FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA SEPTEMBRE 2026

Pharmacovigilance

Metformine et acidose lactique: encore de nouveaux cas

Le Centre belge de pharmacovigilance a récemment reçu deux notifications d'acidose lactique fatale survenue au cours d'un traitement par metformine. Il ressort d'une analyse des notifications belges et françaises que les centres de pharmacovigilance continuent de recevoir des notifications. Ceci souligne l'importance d'une vigilance accrue face à cet effet indésirable pourtant bien connu. Vu l'évolution potentiellement fatale, nous rappelons ici les facteurs de risque d'acidose lactique et les précautions particulières afin d'en éviter la survenue.

Messages clés

- Les centres de pharmacovigilance belge et français continuent à recevoir régulièrement des cas d'acidose lactique qui ont pu être causés par la metformine. Il est probable qu'un certain nombre de cas auraient pu être évités si les situations à risque avaient été identifiées et si les mesures de précaution avaient été prises.
- **Situation à risque la plus importante:** diminution brusque de la fonction rénale chez des personnes fragiles suite à une déshydratation (attention en cas d'infection grave, de vomissements, de diarrhée, de vague de chaleur), et d'autant plus en cas de prise concomitante d'AINS et/ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou de sartans.
- **Mesures de prévention:**
  - respecter les contre-indications,
  - surveiller la fonction rénale et diminuer la dose si nécessaire,
  - envisager l'arrêt transitoire de la metformine en cas d'infection grave et dans les situations pouvant entraîner une détérioration aiguë de la fonction rénale, avec une vigilance particulière en cas de (risque de) déshydratation (attention en cas de vague de chaleur).
- **Commentaire du CBIP:** vu qu'un diagnostic rapide d'une acidose lactique est crucial, il est important que les médecins et les patients connaissent les situations à risque lors d'un traitement avec la metformine et les symptômes qui sont cependant souvent aspécifiques (nausées, vomissements, maux de ventre).

L'**acidose lactique** se caractérise par une augmentation du taux de lactate dans le sang (> 5 mmol/l) et par une diminution du pH sanguin (< 7,35). Elle est associée à des symptômes tels qu'une dyspnée liés à l'acidose, des douleurs abdominales, des crampes musculaires, une asthénie et une hypothermie suivie d'un coma. Il s'agit d'un effet indésirable bien connu de la **metformine**, qui est rare mais grave et même souvent fatal, surtout chez les personnes à risque.

Encore des cas d'acidose lactique rapportés avec la metformine

Malgré le fait qu'il s'agit d'un effet indésirable connu, des cas d'acidose lactique continuent à être rapportés avec la metformine.

- Le **Centre belge de pharmacovigilance** a récemment reçu deux notifications d'acidose lactique fatale survenue au cours d'un traitement par metformine. Le premier cas concernait un patient âgé qui avait continué à prendre la metformine à la dose habituelle malgré une diminution aiguë de la fonction rénale suite à une déshydratation. Le deuxième cas concernait un patient (entre 60 et 65 ans) présentant déjà une insuffisance rénale chronique ; la metformine n'avait pas été arrêtée malgré une insuffisance rénale aiguë survenue suite à l'administration d'un AINS. Depuis 2021, le centre belge de pharmacovigilance a reçu 7 cas d'acidose lactique (âge compris entre 23 et 77 ans), en y incluant les nouveaux cas. Dans tous les cas une hospitalisation a été nécessaire et l'évolution a été fatale dans trois cas. Dans deux cas, l'acidose lactique était consécutive à un surdosage accidentel en metformine. Des facteurs de risque tels qu'insuffisance rénale, déshydratation et infection étaient présents dans les 5 autres cas.
- En 2025, une **équipe française** a recensé et analysé les cas d'acidose lactique liés à la metformine ayant entraîné une

hospitalisation en 2017 et 2018 dans un centre de soins intensifs dans la région des Hauts de France (nord de la France)[1]:
- 198 cas d'acidose lactique associée à la metformine ont été notifiés au centre régional de pharmacovigilance pendant cette période de deux ans (âge médian : 70 ans, taux sanguin moyen de lactate 9,8 mmol/l).
- L'acidose lactique était la cause directe de décès déclarée chez 38 patients.
- Tous les patients présentaient au moins un événement récent (dans les heures précédant l'hospitalisation) ou plus ancien (dans les jours ou semaines précédant l'hospitalisation) ayant favorisé un surdosage en metformine, surtout une insuffisance rénale causée par une déshydratation (44%) ou une infection grave (33%).
- 78 % des patients prenaient de façon **chronique** au moins un médicament susceptible de diminuer la fonction rénale en cas de déshydratation, tel qu'un IECA, un sartan ou un diurétique. Et dans 9 % des cas, on rapportait **une utilisation ponctuelle, ou sur une courte durée,** de médicaments, tels que des AINS ou des produits de contraste iodés.
- Dans 81 % des cas, les auteurs estiment que l'acidose lactique associée à la metformine aurait pu être évitée si les symptômes avaient été reconnus plus rapidement et/ou la metformine avait été arrêtée temporairement.

Acidose lactique : situations à risque

Principal facteur de risque : patients vulnérables présentant une diminution aiguë de la fonction rénale due à une déshydratation, en particulier lorsque la metformine est associée à des AINS et/ou à des IECA ou à des sartans. Envisager l'arrêt temporaire de la metformine.

- *Patients vulnérables* : principalement les patients âgés ou les patients présentant une insuffisance rénale (voir plus loin concernant les adaptations posologiques et les contre-indications), une insuffisance cardiaque, un infarctus du myocarde récent ou une BPCO (voir plus loin concernant les contre-indications)
- *Déshydratation*, vigilance en cas de :
  - diarrhée, vomissements, fièvre
  - diminution de l'apport hydrique
  - vague de chaleur (voir Folia de juin 2026)
  - prise de médicaments susceptibles de diminuer la fonction rénale en cas de déshydratation :
    - AINS,
    - diurétiques,
    - IECA et sartans,
    - gliflozines, analogues du GLP-1 (NB : attention aux associations fixes de metformine + une gliflozine),
    - certains immunosuppresseurs tels que la ciclosporine.
  - prise de médicaments susceptibles d'entraîner une déshydratation :
    - diurétiques (en particulier les diurétiques de l'anse),
    - gliflozines,
    - tout médicament susceptible de provoquer une diarrhée ou des vomissements (p. ex. colchicine, antibiotiques, opioïdes, laxatifs, analogues du GLP-1),
    - médicaments cholinergiques (notamment les inhibiteurs de la cholinestérase utilisés dans la maladie d'Alzheimer.

Autres facteurs de risque :

- **infection** associée à une forte fièvre ou à un risque de déshydratation;
- **doses élevées** de metformine ;
- **insuffisance hépatique ;**
- **consommation excessive d'alcool ;**
- associer la metformine aux **produits de contraste iodés.**

Recommandations pour diminuer le risque d'acidose lactique associée à la metformine

En 2023, **l'agence française des médicaments (ANSM)**[2] a émis des recommandations pour limiter le risque d'acidose lactique associée à la metformine :

- **Respecter les contre-indications,** entre autres insuffisance rénale grave, insuffisance respiratoire, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde récent, infection sévère, déhydratation.

- **Surveiller la fonction rénale du patient** et prescrire une **posologie de metformine adaptée à la fonction rénale.**
  - NB dose maximale de metformine et fonction rénale :
    - Fonction rénale normale : max. 3 x 850 mg p.j.
    - Pour une clairance de créatinine entre 45 et 60 ml/min: max. 2 x 850 mg p.j.
    - Pour une clairance de créatinine entre 30 et 45 ml/min: max. 2 x 500 mg p.j.
    - En cas de clairance de créatinine < 30 ml/min : la metformine est contre-indiquée.
- **Evaluer le risque d'aggravation de la fonction rénale** par la prise en compte des médicaments néphrotoxiques et/ou d'une éventuelle déshydratation (attention en cas de vague de chaleur).
- **En cas de déshydratation aigüe arrêter la metformine de manière transitoire,** avec reprise une fois la déshydratation corrigée et en l'absence d'aggravation de la fonction rénale.
- **En cas d'examen radiologique avec injection de produits de contraste iodés arrêter la metformine de manière temporaire** et surveiller de près la fonction rénale, en veillant à une hydratation correcte lors de leur utilisation.

> Le RCP de la metformine mentionne qu'il faut interrompre le traitement 24 heures avant l'injection et qu'un contrôle de la fonction rénale est requis avant la reprise du traitement. Certains RCPs de produits de contraste iodés et certaines sources limitent l'arrêt de la metformine aux patients dont l'eGFR est < 30mL/min/1,73m2 ou < 60mL/min/1,73m2 selon le produit de contraste iodé et la voie d'administration choisis (voir chapitre 19.1.1. Produits iodés rubrique "Précautions particulières").

- Être vigilant **en cas de diabète déséquilibré et/ou survenue d'affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale et/ou décompensation d'une maladie chronique** (infarctus du myocarde récent, insuffisance cardiaque aiguée, insuffisance respiratoire, choc).

Pour les patients diabétiques qui suivent le **ramadan**, le jeûne et une diminution des apports liquidiens peuvent aussi favoriser une acidose lactique. Une consultation médicale avant le début du ramadan est conseillée, ainsi qu'une répartition de la prise au moment des deux repas quotidiens (voir Folia janvier 2025).

Commentaire du CBIP

Limiter le risque d'acidose lactique lié à la metformine implique

- de respecter les contre-indications,
- de surveiller la fonction rénale et de diminuer la dose si nécessaire,
- d'envisager l'arrêt transitoire de la metformine
  - en cas d'infection grave
  - dans les situations pouvant entraîner une détérioration aiguë de la fonction rénale, avec une vigilance particulière en cas de (risque de) déshydratation (attention en cas de vague de chaleur).

Vu qu'un diagnostic rapide d'une acidose lactique est crucial, il est important que les médecins et les patients connaissent les situations à risque lors d'un traitement avec la metformine et les symptômes qui sont cependant souvent aspécifiques (nausées, vomissements, maux de ventre).

Noms des spécialités concernées?

- Metformine: Metformax®, Metformin(e) (voir Répertoire)
- Metformine + dapagliflozine: Xigduo® (voir Répertoire)
- Metformine + empagliflozine: Synjardy® (voir Répertoire)
- Metformine + alogliptine: Vipdomet® (voir Répertoire)
- Metformine + linagliptine: Jentadueto® (voir Répertoire)
- Metformine + vildagliptine: Eucreas® (voir Répertoire)
- Metformine + sitagliptine: Janumet® , Sitagliptin/Metformin (voir Répertoire)

Sources spécifiques :

1. Gauthier S, et al. Lactic acidosis with metformin accumulation in the intensive care units of the Nord Pas de Calais region: A known serious adverse event that can be better prevented. Therapie 2025 ; 80 : 438-448. doi: 10.1016/j.therap.2024.12.009. Discussie in: La Revue Prescrire : Metformine : encore des acidoses lactiques évitables. La Revue Prescrire mei 2026.

2. Acidose lactique et metformine : un risque évitable. Site internet ANSM, via https://ansm.sante.fr/actualites/acidose-lactique-et-metformine-un-risque-evitable
(gepubliceerd op 24/05/2023).

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.