1.73 m²: No dosage adjustment necessary. Monitor renal function at least annually.

eGFR >45 to <60 mL/minute/1.73 m²: No dosage adjustment necessary; a maximum dose of 1.5 g/day in 2 divided doses (eg, 500 mg in the morning, 1 g in the evening) has been suggested (Lalau 2018). Increase monitoring of renal function (eg, every 6 months) (ADA [Lipska 2011]; Lalau 2018).

eGFR 30 to 45 mL/minute/1.73 m²:

Initiation of therapy: Use generally not recommended (AAACE [Garber 2020]; ADA 2020; manufacturer's labeling); however, initial therapy with 500 mg once daily with the evening meal titrated to 500 mg twice daily, if tolerated, with close monitoring of kidney function has been recommended by some experts (Lalau 2018; Wexler 2019).

Continuation of existing therapy: May continue at a reduced dose up to a maximum of 500 mg twice daily with close monitoring of kidney function (ADA [Lipska 2011]; Inzucchi 2014).

eGFR <30 mL/minute/1.73 m²: Use is contraindicated.

Insuffisance hépatique

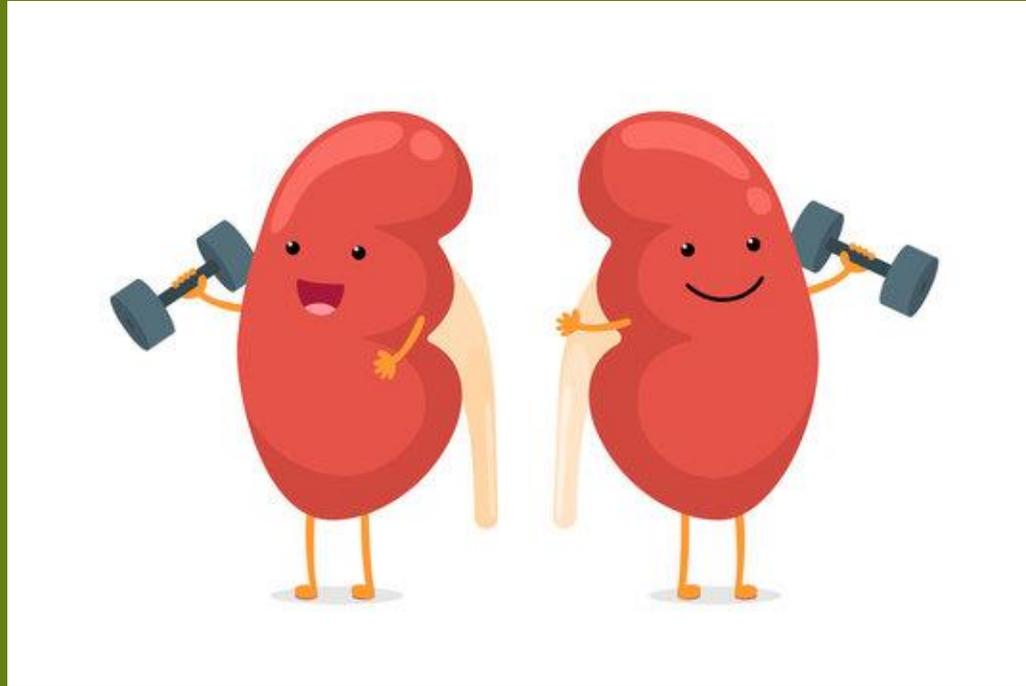
La prise de metformine en présence d'une insuffisance hépatique grave a été associée à des cas d'acidose lactique. Par conséquent, la metformine devrait être évitée chez les patients présentant des signes d'une maladie hépatique.

CONCLUSION

- La littérature actuelle concernant l'utilisation de la metformine chez les patients diabétiques avec une insuffisance rénale de stade 4 demeure incomplète pour libéraliser son utilisation.
- L'étude de Lalau et al., fournit des données préliminaires pouvant être rassurants, mais d'autres études prospectives plus puissantes sont requis pour pouvoir statuer sur la sécurité de la metformine en terme du risque d'acidose lactique
- À la lumière de ces résultats, il serait raisonnable de maintenir la contre-indication de la metformine chez les patients ayant une fonction rénale $<30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ vu que les évidences sont encore limitées.
- Par contre, chez certains patients déjà sous metformine, on pourrait considérer continuer la médication en ajustant la dose et en faisant un bon enseignement sur les situations où il devrait suspendre sa médication (lors des infections aiguës par exemple).

BIBLIOGRAPHIE

1. Diabète Canada. « Le diabète au Canada : Document d'information ». Ottawa, 2021.
2. MacCallum L., & Senior, PA. Safe Use of Metformin in Adults With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: Lower Dosages and Sick-Day Education Are Essential. *Can J Diabetes* 43 (2019) 76–80.
3. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada*. *Can J Diabetes*. 2018;42(Suppl 1):S1-S325.
4. Emmet, M. Causes of lactic acidosis. Dans: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2020.
5. Lalau J-D, Kajbaf F, Bennis Y, et al. Metformin treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease stages 3A, 3B, or 4. *Diabetes Care* 2018;dc172231.
6. Richy FF, Sabido-EspinM, Guedes S, Corvino FA, Gottwald-Hostalek U. Incidence of lactic acidosis in patients with type 2 diabetes with and without renal impairment treated with metformin: a retrospective cohort study. *Diabetes Care*. 2014; 37(8):2291-2295.
7. Eppenga WL, Lalmohamed A, Geerts AF, et al. Risk of lactic acidosis or elevated lactate concentrations in metformin users with renal impairment: a population-based cohort study. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2218-2224.
8. Lazarus B, Wu A, Shin JI, et al. Association of metformin use with risk of lactic acidosis across the range of kidney function: A community-based cohort study. *JAMA Intern Med* 2018;178:903-10.
9. Alvarez CA, Halm EA, Pugh MJ, et al. Lactic acidosis incidence with metformin in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: A retrospective nested case-control study. *Endocrinol Diab Metab*. 2021;4:e00170.
10. Yale, JF. Antihyperglycemic Agents and Renal Failure. <http://www.dryale.ca/DrYale.ca/RenalFailureAntihyperglycemicAgentsOctober2019.pdf>, octobre 2019.



MERCI !

QUESTION?