Metformin use is associated with a reduced risk of mortality in patients with diabetes hospitalized for COVID-19

Jean-Daniel Lalau, Abdallah Al-Salameh, N. Wiernsperger, T. Goronflot, M. Pichelin, M. Wargny, Rachel Desailloud, S. Hadjad, P. Gourdy, Bertrand Cariou

▶ **To cite this version:**

Jean-Daniel Lalau, Abdallah Al-Salameh, N. Wiernsperger, T. Goronflot, M. Pichelin, et al.. Metformin use is associated with a reduced risk of mortality in patients with diabetes hospitalized for COVID-19. Médecine des Maladies Métaboliques, 2021, 15 (3), pp.278–287. 10.1016/j.mmm.2021.02.013 . hal-03688467

HAL Id: hal-03688467

https://u-picardie.hal.science/hal-03688467

Submitted on 9 May 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Version of Record: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1957255721000602
Manuscript_4ac3aa394a32a1ccdfd90197b80df24d

Rubrique
Mini Dossier

Sous rubrique
COVID-19 et maladies métaboliques

La metformine est associée à une moindre mortalité chez les patients diabétiques hospitalisés pour la COVID-19

Metformin use is associated with a reduced risk of mortality in patients with diabetes hospitalized for COVID-19

Jean-Daniel Lalau[1-2], Abdallah Al-Salameh[1-2], Nicolas Wiernsperger[3], Thomas Goronflot[4], Matthieu Pichelin[5], Matthieu Wargny[4], Rachel Desailloud[1-2], Samy Hadjad[5-6], Pierre Gourdy[7-8], Bertrand Cariou[5-6], et les investigateurs de CORONADO

[1] CHU d'Amiens, Hôpital Nord, Service d'endocrinologie-diabétologie-nutrition, Amiens, France.
[2] Université de Picarde Jules Verne, Unité PériTox UMR_I 01, Amiens, France.
[3] Association REMEDES, Ville-sur-Jarnioux, France.
[4] Université de Nantes, Clinique des Données, INSERM, CIC 1413, PHU 11, Nantes, France
[5] CHU de Nantes, Hôpital Guillaume et René Laennec, Service d'endocrinologie-diabétologie-nutrition, Nantes, France.
[6] Université de Nantes, Institut du thorax, Inserm et CNRS, Nantes, France.
[7] CHU de Toulouse, Hôpital Rangueil, Service d'endocrinologie-diabétologie-nutrition, Toulouse, France.
[8] Université de Toulouse, Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires, UMR1048 Inserm/UPS, Toulouse, France.

Correspondance
Jean-Daniel Lalau
Hôpital Nord, Service d'endocrinologie-diabétologie-nutrition, 80054 Amiens cedex 1, France.
lalau.jean-daniel@chu-amiens.fr

Résumé
Les effets anti-inflammatoires et modulateurs de l'immunité de la metformine légitimaient la recherche d'un meilleur pronostic chez les diabétiques hospitalisés pour la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) traités par metformine, comparativement à ceux qui ne le sont pas. Une telle recherche a pu être menée à partir de la cohorte nationale CORONADO qui a inclus les patients diabétiques de type 2 hospitalisés pour la COVID-19 entre le 10 mars et le 10 avril 2020, et avec une méthodologie robuste : un critère de jugement principal combinant à J7 l'intubation trachéale et le décès ; une courbe de survie Kaplan-Meier ; et, surtout, une analyse de régression logistique pondérée par un score de propension. Ce sont, au total, près de 2500 patients qui ont été étudiés, dont près des deux-tiers traités par metformine. Ces derniers avaient globalement moins de comorbidités, liées au diabète ou non, mais, en revanche, des signes de la COVID-19 plus francs. Parmi les résultats, le fait plus marquant a été une mortalité nettement moindre dans le

© 2021 published by Elsevier. This manuscript is made available under the CC BY NC user license
https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

groupe traité par metformine que dans le groupe non traité par metformine, et ce, dès J7 (8,2 % versus 16,1 %, respectivement). Ce différentiel persistait à J28 (16,0 % versus 28,6 %, respectivement). L'hypothèse d'un bénéfice lié à la metformine doit maintenant être confirmée par une étude d'intervention, dont dans la population générale.

Mots-clés : Metformine – COVID-19 – Inflammation – Mortalité – Réanimation - CORONADO - France.

Summary

Metformin exerts anti-inflammatory and immunosuppressive effects. We addressed the impact of prior metformin use on the prognosis of patients with type 2 diabetes hospitalised for COVID-19. We used data from the nationwide observational CORONADO cohort that included patients with diabetes hospitalised for COVID-19 between March 10 and April 10, 2020 in 68 French centres. The primary outcome was combined tracheal intubation and/or death within 7 days of admission. A Kaplan-Meier survival curve was reported for death up to day 28. The association between metformin use and outcomes was then estimated in a logistic regression analysis after applying propensity score weighting approach to account for treatment allocation. Among the 2449 patients included, 1496 were metformin users and 953 were not. Compared with non-users, metformin users were younger with a lower prevalence of diabetic complications, but had more severe features of COVID-19 at admission. The most striking feature was a lower mortality rate in metformin users vs. non-users on day 7 (8.2% vs. 16.1%, respectively; P <0.0001) and on day 28 (16.0% vs. 28.6%, respectively: P <0.0001), even after propensity score weighting was applied. Randomised, controlled studies are now needed in order to confirm the benefits associated with metformin and to establish to what extent these protective effects, if any, can be generalised to non-diabetic patients with COVID-19.

Keywords: Metformin – COVID-19 – Inflammation – Death – Intensive care - CORONADO - France.

Les points essentiels

- La metformine a des effets anti-inflammatoires et antimicrobiens. De façon plus générale, elle peut être considérée comme un agent protecteur cellulaire.
- Il est pertinent de chercher à comparer le pronostic des sujets diabétiques hospitalisés pour la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) et traités par metformine, à ceux qui ne reçoivent pas ce traitement.
- La présente recherche a été menée dans le cadre de l'étude « Coronavirus SARS-CoV-2 and Diabetes Outcomes » (CORONADO), laquelle a pu mobiliser 68 centres français et concerner plus de 2500 patients lors de la « première vague » de la COVID-19.
- La méthodologie statistique s'est basée sur des scores de propension afin de pouvoir comparer les deux groupes d'intérêt : avec, ou sans traitement par metformine.
- Les résultats se sont avérés positifs : le traitement par metformine a été associé à une mortalité hospitalière nettement moindre, dans une proportion d'environ un tiers, avec un différentiel de survie par rapport aux sujets non traités par metformine apparaissant dès les premiers jours et persistant dans le mois suivant l'admission.
- La question est dès lors posée de savoir si la metformine peut avoir des effets bénéfiques dans la population générale ; une étude interventionnelle prospective devrait donc être réalisée, y compris dans la population générale.

---

1. Une histoire ancienne, des faits plus récents, et une hypothèse

Le diabète, celui de type 2 en particulier, et l'obésité, si fréquente dans ce type de diabète, ont très tôt été pointés comme des facteurs de risque, plus précisément comme des facteurs de *sévérité* de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) [1]. Aussi était-il nécessaire de nous interroger sur la place possible des médications antidiabétiques au regard à la fois des recommandations générales, lesquelles donnent une large place à la metformine [2], et de cette infection.

La metformine, en effet, est efficace sur le contrôle glycémique ; elle ne fait pas courir de risque d'hypoglycémie ; elle est aisément accessible et peu onéreuse ; elle offre aussi une protection vasculaire, et même vis-à-vis de la mortalité globale, chez les patients diabétiques [3]. En fait, la metformine est plus que cela. Si l'on joint les études précliniques et les études cliniques, il est possible de faire état d'effets néphroprotecteurs [4], d'un effet préventif ou thérapeutique adjuvant dans certains cancers [5], d'un effet préventif aussi des maladies neurodégénératives [6] et du vieillissement [7]. Tout ceci parce qu'en définitive la metformine exerce un effet protecteur cellulaire, et ce, indépendamment de la glycémie ambiante [8] (nous renvoyons à la référence qui suit pour les aspects mécanistiques [9]). De tels effets globaux, et les effets macro- et microvasculaires assez impressionnants en particulier [10], sont certainement l'explication du fait qu'en médecine d'urgence la mortalité des sujets diabétiques est nettement moindre chez ceux traités par metformine [11].

Mais ce n'est toujours pas tout ! Dans le contexte plus particulier de la COVID-19, il est important de rappeler que la diméthylbiguanide a d'abord été diffusée *à titre anti-grippal* (en 1947 en Indonésie, à l'époque sous le nom de « flumamine ») [12]. Depuis lors, de multiples publications ont rapporté un effet thérapeutique adjuvant dans le traitement d'infections aussi diverses que la malaria, la tuberculose, la légionellose, l'hépatite C, ou encore l'infection à virus Zika ; au point qu'il a pu être suggéré que la metformine pouvait vivre une seconde carrière en tant qu'agent antimicrobien [13]. S'agissant maintenant du Syndrome respiratoire aigu sévère du coronavirus 2 (SRAS-CoV-2), la metformine figure parmi les agents ayant pour cible des facteurs impliqués dans l'interaction entre le SRAS-CoV-2 et l'hôte humain [14]. À ceci, il convient encore d'ajouter que la metformine exerce des effets immunosuppresseurs directs et indirects [15] avec, en particulier, une réduction de la sécrétion par les macrophages de cytokines pro-inflammatoires, une nouvelle fois indépendamment de l'état diabétique [16]. De façon plus précise encore, il a pu être montré que la metformine intervenait sur la cascade espèces réactives de l'oxygène (ROS)/canaux calciques activés par la libération de calcium/interleukine (IL)-6 et atténuait ainsi l'effet pro-inflammatoire et pro-thrombotique de la COVID-19 [17]. Enfin, fait important pour le pronostic, cette fois à plus long terme de cette COVID-19, la metformine participe à la restauration des lésions de fibrose pulmonaire provoquées dans différents modèles expérimentaux [18].

Voici donc, au total, un corpus conséquent pour soutenir l'hypothèse d'un effet protecteur de la metformine vis-à-vis des complications de la COVID-19 ! Cette hypothèse, nous l'avons publiée [19]. Il ne restait plus… qu'à la démontrer.

C'est dans cette visée que nous avons pris appui sur l'étude « Coronavirus SARS-CoV-2 and Diabetes Outcomes » (CORONADO) [20] et la formidable synergie nationale que la constitution de cette cohorte a générée (en ralliant 68 centres français !). Le présent travail est donc une étude complémentaire, une étude dite « *post-hoc* ».

2. CORONADO : une mobilisation remarquable et une méthodologie rigoureuse

2.1. Une population large

Aujourd'hui, l'étude CORONADO n'est plus à présenter aux diabétologues français. Précisons simplement, pour la comparaison avec la présente étude, que la publication première avait porté sur la période qui s'était écoulée entre les 10 et 31 mars (de l'année 2020, bien sûr) et plus de 1300 patients [20] ; la présente, elle, a concerné un mois entier : du 10 mars au 10 avril 2020, et près du double de patients. Le diagnostic de la COVID-19, basé sur la clinique et la radiologie, a été confirmé par une analyse virologique (amplification en chaîne par polymérase [PCR]) du prélèvement nasopharyngé dans la quasi-totalité des cas.

2.2. Un relevé soigneux des données

Un premier point fort de cette étude CORONADO a assurément été la collecte soigneuse de nombreux paramètres. Des précisions à ce sujet pour quelques points : la valeur d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) retenue a été celle obtenue dans les 7 premiers jours de l'hospitalisation et, à défaut, la valeur la plus récente dans les 6 mois précédant l'hospitalisation ; la valeur du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) retenue a été la plus récente obtenue avant l'hospitalisation ; enfin, et ce point est essentiel, la vérification de la prescription effective des médications prises par les patients à leur entrée à l'hôpital a été faite lors de l'examen, à l'admission à l'hôpital, des ordonnances et des données du dossier médical, complété si nécessaire en contactant le médecin traitant ou le pharmacien.

2.3. Une analyse statistique

Le critère de jugement principal combinait deux événements recueillis à J7 : l'intubation trachéale et/ou le décès. Les critères secondaires ont été les suivants : les mêmes éléments combinés à J28, et ces mêmes éléments encore mais considérés séparément cette fois à J7 et à J28. Tout ceci, bien sûr, pour comparer deux groupes : selon que les participants recevaient à l'admission, ou pas, de la metformine.

L'étude a comporté, successivement : la comparaison des deux groupes (« metformine + » versus « metformine - ») au regard des critères de jugement sans tenir compte des facteurs de confusion ; une courbe de survie Kaplan-Meier ; une nouvelle comparaison des groupes d'intérêt, mais cette fois après application d'un score de propension pour tenir compte de la confusion, en réalisant en parallèle des analyses de sensibilité.

Les caractéristiques démographiques et cliniques à l'admission pouvant interférer dans l'estimation de l'effet traitement, il était nécessaire de les prendre en compte dans l'analyse. Aussi avons-nous construit dans un premier temps un modèle de régression logistique pour décrire l'association entre la prise de metformine et l'ensemble des variables connues ou suspectées d'être des facteurs de confusion, ces dernières ayant été sélectionnées par les cliniciens ou de manière statistique ($p \leq 0,15$ en association univariée avec le critère de jugement principal). Ce modèle a permis de calculer le score de propension pour chaque patient, c'est-à-dire leur probabilité d'appartenir au groupe traité par metformine en fonction de leurs caractéristiques à l'admission. Dans un deuxième temps, nous avons utilisé l'inverse de ce score de propension pour pondérer chaque individu dans les modèles afin d'estimer l'effet traitement tout en minimisant l'effet de ces facteurs de confusion (méthode dite IPTW, pour *inverse probability of treatment weighting*) [21,22]. Des analyses de sensibilité ont enfin été réalisées complémentairement, après

ajustement supplémentaire selon les paramètres suivants : le taux d'HbA_{1c}, la valeur du DFGe, et la durée du diabète (voir en partie à la *figure 1*).
Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel R (v 3.6.2), en particulier à l'aide du package « Propensity Score Weighting » (PSW) [23].

3. Et des résultats au rendez-vous !

Au terme de la période d'étude, 2951 patients ont pu être recrutés à partir des 68 centres participant à l'étude. Les critères d'exclusion sont détaillés à la *figure 1*.
Les caractéristiques démographiques des patients retenus sont présentées en *tableau I*. À l'évidence, le groupe des patients traités par metformine avant l'admission présentait des différences notables comparativement aux sujets diabétiques non traités par metformine (nettement moins nombreux, à 38,9 % de la population globale) : les premiers étaient plus jeunes, plus souvent des hommes, avec un peu moins d'ancienneté du diabète, un taux d'HbA_{1c} un peu plus élevé, moins de comorbidités (qu'elles soient liées au diabète ou non), et avec des différences encore s'agissant des traitements (antidiabétiques et autres). En revanche, les patients traités par metformine présentaient des signes plus nets de la COVID-19 (au plan clinique, radiologique, et biologique), il est vrai avec un délai de temps plus long entre les signes inauguraux et l'admission à l'hôpital (avec une médiane de 6 jours, versus 4 jours pour les non traités par metformine), comme indiqué au *tableau II* ; à noter en particulier les taux de protéine C réactive (CRP) et de fibrinogène plus élevés.
Les fameux « outcomes » sont présentés en *tableau III*. Une différence d'événements combinés (intubation et/ou décès) a été observée à J28 (32,6 % versus 38,7 % pour les sujets non traités par metformine ; $p = 0{,}0023$). Cette différence tient à un taux de décès nettement moindre, dès J7 (8,2 % versus 16,1 %, respectivement ; $p < 0{,}0001$) et de façon durable dans le temps puisque ce taux était moindre aussi à J28 (16,0 % versus 28,6 %, respectivement ; $p < 0{,}0001$), et non au taux d'intubation puisque ce taux s'est avéré, au contraire, plus élevé. La courbe de survie montre aussi un bien meilleur taux de survie chez les patients traités par metformine, le différentiel entre les deux groupes étudiés apparaissant dès les premiers jours de l'hospitalisation (*figure 2*). Fait important, ces observations favorables pour la metformine se voient confirmées après application du score de propension, au moins pour J28 (*tableau IV*), et ce alors même que, par la force des choses, la taille de population s'est vue réduite par la prise en compte pour le calcul du score de propension de paramètres non nécessairement disponibles pour tous les patients. Aussi ne détaillerons-nous pas les études de sensibilité complémentaires, réalisées à partir de sous-groupes de taille encore plus réduite (voir par exemple pour l'HbA_{1c} au *tableau IV* ; pour les autres résultats, nous renvoyons à notre publication [24]).

4. Matière maintenant à discuter…

Depuis l'émergence de la COVID-19, des travaux ont été consacrés aux possibles effets sur le pronostic de la COVID-19 (avec des hypothèses mécanistiques à la clé) des bloqueurs du système rénine-angiotensine [25] et des statines [26]. Il était temps de se pencher sur la metformine, cette médication de 1re intention dans le diabète, et notamment au regard des arguments en sa faveur présentés en introduction.
Nous avons obtenu de nombreux résultats avec la présente étude ; tentons ici d'en faire la synthèse et, surtout, de problématiser. Nous ne pouvons pas, en effet, nous limiter au fait brut, même si un fait en l'occurrence est, en soi, d'une importance

assez considérable : le traitement par metformine est associé à une mortalité hospitalière nettement moindre, dans une proportion d'environ un tiers comparativement aux sujets non traités par la metformine, et ce, avec un différentiel noté dès les premiers jours de l'hospitalisation.
Tout d'abord, il est nécessaire de garder la tête froide : il s'agit d'une étude d'observation, et non d'intervention. Pour autant, notre étude a été construite avec rigueur, et notamment avec l'usage d'un score de propension. Avec, de ce fait, la contrepartie de la perte d'un nombre important de données, l'analyse après application de ce score ayant été réalisée sur environ 1500 patients, versus les 2500 patients (environ aussi) de la population initiale, soit une perte de deux individus sur cinq.
Il convient donc de problématiser car nos résultats semblent très en faveur de la metformine mais, dans le même temps, les sujets traités par metformine étaient nettement moins à risque – parce que moins âgés et avec nettement moins de comorbidités – et nettement… plus à risque, parce que présentant des signes de la COVID-19 plus sévères (à l'exception notable de l'état dyspnéique). Expliquons-nous, puisqu'il n'est bien sûr pas possible de présenter à la fois un risque plus faible et un risque plus élevé. Il n'est donc pas question de degré, mais de nature : il y avait bien un risque plus faible, au regard du *statut chronique*, en termes de comorbidités ; et bien aussi un risque plus élevé, au regard cette fois de la *condition aiguë*, celle du *statut infectieux*.
Mais alors – nouveau paradoxe ? – comment la metformine pourrait-elle être protectrice, si le statut infectieux est plus sévère chez les sujets traités par metformine, au point que le taux d'intubation se soit avéré plus élevé chez eux ? L'explication tient certainement au fait que ces sujets traités par metformine ont été hospitalisés à une date beaucoup plus proche de la phase dangereuse de la COVID-19, comparativement aux autres patients. En effet, le délai médian entre les premiers signes de l'infection et l'admission à l'hôpital était de 6 jours chez les premiers, et de 4 jours chez les seconds ; or, il est désormais connu que la plupart des formes graves se développent dans la 2e semaine suivant l'apparition des symptômes. Reste à expliquer pourquoi une telle différence de délai pour l'admission, entre nos deux groupes d'étude. À ce sujet, nous ne pensons pas que la metformine ait pu masquer quelque signe clinique que ce soit ; nous pensons plutôt que le groupe non traité par metformine a dû faire l'objet de plus d'attentions pour la raison de son risque élevé. En effet, ce groupe était plus âgé (de 6 ans en moyenne), était âgé tout court même (de près de 75 ans en moyenne), et présentait donc plus de comorbidités.
La question la plus pressante maintenant est celle de savoir si le bénéfice que nous voudrions conférer à la metformine tient à un « effet d'empreinte ». Expliquons-nous à nouveau : le bénéfice tiendrait-il au fait que les patients ont été traités par metformine *avant l'hospitalisation*, avec un effet d'empreinte ensuite car la metformine n'aura pas été nécessairement continuée pendant cette hospitalisation, *a fortiori* dans le cas de la dégradation générale en réanimation ? Et/ou tient-il plutôt à la continuation du traitement tout au long du séjour chez certains patients, à tout le moins à *la continuation de l'effet du traitement* chez la majorité des patients ? Ici, nous pourrions nous perdre en conjectures, dans la mesure où nous ne disposons malheureusement pas de l'information sur les pratiques de continuation du traitement par metformine dans chaque centre, ni du relevé quotidien des prescriptions de metformine pendant l'hospitalisation. Nous pensons néanmoins que la metformine –

ou l'effet de la metformine – a été maintenu pendant une durée de temps significative sur la base des arguments suivants :
1) le traitement par metformine n'a pas nécessairement été arrêté systématiquement à l'entrée à l'hôpital ;
2) même dans l'hypothèse où le traitement aurait été suspendu dès l'entrée, les patients n'en auraient pas été sevrés totalement pendant plusieurs jours, eu égard à la demi-vie de la metformine, au moins au niveau cellulaire (et si nous faisons aussi l'hypothèse que nos travaux sur les érythrocytes puissent être un bon marqueur pour les « cellules cibles ») : il faut compter pratiquement une semaine, en effet, pour une élimination totale de la metformine de l'organisme [27], et donc au moins autant pour la disparition de son effet biologique ;
3) la demi-vie de la metformine devait être encore allongée chez les nombreux patients présentant une altération de la fonction rénale (à un degré n'interdisant toutefois pas la poursuite du traitement par metformine). Il suffit de voir à cet égard les intervalles de confiance du DFGe ;
4) des arguments expérimentaux plaident en faveur du fait que les effets protecteurs cellulaires requièrent une dose de metformine moins importante que celle requise pour lutter contre l'insulinorésistance [10].
Aussi pouvons-nous soulever raisonnablement l'hypothèse selon laquelle l'effet de la metformine a pu être maintenu pendant une durée significative, dont pendant la « fameuse » phase inflammatoire dangereuse, sur nombre de cellules impliquées dans la lutte contre les infections et leurs conséquences (telles que les cellules endothéliales, les neurones et les cellules gliales, les cardiomyocytes, les hépatocytes, les macrophages ; revues *in* [8,9]). Une telle hypothèse se voit renforcée par l'observation d'une association entre le traitement par metformine et la mortalité globale chez des patients présentant un sepsis sévère, parfois avec syndrome de choc [11].
Ajoutons que nous tenons jusqu'à présent pour acquis que les patients prenaient bien leur traitement au moins jusqu'à leur admission. Mais, dans les faits, l'observance était-elle pleine et entière ? Dans le cas contraire, pourrait-on imaginer que le bénéfice avec la metformine aurait été encore plus net ? Nous apportons à ce sujet un élément d'information : nous avons dosé la metformine dans le plasma et les érythrocytes à l'entrée dans le centre d'Amiens chez 30 patients consécutifs supposés être traités en routine par metformine. Au bout du compte, la metformine s'est avérée indétectable dans le plasma chez cinq patients (soit 17 %) et dans les érythrocytes chez quatre d'entre eux (13 %) [données non publiées].
Il nous reste maintenant à nous pencher sur un dernier point : nous parlons de notre travail ; mais que dit la littérature sur ce sujet, de la metformine dans la COVID-19 ? Et si, d'aventure, d'autres études avec la metformine ont été publiées, comment nous situons-nous par rapport à elles ? S'agissant de « l'hypothèse metformine », plusieurs publications ont paru, tantôt en faveur de la metformine, tantôt pour dissuader au contraire de son usage. Penchons-nous plutôt sur les autres études publiées, en tentant d'être objectif – tant il est difficile d'être à la fois juge et partie. Il apparaît patent que certaines études ont paru dans la précipitation, dans le contexte de l'urgence sanitaire, certes, mais sans doute aussi dans une ambiance de compétition et avec la volonté d'être « *the first* ». Au prix parfois de manquements majeurs : ici, une population bien trop modeste pour montrer quoi que ce soit ; là, une méthodologie insuffisamment robuste, ou même inadaptée ; là encore, un diagnostic de la COVID-19 qui n'est pas confirmé pour l'ensemble des patients, etc. En définitive, nous n'avons identifié qu'un seul travail comparable au nôtre, en raison

de l'importance de la population étudiée : 6256 patients, dont 2333 traités par metformine, et avec application aussi d'un score de propension [28]. Nous émettons cependant des réserves majeures à son sujet : le diagnostic de la COVID-19 n'a pas confirmé dans un tiers des cas ; des données phénotypiques majeures sont manquantes dans la grande majorité des cas, telles que l'indice de masse corporelle (IMC) ou encore la fonction rénale, de sorte que le score de propension n'a pu être appliqué sur des données d'intérêt en diabétologie qu'à propos, au mieux, de quelques centaines de patients. Ce sont sans doute ces insuffisances qui sont à l'origine d'un résultat étonnant dans cette étude : le traitement par metformine n'a été associé à un effet favorable que dans le sexe féminin, résultat en effet étonnant puisqu'on est en droit d'attendre un bénéfice plus marqué dans le sexe le plus à risque, qui est en fait le sexe masculin [28].
Si nous pouvons dire, sans forfanterie aucune, que notre étude est la mieux construite à ce jour, nous n'en reconnaissons pas moins qu'elle souffre malgré tout de certaines insuffisances. Plusieurs points ont déjà été soulignés : son caractère observationnel ; le fait que, pour tenter de compenser cette faiblesse par un score de propension, nous avons perdu un nombre important de données, dont des données relatives au statut et à la fonction rénale. En outre, même si nos paramètres pour le calcul de ce score ont été nombreux, nous ne pouvons pas prétendre à l'exhaustivité de la prise en compte des facteurs confondants. Ajoutons à cela un manque d'informations aussi quant au statut glycémique pendant l'hospitalisation, statut dont on sait désormais qu'il a un impact sur le pronostic de la COVID-19 [29], et aux médiateurs pro-inflammatoires (telle que l'IL-6). Nous soulignons pour autant la véritable prouesse qu'aura été, en un temps record, la collecte de données auprès de 68 centres, au demeurant en nombre si important que l'on s'affranchit ainsi du risque de « l'effet centre », au regard des pratiques de réanimation (nous pensons en particulier à l'indication de l'intubation). Enfin, si nous recommandons évidemment la réalisation d'une étude d'intervention randomisée, nous n'en soulignons pas moins l'intérêt d'une étude observationnelle. Car, après tout, tel est bien le reflet de ce qui se passe dans la vie courante ! Et force est de reconnaître que l'étude randomisée est aussi nécessaire que difficile, sinon impossible, à réaliser, à l'heure où la vaccination contre le SRAS-CoV-2 se met en place.

5. En guise de conclusion, un questionnement pour la pratique clinique

Terminons donc avec un grand point d'interrogation, pour l'ensemble des questions qui demeurent, si l'hypothèse d'un effet bénéfique de la metformine se voit confirmée :
- Quelle est la durée minimale du traitement par metformine requise pour offrir une protection contre la (gravité de la) COVID-19 ?
- Quelle pourrait être la posologie optimale de metformine ?
- Comment gérer le traitement par metformine chez le sujet fragile et notamment chez le sujet âgé, et qui relève à ce titre plus qu'un autre d'un effet protecteur, mais, dans le même temps, qui est à risque aussi d'instabilité et, partant, d'accumulation de metformine ? Faisons rappel à ce sujet que – toujours dans des études d'observation certes – la metformine a été associée à un pronostic vital nettement, et parfois rapidement, plus favorable chez des sujets insuffisants rénaux, insuffisants cardiaques, ou encore insuffisants hépatiques, comparativement aux autres options antidiabétiques [30,31].

- Enfin, une dernière question pressante : dans quelle mesure nos résultats peuvent-ils être extrapolés à la population générale, non nécessairement diabétique, et ce, tant pour la gravité que pour l'incidence même de la COVID-19 ?

Les points essentiels

- La metformine a des effets anti-inflammatoires et antimicrobiens. De façon plus générale, elle peut être considérée comme un agent protecteur cellulaire.
- Il est pertinent de chercher à comparer le pronostic des sujets diabétiques hospitalisés pour la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) et traités par metformine, à ceux qui ne reçoivent pas ce traitement.
- La présente recherche a été menée dans le cadre de l'étude « Coronavirus SARS-CoV-2 and Diabetes Outcomes » (CORONADO), laquelle a pu mobiliser 68 centres français et concerner plus de 2500 patients lors de la « première vague » de la COVID-19.
- La méthodologie statistique s'est basée sur des scores de propension afin de pouvoir comparer les deux groupes d'intérêt : avec, ou sans traitement par metformine.
- Les résultats se sont avérés positifs : le traitement par metformine a été associé à une mortalité hospitalière nettement moindre, dans une proportion d'environ un tiers, avec un différentiel de survie par rapport aux sujets non traités par metformine apparaissant dès les premiers jours et persistant dans le mois suivant l'admission.
- La question est dès lors posée de savoir si la metformine peut avoir des effets bénéfiques dans la population générale ; une étude interventionnelle prospective devrait donc être réalisée, y compris dans la population générale.

Remerciements

Jean-Daniel Lalau tient à exprimer une nouvelle fois toute sa gratitude aux référents de l'étude CORONADO.

Déclaration de liens d'intérêts

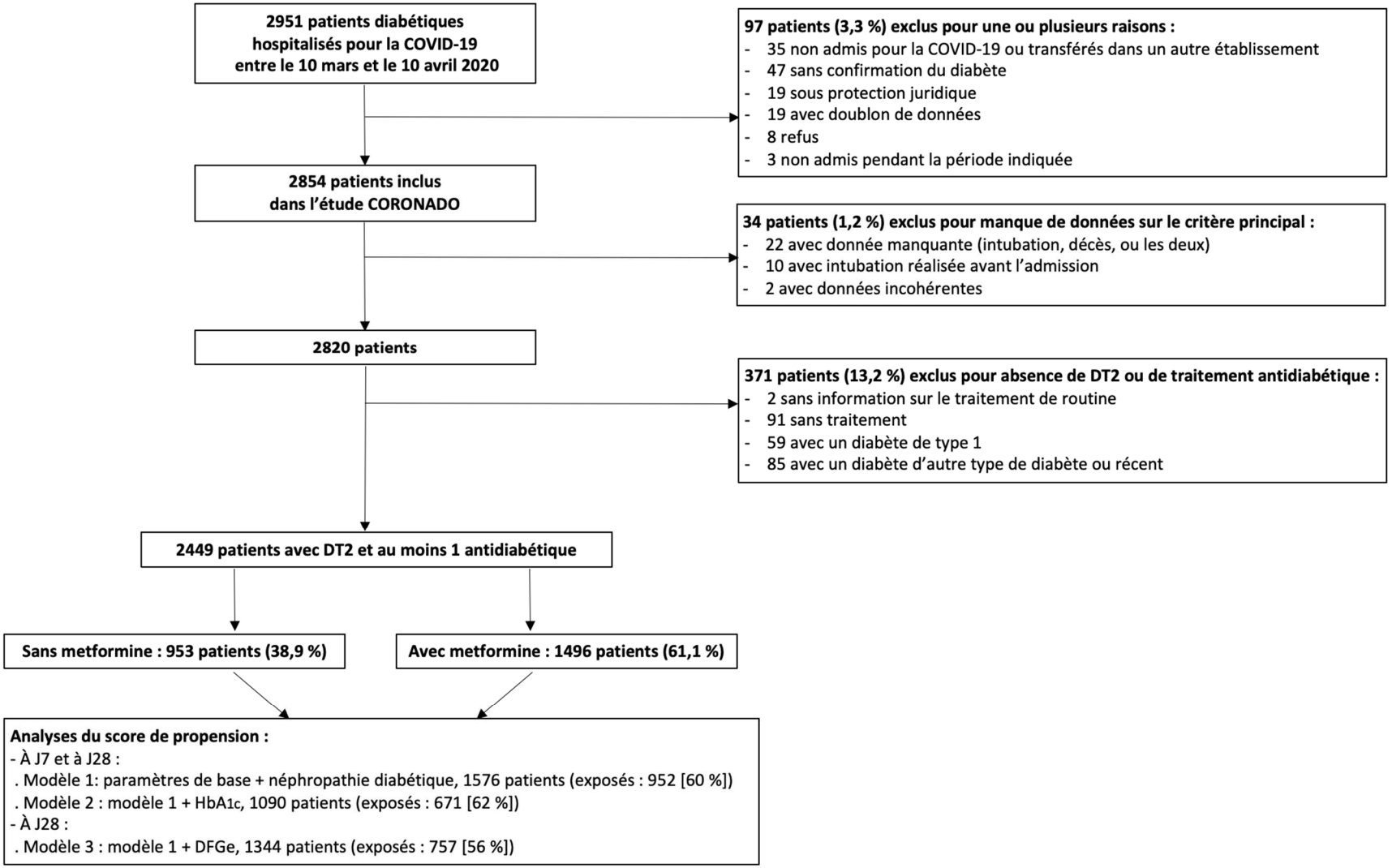
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. Nature 2020; 584:430-6.
2. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2020; 43:487-93 [Erratum in: Diabetes Care 2020; 43:1670].
3. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2016; 164:740-51.
4. De Broe ME, Kajbaf F, Lalau JD. Renoprotective effects of metformin. Nephron 2018; 138:261-74.
5. Heckman-Stoddard BM, DeCensi A, Sahasrabuddhe VV, Ford LG. Repurposing metformin for the prevention of cancer and cancer recurrence. Diabetologia 2017; 60:1639-47.
6. Rotermund C, Machetanz G, Fitzgerald JC. The therapeutic potential of metformin in neurodegenerative diseases. Front Endocrinol (Lausanne) 2018; 9:400.
7. Kulkarni AS, Gubbi S, Barzilai N. Benefits of metformin in attenuating the hallmarks of aging. Cell Metab 2020; 32:15-30.
8. Wiernsperger N. Metformin as a cellular protector; a synoptic view of modern evidences. J Nephropharmacology 2015; 4:31-6. eCollection 2015.
9. Foretz M, Guigas B, Viollet B. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol 2019; 15:569-89.
10. Wiernsperger NF. Review: 50 years later: is metformin a vascular drug with antidiabetic properties? Br J Diabetes Vasc Dis 2007; 7:204-10.
11. Liang H, Ding X, Li L, et al. Association of preadmission metformin use and mortality in patients with sepsis and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Crit Care 2019; 23:50.
12. Bailey CJ. Metformin: historical overview. Diabetologia 2017; 60:1566-76.
13. Malik F, Mehdi SF, Ali H, et al. Is metformin poised for a second career as an antimicrobial? Diabetes Metab Res Rev 2018; 34:e2975.
14. Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. Nature 2020; 583:459-68.
15. Marcucci F, Romeo E, Caserta CA, et al. Context-dependent pharmacological effects of metformin on the immune system. Trends Pharmacol Sci 2020; 41:162-71.
16. Cameron AR, Morrison VL, Levin D, et al. Anti-inflammatory effects of metformin irrespective of diabetes status. Circ Res 2016; 119:652-65.
17. Menendez JA. Metformin and SARS-CoV-2: mechanistic lessons on air pollution to weather the cytokine/thrombotic storm in COVID-19. Aging (Albany NY) 2020; 12:8760-5.
18. Kheirollahi V, Wasnick RM, Biasin V, et al. Metformin induces lipogenic differentiation in myofibroblasts to reverse lung fibrosis. Nat Commun 2019; 10:2987.
19. Lalau JD, Al-Salameh A. Management of diabetes in patients with COVID-19. Lancet Diabetes Endocrinol 2020; 8:666-7.
20. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al; CORONADO investigators. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the

CORONADO study. Diabetologia 2020; 63:1500-15 [Erratum in: Diabetologia 2020; 63:1953-7].
21. Austin PC. The performance of different propensity-score methods for estimating differences in proportions (risk differences or absolute risk reductions) in observational studies. Stat Med 2010; 29:2137-48.
22. Austin PC. The relative ability of different propensity score methods to balance measured covariates between treated and untreated subjects in observational studies. Med Decis Making 2009; 29:661-77.
23. Mao H, Li L. Propensity Score Weighting Methods for Dichotomous Treatments. R package 'PSW' version 1.1-3. January 19, 2018. https://cran.r-project.org/web/packages/PSW/PSW.pdf
24. Lalau JD, Al-Salameh A, Hadjadj S, et al; CORONADO investigators. Metformin use is associated with a reduced risk of mortality in patients with diabetes hospitalised for COVID-19. Diabetes Metab 2020 Dec 10;101216. doi: 10.1016/j.diabet.2020.101216 [Online ahead of print].
25. Messerli FH, Siontis GC, Rexhaj E. COVID-19 and renin angiotensin blockers: current evidence and recommendations. Circulation 2020; 141:2042-4.
26. Cariou B, Goronflot T, Rimbert A, et al; CORONADO investigators. Routine use of statins and increased mortality related to COVID-19 in inpatients with type 2 diabetes: Results from the CORONADO study. Diabetes Metab 2020 Oct 19;S1262-3636(20)30153-1. doi: 10.1016/j.diabet.2020.10.001 [Online ahead of print].
27. Robert F, Fendri S, Hary L, et al. Kinetics of plasma and erythrocyte metformin after acute administration in healthy subjects. Diabetes Metab 2003; 29:279-83.
28. Bramante CT, Ingraham NE, Murray TA, et al. Metformin and risk of mortality in patients hospitalised with COVID-19: a retrospective cohort analysis. Lancet Healthy Longev 2021; 2:e34-41.
29. Zhu L, She ZG, Cheng X, et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. Cell Metab 2020; 31:1068-77.e3.
30. Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, et al. Clinical outcomes of metformin use in populations with chronic kidney disease, congestive heart failure, or chronic liver disease: a systematic review. Ann Intern Med 2017; 166:191-200.
31. Roussel R, Travert F, Pasquet B, et al; Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry Investigators. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. Arch Intern Med 2010; 170:1892–9.

Figure 1. Diagramme de flux de l'étude « Coronavirus SARS-CoV-2 and Diabetes Outcomes » (CORONADO), faisant apparaître les inclusions, les exclusions et, en partie, la méthodologie statistique employée.



COVID-19 : maladie à coronavirus 2019 ; DT2 : diabète de type 2 ; HbA_{1c} : hémoglobine glyquée ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé

Figure 2. Courbes de survie (Kaplan-Meier, sans ajustement) de l'admission à l'hôpital jusqu'à J28 dans les deux groupes étudiés : avec, ou sans metformine.

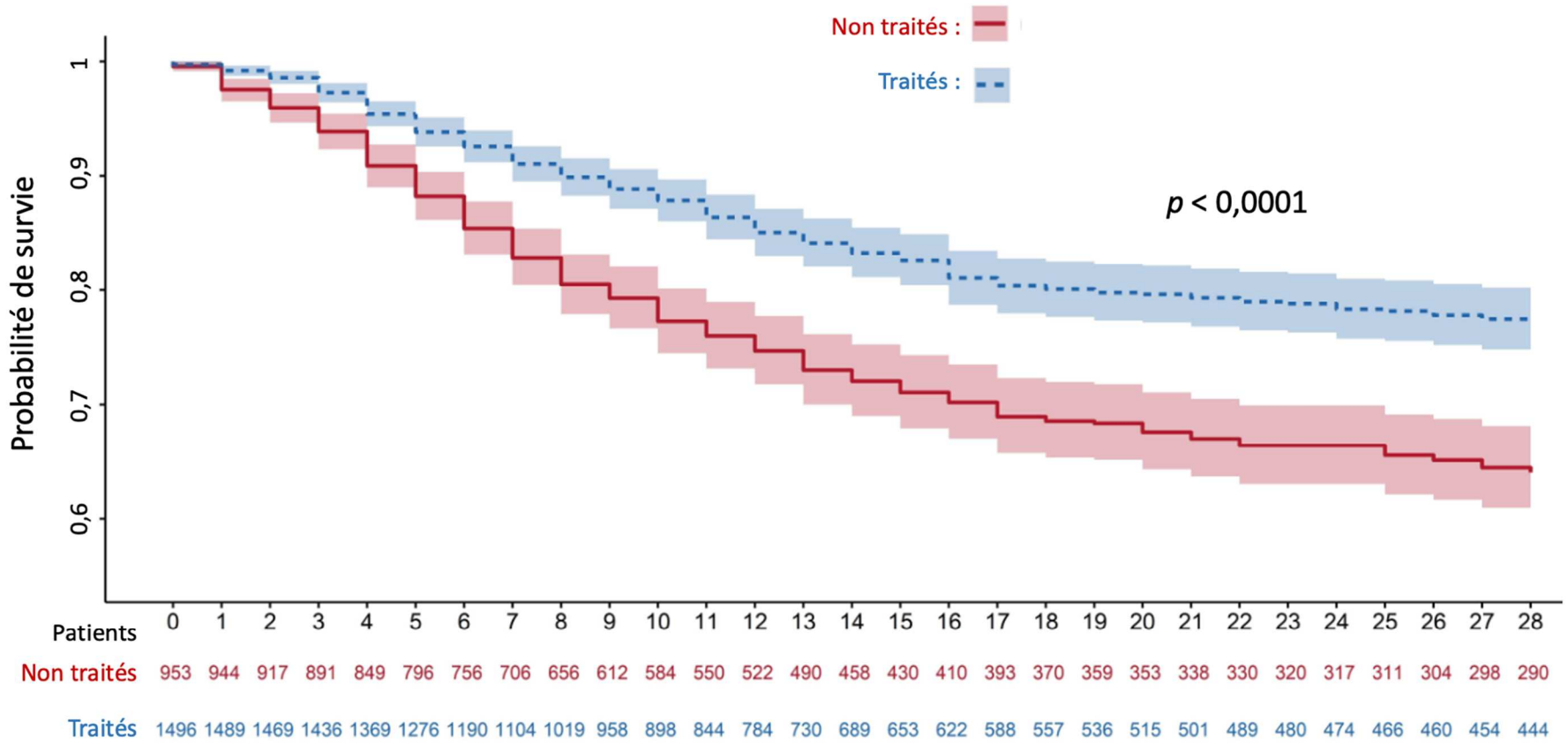


Tableau I. Principales caractéristiques démographiques des participants à leur admission à l'hôpital (selon la distribution : moyenne ± DS, ou médiane [25-75 percentiles]).

			Traitement par metformine		
	Données disponibles	**Tous n = 2449**	**Non n = 953**	**Oui n = 1496**	***p****
Sexe féminin	2449	881/2449 (36 %)	385/953 (40,4 %)	496/1496 (33,2 %)	0,0003
Âge (ans)	2449	70,9 ± 12,5	74,6 ± 12,5	68,5 ± 11,9	<0,0001
IMC (kg/m²)	2150	28,7 [25,3-32,7]	28,4 [24,8-32,4]	28,8 [25,6-32,8]	0,0683
Ancienneté du diabète (ans)	1483	13,9 ± 9,6	15,8 ± 10,3	12,7 ± 8,9	<0,0001
HbA_{1c} (%)	1552	8,1 ± 1,8	7,9 ± 1,8	8,2 ± 1,9	0,0003
DFGe (mL/min.1,73m²)	1606	68 ± 29,4	55,4 ± 31	77,6 ± 24,1	< 0,0001
Hypertension artérielle	2429	1947/2429 (80,2 %)	792/949 (83,5 %)	1155/1480 (78,0 %)	0,0012
Dyslipidémie	2375	1173/2375 (49,4 %)	476/930 (51,2 %)	697/1445 (48,2 %)	0,1655
Tabagisme actif	2005	113/2005 (5,6 %)	40/778 (5,1 %)	73/1227 (5,9 %)	0,4873
Complications microvasculaires	1724	782/1724 (45,4 %)	450/707 (63,6 %)	332/1017 (32,6 %)	< 0,0001
Complications macrovasculaires	2308	923/2308 (40,0 %)	463/911 (50,8 %)	460/1397 (32,9 %)	< 0,0001
Comorbidités					
Insuffisance cardiaque	2329	280/2329 (12,0 %)	170/907 (18,7 %)	110/1422 (7,7 %)	< 0,0001
Stéato-hépatite	2078	158/2078 (7,6 %)	47/833 (5,6 %)	111/1245 (8,9 %)	0,0067
Cirrhose	2301	62/2301 (2,7 %)	36/909 (4,0 %)	26/1392 (1,9 %)	0,0035
Cancer actif	2405	233/2405 (9,7 %)	111/939 (11,8 %)	122/1466 (8,3 %)	0,0058
Bronchite chronique	2394	233/2394 (9,7 %)	118/931 (12,7 %)	115/1463 (7,9 %)	0,0001

Apnée du sommeil traitée	2268	255/2268 (11,2 %)	105/894 (11,7 %)	150/1374 (10,9 %)	0,5413
Principaux traitements : antidiabétiques, statines et corticostéroïdes					
Sulfamides/glinide	2449	754/2449 (30,8 %)	255/953 (26,8 %)	499/1496 (33,4 %)	0,0005
Gliptines	2449	596/2449 (24,3 %)	148/953 (15,5 %)	448/1496 (29,9 %)	< 0,0001
Agonistes des récepteurs du GLP-1	2449	242/2449 (9,9 %)	59/953 (6,2 %)	183/1496 (12,2 %)	< 0,0001
Insuline	2449	902/2449 (36,8 %)	495/953 (51,9 %)	407/1496 (27,2 %)	< 0,0001
Statines	2449	1192/2449 (48,7 %)	439/953 (46,1 %)	753/1496 (50,3 %)	0,0422
Corticostéroïdes	2449	129/2449 (5,3 %)	83/953 (8,7 %)	46/1496 (3,1 %)	< 0,0001

* Les calculs ont été réalisés à l'aide du test de Student non apparié ou du test des rangs de Wilcoxon pour les variables quantitatives et un test exact de Fisher pour les variables qualitatives.

IMC : indice de masse corporelle ; HbA_{1c} : hémoglobine glyquée ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé ; GLP-1 : glucagon-like peptide-1.

Tableau II. Caractéristiques cliniques, radiologiques et biologiques de l'infection par SRAS-CoV-2 (selon la distribution : moyenne ± DS, ou médiane [25-75 percentiles]).

	Patients avec données disponibles	**Tous n = 2449**	**Traitement par metformine**		
			Non n = 953	**Oui n = 1496**	***p****
SRAS-CoV-2 « PCR + »	2374	2245/2374 (94,6 %)	856/919 (93,1 %)	1389/1455 (95,5 %)	0,0198
Symptômes de COVID-19	2448	2317/2448 (94,6 %)	896/953 (94,0 %)	1421/1495 (95,1 %)	0,2706
Délai entre les 1rs symptômes et l'hospitalisation (jours)	2399	5 [2-8]	4 [1-7]	6 [3-9]	< 0,0001
Données cliniques					
Fièvre	2414	1807/2414 (74,9%)	682/941 (72,5%)	1125/1473 (76,4%)	0,0343
Fatigue	2337	1456/2337 (62,3%)	508/900 (56,4%)	948/1437 (66%)	< 0,0001
Toux	2383	1606/2383 (67,4%)	591/930 (63,5%)	1015/1453 (69,9%)	0,0015
Céphalées	2263	283/2263 (12,5%)	88/882 (10%)	195/1381 (14,1%)	0,0041
Dyspnée	2416	1562/2416 (64,7%)	592/943 (62,8%)	970/1473 (65,9%)	0,1270
Signes rhinopharyngés	2227	181/2227 (8,1%)	72/865 (8,3%)	109/1362 (8%)	0,8115
Agueusie/anosmie	2129	298/2129 (14%)	88/817 (10,8%)	210/1312 (16%)	0,0007
Signes digestifs	2336	775/2336 (33,2%)	275/908 (30,3%)	500/1428 (35%)	0,0191
Données radiologiques					
Scan thoracique anormal	1735	1675/1735 (96,5%)	609/639 (95,3%)	1066/1096 (97,3%)	0,0402
Infiltrat en verre dépoli	1712	1548/1712 (90,4%)	545/628 (86,8%)	1003/1084 (92,5%)	0,0002
(Principales) données biologiques					
Glycémie (admission, mg/dL)	1834	170 [127-236]	162 [124-227]	176 [129-241]	0,0041

DFGe (mL/min/1,73 m²)	2287	67,2 [41-88,5]	49,6 [27-78,4]	75,8 [51,5-92,7]	< 0,0001
Leucocytémie (10^3/mm^3)	2384	6600 [5000-8820]	6450 [4932-8915]	6600 [5030-8800]	0,3658
Lymphocytémie (10^3/mm^3)	2313	990 [690-1400]	910 [620-1340]	1020 [710-1420]	< 0,0001
Plaquettes (10^3/mm^3)	2383	201 [155-258]	191 [146-255]	206 [160-262]	< 0,0001
CRP (mg/L)	2286	86 [40,8-146,9]	76,9 [34,9-134,1]	92,0 [45,0-152,1]	0,0001
Fibrinogène (g/L)	1227	6,2 [5-7,4]	6 [4,8-7,1]	6,3 [5,1-7,5]	0,0004

* Les calculs ont été réalisés à l'aide du test de Student non apparié ou du test des rangs de Wilcoxon pour les variables quantitatives et un test exact de Fisher pour les variables qualitatives.

DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé ; CRP : protéine C réactive.

Tableau III. Fréquence brute de survenue des événements

		Traitement par metformine		
	Tous **n = 2449**	**Oui** **n = 953**	**Non** **n = 1496**	***p***
J7				
Critère combiné	695 (28,4 %)	276 (29,0 %)	419 (28,0 %)	0,6134
Intubation	456 (18,6 %)	140 (14,7 %)	316 (21,1 %)	0,0001
Décès	275 (11,2 %)	153 (16,1 %)	122 (8,2 %)	< 0,0001
J28				
Critère combiné	857 (35,0 %)	369 (38,7 %)	488 (32,6 %)	0,0023
Intubation	477 (19,5 %)	149 (15,6 %)	328 (21,9 %)	0,0001
Décès	512 (20,9 %)	273 (28,6 %)	239 (16,0 %)	< 0,0001

Tableau IV. Rapport de cotes (RC) du groupe exposé à la metformine/non exposé pour la survenue des différents événements d'intérêt, après application du score de propension (RC [intervalles de confiance à 95 %, IC95 %]).

	J7		J28	
	Modèle 1 : Paramètres de base	**Modèle 2 : Modèle 1 + HbA_{1c}**	**Modèle 1 : Paramètres de base**	**Modèle 2 : Modèle 1 + HbA_{1c}**
Population étudiée /exposés (%)	N = 1576 952 (60 %)	N = 1090 671 (62 %)	N = 1576 952 (60 %)	N = 1090 671 (62 %)
Critère combiné	0,838 [0,649-1,082]	0,824 [0,592-1,147]	0,783 [0,615-0,996]	0,822 [0,607-1,113]
Intubation	0,925 [0,694-1,233]	0,901 [0,618-1,311]	0,915 [0,691-1,212]	0,932 [0,643-1,351]
Décès	0,688 [0,470-1,007]	0,762 [0,465-1,248]	0,710 [0,537-0,938]	0,778 [0,549-1,102]

HbA_{1c} : hémoglobine glyquée.