

Efficacité de la metformine en prévention d'un covid long chez les patients non hospitalisés avec excès pondéral ? A confirmer !

Référence

Bramante CT, Buse JB, Liebovitz DM, et al. Outpatient treatment of COVID-19 and incidence of post-COVID-19 condition over 10 months (COVID-OUT): a multicentre, randomised, quadruple-blind, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2023;23:1119-29. DOI: 10.1016/S1473-3099(23)00299-2

Analyse de

Baudouin Denis, médecin généraliste, ancien formateur au CEBAM (Centre Cochrane belge)
Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Un traitement précoce par metformine, ivermectine ou fluvoxamine prévient-il l'apparition d'un covid long chez les adultes en excès pondéral atteints de covid-19 aigu et suivis en ambulatoire ?

Contexte

Début 2020, face à l'émergence de la pandémie de covid-19, la communauté scientifique internationale se mobilisa, parallèlement à la recherche d'un vaccin et d'antiviraux spécifiques, pour évaluer l'efficacité de médicaments déjà disponibles sur le marché et ayant un intérêt potentiel dans le traitement de cette affection (propriétés anti-inflammatoires, activité antivirale in vitro ou ex vivo et cetera) : nous avons déjà conclu dans Minerva que les données solides manquaient pour recommander l'utilisation des corticostéroïdes inhalés dans les formes légères de covid-19 (1,2) ou de l'aspirine (3,4). Nous avons également conclu dans Minerva à l'inefficacité de l'azithromycine (5,6), la colchicine (7,8) et l'hydroxychloroquine (9,10). C'est dans ce contexte que des chercheurs américains ont mené l'étude COVID-OUT analysée ici, avec pour objectif de tester l'efficacité de la metformine, de l'ivermectine et de la fluvoxamine sur l'évolution du covid-19 (11).

Résumé

Population étudiée

- critères d'inclusion :
 - adultes de 30-85 ans avec BMI ≥ 25 , non hospitalisés, atteints de covid-19 symptomatique non sévère, récent (début < 7 jours) et confirmé par PCR ou test antigénique
 - les patients devaient avoir un taux de filtration glomérulaire > 45 ml/min s'ils étaient âgés de 75 ans ou plus
- critères d'exclusion : ont été exclus les personnes qui prenaient déjà l'un des médicaments à l'étude ou qui avaient déjà reçu un traitement contre le covid-19 avec une autorisation d'utilisation d'urgence de la Food and Drug Administration des États-Unis
- au total : 1431 patients ont été inclus et randomisés dans l'étude de janvier 2021 à janvier 2022 ; ils ont été suivis chacun pendant dix mois après leur inclusion ; la majorité étaient infectés par le variant Delta et un peu plus de la moitié avaient reçu au moins une dose de vaccin anti-SARS-CoV-2 ; en ce qui concerne les 1126 patients analysés, l'âge médian était de 45 ans (IQR 37-54), 83% des participants étaient blancs et 55% étaient vaccinés contre le SARS-CoV-2 ; le BMI médian était de 29,8 kg/m² (IQR 27,0-34,2) et 548 (48,7%) des 1126 participants avaient un BMI > 30 kg/m².

Protocole d'étude

Etude multicentrique (six centres universitaires situés dans différents états des USA), contrôlée versus placebo en groupes parallèles, randomisée et menée en quadruple aveugle (participants,

investigateurs, prestataires de soins et évaluateurs des résultats) pour tous les participants à l'exclusion du statisticien

- construite selon un plan factoriel 3x2 permettant de tester simultanément les trois médicaments sur les mêmes patients
- les participants étaient répartis en six groupes (1:1:1:1:1:1) prenant chacun deux produits différents (metformine plus ivermectine, metformine plus fluvoxamine, metformine plus placebo, ivermectine plus placebo, fluvoxamine plus placebo, placebo plus placebo)
- interventions : metformine 1500 mg/j (14 jours), ivermectine 430 µg/kg/j (3 jours), fluvoxamine 100 mg/j (14 jours)
- comparaison : placebo
- les patients ont été recrutés par courriel et par publicité sur le web ou affichée dans les six centres participants ; par respect des mesures barrière, l'étude a été réalisée sans contact physique, sur base de questionnaires administrés par mail ou smartphone, quotidiens le premier mois et mensuels les neuf mois suivants ; les investigateurs et évaluateurs devaient pouvoir valider les réponses des patients en accédant au dossier de santé informatisé tenu par leur soignant
- les résultats étaient analysés en trois groupes parallèles (metformine versus placebo, ivermectine versus placebo, fluvoxamine versus placebo) ; analyse en intention de traiter modifiée.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : proportion de patients atteints de covid-19 sévère au 14^{ème} jour de suivi (critère composite : saturation en oxygène \leq 93% à l'oxymètre à domicile, recours à un service d'urgences, hospitalisation ou décès)
- critères de jugement secondaires :
 - sévérité des symptômes durant les 14 premiers jours de suivi
 - incidence cumulée de covid long après 10 mois de suivi.

Résultats

- les résultats de l'étude ont été publiés en deux temps : une première publication en 2022 portant sur l'incidence à court terme de covid-19 sévère (12) et une seconde publication en 2023, dont il est question ici, portant sur l'incidence à long terme de covid long (11)
- les résultats de l'étude montrent, pour les patients traités par metformine, une réduction relative de 41% statistiquement significative du risque d'apparition de covid long, avec une réduction absolue de 4,1% soit un NNT de 24 patients à traiter préventivement pour éviter à l'un d'eux d'être atteint de covid long
- les résultats ne montrent aucune efficacité chez les patients traités par ivermectine ou fluvoxamine

Incidence cumulée de covid long après 10 mois de suivi				
	groupe actif	groupe placebo	HR (IC à 95%)	p
metformine	6,3% (35/564)	10,4% (58/562)	0,59 (0,39 à 0,89)	0,012
ivermectine	7,7% (29/378)	8,1% (29/361)	0,95 (0,57 à 1,59)	n.s.
fluvoxamine	10,1% (30/298)	7,4% (22/297)	1,36 (0,78 à 2,34)	n.s.

HR = hazard ratio = expression du risque relatif pour des séries chronologiques ; IC à 95% = intervalle de confiance à 95%.

- les résultats d'une analyse en sous-groupes suggèrent une efficacité de la metformine bien plus élevée chez les patients non vaccinés que chez les patients vaccinés et que la metformine est d'autant plus efficace qu'elle est administrée précocement.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que le traitement par metformine réduit de 41% l'apparition de covid long chez les patients atteints de covid-19 aigu suivis en ambulatoire. Ce traitement étant largement

disponible, peu coûteux et d'une sécurité éprouvée, ils ajoutent qu'il est urgent que les autorités de santé publique fassent les démarches nécessaires pour implémenter l'usage de la metformine comme traitement du covid-19 en prévention de l'apparition de covid long.

Financement de l'étude

L'étude a été financée par diverses fondations privées et par des institutions gouvernementales telles que le NIH (National Institute for Health, USA).

Conflit d'intérêts des auteurs

Les auteurs ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêt avec des firmes pharmaceutiques, sauf le second auteur qui a déclaré avoir reçu des soutiens financiers de diverses firmes non impliquées dans la commercialisation des trois produits étudiés

Discussion

Évaluation de la méthodologie

L'étude COVID-OUT a été menée avec une méthodologie de haute qualité et rigoureusement documentée :

- La randomisation, réalisée par programme informatique, a été faite par blocs et stratifiée par centre. Sa mise en œuvre a été soigneusement masquée aux investigateurs procédant à l'inclusion des patients : l'ensemble des comprimés nécessaires au traitement étaient délivrés dans des containers opaques numérotés, préparés à l'avance dans la pharmacie centrale d'un hôpital et envoyés par express au patient en sorte qu'il puisse initier son traitement dans les 24 heures.
- Le quadruple aveugle concernait tous les participants (patients et leurs soignants, investigateurs, évaluateurs) sauf le statisticien de l'étude et a été maintenu jusqu'à la fin du suivi des patients. Les comprimés placebos étaient strictement identiques à ceux de leurs produits actifs respectifs, photos à l'appui dans les annexes de la publication
- Le critère de jugement « covid long » n'était pas prévu dans le protocole initial et a été ajouté en cours d'étude, à son quatrième mois : la notion clinique de cette affection n'a progressivement émergé que dans le courant de l'année 2020 et le code U09-9 la reconnaissant officiellement n'a été intégré dans la classification ICD-10 qu'en novembre 2021 (13). Ce critère était jugé sur base de questionnaires mensuels adressés aux patients à partir du 6^{ème} mois du suivi : « *Un soignant vous a-t-il dit que vous aviez un covid long ? Si oui, quel soignant et à quelle date ?* » Le médecin évaluateur devait alors vérifier la présence de ce diagnostic ainsi que sa date de début dans le dossier électronique du patient, tenu par son médecin traitant dans 78% des cas et par un spécialiste, urgentiste ou kinésithérapeute dans le restant des cas. L'hétérogénéité due à ce manque de précision dans le diagnostic et à l'absence de contrôle de sa fiabilité étaient assumées par les auteurs car la définition du covid long n'a cessé d'évoluer et de varier d'un soignant à l'autre tout au long du déroulement de l'étude. Il en résulterait une grande incertitude pour la taille de l'incidence de covid long observée mais sans que cela ne biaise les résultats sur l'efficacité des produits testés pour le prévenir : il n'y avait aucune raison que cette incertitude affecte différemment les groupes actifs et les groupes contrôles.
- Le protocole de l'étude a été publié dans le registre d'étude Clinical Trials avant qu'elle ne débute.

Malheureusement l'analyse des résultats et leur interprétation posent de sérieux problèmes :

- L'analyse n'a pas été effectuée en ITT (*intention to treat*) : 1431 patients ont été randomisés en 2 groupes metformine (n=718) et placebo (n=713) mais seulement 1126 d'entre eux ayant rempli au moins un questionnaire sur l'apparition de covid long ont été inclus dans l'analyse des résultats. Ce taux de 21% de patients sortis d'étude s'explique principalement par le fait que le critère de jugement covid long a été introduit dans un deuxième temps dans l'étude : de nombreux patients ont refusé leur consentement à cette prolongation ou ont quitté l'étude avant

d'avoir pu répondre au premier questionnaire au 6^{ème} mois de leur suivi. Quoiqu'il en soit, un taux de patients sortis d'étude supérieur à 20% peut sérieusement biaiser les résultats en détruisant le bénéfice de la randomisation (14) : on ne peut plus garantir que les deux groupes de patients analysés soient restés comparables par rapport aux facteurs de risque potentiels d'apparition de covid long et le niveau de preuve résultant de l'étude doit être considéré comme celui d'une étude non randomisée.

- L'interprétation des résultats n'est pas correcte. Il s'agit ici d'un critère de jugement secondaire positif alors que le critère principal analysé dans la première publication était négatif : l'étude ne montrait pas de réduction statistiquement significative de l'évolution vers une forme sévère de la maladie, tant pour la metformine que pour l'ivermectine et la fluvoxamine. Dans pareil cas de figure les résultats du critère secondaire ne peuvent pas être considérés comme suffisamment fiables et il est hasardeux d'en tirer des conclusions définitives ou encore moins une recommandation de pratique clinique comme le font les auteurs. Ils doivent être confirmés par une étude menée spécifiquement sur ce critère (15-17). Ce problème a été caché au lecteur par une présentation trompeuse des résultats : les auteurs ne font nulle part état de l'inefficacité de la metformine sur le critère de jugement primaire. Ils affirment au contraire dans la section « discussion » de leur publication que leur résultat est « *cohérent avec ceux du critère de jugement primaire, avec une réduction statistiquement significative de 42% par la metformine des recours aux urgences, hospitalisations et décès au 14^{ème} jour* ». Cette affirmation est fautive : elle fait référence à une analyse secondaire portant sur un critère composite modifié et les résultats du critère primaire original montraient, eux, une réduction de 16% statistiquement non significative ! Il s'agit là d'une stratégie classique d'embellissement des données (« spin »), très fréquente dans les publications de RCTs dont les résultats sont négatifs et pouvant être considérée comme une forme mineure de fraude (18,19).

Évaluation des résultats

Si elle se confirme, l'efficacité de la metformine en prévention de l'apparition d'un covid long chez les patients obèses ou en surpoids devra être vérifiée chez les patients exclus de l'étude ou sous-représentés : adultes jeunes (< 30 ans), de race non blanche, alcooliques ou toxicomanes (un traitement par méthadone était un facteur d'exclusion) ou infectés par les souches actuelles de SARS-CoV-2. Plus important, il faudra établir si cette efficacité se maintient dans une population vaccinée, dans le contexte actuel où la vaccination est largement répandue et au vu de la moindre efficacité de la metformine chez les patients vaccinés suggérée dans l'analyse en sous-groupes. De nombreuses études observationnelles suggèrent d'ailleurs l'efficacité de la vaccination anti-SARS-CoV-2 sur l'apparition d'un covid long chez les patients atteints de covid-19 aigu malgré le vaccin (20). En d'autres termes, il semble que le vaccin anti-covid, outre son objectif premier d'éviter formes graves, hospitalisations et décès, protège aussi contre l'apparition de covid long chez ceux qui sont infectés quand même par le virus. Il est donc possible que la protection par la metformine soit éclipsée chez les vaccinés par la protection par le vaccin. Une méta-analyse de la Cochrane est en cours de réalisation à ce sujet (21).

Quelles suites donner à cette étude ? Une étude chez des patients vaccinés nous paraît prioritaire : le plus important est de montrer s'il faut ou non recommander la metformine chez eux, car les études observationnelles suggèrent que la vaccination elle-même a déjà un effet protecteur et l'analyse en sous-groupes laisse prévoir que la metformine n'apportera pas de protection supplémentaire. Si c'est le cas, une étude chez les non vaccinés sera alors intéressante. Mais si elle s'avère positive il faudra être très vigilant à ce que la metformine ne devienne pas vécue comme une alternative au vaccin pour les patients qui refusent la vaccination ! Cependant, les cliniciens seraient mieux informés et pourraient mieux discuter avec leurs patients des avantages et risques des différentes approches.

Que disent les guides pour la pratique clinique ?

Aucun guide de pratique clinique tels que NICE, NIH, HAS, ne recommande début 2024 une prise en charge spécifique par metformine des patients obèses ou en excès pondéral atteints de covid-19 aigu dans le but de prévenir un covid long.

Conclusion de Minerva

Les auteurs de l'étude COVID-OUT, d'excellente qualité méthodologique, concluent à l'efficacité de l'usage préventif de la metformine chez les adultes obèses ou en surpoids atteints de covid-19 en vue d'éviter l'apparition d'un covid long. De sérieuses réserves concernant l'analyse des résultats et leur interprétation mettent en doute cette conclusion ou la rendent prématurée. Il est nécessaire de mener une nouvelle étude portant sur la survenue d'un covid long comme critère de jugement principal, utilisant une définition précise et standardisée du covid long.

Références voir site web.