



Hôpitaux
Universitaires
Genève

Département de Médecine Aiguë

Service de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques

Date création V 1.0:

31.03.2020

Date version actuelle:

01.04.2020

Version

1.1

Rédacteur : A Nikolaou

Révisé et validé par : C. Samer, G. Gastaldi, F. Jornayvaz, groupe Guidelines COVID

Metformine et COVID-19 : évaluation pharmacologique

A retenir

- Les patients diabétiques rentrent dans la catégorie des personnes vulnérables.
- Les recommandations habituelles concernant la prise en charge du diabète dans le cadre d'une infection (contrôle de glycémie +/- corps cétoniques, bonne hydratation) et l'adaptation thérapeutique sont préconisées. De manière générale, un bon équilibre glycémique est associé à une réduction du risque et de la sévérité des infections.
- La metformine est un traitement de première intention pour le diabète de type 2 avec une bonne efficacité et un profil de sécurité bien étudié.
- Elle est déconseillée dans les situations pouvant entraîner une hypoperfusion tissulaire et hypoxémie, comme la décompensation respiratoire et cardiaque, le sepsis, l'insuffisance rénale aigüe et l'insuffisance hépatique, l'état de choc.
- En cas d'infection à SARS-CoV-2 (maladie COVID-19) et en l'absence des facteurs de risque mentionnés ci-dessus (qui prédisposent à une acidose lactique), la metformine peut être poursuivie.

Généralités sur la metformine

La metformine fait partie du traitement pharmacologique de première intention pour le diabète de type 2, vu son efficacité (diminution de l'Hb1Ac de 1-2%), le profil pondéral neutre et un profil de sécurité cardiovasculaire favorable (étude UKPDS) (1). Elle est utilisée en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux ou l'insuline, très occasionnellement dans la résistance secondaire à l'insuline dans le cadre d'un diabète de type 1, le syndrome des ovaires polykystiques et le diabète gestationnel (off label en Suisse). Cette molécule ne stimule pas la sécrétion d'insuline donc ne provoque pas d'hypoglycémie en monothérapie. Au niveau hépatique, elle réduit la néoglucogénèse et la glyco-génolyse et altère le métabolisme des acides gras en augmentant la sensibilité à l'insuline. Au niveau musculaire, elle augmente la sensibilité cellulaire à l'insuline et la capacité de transport des transporteurs GLUT4 et stimule la synthèse intracellulaire du glycogène. Enfin, elle ralentit l'absorption intestinale du glucose (2),(3).

La dose initiale est de 500-1000 mg par jour et peut être augmentée progressivement jusqu'à une dose journalière maximale de 3000 mg (dose journalière optimale 2000 mg répartie sur 2-3 prises pendant ou après le repas). La dose doit être adaptée à la fonction rénale et idéalement ne pas dépasser 1500 mg en cas de clairance < 45 ml/min. Elle doit être arrêtée en cas de clairance < 30 ml/min. Après administration orale, la metformine est absorbée par l'intestin. Les transporteurs OCT1, -2 et -3 sont les principaux transporteurs de la metformine et participent à l'absorption et à l'excrétion de la metformine, respectivement dans l'intestin et le rein. Elle n'est pas métabolisée par le foie et est excrétée par voie urinaire sous forme inchangée par sécrétion tubulaire active, et peut donc s'accumuler en cas d'insuffisance rénale. La metformine est également prise en charge par le transporteur MATE qui contribue à son excrétion rénale, et par le transporteur PMAT qui participe à son absorption intestinale. Elle a demi-vie d'élimination plasmatique d'environ 6.5 heures (2),(4).

Groupe Guidelines COVID: Thomas AGORITSAS, Filippo BOROLI, Alexandra CALMY, Birgit GARTNER, Angèle GAYET-AGERON, Idris GUESSOUS, Philippe HUBER, Benedikt HUTTNER, Anne ITEN, Frédérique JACQUERIOZ BAUSCH, Laurent KAISER, Christophe MARTI, Steve PRIMMAZ, Caroline SAMER, Manuel SCHIBLER, Hervé SPECHBACH, Pauline VETTER, Diem-Lan VU CANTERO, Marie-Céline ZANELLA TERRIER

Elle est commercialisée depuis plus de 50 ans et présente un profil de sécurité bien connu. Les effets secondaires liés à la prise de metformine sont principalement des troubles gastro-intestinaux incluant des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et des diarrhées et la carence en vitamine B12. L'acidose lactique est une complication métabolique très rare, mais grave. Dans la plupart des cas d'acidose lactique sous metformine connus à ce jour, les patients concernés souffraient d'insuffisance rénale aiguë ou d'une dégradation aiguë de la fonction rénale. Il convient donc de rester vigilant dans les situations où la fonction rénale peut se dégrader de manière aiguë, comme en cas de déshydratation. L'acidose lactique est caractérisée par une respiration de Kussmaul, des douleurs abdominales, suivie d'un état comateux. La gazométrie montre une acidose lactique sévère avec un trou anionique très élevé. Son administration est contre-indiquée lors d'acidose métabolique (acidose lactique, acidocétose diabétique), insuffisance rénale avec clairance de la créatinine <30 ml/min, de pathologies comportant un risque d'altération de la fonction rénale telles que déshydratation (diarrhées, vomissements répétés), infections graves, maladies qui prédisposent à une hypoxie tissulaire, l'instauration d'un traitement par antihypertenseurs, diurétiques ou anti-inflammatoires non stéroïdiens, ainsi qu' en cas d'insuffisance hépatique et l'intoxication alcoolique aiguë (2), (4), (5). Son utilisation doit être prudente en cas d'association à des médicaments pouvant provoquer une acidose lactique, tels que les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Traitement de metformine et COVID-19

Les consignes de prise en charge du diabète en cas d'infection sont valables dans le cadre du COVID-19. Il n'y a pas de données disponibles sur l'association entre le déséquilibre glycémique existant et le risque d'infection par COVID-19. En revanche, des glycémies pré-prandiales > 9 mmol/l sont associées à des issues défavorables en cas de pneumonie et un bon équilibre glycémique a été associé à une réduction du risque et de la sévérité des infections (6), (7). La prise en charge se base sur :

-un suivi plus régulier des glycémies, vu le risque d'hyperglycémies (glucotoxicité et lipotoxicité) ou d'hypoglycémies (diminution de l'appétit et des apports) et adaptation des cibles glycémiques. Un suivi des corps cétoniques est proposé chez les patients avec un diabète type 1 ainsi que selon la symptomatologie et en cas par cas chez les patients sous inhibiteurs de SGLT-2.

- une adaptation du traitement antidiabétique (éventuellement aussi du traitement concomitant comme les antihypertenseurs, diurétiques) en accord avec le diabétologue traitant. En ce qui concerne la metformine, en cas de déshydratation, insuffisance respiratoire – cardiaque- rénale- hépatique aiguë, sepsis, ce traitement doit être mis en suspens (vu le risque d'acidose lactique) et des alternatives (comme l'instauration d'une insulinothérapie) seront proposées. Aux HUG, les recommandations de prise en charge intra-hospitalière se trouvent en ligne sur intranet (http://www.intrahug.ch/sites/intranet/files/structures/departements/dsm/documents/brochure_d_iabete_hug.pdf).

- un suivi spécialisé régulier.

Metformine et SARS-CoV-2

La voie de mTOR joue un rôle majeur dans la prolifération cellulaire et l'autophagie, que certains virus, dont le virus influenza A et le MERS-coronavirus (8), sont connus pour moduler. Vu que cette voie peut être modulée de façon indirecte par la metformine, des chercheurs américains ont mis en avant la metformine, outre les immunomodulateurs, comme thérapie avec possible effet ciblé sur l'hôte et qui pourraient donc potentiellement bloquer l'infection. Les résultats, mis en ligne sur BiorXiv, sont encore en cours de validation pour publication et n'ont pas été relus par des pairs. Les chercheurs ont

cloné, marqué et exprimé 26 des 29 protéines virales du SARS-CoV2 dans des cellules humaines et ont reconnu les protéines humaines qui étaient associées à chacune de ces protéines. En utilisant la spectrométrie de masse avec purification d'affinité (AP-MS), 332 cas d'interaction de haute affinité entre les protéines du SARS-CoV2 et les protéines humaines ont été identifiés. Parmi celles-ci, des facteurs qui sont déjà ciblés par des médicaments existants approuvés par la FDA, ont été découverts, entre autres, la metformine. Il s'agit de l'interaction directe entre les protéines virales N et Orf8 avec les protéines régulées par la voie mTORC1, même si cette kinase n'interagit pas directement avec une protéine virale. D'après cette étude, la metformine agirait comme inhibiteur de mTORC1 (9), mais ces résultats restent à confirmer.

Références :

1. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. Diabetes Care. 1 janv 2020;43(Supplement 1):S98.
2. Swissmedic. Disponible sur: <https://www.swissmedicinfo.ch>
3. Kenneth R. Feingold. Oral and Injectable (Non-insulin) Pharmacological Agents for Type 2 Diabetes. In: Endotext.org [Internet]. MDText.com; Disponible sur: <https://www.endotext.org/chapter/modalities-for-treatment-of-diabetes/oral-and-injectable-non-insulin-pharmacological-agents-for-type-2-diabetes/>
4. Micromedex. Disponible sur: <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/ssl/true>
5. François R. Jornayvaz. Diabétologie. Rev Med Suisse. 2019;15:38-41.
6. Société Suisse d'Endocrinologie et de Diabétologie. Information concernant le COVID-19 et la situation pour les patients adultes avec un diabète sucré. In 2020. Disponible sur: https://www.sgedssed.ch/fileadmin/user_upload/8_News/SGED_Information_Corona_F_def.pdf
7. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. Diabetes Care. 1 janv 2020;43(Supplement 1):S193
8. Kindrachuk J, Ork B, Hart BJ, Mazur S, Holbrook MR, Frieman MB, et al. Antiviral potential of ERK/MAPK and PI3K/AKT/mTOR signaling modulation for Middle East respiratory syndrome coronavirus infection as identified by temporal kinome analysis. Antimicrob Agents Chemother. 2014/12/08. févr 2015;59(2):1088-99.
9. David E. Gordon et al. A SARS-CoV-2-Human Protein-Protein Interaction Map Reveals Drug Targets and Potential Drug- Repurposing. submitted [Internet]. Disponible sur: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.002386v1.full.pdf>