



Articles publiés  
sous la direction de

#### ANDRÉ J. SCHEEN

Professeur honoraire  
de médecine et de  
pharmacologie  
clinique  
Université de Liège

Service de  
diabétologie,  
nutrition et maladies  
métaboliques  
et Unité de  
pharmacologie  
clinique  
CHU Sart Tilman  
Liège, Belgique

#### Bibliographie

1  
Kosinski C, Zanchi A, Wojtuszczyzn A. Diabète et infection à Covid-19. *Rev Med Suisse* 2020;16:939-43.

2  
Scheen AJ. Obésité et risque de Covid-19 sévère. *Rev Med Suisse* 2020;16:1115-9.

3  
Scheen AJ, Marre M, Thivolet C. Prognostic factors in patients with diabetes hospitalized for COVID-19: findings from the CORONADO study and recent reports. *Diabetes Metab* 2020;46:265-71.

4  
Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, et al. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:782-92.

# Faut-il changer le traitement antidiabétique en période Covid-19?

Pr André J. SCHEEN

Le diabète de type 2 (DT2) est considéré comme un facteur de risque de mortalité en cas d'infection par le virus SARS-CoV-2,<sup>1</sup> au même titre que l'obésité, une comorbidité fréquemment associée au DT2.<sup>2</sup> Plusieurs facteurs susceptibles d'influencer le pronostic ont été identifiés chez les patients avec un DT2 hospitalisés pour Covid-19, dont le niveau de glycémie à l'admission et l'indice de masse corporelle dans la grande étude française CORONADO.<sup>3</sup> La question de savoir si le traitement antihyperglycémiant peut influencer le pronostic des patients DT2 en cas d'exposition au SARS-CoV-2 a fait l'objet de diverses supputations et de différentes études.<sup>4,5</sup> Cependant, il s'agit chaque fois d'études observationnelles rétrospectives dont on connaît les limites en raison de l'interférence toujours possible de facteurs confondants.

On peut considérer l'impact des traitements antidiabétiques à différents stades de la maladie.

Le premier, préventif, est d'envisager si un traitement antihyperglycémiant plutôt qu'un autre est capable de réduire le risque de contamination par le virus, quelle qu'en soit la sévérité de la symptomatologie. Ces études devraient se faire en ambulatoire sur de larges cohortes, mais force est de constater qu'elles ne sont pas ou guère disponibles dans la littérature, la plus importante étude de cohorte réalisée au Royaume Uni se focalisant sur la mortalité.<sup>6</sup> Le deuxième stade est d'analyser si un traitement antihyperglycémiant particulier est capable de limiter la sévérité de la maladie et, notamment, de réduire le besoin d'hospitalisation. Ici aussi, les données disponibles sont rares et fragmentaires. Le troisième stade concerne le pronostic des patients DT2 déjà hospitalisés

pour une infection Covid-19 avec différents critères de jugement: la nécessité d'être transféré dans une unité de soins intensifs, le recours à une assistance mécanique ventilatoire, le décès à l'hôpital ou encore la durée totale d'hospitalisation avant la décharge. C'est dans ce contexte que la plupart des études rétrospectives ont été réalisées.<sup>3-5</sup> L'analyse des choix thérapeutiques doit se faire en fonction du rapport bénéfices-risques, en particulier lorsque les patients sont hospitalisés avec une maladie déjà relativement sévère.

Les données les plus solides concernent la metformine, l'antidiabétique de premier choix pour traiter le DT2. Les résultats plaident en faveur de cette médication dans la plupart des études,<sup>7</sup> y compris avec le critère de jugement le plus fort, la mortalité intrahospitalière comme dans CORONADO.<sup>8</sup> Le bénéfice est le plus souvent imputé aux effets anti-inflammatoires du biguanide.<sup>7</sup> Le risque d'acidose lactique paraît très faible tant que le patient ne se trouve pas en détresse respiratoire avec hypoxie ou en défaillance d'organes (cœur, rein, foie).<sup>8</sup> Les inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4 (gliptines) ont été un moment suspectés de faciliter l'entrée intracellulaire du virus, mais les résultats disponibles sont globalement rassurants, avec des effets neutres, voire même favorables dans une étude récente avec la sitagliptine.<sup>9</sup> Les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (gliflozines) pourraient augmenter le risque d'acidocétose, une complication à la fois imputée à cette classe pharmacologique mais aussi au SARS-CoV-2, notamment suite à une atteinte directe des cellules B pancréatiques par le virus. Cette crainte de plus

**LES RÉSULTATS  
PLAIDENT EN  
FAVEUR DE LA  
METFORMINE  
DANS LA PLUPART  
DES ÉTUDES**

5  
Sun B, Huang SZhou J. Perspectives of antidiabetic drugs in diabetes with coronavirus infections. *Front Pharmacol* 2020;11:592439.

6  
Khunti K, Knighton P, Zaccardi F, et al. Prescription of glucose-lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nationwide observational study in England. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:293-303.

7  
Scheen AJ. Metformin and COVID-19: from cellular mechanisms to reduced mortality. *Diabetes Metab* 2020;46:423-6.

8  
Lalau JD, Al-Salameh A, Hadjadj S, et al. Metformin use is associated with a reduced risk of mortality in patients with diabetes hospitalised for COVID-19. *Diabetes Metab* 2020;47:101216.

9  
Scheen AJ. DPP-4 inhibition and COVID-19: from initial concerns to recent expectations. *Diabetes Metab* 2021;47:101213.

mauvais pronostic chez les patients traités par gliflozines ne semble cependant pas se confirmer. Des effets positifs pourraient même être attendus au vu d'une certaine activité anti-inflammatoire de ces médicaments et, surtout, des effets protecteurs rapportés dans de grands essais prospectifs, en particulier sur le cœur, les reins et possiblement le foie, tous organes susceptibles d'être impactés négativement par le Covid-19.<sup>10,11</sup> L'impact de la pioglitazone est peu clair, avec des effets positifs possibles suite à son activité anti-inflammatoire, mais aussi avec un risque théorique accru d'insuffisance cardiaque.<sup>4,5</sup> Il n'y a pas de données publiées avec les sulfamides hypoglycémiantes, les glinides, les inhibiteurs des alpha-glucosidases (acarbose) ou encore les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1,<sup>4,5</sup> en dehors de l'étude de cohorte anglaise déjà citée.<sup>6</sup> Enfin, le rôle de l'insuline est difficile à juger puisque ce traitement est généralement prescrit chez les patients avec un DT2 de plus longue durée et souvent plus compliqué, et donc in fine plus à risque. De plus, une insulinothérapie s'impose le plus souvent chez les patients DT2 hospitalisés dans une situation critique, dont une infection Covid-19 sévère. Dès lors, les patients atteints par le Covid-19 et insu-

lino-traités ont globalement un moins bon pronostic, mais qui ne peut sans doute pas être imputé au traitement par insuline en tant que tel.<sup>4,5</sup>

En conclusion, il n'y a pas de raison majeure de modifier le traitement antihyperglycémiant des patients DT2 en période de pandémie Covid-19.<sup>6</sup> La metformine, médicament largement le plus prescrit dans cette population, ne doit pas être arrêtée chez les patients infectés par le virus SARS-CoV-2, même lorsqu'ils doivent être hospitalisés, puisqu'il existe un faisceau d'arguments plaidant en sa faveur en termes de pronostic. Lorsque la situation devient critique (patients en unité de soins intensifs avec une ventilation mécanique), il est recommandé d'interrompre le traitement oral et de gérer l'équilibre glycémique au mieux grâce à une insulinothérapie ajustée sur la base de mesures régulières de la glycémie puisqu'un bon contrôle glycémique durant l'infection semble en améliorer le pronostic.<sup>4,5</sup> Les résultats de quelques essais contrôlés en cours sont attendus pour confirmer le bien-fondé de ces propositions thérapeutiques.

**IL N'Y A PAS DE  
RAISON MAJEURE  
DE MODIFIER LE  
TRAITEMENT  
ANTIHYPÉRGLY-  
CÉMIANT DES  
PATIENTS DT2**

### Bibliographie

10

—  
Scheen AJ. SGLT2 inhibition during the COVID-19 epidemic: friend or foe? *Diabetes Metab* 2020;46:343-4.

11

—  
Scheen AJ. Sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus *Nature Rev Endocrinol* 2020;16:556-77.