

FACE À LA COVID-19

MAINTENIR OU STOPPER LA METFORMINE CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 2 INFECTÉ PAR LE SARS-CoV-2 ?

SCHEEN AJ (1), PAQUOT N (1)

RÉSUMÉ : L'obésité et le diabète de type 2 (DT2) représentent deux facteurs de risque reconnus pour développer une infection COVID-19 plus sévère, grevée d'un taux de mortalité accru. La metformine est considérée comme le premier médicament de choix pour traiter les patients DT2, *a fortiori* s'il existe une obésité. Outre son effet anti-hyperglycémiant, la metformine exerce des effets pléiotropes favorables, dont une action anti-inflammatoire potentiellement bénéfique. Cependant, cet antidiabétique oral est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère, d'atteinte hépatique majeure et/ou d'insuffisance cardiaque non stabilisée, en raison d'un risque d'acidose lactique. Or, l'infection COVID-19, outre la pneumonie bien connue responsable d'une hypoxémie plus ou moins sévère, peut entraîner des situations critiques avec des défaillances d'organes, dont le rein, le foie, le cœur. Dès lors se pose la question de savoir si la metformine, qui est le traitement de base de plus de 80 % des patients DT2, peut ou doit être maintenue chez un patient infecté par le SARS-CoV-2 et quand elle doit être éventuellement interrompue. Cet article résume les principaux résultats des études observationnelles qui, toutes, plaident pour un effet plutôt favorable de la metformine entraînant une réduction de la mortalité chez les patients DT2 hospitalisés pour COVID-19. Il se termine par quelques conseils pour la pratique clinique.

MOTS-CLÉS : COVID-19 - Diabète de type 2 - Inflammation - Metformine - Méta-analyse - Mortalité

CONTINUING OR STOPPING METFORMIN IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES EXPOSED TO SARS-CoV-2 ?

SUMMARY : Both obesity and type 2 diabetes (T2D) are recognized risk factors for developing a more severe form of COVID-19, with a higher death rate. Metformin is considered as the first-line medication for the treatment of T2D, especially in obese patients. Beyond its glucose-lowering activity, metformin exerts pleiotropic effects, among which an anti-inflammatory effect that could be beneficial. However, metformin is contraindicated in case of severe renal insufficiency, liver failure and/or unstable heart failure, because of a risk of lactic acidosis. Yet, COVID-19, besides the well-known pneumonia that can be responsible for severe hypoxemia, may be associated with multisystemic organ failure, among which kidneys, liver and heart. Thus, the question arises whether metformin, which represents the background therapy in above 80 % of patients with T2D, should be continued in patients exposed to SARS-CoV-2 or instead be stopped. This article summarizes the most important results of observational studies, which all argue for a beneficial effect of metformin therapy that is associated with a significant reduction in mortality among hospitalized patients with T2D due to COVID-19. Finally, some practical advices will be given.

KEYWORDS : COVID-19 - Inflammation - Meta-analysis - Metformin - Mortality - Type 2 diabetes

INTRODUCTION

Le monde fait face à une pandémie COVID-19, qui a émergé en Chine fin 2019, puis a envahi l'ensemble de la planète au printemps 2020 (1). Cette pandémie, dont on pouvait espérer qu'elle puisse être rapidement jugulée, s'inscrit manifestement dans la durée, avec plusieurs vagues successives, en attendant les effets protecteurs d'une vaccination massive (2). La Revue Médicale de Liège a édité un numéro thématique supplémentaire entièrement consacré à la COVID-19, paru en novembre 2020 (2), accessible online sur le site de la revue (www.rmlg.ulg.ac.be). Une nouvelle rubrique, intitulée «Face à la COVID-19», a également été ouverte.

Si la plupart des personnes infectées par la COVID-19 sont asymptomatiques ou paucisymptomatiques, force est de constater qu'une faible proportion peut progresser vers une forme

grave qui va imposer une hospitalisation, voire un transfert en unités de soins intensifs pour bénéficier d'un support respiratoire, d'abord non invasif puis, éventuellement, avec intubation trachéale et ventilation mécanique (3). L'issue peut être fatale chez les personnes les plus à risque. Il est, en effet, rapidement apparu que tous les individus ne présentent pas le même risque de maladie grave face à la COVID-19. Outre l'âge avancé et le sexe masculin, deux autres facteurs de risque ont assez rapidement émergé dans la littérature internationale (4), l'obésité (5) et le diabète de type 2 (DT2) (6). Par ailleurs, dans la population DT2, plusieurs facteurs de risque ont été identifiés (7), dont le niveau de contrôle de la glycémie au moment de l'admission à l'hôpital (8, 9). Par contre, l'impact des différents médicaments antidiabétiques utilisés pour le traitement du DT2 reste encore mal connu et pose question (9, 10).

METFORMINE : PRO ET CONTRA

A) ARGUMENTS EN FAVEUR

Le premier agent antidiabétique oral privilégié pour le traitement du DT2 dans toutes les

(1) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.

recommandations internationales est la metformine et ce, malgré la commercialisation de plusieurs autres classes pharmacologiques au cours des 10 dernières années (11, 12). La metformine combine les avantages d'une bonne efficacité anti-hyperglycémiant, sans prise de poids, d'une longue expérience de plus de 60 ans, et d'un très faible coût. Par ailleurs, l'étude «United Kingdom Prospective Diabetes Study» (UKPDS) a montré, en 1998, dans un groupe de patients obèses avec un DT2 nouvellement diagnostiqué, une réduction significative des complications cardiovasculaires et de la mortalité par rapport au groupe contrôle traité par les simples mesures hygiéno-diététiques (13). La metformine a également montré sa sécurité d'emploi dans une large gamme de patients généralement considérés comme à risque comme les personnes âgées, les sujets avec insuffisance rénale modérée, les patients stables avec insuffisance coronarienne ou insuffisance cardiaque (14). Enfin, la metformine exerce également des effets divers, en ce compris sur le microbiote intestinal, et a été associée à des effets anti-inflammatoires, anti-cancéreux et anti-vieillesse (15). Au vu des effets anti-inflammatoires (16), on peut émettre l'hypothèse que la metformine pourrait avoir des effets positifs chez les patients atteints de la COVID-19 (17), une infection où l'orage cytokinique joue un rôle délétère majeur, encore aggravé par la présence d'une obésité et/ou d'un DT2 (18).

B) ARGUMENTS EN DÉFAVEUR

Par contre, la metformine peut occasionner des manifestations indésirables. La plus commune est la survenue de troubles digestifs de type nausées, vomissements, diarrhée, survenant surtout en début de traitement, en particulier si celui-ci est débuté à dose maximale d'emblée sans titration initiale (19). Or, une infection par le virus SARS-CoV-2 peut également s'accompagner de troubles digestifs du même ordre (20), ce qui pourrait poser des problèmes de diagnostics différentiels et retarder une éventuelle prise en charge adaptée. Par ailleurs, l'effet secondaire le plus grave, même s'il est exceptionnel dans des conditions habituelles d'utilisation de la metformine (21), est la survenue d'une acidose lactique. Cette complication, potentiellement mortelle, survient généralement lors d'une conjonction de circonstances qui conduisent à une hypoxie (qui oriente le métabolisme vers les voies biochimiques anaérobies, ce qui augmente la production d'acide lactique), à une altération aiguë de la fonction rénale (qui limite l'élimination de la metformine elle-même, mais aussi du lactate) et à une diminution de la glu-

conéogenèse (voie biochimique retransformant le lactate en glucose) suite à une hypoperfusion hépatique (par exemple, en cas d'hypovolémie lors d'une déshydratation sévère ou de perturbations hémodynamiques liées à une atteinte cardiaque) (22). Or, la COVID-19, outre une hypoxémie en cas de pneumonie sévère, peut entraîner une défaillance multi-systémique touchant les reins (23), le foie (20) et le cœur (24). On peut donc facilement déduire que, dans ces conditions, la metformine pourrait s'avérer potentiellement dangereuse et donc, de toute évidence, contre-indiquée.

Au vu de l'ensemble de ces éléments, il n'est donc pas aisé de décider si la metformine exerce, *in fine*, des effets positifs ou négatifs en cas de COVID-19 et, dès lors, si le traitement doit être maintenu (ou même éventuellement débuté) ou, au contraire, être interrompu chez des patients DT2 exposés au virus SARS-CoV-2 (25, 26).

DONNÉES DES ÉTUDES OBSERVATIONNELLES

On ne dispose pas d'essais cliniques contrôlés et les seules informations publiées proviennent d'études observationnelles rétrospectives. Nous avons publié une méta-analyse des premières études ayant comparé le devenir clinique, en particulier le risque de décès, chez des patients DT2 traités ou non par la metformine et hospitalisés pour une infection COVID-19 (17). En compilant les résultats de quatre études réalisées en Chine (deux études), aux Etats-Unis et en France, pour un total de 7.976 patients, le risque de mortalité intra-hospitalière a été réduit de 25 % dans le groupe avec metformine par rapport au groupe sans metformine (odds ratio ou OR : 0,75; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] 0,67-0,85; $P < 0,00001$), mais avec une hétérogénéité inter-études relativement élevée (I^2 : 61%, $P = 0,05$). Ces résultats ont été confirmés dans une autre méta-analyse plus récente regroupant 9 études pour un total de 10.233 patients (27). Dans un modèle sans ajustement, la metformine y est associée à une mortalité significativement plus basse (OR : 0,45 ; IC 95 % 0,25-0,81; $P = 0,008$), toujours avec un degré d'hétérogénéité élevé (I^2 : 63,9%, $P = 0,026$). Dans un modèle avec ajustement pour divers facteurs confondants, la protection observée avec la metformine reste significative (OR : 0,64; IC 95 % 0,43, 0,97; $P = 0,035$, avec une hétérogénéité moins nette (I^2 : 52,1%, $P = 0,064$) (27).

Dans la vaste étude française CORONADO réalisée chez des patients diabétiques hospita-

lisés pour COVID-19 dans 68 centres (8), une sous-analyse récente a spécifiquement investigué l'impact de la metformine sur le risque de mortalité dans les 7 ou les 28 premiers jours suivant l'admission chez 2.449 patients DT2 (1.496 avec metformine et 953 sans metformine) (28). Le taux de mortalité s'est avéré plus faible chez les patients traités par metformine, que ce soit au jour 7 (8,2 *versus* 16,1 %, $P < 0,0001$) ou au jour 28 (16,0 *versus* 28,6 %, $P < 0,0001$). Après ajustement sur les caractéristiques à l'inclusion en utilisant un score de propension, la mortalité reste numériquement réduite dans le groupe avec metformine par rapport au groupe sans metformine, au jour 7 (OR : 0,688; IC 95 % 0,470-1,007) et cette différence devient significative au jour 28 (OR : 0,710; IC 95 % 0,537-0,938).

Toutes les études observationnelles peuvent être grevées de biais, même après ajustement pour d'éventuels facteurs confondants (dont tous ne sont pas nécessairement connus ou à même d'être pris en compte). Les caractéristiques des patients avec et sans metformine pourraient être différentes, ce qui pourrait influencer le pronostic. Ainsi, la fonction rénale des patients avec metformine pourrait être meilleure que celle de ceux sans metformine, compte tenu du fait que la metformine a longtemps été contre-indiquée si le débit de filtration glomérulaire était inférieur à 60 ml/min/1,73 m² (même si, depuis quelques années, cette limite a été abaissée à 30 ml/min/1,73 m²) (29, 30). Ou encore, la metformine aurait pu avoir été évitée chez des patients les plus âgés ou avec pathologies cardiaques antérieures (31), patients à plus haut risque de mortalité lorsqu'ils présentent une infection SARS-CoV-2 (24). À l'inverse, on pourrait supposer que les patients traités par metformine présentaient un excès de poids plus important alors que l'on sait que l'obésité est grevée d'un pronostic péjoratif en ce qui concerne l'évolution de la COVID-19. Il est donc difficile de se faire une opinion précise sur le niveau de risque réel des patients traités ou non traités par metformine à leur admission à l'hôpital. Il est important d'ajuster les résultats observés selon le risque individuel des patients, comme l'ont montré les études qui ont comparé les patients traités ou non par statine (32). Dans une analyse sans ajustement, les patients sous statine (qui ont généralement davantage de comorbidités ayant justifié la mise en route de ce traitement hypocholestérolémiant) présentent un risque de mortalité non différent des patients sans statine, mais après ajustement pour les facteurs confondants, les patients traités par statine voient leur pronostic significativement meilleur

que les patients non traités par statine, une différence pouvant être expliquée par les effets pléiotropes favorables des statines (32). Dans le cas présent, dans les quelques études où un ajustement a pu être effectué (27), dont l'étude CORONADO (28), une réduction significative du risque de mortalité a été rapportée chez les patients traités par metformine par rapport aux patients DT2 non traités par metformine. Une conclusion définitive quant à une protection procurée par la metformine chez les patients DT2 exposés à la COVID-19 ne pourra être apportée que par un essai clinique contrôlé *versus* placebo (avec randomisation des traitements et suivi en double aveugle), mais il est à craindre que pareil essai ne sera jamais mis sur pied.

ATTITUDE RECOMMANDÉE EN PRATIQUE

Chez les patients DT2 traités par metformine et exposés au virus SARS-CoV-2, il n'y a, actuellement, pas de raison d'interrompre ce traitement, que ce soit chez les personnes asymptomatiques ou pauci-symptomatiques, et même chez les patients présentant une maladie modérément sévère ne nécessitant pas une admission en unité de soins intensifs. L'exception est, sans doute, représentée par les patients COVID-19 qui présentent des troubles digestifs (vomissements, diarrhée), circonstances où il est conseillé d'interrompre la prise de metformine tant que ces manifestations gastro-intestinales sont présentes (33). Le maintien de la metformine est justifié par le fait que les données provenant d'études observationnelles rétrospectives plaident pour un effet protecteur de la metformine, avec une réduction significative de la mortalité. Par contre, les données actuellement disponibles ne sont pas suffisamment solides pour justifier d'instaurer un traitement par metformine chez les patients DT2 non encore traités par ce médicament, dans l'espoir de réduire la sévérité de la COVID-19 en cas de test diagnostique positif. Cependant, si un DT2 était découvert à l'occasion du diagnostic d'une infection COVID-19, il n'y a pas de contre-indication à instaurer un traitement par metformine, en respectant la titration initiale habituellement recommandée.

Chez les patients COVID-19 admis aux soins intensifs dans un état critique, avec hypoxémie sévère ou présentant des atteintes d'organes (rein, foie, cœur), il paraît raisonnable d'interrompre le traitement par metformine si celui-ci était présent. En effet, dans ces circonstances, un risque d'acidose lactique ne peut être exclu,

même si la metformine en tant que telle est rarement le véritable agent responsable (21). Néanmoins, dans ces conditions, la balance bénéfices-risques d'un traitement par metformine pourrait s'inverser et devenir défavorable (25, 26). Le traitement anti-hypoglycémiant, dans ces conditions critiques, requiert le passage à l'insuline.

CONCLUSION

La metformine, leader des antidiabétiques oraux pour le traitement du DT2, *a fortiori* si le diabète est associé à un excès pondéral ou une obésité, exerce des effets multiples, bien au-delà de ses propriétés anti-hyperglycémiantes, dont une activité anti-inflammatoire. Celle-ci pourrait s'avérer bénéfique en cas d'infection COVID-19 chez les patients DT2. Une protection semble se confirmer dans les données des études observationnelles publiées, avec les réserves d'usage à propos de ce type d'analyse rétrospective. Par ailleurs, la COVID-19 peut être responsable d'une hypoxémie sévère et/ou d'une atteinte multi-organes qui contre-indique alors la poursuite d'un traitement par metformine, en particulier chez les patients admis aux soins intensifs pour assistance ventilatoire.

BIBLIOGRAPHIE

- Davenne E, Giot JB, Huynen P. Coronavirus et COVID-19 : le point sur une pandémie galopante. *Rev Med Liege* 2020;**75**:218-25.
- Scheen AJ. Editorial. SARS-CoV-2 et COVID-19 : pas au bout des doutes, questionnements et controverses. *Rev Med Liege* 2020;**75**:1-5.
- Marchetta S, Lambermont B, Massion P, et al. La première vague du COVID-19 aux Soins Intensifs. Mars-Mai 2020. *Rev Med Liege* 2020;**75**:18-28.
- Vas P, Hopkins D, Feher MD, et al. Diabetes, obesity and COVID-19 : a complex interplay. *Diabetes Obes Metab* 2020;**22**:1892-6.
- De Flines J, Scheen AJ. COVID-19 sévère, une nouvelle complication à ajouter aux nombreuses comorbidités de l'obésité. *Rev Med Liege* 2020;**75**:146-52.
- Paquot N, Radermecker RP. COVID-19 et diabète. *Rev Med Liege* 2020;**75**:138-45.
- Scheen AJ, Marre M, Thivolet C. Prognostic factors in patients with diabetes hospitalized for COVID-19 : findings from the CORONADO study and recent reports. *Diabetes Metab* 2020;**46**:265-71.
- Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes : the CORONADO study. *Diabetologia* 2020;**63**:1500-15.
- Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, et al. COVID-19 in people with diabetes : understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet. Diabetes Endocrinol* 2020;**8**:782-92.
- Pal R, Bhadada SK. Should anti-diabetic medications be reconsidered amid COVID-19 pandemic? *Diabetes Res Clin Pract* 2020;**163**:108146.
- Scheen AJ, Paquot N. Prise en charge de l'hyperglycémie du diabète de type 2 : changement de paradigme selon le consensus ADA-EASD 2018. *Rev Med Liege* 2018;**73**:629-33.
- Scheen AJ, Paquot N. Extension des indications pour les anti-diabétiques avec protection cardio-rénale dans les dernières recommandations internationales pour la prise en charge du patient diabétique de type 2. *Rev Med Liege* 2020;**75**:233-9.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;**352**:854-65.
- Scheen AJ, Paquot N. Metformin revisited : a critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2013;**39**:179-90.
- Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* 2017;**60**:1577-85.
- Cameron AR, Morrison VL, Levin D, et al. Anti-inflammatory effects of metformin irrespective of diabetes status. *Circ Res* 2016;**119**:652-65.
- Scheen AJ. Metformin and COVID-19 : from cellular mechanisms to reduced mortality. *Diabetes Metab* 2020;**46**:423-6.
- Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020;**318**:E736-E41.
- Bonnet F, Scheen A. Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance. *Diabetes Obes Metab* 2017;**19**:473-81.
- Ma C, Cong Y, Zhang H. COVID-19 and the digestive system. *Am J Gastroenterol* 2020;**115**:1003-6.
- Lalau JD, Kajbaf F, Protti A, et al. Metformin-associated lactic acidosis (MALA) : moving towards a new paradigm. *Diabetes Obes Metab* 2017;**19**:1502-12.
- Scheen AJ. Metformin and lactic acidosis. *Acta Clin Belg* 2011;**66**:329-31.
- Erpicum P, Grosch S, Bouquegneau A, et al. Atteintes rénales de la COVID-19. *Rev Med Liege* 2020;**75**:109-14.
- Haeck G, Ancion A, Marechal P, et al. COVID-19 et maladies cardiovasculaires. *Rev Med Liege* 2020;**75**:226-32.
- Ursini F, Cialfi J, Landini MP, et al. COVID-19 and diabetes : is metformin a friend or foe? *Diabetes Res Clin Pract* 2020;**164**:108167.
- Lui DTW, Tan KCB. Is metformin a miracle or a menace in COVID-19 patients with type 2 diabetes? *J Diabetes Investig* 2020;doi:0.1111/jdi.13484.
- Lukito AA, Pranata R, Henrina J, et al. The effect of metformin consumption on mortality in hospitalized COVID-19 patients : a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr* 2020;**14**:2177-83.
- Lalau JD, Al-Salameh A, Hadjadj S, et al. Metformin use is associated with a reduced risk of mortality in patients with diabetes hospitalised for COVID-19. *Diabetes Metab* 2020;**46**:101216.
- Scheen AJ. Comment je traite... par metformine un patient diabétique avec insuffisance rénale modérée. *Rev Med Liege* 2013;**68**:190-5.
- Scheen AJ, Lefebvre PJ, Paquot N. La metformine revisitée : moins de restrictions et davantage d'indications. *Rev Med Liege* 2018;**73**:544-9.
- Scheen AJ, Paquot N. Utilisation de la metformine chez le patient diabétique cardiaque : balance bénéfices-risques. *Rev Med Suisse* 2013;**9**:1527-33.
- Scheen AJ. Statins and clinical outcomes with COVID-19: Meta-analyses of observational studies. *Diabetes Metab* 2020;**46**:101220.
- Krzesinski JM, Scheen AJ. Importance d'interrompre certains médicaments en cas de troubles digestifs et de déshydratation. *Rev Med Liege* 2017;**72**:266-71.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr. A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.
Email : andre.scheen@chuliege.be