



**HAL**  
open science

# Impact d'un traitement au long cours par metformine sur le devenir des patients admis en réanimation pour une détresse respiratoire aigüe secondaire à la COVID-19

Ophélie Moulin

► **To cite this version:**

Ophélie Moulin. Impact d'un traitement au long cours par metformine sur le devenir des patients admis en réanimation pour une détresse respiratoire aigüe secondaire à la COVID-19. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03654287

**HAL Id: dumas-03654287**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03654287>**

Submitted on 28 Apr 2022

**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.



Université de Nice Sophia Antipolis  
Faculté de médecine de Nice

THESE D'EXERCICE DE MEDECINE  
En vue de l'obtention du  
Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Présentée par Ophélie MOULIN  
Née le 19 janvier 1990 à Montpellier

Impact d'un traitement au long cours par metformine sur le devenir des patients admis  
en soins critiques pour une détresse respiratoire secondaire à la COVID-19.

Soutenue publiquement le 30 avril 2021  
Amphithéâtre René Bourgeon – Faculté de médecine de Nice

Composition du jury :

Madame le Professeur Carole ICHAI  
Monsieur le Professeur Jacques LEVRAUT  
Monsieur le Professeur Jean-Christophe ORBAN  
Monsieur le Docteur Romain ROZIER

Présidente  
Assesseur  
Co-directeur de thèse  
Co-directeur de thèse

Université de Nice Sophia Antipolis  
Faculté de médecine de Nice

THESE D'EXERCICE DE MEDECINE  
En vue de l'obtention du  
Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Présentée par Ophélie MOULIN  
Née le 19 janvier 1990 à Montpellier

Impact d'un traitement au long cours par metformine sur le devenir des patients admis  
en soins critiques pour une détresse respiratoire secondaire à la COVID-19.

Soutenue publiquement le 30 avril 2021  
Amphithéâtre René Bourgeon – Faculté de médecine de Nice

Composition du jury :

Madame le Professeur Carole ICHAI  
Monsieur le Professeur Jacques LEVRAUT  
Monsieur le Professeur Jean-Christophe ORBAN  
Monsieur le Docteur Romain ROZIER

Présidente  
Assesseur  
Co-directeur de thèse  
Co-directeur de thèse



Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

**Doyen**

Pr. BAQUÉ Patrick

**Vice-doyens**

Pédagogie  
Recherche  
Etudiants

Pr. ALUNNI Véronique  
Pr. DELLAMONICA Jean  
M. JOUAN Robin

Chargé de mission projet Campus

Pr. PAQUIS

**Philippe**

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. RAMPAL Patrick  
M. BENCHIMOL Daniel

## PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépto Gastro-entérologie (52.01)

## PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

## PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
Mme	ESTRAN-POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (44-02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	ORBAN Jean-Christophe	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine péri-opératoire (48.01)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	VANBIERVLIET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)

## MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence ( 48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie ( 45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	LOTTE Romain	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière (45.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale ( 52-02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie ( 49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	TRAN Antoine	Pédiatrie (54.01)



**PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS**

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

**MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS**

Mme GROS Auriane Orthophonie (69)

**PROFESSEURS AGRÉGÉS**

Mme LANDI Rebecca Anglais

**PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)  
M. SICARD Antoine Néphrologie (52-03)

**PROFESSEURS ASSOCIÉS**

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)  
Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

**MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)  
M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)  
M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)

**Constitution du jury en qualité de 4ème  
membre**

**Professeurs Honoraires**

M. AMIEL Jean	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. ALBERTINI Marc	M. GIBELIN Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HOFLIGER Philippe
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DARCOURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SANTINI Joseph
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. THYSS Antoine
M. FENICHEL Patrick	M. TOUBOL Jacques
M. FUZIBET Jean-Gabriel	M. TRAN Dinh Khiem
M. FRANCO Alain	M. VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	
M. GASTAUD Pierre	

**M.C.U. Honoraires**

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
M. BENOLIEL José	Mme MEMRAN Nadine
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	M. MENGUAL Raymond
Mme DONZEAU Michèle	M. PHILIP Patrick
M. EMILIOZZI Roméo	M. POIRÉE Jean-Claude
M. FRANKEN Philippe	Mme ROURE Marie-Claire
M. GASTAUD Marcel	

**PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ**

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	LEBOEUF Mathieu	gynécologie- obstétrique
Mme	NADEAU Geneviève	uro-gynécologie
M.	ODIN Guillaume	Chirurgie maxilo-faciale
M.	PEYRADE Frédéric	Onco-Hématologie
M.	PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

## Serment d'Hippocrate

*« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.*

*Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.*

*Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

*Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. »*

## Remerciements

### Aux membres du jury :

Madame le Professeur Carole ICHAI

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Vous possédez toutes les qualités nécessaires pour encadrer notre spécialité. Cette dernière année nous le montre particulièrement,

## Table des matières

Introduction .....	p16
a. Le SARS-CoV-2 .....	p16
b. Le diabète de type 2 et la metformine .....	p17
Patients et Méthodes .....	p19
a. Critères d'inclusion et d'exclusion .....	p19
b. Critères de jugement.....	p19
c. Analyse statistique .....	p20
Résultats .....	p21
a. La population .....	p21
b. Le critère de jugement principal.....	p22
c. Les critères de jugement secondaires .....	p22
Discussion.....	p24
a. La représentativité de la population.....	p24
b. Le critère de jugement principal.....	p24
c. Les critères de jugement secondaire.....	p25
1. L'atteinte cardiovasculaire.....	p25
1.1 L'atteinte cardiaque.....	p25
1.2 L'hypertension et les traitements anti-hypertenseurs.....	p25
2. La ventilation mécanique.....	p26
3. L'épuration extra-rénale et la fonction rénale.....	p26
4. La glycémie.....	p27
5. Les effets secondaires : l'acidose lactique.....	p27
d. Forces et limites.....	p27
1. Forces .....	p27
2. Limites .....	p28
e. Ouverture .....	p29
Conclusion .....	p30
Bibliographie .....	p31
Annexes .....	p37
1. Annexe 1 : Flow-chart .....	p37
2. Annexe 2 : Schéma du système rénine angiotensine aldostérone.....	p38

### Liste des abréviations :

- ACE2 : enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2
- ADO : antidiabétiques oraux
- AMPK : AMP-activated protein kinase, protéine kinase activée par l'AMPK
- ARA II : Antagoniste du récepteur de l'angiotensine de type II
- ATP : adénosine triphosphate
- BNP : Brain Natriuretic Peptid (Peptide natriurétique de type B)
- CMI : cardiomyopathie ischémique
- CRP : Protéine C réactive
- COVID-19 : coronavirus infectious disease 2019 : maladie infectieuse à coronavirus 2019
- DT2 : diabète de type 2
- DV : décubitus ventral
- EER : épuration extra-rénale
- ENaC : Epithelial Na Channel
- HTA : hypertension artérielle
- ICU : intensive care unit : unité de soins intensifs
- IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion
- IL : interleukine
- ILC : infections liées au cathéter
- IU : infections urinaires
- MALA : *metformin-associated lactic acidosis*, acidose lactique liée à la metformine
- MTEV : maladie thromboembolique veineuse
- NAD : noradrénaline
- NT pro-BNP : N-terminal pro-brain natriuretic peptid
- OMS : organisation mondiale de la santé
- ONHD : oxygène nasal à haut débit
- PAH : pneumopathies acquises à l'hôpital
- PAVM : Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique
- PCR : polymerase chain reaction
- PNN : polynucléaire neutrophile
- SAOS : syndrome d'apnées obstructives du sommeil
- SARS-CoV-2 : severe acute respiratory distress syndrom due to coronavirus type 2
- SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigüe
- SRAA : système rénine angiotensine aldostérone
- VM : ventilation mécanique
- VNI : ventilation non invasive

## Introduction

### a. Le SARS-CoV-2

En décembre 2019, un nouveau bêtacoronavirus, le SARS-CoV-2, est apparu en Chine. Il est à l'origine de la maladie à COVID-19 (COVID-19), une pneumopathie virale hypoxémiante, remarquable par l'importance et la vitesse de sa contagiosité. L'épidémie de COVID-19 est reconnue comme une pandémie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) depuis le 11 mars 2020<sup>1</sup>. Au 18 mars 2021, le SARS-COV-2 a contaminé plus de 120 millions de personnes au niveau mondial et causé plus de 2 690 000 décès<sup>2-4</sup>.

La physiopathologie du SARS-CoV-2 n'est à ce jour que partiellement comprise. Un des éléments clés de sa pathogénicité est le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2)<sup>5</sup>, situé à la surface de nombreuses cellules, notamment les pneumocytes et l'endothélium vasculaire. Le SARS-CoV-2 s'y fixe par l'une de ses 5 protéines de membrane, la protéine S, pour entrer dans la cellule hôte. L'ACE2 représente aussi une enzyme clé du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA).<sup>6</sup> (cf : schéma 1, Annexes) C'est une homologue de l'ACE mais elles ont des effets antagonistes au sein du SRAA. Ainsi, l'ACE convertit l'angiotensine I en angiotensine II responsable d'une vasoconstriction, de stress oxydatif, d'inflammation, de défaillance cardiaque<sup>6-8</sup>. L'ACE2 convertit l'angiotensine II en angiotensine 1-7. Elle dégrade également l'angiotensine I en angiotensine 1-9 qui est convertie en angiotensine 1-7. Cette dernière possède des effets opposés à ceux de l'angiotensine II expliquant les effets anti-inflammatoires et potentiellement cardio- et pneumo-protecteurs du SRAA.

L'infection respiratoire par le SARS-CoV-2 conduit à l'apparition d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) par plusieurs mécanismes. Lors de l'atteinte pulmonaire, dès son entrée dans les pneumocytes de type II, il inhibe leur fonctionnement physiologique en bloquant la réabsorption du fluide alvéolaire produit par les cellules épithéliales, qui s'accomplit habituellement via un transport de sodium médié par l'ENaC. Or, à cette phase de la maladie, l'infection de l'endothélium capillaire pulmonaire provoque la sécrétion de liquide alvéolaire stimulant l'inflammation et conduisant à la production de cytokines<sup>9</sup>. De plus, l'agression du pneumocyte induit également un relargage de cytokines pro-inflammatoires. Elles vont recruter entre autres les polynucléaires neutrophiles (PNN), les lymphocytes CD4 et CD8, qui, en plus de s'attaquer au virus, vont également entraîner l'apoptose des cellules de l'hôte, libérant alors massivement de nouvelles particules virales, qui vont entretenir et amplifier ce cycle.<sup>10</sup>

Cette réponse inflammatoire inadaptée décrite par le terme d' « orage cytokinique » correspond à un emballement de la réponse immunitaire et inflammatoire de l'organisme infecté (relargage massif de cytokines pro-inflammatoires) et est à l'origine du SDRA, et des complications cardiovasculaires et prothrombotiques de la COVID-19. De plus, la diminution de l'expression de l'ACE2 induite par le virus



va également favoriser la survenue du SDRA par deux mécanismes : d'une part, la perte de l'effet protecteur intrinsèque de l'ACE2, et d'autre part, l'impossibilité de convertir l'angiotensine II en angiotensine 1-7, induisant l'accumulation de cette dernière qui est responsable d'une majoration de la perméabilité vasculaire pulmonaire.

Plusieurs thérapeutiques ont été testées comme traitements du COVID-19<sup>11</sup> : des antiviraux (remdesivir et lopinavir/ritonavir), un antipaludéen (hydroxychloroquine), un antibiotique (azithromycine) mais aucun de ceux-ci n'a montré de bénéfice. La place de certaines thérapeutiques comme le tocilizumab, un anti-IL-6, est encore débattue<sup>12-14</sup>. Le seul traitement ayant montré indubitablement un bénéfice reste la corticothérapie, initialement la dexaméthasone dans l'étude RECOVERY<sup>15</sup>. La place de ce traitement a été confirmée par d'autres études<sup>16</sup>.

Connaissant la physiopathologie du COVID-19, l'intérêt s'est porté sur l'influence des traitements chroniques agissant sur le SRAA tels que les IEC et les ARA II. Ils pourraient favoriser l'infection par le SARS-CoV-2 et par la suite avoir un effet bénéfique en s'opposant aux effets délétères de l'angiotensine II<sup>5,8</sup>. Ces effets théoriques n'ont pas été confirmés par les différents registres, ceux-ci ne retrouvant pas d'influence de ces traitements sur le devenir des patients atteints de COVID-19<sup>17,18</sup>.

#### b. Le diabète de type 2 et la metformine

Le diabète est une pathologie fréquente dont la prévalence atteint 8% en France<sup>19</sup> et 8,5% dans le monde<sup>20</sup>. L'hyperglycémie chronique augmente la mortalité alors que le contrôle glycémique atténue ce désavantage. Diverses stratégies thérapeutiques, pharmacologiques (antidiabétiques oraux (ADO), insuline) ou non (règles hygiéno-diététiques), cohabitent afin d'optimiser le contrôle glycémique des patients diabétiques. Parmi celles-ci, la metformine représente le traitement médicamenteux du DT2 de première intention<sup>21,22</sup>, ce qui en fait à ce jour l'ADO le plus communément prescrit. Son mécanisme d'action est complexe et non entièrement élucidé. Il ferait intervenir de façon plus ou moins intriquée l'activation par phosphorylation de la protéine kinase AMPK et l'inhibition partielle du complexe 1 de la chaîne respiratoire mitochondriale<sup>23</sup>. Ce dernier mécanisme diminuerait la concentration intracellulaire en ATP, induisant une phosphorylation activatrice de l'AMPK. Ce phénomène serait la pierre angulaire de la diversité d'action de la metformine.

La metformine est remarquable par la pléiotropie de ses effets<sup>23,24</sup> qui lui confère de nombreux avantages. Son utilisation au long cours induit un effet protecteur cardio-vasculaire<sup>23</sup>, notamment chez les obèses<sup>25</sup>, diminuant la survenue de décompensation cardiaque<sup>26</sup>. Par ailleurs, elle exerce un effet immunomodulateur<sup>27</sup> aboutissant à une baisse de la réponse inflammatoire biologique<sup>26,28</sup> et un effet antioxydant. Elle présente enfin des propriétés antivirale<sup>29</sup> et antinéoplasique et participe à la régulation du métabolisme lipidique<sup>23</sup>, permettant un meilleur contrôle glycémique.

Récemment, plusieurs études ont prouvé son bénéfice et son profil sécuritaire chez des patients de soins critiques. Une diminution de la mortalité a été retrouvée dans le groupe metformine en périopératoire de chirurgie majeure par Reitz<sup>28</sup>, chez des patients admis pour sepsis<sup>30</sup>, et chez une population diabétique de réanimation médico-chirurgicale<sup>31</sup> avec également une baisse du syndrome inflammatoire biologique. En chirurgie cardiaque, Duncan n'a pas mis en évidence de surmortalité, ni de surmorbidity cardiaque, rénale ou neurologique<sup>32</sup> chez les patients traités au long cours par metformine, confirmant son profil sécuritaire d'utilisation<sup>32,33</sup>.

Concernant son interaction avec le SARS-CoV-2, la metformine serait capable d'induire une augmentation de l'expression du récepteur ACE2<sup>34</sup> qui pourrait d'une part majorer les effets cardioprotecteurs et anti-inflammatoires du SRAA via une action « antagoniste » de celle du SARS-CoV-2 au niveau du récepteur de l'ACE2, mais également faciliter l'entrée du virus dans la cellule<sup>23</sup>. D'autre part, elle induirait un changement de conformation du récepteur de l'ACE2, qui diminuerait l'affinité du SARS-CoV-2 pour ce récepteur. Ainsi, une véritable controverse s'est constituée autour de la metformine et la COVID-19. Plusieurs études ont retrouvé une mortalité moins importante chez les patients traités au long cours par metformine<sup>35-39</sup>, alors que d'autres n'ont pas mis en évidence cette différence<sup>26,40-42</sup> ou uniquement chez des sous-groupes<sup>43</sup> de population. Il est intéressant de souligner que ces données concernent des patients hospitalisés pour COVID-19 et non pas uniquement des patients de réanimation. Deux méta-analyses<sup>44,45</sup> montrent une diminution de la mortalité chez les patients sous metformine hospitalisés pour COVID-19. Enfin, concernant la sécurité de son utilisation, il a pu être observé un taux plus important d'acidose lactique<sup>22</sup> et/ou d'acidose<sup>26</sup>.

A notre connaissance, il n'y a actuellement aucune étude évaluant l'influence de la metformine chez les sujets COVID-19 de réanimation. C'est pourquoi, nous avons voulu évaluer l'influence d'un traitement chronique par metformine chez des patients admis en soins critiques pour une pneumopathie hypoxémiant à SARS-CoV-2.

## Patients et méthodes

### a. Critères d'inclusion et d'exclusion

Nous avons conduit une étude observationnelle rétrospective multicentrique dans plusieurs centres hospitaliers du sud-est de la France : Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nice, et centres hospitaliers périphériques de Draguignan, Fréjus, Cannes, Grasse et Antibes. L'inclusion s'est déroulée depuis le premier patient admis en unité de réanimation dans chaque centre et jusqu'au 15 décembre 2020 inclus.

Les critères d'inclusion étaient une primo-admission d'un adulte dans un service de réanimation pour détresse respiratoire secondaire à la COVID-19.

Les critères de non inclusion étaient : un âge inférieur à 18 ans, un motif d'admission différent d'une détresse respiratoire due à la COVID-19 et une réadmission en réanimation, notamment lors de transferts de patients entre centres hospitaliers.

Le critère d'exclusion était unique et correspondait à une limitation d'accès aux données médicales quelle qu'en soit la cause.

### b. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la relation entre metformine et mortalité durant le séjour en réanimation.

Les critères de jugement secondaires portaient sur l'influence de la metformine sur plusieurs paramètres :

- les délais entre l'apparition des symptômes et l'admission en soins critiques
- le contrôle glycémique (glycémie initiale)
- les défaillances et suppléances d'organes :
  - respiratoire (recours à la ventilation mécanique et sa durée)
  - rénale (nécessité d'épuration extra-rénale (EER), taux de créatininémie)
  - hémodynamique (soutien vasopresseur par noradrénaline et posologie maximale)
  - cardiaque (atteinte myocardique, taux de troponine initial)
- les évènements thrombo-emboliques veineux
- le syndrome inflammatoire (taux de Protéine C Réactive (CRP), leucocytes, PNN).

D'autre part, nous nous sommes intéressés à la tolérance et aux effets secondaires possibles de la metformine : la survenue d'une acidose et plus particulièrement d'une acidose lactique.

c. Analyse statistique :

Les données étaient décrites par leurs fréquences et leurs pourcentages pour les variables catégorielles et par leurs médianes et intervalles interquartiles pour les variables quantitatives. Les comparaisons ont fait appel à un test du Chi-2 pour les variables catégorielles et de Mann-Whitney pour les variables quantitatives. Nous avons utilisé une régression logistique pour estimer les odds-ratio et leur intervalle de confiance à 95% afin de déterminer l'association entre les variables sélectionnées et le devenir défavorable. Pour la construction du modèle, nous avons introduit les variables sélectionnées par l'analyse univariée ayant un  $p < 0,2$ . Un  $p$  était considéré significatif si  $< 0,05$ . Les analyses ont été réalisées avec le logiciel XLSTAT.

## Résultats

### a. La population

Tableau 1 : Comparaison des données démographiques et critères de gravité dans les populations avec et sans metformine

Paramètre	Sans Metformine	Metformine	p
Age (années)	67,0 [58-74,8]	71,0 [65-75]	<b>0,04</b>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28 [25-32]	29 [25-33]	0,48
Sexe masculin	137 (69)	36 (80)	0,15
SAOS	18 (9)	7 (16)	0,20
CMI	<b>23 (12%)</b>	<b>11 (24%)</b>	<b>0,03</b>
HTA	63 (32)	26 (58)	<b>&lt;0,01</b>
Dyslipidémie	30 (15)	14 (31)	<b>0,01</b>
Diabète	21 (11)	45 (100)	<b>&lt;0,01</b>
IEC	14 (7)	11 (24)	<b>&lt;0,01</b>
ARA 2	28 (14)	13 (29)	<b>0,02</b>
Bêta-bloquant	33 (17)	14 (31)	<b>0,03</b>
Statines	34 (17)	20 (44)	<b>&lt;0,01</b>
Stéroïdes	9 (5)	3 (7)	0,55
IGS 2	33 [24-42]	35 [28-45]	0,17
NEWS	8 [6-9]	9 [6-10]	0,06
Délai sympt-ICU (h)	192 [120-264]	180 [120-240]	0,37

Liste des abréviations : cf page dédiée

Les variables qualitatives sont exprimées en effectifs et pourcentages.

Les variables quantitatives sont exprimées en médianes et intervalles interquartiles.

Un p<0,05 est significatif.

Durant la période de l'étude, 280 patients ont été admis en réanimation avec un diagnostic de COVID-19. Après exclusion de 37 patients (cf : Annexe 1), la population de notre étude comporte 243 patients. Parmi ceux-ci, 27% étaient diabétiques. Le groupe sans metformine représentait 81% de la population (soit 198 patients), contre 19% pour le groupe metformine (soit 45 patients).

Les groupes étaient comparables en termes d'IMC et de gravité initiale évaluée par les scores NEWS et IGS2. La population sous metformine était significativement plus âgée (tableau 1). Le groupe « metformine » différait du groupe « sans metformine » par une prévalence plus importante d'hypertension artérielle, de dyslipidémie et de cardiomyopathie ischémique. La prévalence des autres antécédents était comparable entre les groupes. Les traitements par statines, bêta-bloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes du récepteur de l'angiotensine II étaient également plus fréquents dans le groupe « metformine ». (Tableau 1)

b. Le critère de jugement principal

L'analyse univariée montrait une association statistique entre la metformine et la mortalité en soins critiques (tableau 2). Cette association n'était pas confirmée par l'analyse multivariée avec un OR = 1,375 [0,501-3,773] (tableau 3).

c. Les critères de jugement secondaires

Les données cliniques incluant aussi les défaillances et suppléances d'organes n'étaient différentes que pour la durée de ventilation mécanique, inférieure dans le groupe metformine, et la posologie maximale de noradrénaline supérieure dans le groupe metformine.

Tableau 2 : Complications, défaillances et suppléances d'organes dans les groupes avec et sans metformine

Paramètre	Sans Metformine	Metformine	p
Complications cardiaques	16 (8)	7 (16)	0,09
MTEV	25 (13)	6 (13)	0,79
Ventilation mécanique	84 (43)	25 (56)	0,22
Durée VM (jours)	21,0 [10,5-34]	14 [4,8-23,5]	<b>0,01</b>
Nombre DV	0 [0-2]	0 [0-2]	0,79
EER	20 (10)	7 (16)	0,38
NAD max ( $\mu$ /kg/min)	0,0 [0,0-0,2]	0,1 [0-0,3]	<b>0,04</b>
Décès ICU	35 (18)	16 (36)	<b>0,03</b>
DDS ICU (jours)	11 [6-23]	9 [4-23]	0,35
LAT	29 (14)	8 (18)	0,46

Liste des abréviations : cf page dédiée

Les variables qualitatives sont exprimées en effectifs et pourcentages.

Les variables quantitatives sont exprimées en médianes et intervalles interquartiles.

Un  $p < 0,05$  est significatif.

A l'exception de la glycémie, toutes les variables biologiques d'admission étaient comparables entre les 2 groupes.

Tableau 3 : Paramètres biologiques initiaux dans les groupes avec et sans metformine

Paramètre	Sans Metformine	Metformine	p
pH	7,46 [7,43-7,48]	7,45 [7,40-7,49]	0,15
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	34 [32-38]	35 [29-39]	0,97
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	68 [58-84]	68 [57-77]	0,41
Bicarbonates (mmol/L)	25,0 [22,6-26,8]	24,4 [20,0-26,3]	0,10
Lactate (mmol/L)	1,2 [1,0-1,76]	1,4 [1,0-1,65]	0,46
Troponine (ng/L)	17 [14-41]	21 [11-58]	0,99
Glycémie (mmol/L)	7,1 [6,2-9,5]	10,8 [7,8-14,0]	<b>&lt;0,01</b>
Urée (mmol/L)	7,0 [5,2-10,7]	6,9 [5,7-10,4]	0,94
Créatinine (micromol/L)	78 [61-106]	82 [64-110]	0,51
CRP (mg/L)	151 [89-234]	116 [80-201]	0,23
D-dimères (µg/L)	1026 [569-1592]	726 [553-1111]	0,15
Fibrinogène (g/L)	6,7 [5,2-8,0]	5,8 [4,7-7,8]	0,20
Leucocytes (G/L)	9,1 [7,0-11,8]	8,8 [5,8-13,1]	0,74
Lymphocytes (G/L)	0,7 [0,5-1,0]	0,7 [0,4-1,2]	0,80

Tableau 4 : Analyse multivariée

Paramètre	Odds ratio	Odds ratio borne inf. (95%)	Odds ratio borne sup. (95%)
Age	<b>1,164</b>	1,084	1,249
IGS 2	0,998	0,967	1,031
Lactate	<b>1,692</b>	1,031	2,779
HTA	<b>3,346</b>	1,243	9,005
Metformine	1,375	0,501	3,773
VM	<b>9,394</b>	1,227	71,950
NAD	0,507	0,068	3,791
EER	<b>6,059</b>	1,714	21,423
Complications cardiaques	0,713	0,203	2,506

Abréviations : cf page dédiée

En analyse multivariée, les paramètres associés à un mauvais devenir étaient par ordre décroissant la ventilation mécanique, l'épuration extra-rénale, un antécédent d'hypertension artérielle, la lactatémie initiale et l'âge du patient.

## Discussion

### a. Représentativité de la population

Notre population est représentative de la population généralement admise en soins critiques pour COVID-19. En effet, les caractéristiques démographiques sont superposables à celles décrites lors des études spécifiques descriptives au sein des réanimations, françaises<sup>46</sup> lors de la première vague et italiennes<sup>47</sup>.

### b. Critère de jugement principal : metformine et mortalité

Notre étude retrouve qu'un traitement au long cours par metformine n'est pas associé à une différence de mortalité chez les patients admis en réanimation pour pneumopathie hypoxémiante à COVID-19. A ce jour, aucune étude ne s'est intéressée spécifiquement à cette relation sur des patients de soins critiques. Par contre, il existe une littérature un peu plus abondante chez des patients atteints de COVID-19 hospitalisés mais non critiques. Celle-ci rapporte des résultats contradictoires, laissant la question ouverte.

Trois méta-analyses<sup>38,44,45</sup> ont montré une diminution de la mortalité.

Par la suite, quatre nouvelles analyses ont été publiées. Seule l'étude monocentrique de Li<sup>39</sup> a mis en évidence une diminution franche de mortalité dans le groupe metformine : 5,4% vs 22,5%, p=0,02. Ce résultat est surprenant d'un point de vue clinique et est criticable au vu de l'effectif restreint (137 patients) de la population étudiée et de l'absence de corrélation avec les données de la littérature actuelle sus-citée, qui retrouvent des OR aux alentours de 0,5.

L'étude rétrospective de Do<sup>41</sup> est une cohorte nationale incluant des formes de diverses gravités et ne retrouve pas de mortalité plus importante entre les diabétiques sous metformine et ceux sans metformine.

Les deux cohortes rétrospectives présentant des effectifs importants de COVID-19 hospitalisés n'ont retrouvé aucune association entre la mortalité et la metformine<sup>26,42</sup>.

Cet effet protecteur potentiel de la metformine chez les patients COVID-19 pourrait s'expliquer par son activité sur la régulation de la réponse immunitaire et inflammatoire à différents niveaux.

La littérature a déjà prouvé une réduction des marqueurs biologiques de l'inflammation par la metformine dans d'autres contextes cliniques<sup>28</sup> ou non<sup>48</sup>.

Récemment, Bramante<sup>43</sup> a mis en évidence des arguments en faveur de l'action anti-inflammatoire de la metformine dans la COVID-19. Son étude montre des taux de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-1, TNF- $\alpha$ ) plus bas, ainsi qu'une élévation des cytokines anti-inflammatoires (IL-10) dans le groupe metformine. Cela nous autorise à penser que les mécanismes déjà connus de la metformine dans d'autres contextes réanimatoires pourraient s'appliquer également dans la COVID-19.



La metformine, comme nous le rappelle Ursini<sup>27</sup>, active l'AMPK qui entrainerait la sur-expression de l'ACE2 (au rôle « anti-inflammatoire »), contrant l'effet du SARS-CoV-2 qui réduit l'expression du récepteur à l'ACE2. Elle déclencherait également la phosphorylation du récepteur de l'ACE2 aboutissant à sa modification conformationnelle pouvant diminuer la fixation du SARS-CoV-2.

Par ailleurs, elle restaure l'homéostasie immunitaire<sup>27</sup> via ses actions sur les macrophages, lymphocytes T, lymphocytes B et PNN, diminuant entre autre le ratio PNN/lymphocytes.

### c. Critères de jugement secondaires

#### 1. *L'atteinte cardiovasculaire*

##### 1.1. L'atteinte cardiaque

La protection cardiaque conférée par la metformine est soutenue par plusieurs arguments cliniques. Par exemple, l'UKPDS<sup>33</sup> a montré une diminution du taux d'infarctus du myocarde chez les DT2 sous metformine.

Cette cardioprotection n'est pas le seul fait du contrôle glycémique<sup>33</sup>, mais s'explique par de nombreux mécanismes<sup>49</sup> dépendants ou non de l'activation de l'AMPK souvent désignés par le terme de pléiotropie. Foretz<sup>23,50</sup> rappelle qu'elle possède par ailleurs un effet protecteur sur l'endothélium vasculaire par la diminution du stress oxydant, de l'inflammation et de la production mitochondriale de radicaux libres, *via* la réduction de la formation de protéines glyquées qui participeraient à la genèse de ces derniers. Elle réduit ainsi la survenue de thromboses veineuses.

Notre population a présenté un taux d'évènements cardiaques faibles, sans différence entre les groupes. La faible prévalence de ces évènements n'autorise aucune conclusion. Malgré une tendance à la diminution (quasi de moitié) dans le groupe metformine, les dosages de la troponinémie initiale étaient comparables. Les analyses des taux de BNP, NT-pro-BNP ou CK-MB n'ont pas pu être réalisées en raison d'un manque de recueil de ces données. Ainsi, la metformine pourrait participer à l'amélioration globale du devenir des patients DT2 dont le pronostic est largement grevé de complications cardiaques, souvent fatales. Bien que les preuves de l'effet cardioprotecteur de la metformine soient croissantes en contexte d'agression systémique majeure (péri-opératoire de chirurgie majeure, soins critiques et/ou réanimation)<sup>31,32</sup>, elles restent relativement pauvres vis-à-vis des formes sévères de COVID-19 et nécessitent l'apport de données supplémentaires.

##### 2.2. L'HTA et les traitements anti-hypertenseurs

L'hypertension artérielle est un antécédent présent plus fréquemment dans le groupe metformine. Elle est un facteur de risque de forme grave et de mortalité dans la COVID-19. L'analyse multivariée retrouve qu'elle est associée à plus de 3 fois plus de mortalité. Cependant, la mortalité dans les deux groupes n'est pas différente. Selon le même raisonnement que pour la VM, une des hypothèses

expliquant ce résultat serait la protection cardiovasculaire connue<sup>32,51</sup> que la metformine apporte. Une autre hypothèse serait que l'interaction des traitements antihypertenseurs (IEC, ARA2) avec le SRAA induirait une régulation de ce système en faveur d'une cardioprotection<sup>6</sup>.

En effet, dans notre analyse univariée, le groupe « metformine » comporte plus de patients traités par des ARA2, des IEC, des bêta-bloquants et des statines. Cette différence s'explique facilement par une prévalence plus importante de la cardiomyopathie ischémique dans ce groupe (24% vs 12%,  $p = 0,03$ ). Cependant, la poursuite de ces traitements n'est pas recommandée en réanimation, de surcroît en phase aiguë. Leurs effets bénéfiques secondaires suspectés, n'ont donc à priori pas pu s'exprimer chez nos patients du groupe metformine. Il paraît ainsi difficile de retenir leur prescription antérieure comme un élément participant à l'absence de mortalité supplémentaire dans le groupe metformine.

## 2. La ventilation mécanique

La ventilation mécanique représente le facteur majeur associé au pronostic défavorable dans notre population. Le taux de patients ayant nécessité le recours à la ventilation mécanique est identique dans les deux groupes mais la durée de ventilation mécanique est inférieure dans le groupe metformine. Deux hypothèses principales peuvent expliquer ces résultats. D'une part, il pourrait s'agir d'un décès plus précoce dans le groupe metformine, suggérant une issue fatale plus rapide chez les patients traités par ce médicament. D'autre part, une interprétation opposée est possible, qui indiquerait que la metformine pourrait diminuer la durée de VM par ses effets bénéfiques.

Plusieurs équipes s'intéressent aux propriétés pneumoprotectrices<sup>52</sup> potentielles de la metformine. Le mécanisme passerait par l'activation de l'AMPK et restaurerait des capacités d'efferoctose ou autophagie, permettant une apoptose plus précoce des PNN. De plus, elle diminuerait l'inflammation pulmonaire selon les mécanismes sus-cités. Bien que les propriétés de pneumoprotection ne soient pas encore prouvées<sup>53</sup>, cette hypothèse s'appuie sur des données théoriques encourageantes, notamment sur la physiopathologie du SDRA dans lequel les PNN jouent un rôle primordial<sup>54</sup>.

Des études ultérieures devront cibler cette problématique pour répondre à cette question.

## 3. L'EER et la fonction rénale

Notre analyse univariée ne met pas évidence de différence concernant la fonction rénale initiale, ni la fréquence de recours à l'EER.

Or, les patients du groupe metformine présentent un terrain (antécédents et traitements) prédisposant plus facilement à des épisodes d'insuffisance rénale aiguë que dans l'autre groupe.

Selon notre analyse multivariée, l'EER est associée à un risque de mortalité 6 fois plus important.

Comme décrit précédemment, l'utilisation de la metformine pourrait induire une urgence métabolique, notamment une acidose, ou motiver une EER devant une accumulation de celle-ci.

L'absence de différence de recours à l'EER entre nos 2 groupes peut s'interpréter comme un élément rassurant supplémentaire quant à l'utilisation de la metformine.

#### 4. *La glycémie*

Dans notre étude, le groupe metformine présente une glycémie initiale plus élevée. Cela peut s'expliquer par un contrôle glycémique insuffisant ou une hyperglycémie de stress liée au COVID. En l'absence d'hémoglobine glyquée, il nous est impossible de conclure sur la qualité du contrôle glycémique conféré par la metformine. On sait cependant que la metformine joue son rôle princeps dans le contrôle glycémique via son action hypoglycémiant<sup>23</sup>. Cet effet est particulièrement intéressant puisque la COVID-19 entraîne une forte propension à l'hyperglycémie chronique par destruction des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans<sup>22</sup>. De plus, l'hyperglycémie reste un facteur de mortalité dans la COVID-19<sup>55</sup> et un meilleur contrôle glycémique est associé à une baisse de la mortalité.<sup>56</sup>

#### 5. *Les effets secondaires : l'acidose lactique*

Une des réticences les plus répandues quant à l'utilisation de la metformine est la survenue d'une acidose lactique liée à la metformine (MALA). Notre étude ne rapporte pas de différence significative de pH et de lactatémie initiale entre les 2 groupes. Malgré l'hypoxie caractérisant la pneumopathie grave à COVID-19, la prise de metformine au long cours ne semble pas être associée à une acidose lactique.

A notre connaissance, il n'y a pas d'étude évaluant l'incidence de la MALA dans la COVID-19. Les publications s'intéressant à l'impact de la metformine dans la COVID-19 n'ont pas formellement décrit de cas d'acidoses lactiques. Nos résultats semblent donc concordants avec la littérature malgré l'incidence particulièrement faible de cette complication.

#### d. Forces et limites

##### 1. *Les forces*

Les points forts de ce travail sont tout d'abord qu'il s'agit d'une étude multicentrique dont la prise en charge de cette pathologie n'était pas harmonisée selon les centres. Les résultats sont donc facilement généralisables à la population nationale des patients sous metformine admis en réanimation pour une atteinte respiratoire sévère due à la COVID-19. Elle inclut des patients de la première et seconde vague et porte sur un échantillon relativement important de 243 patients.

Peu d'études ont été réalisées à ce jour en France et dans le monde sur l'impact de la metformine dans ce contexte.

Nous avons décidé d'évaluer les paramètres biologiques uniquement à l'admission des patients. D'une part, cela permet de s'affranchir de facteurs de confusion supplémentaire pouvant survenir au cours du séjour. D'autre part, cette décision est motivée par des considérations d'ordre pharmacologique. La metformine possède une demi-vie d'élimination de 1,5 et 4,9h<sup>57</sup>. Sa durée d'action ne peut pas être établie de façon formelle, d'autant que sa clairance diminue en situation d'insuffisance rénale aiguë. Le dosage intraérythrocytaire est une méthode reconnue<sup>58</sup> de dosage de la metformine, proposée par Lalau et al. en 2003. Des taux quasi nuls de metformine intra-érythrocytaire ont été retrouvés au cours du 3eme jour dans un contexte d'accumulation de la metformine. Ce dosage n'est malheureusement pas accessible en routine.

L'analyse de la cohorte de Cheng et al. a conclu à un syndrome inflammatoire biologique moins important et une diminution des marqueurs CK-MB et BNP et NT-proBNP chez les patients sous metformine<sup>26</sup>. Néanmoins, ce résultat ne ressort que lors de l'analyse de ces paramètres sur les 28 jours et non à l'admission des patients. Leur travail rapporte enfin des cas d'acidose et d'acidose lactique sans préciser le moment de leurs survenues. Ainsi, bien que nous ne pouvions attester ou non de la persistance d'un taux résiduel de la metformine après le 3eme jour dans l'étude de Cheng, cette hypothèse paraît peu probable. Il semble donc difficile d'imputer ces effets à la prise chronique de metformine.

## 2. *Les limites*

Notre étude comporte plusieurs limites, principalement liées au design de l'étude puisqu'il s'agit d'un travail rétrospectif. Le recueil de données n'a donc pas pu être exhaustif. Par ailleurs, la prise chronique de metformine n'était recueillie que via une ordonnance ou les données d'une observation médicale récente. L'observance du patient n'est donc pas connue de façon certaine.

Il serait intéressant de réaliser une étude avec appariement des groupes metformine et sans-metformine par score de propension sur un effectif plus important de patients afin de déterminer un lien de causalité. En effet, il serait impossible de réaliser une étude randomisée en double aveugle pour évaluer l'effet d'un traitement chronique.

e. Ouverture

Malgré le contexte d'hypoxémie aiguë liée à la COVID-19 et des défaillances d'organes observables en réanimation qui constituent le rationnel même de la contre-indication à la metformine, cette dernière n'induit pas plus de mortalité, ni d'acidose lactique. Au contraire, certains éléments de notre analyse pourraient suggérer qu'elle serait plutôt protectrice, sans que nos résultats nous permettent de l'affirmer.

De la même manière que son schéma d'administration en péri-opératoire (éviction la veille au soir et le matin de l'intervention)<sup>59</sup> commence à être remis en question<sup>28,60</sup>, nos résultats ouvrent le débat quant à l'arrêt quasi-inéluctable de la metformine dès l'entrée des patients COVID-19 en réanimation. Certains groupes de patients, à l'exclusion de ceux présentant une insuffisance rénale aiguë ou une insuffisance hépatique associée à l'hypoxémie, pourraient potentiellement tirer bénéfice de la poursuite de la metformine. Cette hypothèse serait vérifiable en réalisant une étude prospective en réanimation en deux bras parallèles, l'un avec arrêt de la metformine à l'admission et l'autre en poursuivant la prise de metformine.

## Conclusion

Notre travail ne retrouve pas d'association entre la prise chronique de metformine et la mortalité en réanimation. Il ne met pas non plus en évidence d'acidose lactique, qui est le principal effet secondaire redouté de la metformine, et la première justification de son arrêt lors de l'admission en réanimation. Par ailleurs, notre étude montre une réduction des durées de VM dans le groupe metformine.

Nos résultats sont donc rassurants quant à la prise chronique de metformine puisqu'ils ne montrent pas d'effet délétère.

Il serait intéressant d'évaluer le maintien de la metformine chez les patients diabétiques admis en réanimation pour COVID-19 au cours d'une nouvelle étude.

## Bibliographie

1. Chronologie de l'action de l'OMS face à la COVID-19. <https://www.who.int/fr/news/item/29-06-2020-covidtimeline>.
2. COVID-19 Map. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center  
<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
3. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int>.
4. Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde.  
<https://www.santepubliquefrance.fr/>
5. Malhotra A, Hepokoski M, McCowen KC & Y-J Shyy J. ACE2, Metformin, and COVID-19. *iScience*. 2020 Jul 31;23(9):101425
6. Patel VB, Zhong J-C, Grant MB & Oudit GY. Role of the ACE2/Angiotensin 1–7 axis of the Renin-Angiotensin System in Heart Failure. *Circ Res*. 2016 Apr 15;118(8):1313-26.
7. McKinney CA, Fattah C, Loughrey CM, Milligan G & Nicklin SA. Angiotensin-(1-7) and angiotensin-(1-9): function in cardiac and vascular remodelling. *Clin Sci (Lond)*. 2014 Jun;126(12):815-27
8. ACE2, IEC/ARAI et infections à COVID-19 par la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique [www.elsevier.com/](http://www.elsevier.com/)
9. Bernard C. Rossier SARS-CoV-2 et le transport de sodium: une stratégie diabolique. *Rev Med Suisse* 2020; volume 16: 1450-1455
10. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Postgrad Med J*. 2020 Sep 25;postgradmedj-2020-138577.
11. Stasi C, Fallani S, Voller F & Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. *Eur J Pharmacol*. 2020 Dec 15;889:173644.

12. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv 2021.02.11.21249258
13. Rosas IO et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *Engl J Med.* 2021 Avr 22; 384:1503-1516
14. REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Avr 22; 384:1491-1502
15. RECOVERY trial group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Feb 25;384(8):693-704.
16. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA.* 2020 Oct 6;324(13):1330-1341.
17. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G & Corrao G. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *New Engl J Med* 2020; 382: 2431–2440
18. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB et al. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jun 18;382(25):2441-2448.
19. OMS | Diabète: profils des pays en 2016. WHO <http://www.who.int/diabetes/country-profiles/fr/>.
20. OMS | Rapport mondial sur le diabète. WHO <http://www.who.int/diabetes/global-report/fr/>.
21. Recommandations Referentiels SFD. *Médecine des maladies Métaboliques* 13, 22 (2019).
22. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, Boehm B, Amiel S, Holt RI, Skyler JS, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Jun;8(6):546-550..
23. Foretz M, Guigas B, Bertrand L, Pollak M & Viollet B. Metformin: from mechanisms of action to therapies. *Cell Metab.* 2014 Dec 2;20(6):953-66.



24. Lui DTW & Tan KCB. Is metformin a miracle or a menace in COVID-19 patients with type 2 diabetes? *J Diabetes Investig.* 2021 Apr;12(4):479-481.
25. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR & Neil HAW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2008 Oct 9;359(15):1577-89.
26. Cheng X, Liu YM, Li H, Zhang X, Lei F, Qin JJ, et al. Metformin Is Associated with Higher Incidence of Acidosis, but Not Mortality, in Individuals with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 2020 Oct 6;32(4):537-547.e3.
27. Ursini F, Russo E, Pellino G, D'Angelo S., Chiaravalloti A., De Sarro G. et al. Metformin and Autoimmunity: A 'New Deal' of an Old Drug. *Front Immunol.* 2018 Jun 4;9:1236.
28. Reitz K.M, Marroquin O, Zenati M, Kennedy J, Korytkowski M, Tzeng E et al. Association Between Preoperative Metformin Exposure and Postoperative Outcomes in Adults With Type 2 Diabetes. *JAMA Surg.* 2020 Jun 1;155(6):e200416.
29. Chen X, Guo H, Qiu L, Zhang C, Deng Q, Leng Q. Immunomodulatory and Antiviral Activity of Metformin and Its Potential Implications in Treating Coronavirus Disease 2019 and Lung Injury. *Front Immunol.* 2020 Aug 18;11:2056.
30. Liang H, Ding X, Li L, Wang T, Kan Q, Wang 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 Feb 18;23(1):50.
31. Christiansen C, Johansen M, Christensen S, O'Brien J, Tønnesen E, Sørensen H. Preadmission metformin use and mortality among intensive care patients with diabetes: a cohort study. *Crit Care.* 2013 Sep 9;17(5):R192.
32. Duncan AI, Koch CG, Xu M, Manlapaz M, Batdorf B, Pitas G et al. Recent Metformin Ingestion Does Not Increase In-Hospital Morbidity or Mortality After Cardiac Surgery. *Anesth Analg.* 2007 Jan;104(1):42-50

33. 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 Sep 12;352(9131):854-65.
34. Zhang J, Dong J, Martin M, He M, Gongol B, Marin TL et al. AMP-activated Protein Kinase Phosphorylation of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Endothelium Mitigates Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Aug 15;198(4):509-520.
35. 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;47(5):101216.
36. Crouse A, Grimes T, Li P, Might M, Ovalle F, Shalev A. Metformin use is associated with reduced mortality in a diverse population with COVID-19 and Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jan 13;11:600439.
37. Luo P, Qiu L, Liu Y, Liu XL, Zheng JL, Xue HY et al. Metformin Treatment Was Associated with Decreased Mortality in COVID-19 Patients with Diabetes in a Retrospective Analysis. *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Jul;103(1):69-72.
38. Hariyanto TI & Kurniawan A. Metformin use is associated with reduced mortality rate from coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Obes Med*. 2020 Sep;19:100290.
39. Li J, Wei Q, Li WX, McCowen KC, Xiong W, Liu J et al. Metformin Use in Diabetes Prior to Hospitalization: Effects on Mortality in Covid-19. *Endocr Pract*. 2020 Oct;26(10):1166-1172.
40. Chen Y, Yang D, Cheng B, Chen J, Peng A, Yang C et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Diabetes and COVID-19 in Association With Glucose-Lowering Medication. *Diabetes Care*. 2020 Jul;43(7):1399-1407.
41. Do JY, Kim SW, Park JW, Cho KH & Kang SH. Is there an association between metformin use and clinical outcomes in diabetes patients with COVID-19? *Diabetes Metab*. 2020 Nov 4;101208.
42. Pérez-Belmonte LM, Torres-Peña JD, López-Carmona MD, Ayala-Gutiérrez MM, Fuentes-Jiménez F, Huerta LJ et al. Mortality and other adverse outcomes in patients with type 2 diabetes

mellitus admitted for COVID-19 in association with glucose-lowering drugs: a nationwide cohort study. *BMC Med.* 2020 Nov 16;18(1):359.

43. Bramante CT, Ingraham NE, Murray TA, Marmor S, Hovertsen S, Gronski J et al. Observational Study of Metformin and Risk of Mortality in Patients Hospitalized with Covid-19. *medRxiv.* 2020 Jun 28;2020.06.19.20135095.

44. Kow CS & Hasan SS. Mortality risk with preadmission metformin use in patients with COVID-19 and diabetes: A meta-analysis. *J Med Virol.* 2021 Feb;93(2):695-697.

45. Lukito AA, Pranata R, Henrina J, Lim MA, Lawrensia S, Suastika K. The Effect of Metformin Consumption on Mortality in Hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* Nov-Dec 2020;14(6):2177-2183.

46. CORONADO investigators. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia.* 2020 Aug;63(8):1500-1515.

47. COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020 Apr 28;323(16):1574-1581.

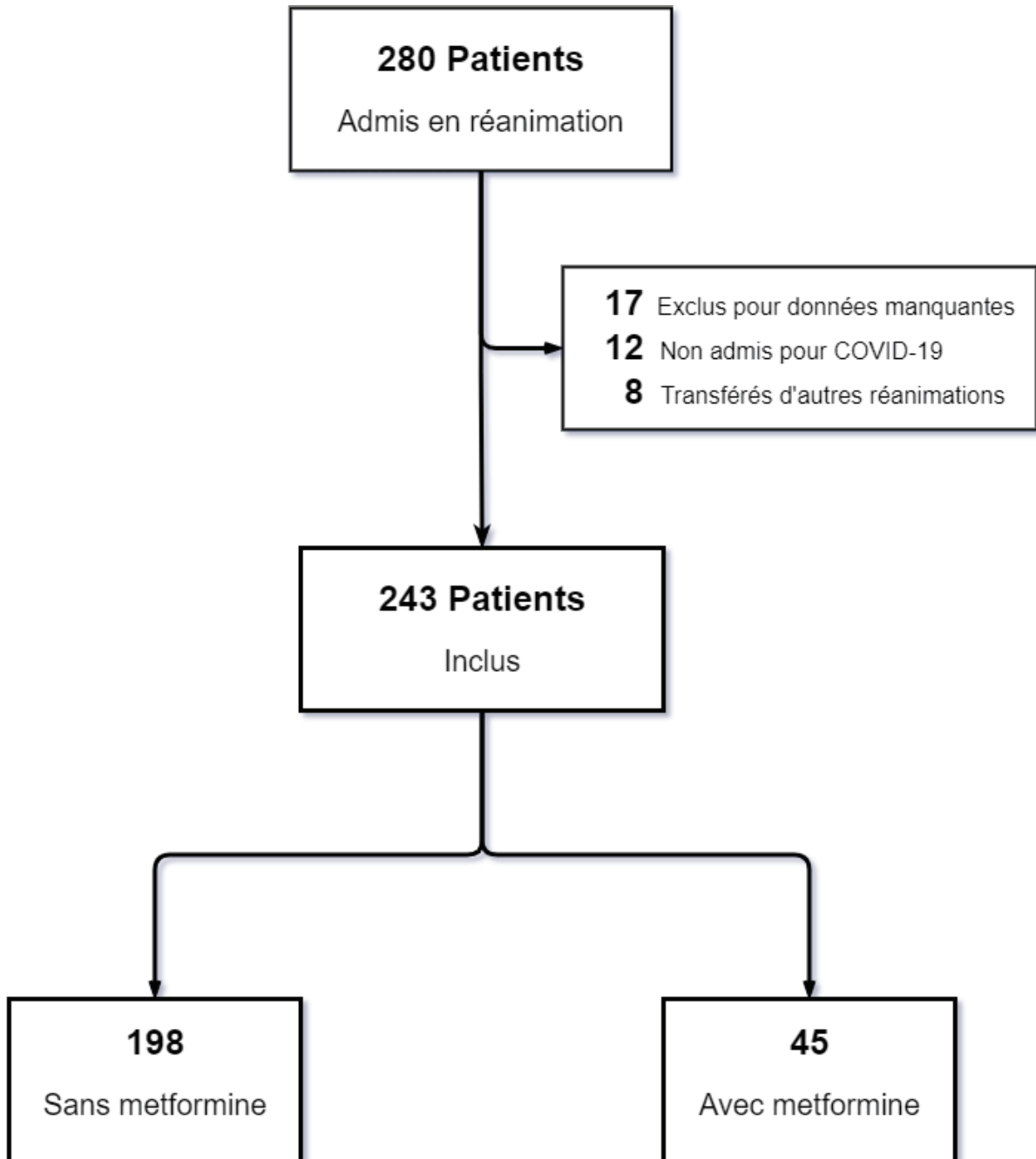
48. Cameron AR, Morrison VL, Levin D, Mohan M, Forteach C, Beall C et al. Anti-Inflammatory Effects of Metformin Irrespective of Diabetes Status. *Circ Res.* 2016 Aug 19;119(5):652-65.

49. Varjabedian L, Bourji M, Pourafkari L & Nader ND. Cardioprotection by Metformin: Beneficial Effects Beyond Glucose Reduction. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2018 Jun;18(3):181-193.

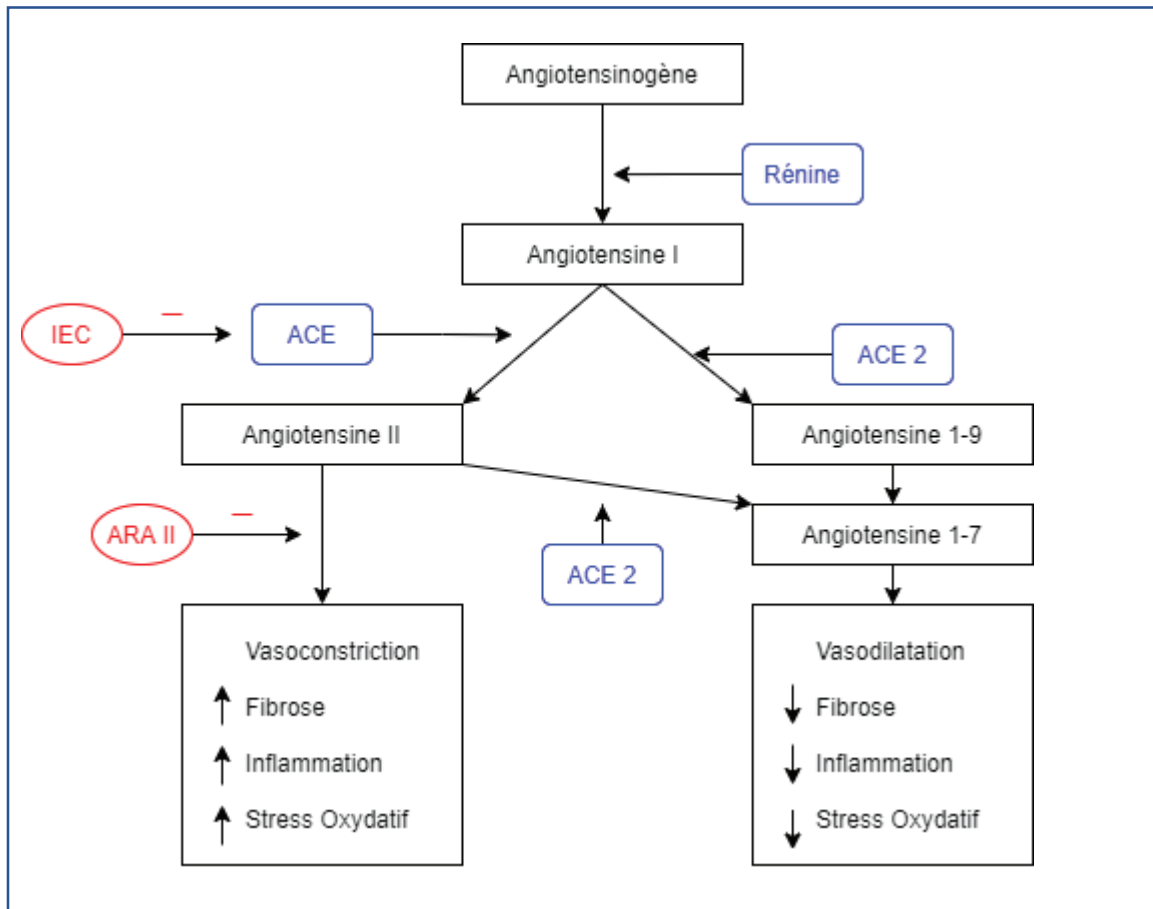
50. Foretz M & Viollet B. Les nouvelles promesses de la metformine - Vers une meilleure compréhension de ses mécanismes d'action. *Med Sci (Paris).* 2014 Jan;30(1):82-92.

51. 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 Sep 12;352(9131):854-65.

52. Grégoire M, Uhel F, Lesouhaitier M, Gacouin A, Guirriec M, Mourcin F et al. Impaired efferocytosis and neutrophil extracellular trap clearance by macrophages in ARDS. *Eur Respir J*. 2018 Aug 2;52(2):1702590.
53. Jo YS, Choi SM, Lee J, Park YS, Lee CH, Yim JJ, Yoo CG et al. Effect of Preadmission Metformin Use on Clinical Outcome of ARDS Among Critically Ill Patients with Diabetes. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2017 Jul;80(3):296-303.
54. Potey PM, Rossi AG, Lucas CD & Dorward DA. Neutrophils in the initiation and resolution of acute pulmonary inflammation: understanding biological function and therapeutic potential. *J Pathol*. 2019 Apr;247(5):672-685.
55. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jul;146(1):110-118.
56. Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. 2020 Jun 2;31(6):1068-1077.e3.
57. Fourrier F & Seidowsky A. Intoxication par la metformine : mécanismes de toxicité et prise en charge. *EMC 2010 (19)*, 539–544.
58. Lalau J-D & Lacroix C. Measurement of metformin concentration in erythrocytes: clinical implications. *Diabetes Obes Metab*. 2003 Mar;5(2):93-8.
59. Gestion du patient diabétique en péri-opératoire - La SFAR. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation <https://sfar.org/gestion-du-patient-diabetique/> (2018).
60. Momeni M & De Hert S. New advances in perioperative cardioprotection. *F1000Res*. 2019 Apr 24;8:F1000 Faculty Rev-538.

[Annexes](#)Annexe 1 : FLOW CHART

## Annexe 2 : Schéma du Système Rénine Angiotensine Aldostérone (SRAA)



## Résumé

Impact d'un traitement au long cours par metformine sur le devenir des patients admis en réanimation pour une détresse respiratoire aigüe secondaire à la COVID-19

### Introduction

Le SARS-CoV-2 est à l'origine d'une pandémie de la COVID-19 depuis mars 2020. Il pénètre l'hôte en se fixant sur le récepteur à l'enzyme de conversion de type 2. Lors d'une infection respiratoire, le liquide alvéolaire est produit en plus grande quantité. Le SARS-CoV-2 inhibe la réabsorption de ce liquide par les pneumocytes de type 2 et stimule l'inflammation et le relargage de cytokines à l'origine d'un orage cytokinique. Ces phénomènes entraînent l'apparition du syndrome de détresse respiratoire.

Le diabète est un facteur de risque de gravité et de mortalité dans cette pathologie, particulièrement en réanimation. La metformine est un antidiabétique oral qui possède de nombreux effets protecteurs, notamment anti-inflammatoire, immunomodulateur et cardioprotecteur. Ces mécanismes sont attribués à son pléiotropisme qui s'exerce par une régulation du système rénine-angiotensine-aldostérone *via* son action sur le récepteur à l'enzyme de conversion de type 2.

La littérature rapporte un bénéfice de la metformine en terme de survie hors réanimation dans la COVID-19 et dans d'autres contextes en réanimation. Cependant, l'effet de la metformine sur la COVID-19 en réanimation n'a pas encore été étudié. Le but de notre étude était d'évaluer l'influence d'un traitement chronique par metformine sur le devenir des patients admis en réanimation pour COVID-19.

### Matériel et méthodes

Nous avons conduit une étude observationnelle rétrospective multicentrique dans 6 centres hospitaliers de mars à décembre 2020 et inclus tous les patients admis en réanimation pour détresse respiratoire secondaire à la COVID-19.

Le critère de jugement principal était la mortalité en réanimation.

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel XLSTAT. Les comparaisons ont fait appel à un test du Chi-2 pour les variables catégorielles et de Mann-Whitney pour les variables quantitatives. Une régression logistique a été utilisée pour estimer les odds-ratio et leur intervalle de confiance à 95% afin de déterminer l'association entre les variables sélectionnées et le devenir défavorable. Un  $p < 0,05$  était significatif.

### Résultats

Sur les 243 patients inclus, 45 (19%) étaient sous metformine, contre 198 (81%) sans metformine. Les deux groupes étaient comparables en terme de gravité initiale. La population du groupe metformine était significativement plus âgée, et présentait une prévalence plus importante d'hypertension artérielle et de cardiomyopathie ischémique. Les traitements par bêta-bloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes du récepteur de l'angiotensine II étaient plus fréquents dans ce groupe.

Dans le groupe metformine, l'analyse univariée montrait une mortalité supérieure : 18% vs 36% ;  $p=0,03$  et une durée (jours) de ventilation mécanique (VM) inférieure : 21 [11-34] vs 14 [5-24] ;  $p=0,01$ . On ne retrouvait pas d'acidose (pH 7,46 [7,43-7,48] vs 7,45 [7,40-7,49] ;  $p=0,15$ ), ni d'hyperlactatémie (mmol/l) 1,2 [1,0-1,76] vs 1,4 [1,0-1,65] ;  $p=0,46$ ).

En analyse multivariée, la metformine n'est pas associée à la mortalité, contrairement à l'HTA, la lactatémie initiale, le recours à la ventilation mécanique et à l'épuration extra-rénale.

### Conclusion

Selon notre étude, un traitement chronique par metformine n'est pas associé à une modification de la mortalité en réanimation, ni à une majoration de l'acidose lactique.