

# Journal Pre-proof

THERAP–COVID-19

Béatrice Bouhanick Jean-Luc Cracowski Jean-Luc Faillie, au nom du groupe de travail “médicaments et COVID-19” de la “Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique”



PII: S0040-5957(20)30068-8

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.therap.2020.04.004>

Reference: THERAP 447

To appear in: *Thérapies*

Please cite this article as: Bouhanick B, Cracowski J-Luc, Faillie J-Luc, THERAP–COVID-19, *Thérapies* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.04.004>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2020 Published by Elsevier.

**THERAP – COVID-19**

## **Diabète et COVID-19**

**Béatrice Bouhanick<sup>a,b,\*</sup>, Jean-Luc Cracowski<sup>c</sup>, Jean-Luc Faillie<sup>d</sup>, au nom du groupe de travail  
“médicaments et COVID-19” de la “Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique”**

<sup>a</sup> *Service d’HTA et de thérapeutique, Pôle cardiovasculaire et métabolique, CHU Rangueil TSA  
50032, 1 Av J Poulhes, 31059 Toulouse cedex 9, France*

<sup>b</sup> *Université Toulouse III, UMR 1027, 31000 Toulouse, France*

*Adresse e-mail : [duly-bouhanick.b@chu-toulouse.fr](mailto:duly-bouhanick.b@chu-toulouse.fr)*

<sup>c</sup> *Univ. Grenoble Alpes, Centre régional de pharmacovigilance de Grenoble CHU Grenoble, 38000  
Grenoble, France*

*Adresse e-mail : [JLCracowski@chu-grenoble.fr](mailto:JLCracowski@chu-grenoble.fr)*

<sup>d</sup> *Département de pharmacologie médicale et toxicologie, Centre régional de pharmacovigilance  
Occitanie-Est, CHU Montpellier 371 avenue du Doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier, France.*

*Adresse e-mail : [jean-luc.faillie@umontpellier.fr](mailto:jean-luc.faillie@umontpellier.fr)*

## Résumé

D'après les dernières analyses de cas notamment en Chine et en Italie, le diabète semble être un facteur de risque d'aggravation de l'état clinique d'un patient atteint par le COVID-19 mais est-il un facteur de susceptibilité ? Une analyse de la littérature à la date du 17 avril 2020 tente de répondre à la question. Les données concernant le type de traitement antidiabétique sont très rares. La dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4), glycoprotéine membranaire ubiquitaire présente à la surface de nombreuses cellules et existant aussi sous forme soluble, est impliquée dans les réponses immunitaires inflammatoires en modifiant la production de plusieurs cytokines. La DPP-4 est impliquée dans l'infection des cellules par certains virus. Nous abordons la question de l'utilisation des inhibiteurs des DPP-4 chez les patients diabétiques. Une revue des recommandations sur la prise en charge des diabétiques conclut ce travail.

## MOTS CLÉS

COVID-19 ; Diabète ; Épidémiologie ; Inhibiteurs des DPP-4 ; Recommandations

## Summary

According to previous reports, diabetes seems to be associated with serious clinical events due to COVID-19. But is diabetes *per se* a risk factor of being infected by the virus? We discuss these points. Data about the antidiabetic drugs are scarce. Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) is found as both a cell surface protein ubiquitously expressed in many tissues and as a soluble molecule found in serum/plasma, fluids. DPP-4 is involved in infection of cells by some viruses. We relate data about the use of DPP-4 inhibitors in diabetic patients. We conclude relating French and international recommendations in people with diabetes.

**Keywords:** COVID-19; Diabetes; Epidemiology; DPP-4 inhibitors; Recommendations

## Introduction

L'épidémie mondiale due au COVID-19 a fait émerger une littérature abondante sur les facteurs de risque associés à sa survenue, tout patient n'étant pas forcément symptomatique ou n'exprimant pas la maladie avec la même gravité. Le diabète est rapidement devenu l'un des facteurs de risque potentiel mais qu'en est-il vraiment ? Le diabète est-il un facteur de susceptibilité et/ou un facteur de gravité ? Dans ces circonstances, le traitement antidiabétique et en particulier les inhibiteurs des DPP-4 pourrait-il jouer un rôle dans la survenue des infections ? C'est ce que nous nous proposons de relater ici.

## Prévalence

Il a été suggéré au départ de l'épidémie de COVID-19 que le diabète était un des facteurs de susceptibilité de l'infection au même titre que l'âge élevé, l'hypertension artérielle, le tabagisme, le surpoids ou l'obésité. Ainsi sur une des premières courtes séries à Wuhan, ville très touchée par l'épidémie, sur 41 patients, 20 % étaient diabétiques et 15 % hypertendus [1]. Dans une autre série sur 140 patients infectés et hospitalisés, 12 % sont diabétiques [2]. L'absence de groupe contrôle rendait cependant cette possible augmentation de prévalence de patients diabétiques infectés et hospitalisés hasardeuse. Par ailleurs, une prévalence plus faible de 3 % de diabétiques présentant des symptômes depuis plus de 10 jours est également rapportée mais le faible effectif est à chaque fois un frein pour estimer correctement cette prévalence [3]. Ainsi, dans une méta-analyse reprenant 12 études en Chine, sur 2018 patients confirmés infectés, la prévalence du diabète est de 10,3 % ; elle est finalement du même ordre que la prévalence des diabétiques en Chine en 2013 qui est rapportée à 10,9 % tous âges confondus [4,5]. Maintenant, comme les patients diabétiques infectés ont en moyenne 49,6 ans, il faut comparer cette prévalence à celle de la classe d'âge correspondante dans la population, estimée à 12,3 % : ainsi la prévalence des diabétiques parmi les patients atteints de COVID-19 est même inférieure à celle de la population générale [5].

La même tendance est décrite en Italie, pays très touché par le COVID-19. Dans l'épicentre de l'épidémie à Padoue, 8,9 % des patients infectés âgés en moyenne de 65 ans sont diabétiques alors que la prévalence des diabétiques dans cette région pour la même classe d'âge est supérieure, décrite de 11 % [6]. Ainsi, il n'y aurait peut-être pas plus de diabétiques représentés chez les patients atteints par le COVID-19 et un patient diabétique ne serait pas plus à risque de contracter la maladie qu'un non diabétique d'après les données chinoises et italiennes.

Aucune étude ne permet à ce jour de distinguer les diabétiques de type 1 et de type 2 mais l'âge élevé des patients atteints plaide pour une forte représentation des diabétiques de type 2. De la

même façon, la durée d'évolution du diabète, les complications de celui-ci ainsi que le poids des patients dont le rôle est évoqué dans la gravité de l'évolution ne sont pas encore décrits. Enfin, les résultats sont difficiles à interpréter dépendant des critères d'hospitalisation qui évoluent avec le temps, les formes modérées étant de moins en moins hospitalisées.

### **Diabète, COVID-19 et gravité de la maladie**

Si le fait d'être diabétique n'augmenterait pas la probabilité d'être infecté par le COVID-19, en revanche, une fois infectés, les patients diabétiques sont susceptibles d'être victimes d'une forme grave de la maladie. Dans une méta-analyse effectuée sur 6 études en Chine, le risque relatif d'avoir une forme grave est de 2,26 (95 % IC : 1,47-3,49) ; il varie depuis 0,31 (moins de risque dans une étude) à 4,06 (plus de risque dans 5 études) [4]. Par exemple, en Chine dans une étude observationnelle sur 1000 patients avec une infection confirmée, la prévalence du diabète chez ceux ayant une forme sévère est de 16 % et n'est « que » de 5,5 % chez ceux ayant une forme moins sévère [7]. Dans un autre travail cette fois-ci sur 1043 patients italiens infectés et hospitalisés en Lombardie en unités de soins intensifs (USI), les 2/3 ont une comorbidité, 49 % sont hypertendus et 17 % ont un diabète [8]. Enfin à Seattle, sur 24 patients admis en soins intensifs, 58 % sont diabétiques [9]. Les patients diabétiques sont à risque élevé de pneumonie sévère, ont un état pro-inflammatoire et pro-thrombotique marqué par rapport aux non diabétiques infectés. Les marqueurs de l'inflammation comme la protéine C réactive (CRP), l'interleukine 6 la ferritine et les D-dimères sont plus élevés que chez les non diabétiques et l'hypothèse d'un orage inflammatoire ou cytokinique marqué est évoquée pour tenter d'expliquer un pronostic plus péjoratif [10]. Dans une revue et méta-analyse sur 15 études, 51 845 patients atteints par le COVID-19 dont 9066 sont des cas graves, un âge élevé est indépendamment associé à une forme sévère [11]. Dans cette revue, le diabète est aussi associé à la survenue d'une forme sévère avec un RR à 2,81 (2,01-3,93), et cette association persiste dans une étude en analyse multivariée prenant en compte l'âge, avec un risque relatif à 2,21 [12].

S'il est régulièrement proposé que le risque de forme grave soit augmenté par la présence d'un diabète déséquilibré ou compliqué, cela repose sur d'autres études que celles menées avec le COVID-19 qui retraçaient le sur-risque des patients diabétiques avec les virus H1N1 en 2009 et avec *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV) en 2012 [13–15].

L'étude CORONADO française vise sur l'ensemble du territoire à déterminer les facteurs prédictifs des formes sévères [13].

### **Quels types de patients sont en soins intensifs ?**

En Chine, les patients en unités de soins intensifs sont plus volontiers diabétiques que ceux qui n'y vont pas (22 % vs 6 %) et sans préjuger de la présence d'un diabète, sont plus âgés (66 ans vs 51 ans), et ont deux fois plus de comorbidités (72 % vs 37 %) que ceux qui n'y vont pas [14]. Le sexe masculin qui semble prédominer chez les patients infectés avec une proportion décrite allant de 56 % jusqu'à 82 % semble aussi sur-représenté chez ceux en unités de soins intensifs [61 % vs 52 %] mais cette différence n'est pas significative [3,8,14].

### **Diabète et décès**

Parmi 44 672 patients infectés, le taux de mortalité rapporté en Chine est de 2,3 % ; il est de 7,3 % en présence d'un diabète et de 6 % chez les hypertendus [15]. En Italie, parmi les patients décédés, 35 % d'entre eux sont diabétiques contre 20 % dans la population générale pour cette tranche d'âge : les diabétiques sont donc surreprésentés parmi les patients décédés ; 70 % sont des hommes âgés en moyenne de 80 ans [4].

### **Médicaments et diabète**

Nous n'aborderons pas ici l'intrication entre diabète et hypertension artérielle et la gestion des inhibiteurs du système rénine-angiotensine déjà traitée [16]. Nous rappelons seulement qu'en dehors d'une situation aigue où une attitude au cas par cas est de rigueur, la Société européenne de cardiologie a publié une prise de position pour maintenir les traitements par inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou sartans.

De la même façon, nous nous bornons à souligner que les corticoïdes ont probablement un rôle délétère mais l'analyse rétrospective est difficile car ils sont généralement utilisés dans les cas (très) graves et que les anti-inflammatoires non stéroïdiens comme l'ibuprofène augmenteraient le risque de forme grave comme cela avait déjà été rappelé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) dans le passé pour d'autres infections. Ainsi, la fièvre doit être traitée uniquement par du paracétamol [17,18].

Concernant les médicaments spécifiques du diabète de type 2, la question d'une augmentation du risque infectieux se pose avec les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (iDPP-4). En effet, outre son rôle dans le métabolisme des incrétines et la régulation du glucose, la DPP-4, aussi appelée CD26, est une glycoprotéine membranaire présente à la surface de nombreuses cellules présentant une activité enzymatique exopeptidase non spécifique. Elle stimule les réponses immunitaires inflammatoires en modifiant la production de plusieurs cytokines et chémokines [19–22]. Ainsi, plusieurs études ont concerné le rôle des inhibiteurs de la DPP-4 dans la survenue d'infections. Les

données des essais cliniques suggéraient une augmentation des infections respiratoires hautes et urinaires basses avec les iDDP-4, en particulier avec la sitagliptine [23,24]. L'analyse de la base de données internationale de pharmacovigilance VigiBase indiquait une plus forte déclaration d'infections avec les iDDP-4 avec un signal plus important pour les infections respiratoires hautes [25] mais une étude cas-témoin nichée dans une cohorte de près de 50 000 patients diabétiques enregistrés dans la base de données *Clinical Practice Research Database* (CPRD) au Royaume-Uni ne retrouvait pas de lien entre l'utilisation d'iDDP-4 et l'hospitalisation pour pneumonie communautaire [26], et la méta-analyse la plus récente incluant 74 essais cliniques de plus de 12 semaines ne suggérait pas non plus d'augmentation du risque global d'infection avec les iDDP-4 [27].

Chez des patients diabétiques, la sitagliptine réduirait les niveaux de marqueurs pro-inflammatoires tels que l'interleukine-6 (IL-6) et le *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) [28,29]. Les iDPP-4 pourraient ainsi, *via* cet effet anti-inflammatoire, jouer un rôle au décours de l'infection ou dans la survenue de ses complications. Il est actuellement montré que, chez les patients atteints de COVID-19, des taux d'IL-6 significativement élevés sont associés à un risque accru de décompensation respiratoire [30,31].

Il est par ailleurs intéressant de noter que la DPP-4 humaine a été identifiée comme un récepteur fonctionnel pour la protéine de spicule du coronavirus responsable du *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) en Arabie Saoudite en 2012 [32]. Les anticorps dirigés contre la DPP-4 exerçaient une action inhibitrice sur l'infection par le MERS-CoV. Les études sur souris transgéniques suggéraient que le taux de complications chez les personnes atteintes de diabète de type 2 infectées par le MERS-CoV pourrait être associé à une perturbation de la réponse immunitaire par la DPP4 [33]. Sans que l'on puisse à ce jour en tirer des conséquences directes pour l'épidémie actuelle de COVID-19 (dont la porte d'entrée est l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 [ACE2]), l'étude des liens entre DPP-4 et infection à coronavirus mérite d'être poursuivie.

### **Que nous apprennent les données de pharmacovigilance en France ?**

Le réseau national des centres de pharmacovigilance surveille quotidiennement les effets indésirables des médicaments utilisés dans le cadre du COVID-19. Au 17 avril 2020, il était déclaré 47 cas d'effet indésirable médicamenteux survenus dans un contexte d'infection à COVID-19 chez des patients présentant un diabète. L'âge médian des patients était de 67 ans (min-max : 34-88 ans), 66 % étaient des hommes, 85 % (n = 40) des cas étaient graves et 7 (14 %) sont décédés. Un tiers de ces cas (16 patients) ont présenté des troubles du rythme cardiaque en lien principalement à l'utilisation d'hydroxychloroquine associé ou non à l'azithromycine. Parmi ces derniers, 94 % présentaient une

hypertension artérielle et 38 % un antécédent cardiaque. Huit cas (17 %) exposés à la combinaison lopinavir/ritonavir (Kaletra®) ont présenté un trouble hépatique (n = 4) ou une exacerbation d'insuffisance rénale (n = 4). Onze autres cas (23 %) ont présenté des complications respiratoires (90 % était hypertendus et 18 % avaient des antécédents pulmonaires). Parmi ces cas, 4 patients traités au long cours par sitagliptine ont nécessité une prise en charge en réanimation (un cas est décédé). Il s'agit de 3 femmes et 1 homme, de 65 à 88 ans, deux étaient obèses, tous étaient hypertendus. Dans aucun cas, la sitagliptine n'était le seul médicament suspect d'aggravation de l'infection : 2 cas étaient également traités avec un sartan et 2 avaient reçu un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).

### **Que disent les recommandations ?**

La Société française de diabétologie s'est très tôt saisie des modalités de gestion du diabète au quotidien en situation de crise COVID sans distinguer la prise en charge du diabète de type 1 ou 2 mais prodiguant des conseils qui s'appliquent dans les deux situations. Ainsi, parmi 10 messages clefs, il est souligné le sur-risque de formes graves chez les patients diabétiques avec comorbidités, l'importance des mesures barrières, l'intérêt de prévoir un stock de médicaments et capteurs pour 2 semaines et le risque d'acidocétose majoré chez le diabétique de type 1 [34].

Pour aider les réanimateurs, des fiches pratiques de gestion des diabétiques dans ces unités sont élaborées et celles-ci ne sont pas exclusives de l'infection virale COVID-19 et ressemblent aux préconisations de gestion dans la période péri-opératoire [35]. Elles ont aussi pour but de standardiser la prise en charge en évitant les hyperglycémies qui pourraient être délétères dans ce contexte infectieux mais aussi les hypoglycémies dont l'impact négatif lors d'une cardiopathie ischémique notamment est régulièrement rappelé. Il est ainsi signalé qu'une insulino-résistance initiale est observée, qu'une insulinothérapie en intra veineuse à la seringue électrique (IVSE) est conseillée avec fixation d'objectifs glycémiques, que les traitements non insuliniques du diabète de type 2 doivent être arrêtés et la reprise ultérieure conditionnée par l'état clinique du patient (fonction rénale, cardiaque, respiratoire). À l'inverse, l'insuline ne doit jamais être arrêtée chez les patients diabétiques de type 1 chez qui le risque d'acidocétose augmente dans ce contexte. La surveillance de la glycémie sera réalisée avec des glycémies classiques (sang artériel > veineux > capillaire), les capteurs de glucose pouvant donner des mesures erronées ou n'étant pas validés en réanimation (*free style* libre faussé par de fortes doses de vitamines C et certains capteurs par le paracétamol).

La Société française de pharmacologie et de thérapeutique (SFPT) a rédigé des questions/réponses sur le maniement des médicaments et le COVID accessibles à tous [18].

La Société américaine du diabète, en lien avec les *Centers for Disease Control and Prevention*, propose un site dédié où sont répertoriés des conseils dans la gestion du traitement, les mesures barrières préconisées tandis qu'un blog quotidien est librement accessible [36].

## Références

- [1] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497–506.
- [2] Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020. doi:10.1111/all.14238.
- [3] Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ* 2020;368:m606.
- [4] Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest* 2020. doi:10.1007/s40618-020-01236-2.
- [5] Wang L, Gao P, Zhang M, Huang Z, Zhang D, Deng Q, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013. *JAMA* 2017;317:2515–23.
- [6] Longato E, Di Camillo B, Sparacino G, Saccavini C, Avogaro A, Fadini GP. Diabetes diagnosis from administrative claims and estimation of the true prevalence of diabetes among 4.2 million individuals of the Veneto region (North East Italy). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020;30:84–91.
- [7] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020 Feb 28;NEJMoa2002032. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
- [8] Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castello A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA* 2020;e205394. doi:10.1001/jama.2020.5394.
- [9] Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region - Case series. *N Engl J Med* 2020 Mar 30;NEJMoa2004500. doi: 10.1056/NEJMoa2004500.
- [10] Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev* 2020;e3319. doi:10.1002/dmrr.3319.
- [11] Matsushita K, Ding N, Kou M, Hu X, Chen M, Gao Y, et al. The relationship of COVID-19 severity with cardiovascular disease and its traditional risk factors: A systematic review and meta-

analysis. medRxiv 2020. doi:10.1101/2020.04.05.20054155.

[12] Liang W, Weijie G, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21(3):335–7.

[13] Société francophone du diabète. L'étude CORONADO : CORONAvirus disease 2019 and Diabetes Outcomes. <https://www.sfdiabete.org/actualites/medical/letude-coronado-coronavirus-disease-2019-and-diabetes-outcomes>. [Consulté le 20 avril 2020].

[14] Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;e201585. doi:10.1001/jama.2020.1585.

[15] Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020. doi:10.1001/jama.2020.2648.

[16] Société française de pharmacologie et de thérapeutique. IEC ARA2 et COVID19. Avril 2020. <https://www.em-consulte.com/em/covid-19/IEC-ARA2-et-COVID19-22-mars-2020.pdf>. [Consulté le 20 avril 2020 (14 pp.)].

[17] ANSM. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves - Point d'information. Avril 2019. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-et-complications-infectieuses-graves-Point-d-Information>.

[18] Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Réponses d'experts à vos questions sur les médicaments et le COVID-19. 2020. <https://www.pharmacol-fr.org/covid19-foire-aux-questions>.

[19] Mentlein R. Dipeptidyl-peptidase IV (CD26)-role in the inactivation of regulatory peptides. *Regul Pept* 1999;85:9–24.

[20] Ou X, O'Leary HA, Broxmeyer HE. Implications of DPP4 modification of proteins that regulate stem/progenitor and more mature cell types. *Blood* 2013;122:161–9.

[21] Reinhold D, Biton A, Goihl A, Pieper S, Lendeckel U, Faust J, et al. Dual inhibition of dipeptidyl peptidase IV and aminopeptidase N suppresses inflammatory immune responses. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1110:402–9.

[22] Steinbrecher A, Reinhold D, Quigley L, Gado A, Tresser N, Izikson L, et al. Targeting dipeptidyl peptidase IV (CD26) suppresses autoimmune encephalomyelitis and up-regulates TGF-beta 1 secretion in vivo. *J Immunol* 2001;166:2041–8.

[23] Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD006739.

doi:10.1002/14651858.CD006739.pub2.

- [24] Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:224–35.
- [25] Willemsen MJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SM, Meyboom RH, Egberts TC, Leufkens HG. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the reporting of infections: a disproportionality analysis in the World Health Organization VigiBase. *Diabetes Care* 2011;34:369–74.
- [26] Faillie JL, Filion KB, Patenaude V, Ernst P, Azoulay L. DPP-4 inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015 Apr;17(4):379-85. doi:10.1111/dom.12431.
- [27] Yang W, Cai X, Han X, Ji L. DPP-4 inhibitors and risk of infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32:391–404.
- [28] Satoh-Asahara N, Sasaki Y, Wada H, Tochiya M, Iguchi A, Nakagawachi R, et al. A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, exerts anti-inflammatory effects in type 2 diabetic patients. *Metabolism* 2013;62:347–51.
- [29] Matsubara J, Sugiyama S, Akiyama E, Iwashita S, Kurokawa H, Ohba K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, improves endothelial dysfunction in association with its anti-inflammatory effects in patients with coronary artery disease and uncontrolled diabetes. *Circ J* 2013;77:1337–44.
- [30] Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv* 2020. doi:10.1101/2020.03.30.20048058.
- [31] Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Hellmuth JC, Von Bergwelt-Baildon M, Klein M, et al. Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients. *medRxiv* 2020. doi:10.1101/2020.04.01.20047381.
- [32] Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DHW, Müller MA, Dijkman R, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature* 2013;495:251–4.
- [33] Iacobellis, G. COVID-19 and diabetes: can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract* 2020;162:108125.
- [34] Société francophone du diabète. Diabète et COVID-19 : 10 messages clés. Mars 2020. [https://www.sfdiabete.org/files/files/Divers/diabete\\_et\\_covid-19\\_messages\\_cles.pdf](https://www.sfdiabete.org/files/files/Divers/diabete_et_covid-19_messages_cles.pdf). [Consulté le 20 avril 2020 (2 pp.)].
- [35] Société francophone du diabète - Société française d'anesthésie et de réanimation. Prise en charge des patients diabétiques à la phase aiguë d'une infection, en réanimation. Mars 2020. [https://www.sfdiabete.org/files/files/Divers/diabete\\_covid\\_et\\_reanimation\\_mars\\_2020.pdf](https://www.sfdiabete.org/files/files/Divers/diabete_covid_et_reanimation_mars_2020.pdf).

[Consulté le 20 avril 2020 (8 pp.)].

[36] American Diabetes Association. Diabetes and coronavirus. 2020.  
<https://www.diabetes.org/coronavirus-covid-19>. [Consulté le 20 avril 2020].

Journal Pre-proof