

République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة أبو بكر بلقايد- تلمسان
Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMCEM
كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et des Sciences de la Terre et de
l'Univers
Département de Biologie



MÉMOIRE

Présenté par

Boudalia Sanaa

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Sciences Biologiques spécialité : Biochimie

Thème

Relation entre le diabète et la Covid-19

Soutenu le 21/06/2021, devant le jury composé de :

Président	Azzi Rachid	Professeur	UABT
Encadrant	Rahmoun Mohammed Nadjib	Professeur	UABT
Examineur	Mezouar Dounia	MCB	UABT

Année universitaire 2020/2021

Remerciements

Avant toute chose je remercie mon dieu tout puissant, pour toute la patience avec la quelle il m'a bénie pendant toutes ces années de recherche et d'étude, pour la détermination qu'il m'a accordée pour arriver enfin a ce jour ci.

Je tiens à remercier vivement mon encadrant le Monsieur RAHMOUN Mohammed Nadjib, professeur au département de biologie, Faculté des sciences de la Nature et de la Vie et des sciences de la terre et de l'univers, Université Abou bekr belkaid de Tlemcen ; sans qui ce projet n'aurais pas vu le jour, je le remercie pour tous ces efforts, sa disponibilité a tout moment, a ses précieux conseils, pour son aide, et a sa rigueur.

J'accorde un merci à tous les membres du jury qui ont examiné mon travail.

Un très grand merci pour Monsieur AZZI Rachid professeur au département de biologie, Faculté des sciences de la Nature et de la Vie et des sciences de la terre et de l'univers, Université Abou bekr belkaid de Tlemcen, d'avoir bien voulu présider les jurys de ce travail.

Je remercie Mademoiselle MEZOUAR Dounia maitre de conférences B au département de biologie, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie sciences de la terre et de l'univers- Université Abou bekr belkaid de Tlemcen, d'avoir bien voulu faire part des jurys.

A tous mes enseignants et professeurs qui n'ont pas hésité à partager leur connaissance et savoir avec nous tous le long de mon cursus universitaire.

Je remercie ma famille pour leurs soutiens et encouragements dont ils m'ont accordé pendant toutes ces années, et a tous les amis de prés ou de loin pour leurs précieux conseils et soutient.

Dédicaces

A ma très chère famille...

A mes parents... ma perle rare, ma petite source de bonté et de bonheur... A ma confidente et à la gardienne de tous mes secrets... A celle qui n'a jamais hésité à me pousser vers l'avant dans mes pires moments de doute et d'abondant... A ses prières silencieuses, ses mots apaisants... A celle qui a sacrifié sa vie au prix de notre joie, tu es notre source de bonheur... A ces années que tu a passé à faire naître cette personne que je suis aujourd'hui je te dédit ce travail car c'est le fruit de toutes ces années de patience... A la femme que j'aime le plus dans ce monde... A la plus belle des femmes ... A toi maman... Faïza ... mes mots ne pourrons jamais te remercier assez.

A celui qui n'a jamais cessé de me soutenir... celui qui a un jour porté cette petite écolière sur ces épaules et depuis je ne suis jamais redescendus... A celui qui n'a jamais arrêté de me bercer de ces mains tendre... A toi qui entend mes désirs les plus silencieux... toi qui n'a jamais douté de ma réussite... je te remercie pour ta confiance... ta générosité... tes sacrifices... toutes ces années de don ont enfin rencontré fin.. A mon très cher papa... Khaled... que j'aime si fort... je ne pourrais jamais te remercier tes sacrifices pour nous.

A mon très cher frère... celui qui ne me laissera jamais tomber... A celui qui me soutien, qui me protège et qui réussit toujours à me faire sourire de sa propre façon... A tous nos petits souvenirs infinis à toi Aziz... je t'aime et je n'oublierai jamais tes coups de pouces silencieux. A celle qui couvre le monde avec sa gentillesse A ma grand mère préférée... Kamila, je t'aime si fort... A mon grand père Teyeb... A ses prières a son beau sourire... que dieux te garde pour nous... a ma tante aimée Sabiha... qui a toujours été une grande sœur pour moi.. A mon oncle Zaki... qui a toujours réussi à me faire sourire... je n'exprimerai jamais l'amour que je porte pour vous ma si belle famille...

A l'âme de mon grand père Abdel malik a ce moudjahid... Au combattant qui a souhaité assister au jour de ma soutenance mais que la maladie du diabète nous l'a arraché si tôt... paix a ton âme mon très chère grand père...

A mon oncle Fouzi... A tata Keltoum... A mes petits trésors... A mon ange Wafaa... a Amani et A Mehdi...

A mes sœurs que j'aime tant... A ma meilleure Hidayet... A ma jumelle Khadidja... A ma camarade de plume Meriem ... A Imane ma meilleur amie depuis toujours... A ces sœurs que les bancs de l'université m'a fais rencontré...

Abréviations

ACD : acidose diabétique.

ACE2 : enzyme de conversion de l'angiotensine 2.

ADO : anti diabétiques oraux.

AGJ : anomalie de la glycémie a jeun.

ALT: alanine amino transférasés.

Anti PY 972: Anti-Human Phosphotyrosine.

ARA : antagonistes de récepteurs de l'angiotensine.

ARN: acide ribonucléique.

ATP: adénosine triphosphate.

BRET: bioluminescence resonance energy transfert.

BNP: brain nitric acid.

CDC: Centers for Disease Control and Prevention.

COVID : corona virus disease.

CRP : protéine C réactive.

DT : diabète sucré.

DG : diabète gestationnel.

DPPi : inhibiteur de la dipeptidyl peptidase 4.

DPP4 : dipeptidyl peptidase.

ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine.

ERK : extracellular signal regulated kinase.

ESR : vitesse de sédimentation des érythrocytes.

FGF21 : facteur de croissance des fibroblastes 21.

FIB : fibrinogène.

GAD65 : glutamic acide carboxylase 65.

GCK : gènes de glycokinase.

GGT: gamma glutamyl transferase.

GIP: glucose dependent insulinotropic peptide.

GLP1: glucose like peptide 1.

GLUT : glucose transporteurs.

Grb14 : growth facteur recepteur bound protein 14.

HbA1c : hémoglobine glyquée.

HBDH : hydrox butyrate déshydrogénase.

HCQ : chloroquine et hydroxy chloroquine.

HIF-1 α : hypoxia inductible facteur 1.

HLA: Human Leucocyte Antigen.

HNF: hepatocyte nuclear factor.

ICP : intervention coronarienne percutanée.

IF : insulinothérapie fonctionnelle.

IG : intolérance au glucose.

IGT : altération de la tolérance au glucose.

IL : interleukine.

IMC : indice de masse corporelle.

IRS 1 : substrat 1 du récepteur d'insuline.

IV : insulinothérapie intraveineuse.

LT : lymphocytes.

LDH : lactate déshydrogénase.

MODY : maturity onset diabete of the young (début de la maturité des jeunes).

MAP : mitogene activated protein kinase.

NIDDM : diabète non insulino dépendant.

PCR : polymerase chain reaction.

PG : glycémie plasmatique.

PKC : protéine kinase C.

PTB1B : protéine tyrosine phosphate 1B.

RE : réticulum endoplasmique.

RI : récepteur a insuline.

ROS : espèce réactive de l'oxygène.

SARS : severe accrue respiratory syndrome corona virus.

SDRA : syndrome de détresse respiratoire.

SGLT2: co-transporteur de sodium/glucose.

Sch : src homology 2 domain containing.

SNP: single nuclear polymorphisme.

SUR : récepteur des sulfonylurés.

TLR : Toll like receptors.

TNF α : facteur de nécrose tumorale.

USI : unité de soins intensifs.

UPR : réponse protéique dépliée.

VIH : virus de l'immunodéficience.

Liste des figures

Figure 1: structure du corona virus 2019.	8
Figure 2: Résumé des mécanismes pouvant expliquer la relation entre le diabète et la susceptibilité à une infection sévère COVID-19	37

Liste des tableaux

Tableau 1 : Symptômes de la maladie du Covid des plus fréquents au moins courants. . Error! Bookmark not defined.	
Tableau 2: symptômes de la maladie du Covid des plus fréquents au moins courants.	9
Tableau 3: Antidiabétiques oraux: risques et recommandations en cas de COVID-19.....	41

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Résumé

Introduction1

I. La Covid4

I.1 historique4

I.2. Épidémiologie.....4

I.3. SARS-corona-virus2.....5

I.4. Incubation et contagion6

I.5. Symptômes7

I.6. Complications du Covid 198

I.6.1 Covid et hypertension8

I.6.2. Covid et maladies cardiovasculaires8

a. Atteintes myocardiques directes9

b. Atteintes myocardiques indirectes par infarctus9

c. Lésions myocardiques aiguës9

I.6.3 Covid et cholestérol9

I.7. Traitement10

I.7.1 traitements antiviraux10

I.7.2 médicaments rhumatologiques.....11

I.7.3 traitements aux cytokines11

I.7.4 Vaccination12

a. Vaccin Astrazeneca.....	12
b. Vaccin jaussen	12
I.8. Prévention de sécurité	13
II. Le diabète.....	14
II.1. Généralités.....	14
II.2. Définition du diabète sucré	14
II.3. Le pré diabète	15
II.4. Épidémiologie	16
II.5. Les différents types de diabète	17
II.5.1. Le diabète de type 1.....	17
II.5.2. Le diabète de type 2.....	17
II.5.3. le diabète gestationnelle	18
II.5.4. Le diabète de type MODY	19
II.6. Régulation glucidique	20
II.6.1. Le récepteur de l'insuline et sa régulation	20
II.6.2. Interaction entre le récepteur de l'insuline et le PTB1B	20
a. Interaction entre le récepteur de l'insuline et le Grb14.....	20
b. Le rôle relatif de GRb14 et PTB1B dans sa régulation et signalisation de l'insuline	21
II.7. La physiopathologie du diabète	21
II.7.1. Le diabète de type 1	22
II.7.2. Le diabète de type 2	22
II.8. Complications	23
II.8.1. Complications microangiopathiques	23
a. La rétinopathie	23
b. La néphropathie	24
c. La neuropathie	24

II.8.2. Complications macroangiopathiques	25
a. Coronaropathies	25
b. Arthropathies périphériques	25
II.9. Traitement	25
II.9.1 Traitements du diabète de type 1	26
a. L'insulinothérapie fonctionnelle	26
b. L'insulinothérapie fonctionnelle IF	26
II.9.2. Traitements du diabète de type 2	27
II.9.2.1. La metformine	27
II.9.2.2. Les sulfonyles et glinides	27
II.9.2.3. L'acarbose	28
II.9.2.4. Les gliptines	28
II.9.2.5. Les analogues du glucagon like peptide	29
II.9.2.6. La dapagliflozine	29
III. Covid et diabète	30
III.1. Obésité lié au diabète et Covid	30
III.2. Influence des paramètres biochimiques sur le pronostic de la Covid 19	31
III.3. Diabète et Covid	33
III.4. Inflammation et système d'activation immunitaire	34
III.4.1. Stress oxydatif	34
III.4.2. Glucotoxicité	34
III.4.3. Stress et réticulum endoplasmique	35
III.5. Impact des traitements anti diabétiques sur la Covid 19	36
III.5.1. Lien SARS-cov-2 avec le traitement antidiabétique	36
a. La metformine	37
b. Les sulfamides hypoglycémiantes et thiazolidinediones	38
c. Inhibiteurs de la DPP4	39

d. Les inhibiteurs de co-transporteurs de glucose/sodium 2 (SGLT2)	39
e. Les agonistes du récepteur glucagon like peptide GLP1 (ARGLP1)	39
f. Traitement par insuline	39
Conclusion	41
Bibliographie	43

ملخص

يعد مرض السكري من أكثر الأمراض المصاحبة التي يتم الإبلاغ عنها بشكل متكرر في مرضى Covid-19. استنادًا إلى البيانات الحالية ، لا يبدو أن مرضى السكري أكثر عرضة للإصابة بعدوى SARS-CoV-2 من عامة السكان. ومع ذلك ، يبدو أن مرض السكري هو عامل خطر للتقدم إلى أشكال خطيرة ودرجة من Covid-19 هذه تتطلب القبول في العناية المركزة أو حتى استخدام التهوية الميكانيكية الغازية ويمكن أن تؤدي إلى الوفاة. إن خصائص مرضى السكري المصابين بـ Covid-19 وكذلك التأثير النذير لمرض السكري على عدوى SARS-CoV-2 هي موضوع دراسات مخصصة. تعتبر السمنة ، وهي عامل الخطر الرئيسي للإصابة بمرض السكري من النوع 2 ، أكثر شيوعًا أيضًا في المرضى ذوي الحالات الحرجة الذين يحتاجون إلى دعم التنفس الصناعي. من ناحية أخرى ، يضعف Covid-19 التحكم في نسبة السكر في الدم ويعزز ظهور المضاعفات الأيضية مثل الحمض الكيتوني. نظرًا لخطر الإصابة بالحمض اللبني والحمض الكيتوني ، سيتم إيقاف مثبطات الميتفورمين ومثبطات SGLT2 في الأشكال الشديدة من Covid-19 أخيرًا ، نوصي بإجراء فحص منهجي لمرض السكري الأولي في المرضى الذين ثبتت إصابتهم بعدوى SARS-CoV-2. الكلمات المفتاحية: مرض السكري ، كوفيد ، سارس ، كوفيد-2 ، ملف كيميائي حيوي ، مضاعفات.

Résumé

Le diabète est l'une des comorbidités le plus fréquemment rapportées chez les patients atteints de Covid-19. Selon les données actuelles, les patients diabétiques ne semblent pas davantage exposés à l'infection par le SARS-CoV-2 que la population générale. Cependant, le diabète apparaît comme un facteur de risque d'évolution vers des formes sévères et critiques de Covid-19. Ces dernières requièrent une admission aux soins intensifs voire le recours à la ventilation mécanique invasive et peuvent mener au décès. Les caractéristiques des patients diabétiques atteints de Covid-19 ainsi que l'impact pronostique du diabète sur l'infection par le SARS-CoV-2 font l'objet d'études dédiées.

L'obésité, principal facteur de risque de survenue du diabète de type 2, est également plus fréquente chez les patients atteints de formes critiques requérant un support ventilatoire invasif. D'autre part, la Covid-19 péjore l'équilibre glycémique et favorise la survenue de complications métaboliques telles que l'acidocétose. En raison du risque d'acidose lactique et d'acidocétose, la metformine et les inhibiteurs des SGLT2 seront interrompus dans les formes sévères de Covid-19. Enfin, nous conseillons un dépistage systématique du (pré)diabète chez les patients présentant une infection par le SARS-CoV-2 démontrée.

Mots clés : diabète, Covid, SARS-cov-2, profil biochimiques, complications.

Abstract

Diabetes is one of the most frequently reported comorbidities in patients with Covid-19. Based on current data, diabetic patients do not appear to be at greater risk for SARS-CoV-2 infection than the general population. However, diabetes appears to be a risk factor for progression to severe and critical forms of Covid-19. These require admission to intensive care or even the use of invasive mechanical ventilation and can lead to death. The characteristics of diabetic patients with Covid-19 as well as the prognostic impact of diabetes on SARS-CoV-2 infection are the subject of dedicated studies.

Obesity, the main risk factor for developing type 2 diabetes, is also more common in critically ill patients requiring invasive ventilatory support. On the other hand, Covid-19 impairs blood sugar control and promotes the onset of metabolic complications such as ketoacidosis. Due to the risk of lactic acidosis and ketoacidosis, metformin and SGLT2 inhibitors will be discontinued in severe forms of Covid-19. Finally, we recommend systematic screening for (pre) diabetes in patients with proven SARS-CoV-2 infection.

Keywords: diabetes, Covid, SARS-cov-2, biochemical profile, complications.

Introduction

Le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2), le nouveau coronavirus qui cause la maladie à coronavirus 2019 (Covid-19), fait partie de la famille des coronavirus qui a causé une pandémie qui a envahit le monde entier dernièrement. Cette pandémie a bouleversé le cours de la vie normale dans le monde, en 2 ans seulement de propagation ce virus est arrivé à toucher 166 millions et a causé le décès de 3,44 millions de personnes (OMS, 2021).

Le virus SARS-cov-2 est un virus à ARN simple brin (Kumar *et al.*, 2020) qui possède le pouvoir qui lui permet d'infecter plusieurs tissus tels que les poumons et le système nerveux. (Koča *et al.*, 2020). Généralement, les patients atteints de Covid-19 développent des symptômes 5 à 6 jours après l'infection. Cette infection induit des symptômes bénins au stade initial pendant 2 semaines en moyenne (fièvre, toux sèche et fatigue), mais peut évoluer vers une maladie grave, y compris une inflammation de syndrome systémique de réponse inflammatoire, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), atteinte multiviscérale et choc (Wu & McGoogan, 2020).

Les patients à haut risque de Covid-19 sévère ou de décès ont plusieurs caractéristiques, y compris l'âge avancé et le sexe masculin, et ont des problèmes de santé sous-jacents, tels que les maladies cardiovasculaires, l'obésité et/ou le diabète sucré de type 1 (DT1) ou diabète de type 2 (DT2) (Grasselli, *et al.* 2020). Quelques premières études ont montré que les maladies cardiovasculaires et le diabète sucré sous-jacents sont courants chez les patients atteints de Covid-19 admis dans les unités de soins intensifs (Myers, *et al.*, 2020). Le DT2 est généralement une maladie d'âge avancé et, par conséquent, on ignore actuellement si le diabète sucré est un facteur de risque de Covid-19 au-delà de l'âge avancé.

La science fondamentale et clinique des interrelations potentielles entre le diabète sucré et le Covid-19 a été passée en revue (Drucker, 2020). Cependant, les connaissances dans ce domaine émergent rapidement, avec de nombreuses publications paraissant fréquemment.

Suite à cette infection des adaptations avec les traitements antidiabétiques sont requises, d'un point de vue moléculaire l'interaction entre ces deux maladies va faire en sorte que le diabète facilite la pénétration du SARS-cov-2 à l'intérieur des cellules hôtes par l'intermédiaire de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, le stress oxydatif augmente la pathogénicité du virus, la glucotoxicité va ensuite favoriser les lésions tissulaires du système respiratoire au profit du virus, le stress que rencontre le réticulum est induit par l'effet du SARS-cov-2 ce qui

vas le poussé à effectuer la régulation de la production des protéines en pointes (S) du virus qui lui servent pour l'infection des cellules (**Yaribeygi, 2020**).

Dans cette étude bibliographique, nous résumons les nouvelles avancées en matière de diabète sucré et de COVID-19 et nous essayons d'étendre l'attention aux recommandations cliniques pour les patients atteints de diabète sucré à risque ou affectés par COVID-19.

I. La Covid 19

I.1. Historique :

Le 17 novembre 2019 à Wuhan (Chine), un patient a été hospitalisé pour une grippe respiratoire inconnue très contagieuse. Le virus responsable de cette grippe, a été identifié comme étant le coronavirus, et a fait de Wuhan dès la fin de l'année 2019 un foyer épidémique majeur. Le premier patient atteint a été hospitalisé en urgence, ses échantillons broncho alvéolaires inconnus ont été collectés, et après test de PCR en temps réel il a été découvert que cet échantillon faisait partie de la famille du virus beta corona, ensuite des analyses plus approfondies ont prouvé que le nouveau coronavirus présentait 96% d'identité avec la souche Bat cov de coronavirus de type SARS de la chauve souris. Ce virus a ensuite envahi gravement la chine et ensuite les états Unis d'Amérique; l'Italie ; le Brésil et enfin le monde entier. Il est devenu incontrôlable et les hôpitaux étaient saturés de gens souffrant de difficultés respiratoires. **(Kumar, et al., 2020).**

I.2. Epidémiologie :

A ce jour dans le monde 166 million de personnes ont été touchés par la maladie du Covid. 2,78 million sont décédés et 71,8 millions personnes se sont rétablis **(OMS, 2021).**

Le tableau ci-dessous représente les 10 pays les plus atteints au monde à la date du 27 mars 2021 **(Faucher, et al., 2021).**

Tableau 1 : Classement des dix pays les plus atteints par la Covid selon le nombre de cas confirmés.

Les pays	Décès	Rétablis	Cas confirmés
1) les Etats unis	548828	6298082	30218683
2) Brésil	310550	10948382	12490362
3) Inde	161552	11323762	11971642
4) France	94623	296179	4569164
5) Russie	95792	4083438	4460348
6) Royaume unis	126813	12712	4343066
7) Italie	107636	2832939	3512453
8) Espagne	75010	150376	3255324
9) Turquie	30923	2939929	3179115
10) Allemagne	75915	2489198	2782925

I.3. SARS Corona virus 2 :

Ce virus fait parti de la famille coronavirus « Cov » possédant un acide ribonucléique ARN simple brin de sens positif. Il diffère selon sa composition génétique du groupe SARS corona. (severe acute respiratory syndrome corona virus). Ce virus est de forme sphérique composé d'une enveloppe constituée d'une variété de protéines : de surface Spike (S), membranaires (M) ; et d'enveloppe (E) ainsi qu'une protéine de nucléocapsides. Ces protéines en pointe donnent au virus une forme particulière (Teillaud, 2003; Kumar, *et al.*, 2020; D'Ortenzio, 2021).

Son génome est constitué de 27 à 30 k bases qui codent pour les protéines de surface, nécessaires pour le trafic du virus. Le brin (+) du génome code pour la réplicase qui est transcrite à partir de l'ORF (**Kumar, et al., 2020**).

Il a la capacité d'infecter plusieurs tissus autres que les poumons tel que : le système nerveux entérique, hépatique et centrale, il constitue une source de mutation fréquente changeant de recombinaison a chaque fois (**Kočá, et al., 2020**).

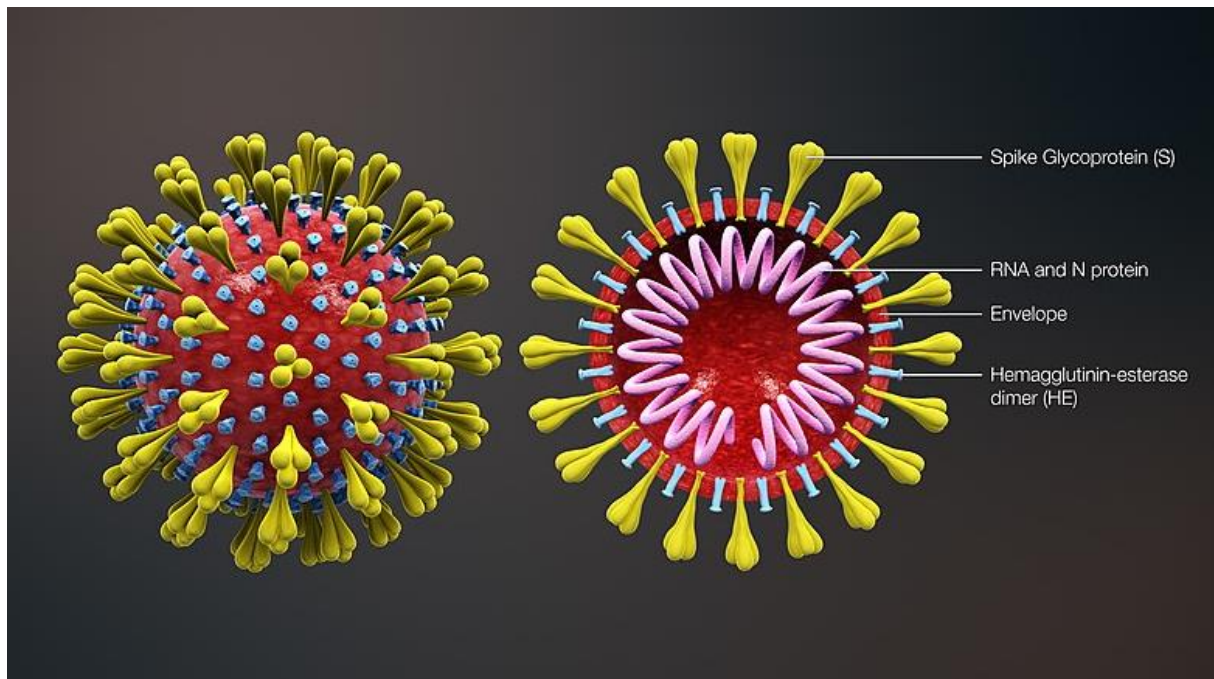


Figure 1: structure du corona virus 2019 (wikipédia).

I.4. Incubation et contagion :

Selon les recherches faites, le temps d'incubation médiane du virus SARS-cov 2 est dans les 12 jours suivant l'infection, par ailleurs les centres for disease control and prevention des états Unis ont estimé que la période de surveillance nécessaire peut aller jusqu'à 14 jours. La maladie symptomatique est transmise par contagion suite à un contact étroit de moins d'un mètre séparant entre la personne saine et la personne infectée. Le virus se propage à partir de la bouche ou le nez par des petites gouttelettes liquides respiratoire de taille différente. La transmission peut être soit par des personnes symptomatiques ou même asymptomatique ne présentant aucun symptôme de la maladie mais ayant la capacité d'infecter des gens (**Lauer, et al ; OMS., 2020**).

I.5. Symptômes :

Après l'apparition de la pandémie, l'organisation mondiale de la santé a partagé un nombre de symptômes qui caractérisent l'infection par le virus corona 2019 (Tableau 2) (**OMS, 2020**).

Tableau 1: symptômes de la maladie du Covid des plus fréquents au moins courants.

La forme normale		La forme grave	
Symptômes les plus courants	Symptômes moins courant touchant certaines personnes.	Symptômes les plus courants	Symptômes moins courants.
<ul style="list-style-type: none"> -Fièvre -Toux sèche -Fatigue 	<ul style="list-style-type: none"> -Perte de gout et d'odorat. -Congestion nasale -Conjonctivite (yeux rouge) -Maux de tête. -Douleurs musculaires et articulaire. -Nausées et vomissement. -Différents types d'éruption cutanée. -Diarrhée. -Frissons et vertige. 	<ul style="list-style-type: none"> -Essoufflement. -Perte d'appétit. -Etat confusionnel. -Douleurs et sensation d'oppression dans la poitrine. -Température au dessus 38 C°. 	<ul style="list-style-type: none"> -Irritabilité. - Etat confusionnel. -Altération de la conscience. -Troubles anxieux. -Dépression. -Troubles du sommeil. -Complications neurologique plus graves et rare : accidents vasculaire cérébraux, inflammation du cerveau.

I.6. Complications du Covid :

I.6.1. Covid et hypertension :

L'hypertension artérielle est une maladie qui est généralement liée à l'âge provoquant souvent des complications cardiovasculaires et rénales qui sont expliqués par l'impuissance primaire ou secondaire des reins à libérer une quantité suffisante et normale de sodium. Elle est causée aussi par une multitude de facteurs génétiques et environnementaux (**Staessen, et al., 2003**).

Les traitements antihypertenseurs diminuent les complications liés à la maladie. Ces médicaments sont représentés par des inhibiteurs de l'enzyme qui est responsable de la conversion de l'angiotensine (ECA) et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA). Cependant le virus SARS-Cov-2 vient se lier à ses enzymes ACE2 présents dans les poumons par le biais des pointes des protéines S. Il débute d'abord par l'amorçage effectué par une protéase qui va cliver en S1/S2 et la sous unité S2. Le virus va ensuite recruter ACE2 tant que récepteur d'entrée en utilisant une protéase transmembranaire sérine 2 pour l'amorçage. Ces médicaments peuvent donc avoir soit un effet bénéfique ou bien néfaste vis à vis de la contamination par le corona virus (**Kulkarni, et al., 2020 ; Schiffrin, et al., 2020**).

ACE2 est une aminopeptidase exprimée à la membrane de plusieurs tissus, rénaux, cardiovasculaire, l'épithélium de l'intestin grêle ainsi que par les testicules. Elle forme l'angiotensine 1-7 à partir de l'angiotensine 2 réduisant ainsi l'action inflammatoire que possède l'angiotensine 2 et en parallèle elle va augmenter le pouvoir anti inflammatoire de l'angiotensine 1-7 (**Kulkarni, et al., 2020**)

I.6.2. Covid et maladies cardiovasculaires :

Les maladies cardiovasculaires occupent la première place de mortalité dans le monde. Causant des décès prématurés, par ailleurs le syndrome respiratoire aigu SARS- cov-2 en pénétrant par les récepteurs de l'angiotensine infecte les cellules de l'hôte (**Santos-Eggimann, 2006**).

Du côté cardiaque l'effet du virus double de perspicacité et les patients atteints de problèmes cardiovasculaire sont donc plus à risque. Le virus est responsable de certaines lésions cardiovasculaires pouvant présenter un danger pour la vitalité du sujet et l'aggravement de l'état de la maladie. Ajouté à cela les médicaments prescrits pour le traitement du Covid semblent avoir des effets nocifs cardiovasculaires, pouvant menacer la survie (**Boussadani, et al., 2020**).

L'atteinte cardiovasculaire du Covid peut être engendrée par différents types de maladies :

a. Atteintes myocardique direct :

Par l'intermédiaire de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 exprimé de façon importante dans les cardiomyocytes provoquant des myocardites dangereuses **(Ruan, et al., 2020)**.

Une autopsie à Toronto a été effectuée sur les cœurs de personnes atteinte de SARS-cov-2, les auteurs ont annoncé que 35% de cette population portait des ARN SARS-cov-2. Les mêmes auteurs ont annoncé que la Covid peut être la cause de lésions myocardique dépendante de l'ACE2 **(Oudit, et al ; 2009 ; Lu, et al., 2020)**.

b. Atteintes myocardiques indirectes par infarctus :

Elles sont favorisées par une infection qui pourrait être la grippe causant la rupture de la plaque. Représentant l'atteinte myocardique indirecte de type 1 ou bien de type 2 répandant a une insuffisance respiratoire **(Boussadani, et al., 2020)**.

c. Lésion myocardique aigue :

Il s'agit d'un dérèglement traduit par l'augmentation et diminution de la troponine associée à la myocardite. Selon une analyse effectuée sur 314 patients, il a été démontré que l'élévation de la troponine est exprimée de manière excessive chez les formes graves du Covid. La myocardite, l'arythmie cardiaque, et l'insuffisance cardiaque, les maladies thromboemboliques veineuses peuvent aussi être la cause de complications cardiovasculaires aiguës **(Sarkisian, et al., 2016) ; (Thygesen, et al., 2018)**.

I.6.3. Covid et cholestérol :

Le cholestérol est une molécule lipidique qui assure la synthèse de plusieurs acides biliaires et hormones stéroïdienne, elle à un rôle aussi dans la rigidité des membranes cellulaires en s'intercalant entre les phospholipides assurant l'asymétrie des membranes **(GUEGUEN, 2003)**.

Il s'agit d'une molécule de signalisation qui régule sa propre synthèse. En raison de son importance dans les différents processus cellulaires, le cholestérol doit maintenir une concentration spécifique corporelle, inférieur à 2 g/ L constituant ce qu'on appelle le bon

cholestérol HDL, son excès est toxique au niveau cellulaire le mauvais cholestérol LDL et vas être a l'origine l'athérosclérose (Koča, *et al.*, 2020).

L'augmentation des taux de cholestérol membranaire et donc des radeaux lipidiques qui vas être à l'origine de l'accès des virus de SARS-cov 2 enveloppés de protéines spécifiques ayant la capacité de reconnaître les micro domaines des radeaux lipidiques facilitant ainsi la pénétration des virus à l'intérieur des cellules par endocytose pour libérer leurs génomes. L'augmentions de la concentration des récepteurs d'entrée vas influencer sur les radeaux lipidique qui vont avoir un rôle ensuite dans le cycle de vie virale (assemblage et bourgeonnement).

Meher *et al* ont rapporté que le taux d'infection par virus SARS-cov2 est proportionnel à la concentration en cholestérol, l'augmentation de ce dernier va hausser l'affinité de liaison et vice vers ca. La diminution de ce paramètre va perturber la membrane oligomérique virale. Il a été découvert que la liaison des protéines pointes des virus a diminué en raison de la déplétion *in vitro* de cholestérol membranaire portés par les cellules exprimant l'enzyme de conversion de l'ACE2 et ainsi l'efficacité virale du virus est diminuer (Meher, *et al.*, 2019).

I.7. Traitement :

L'apparition de la pandémie du Covid a fait d'elle la maladie possédant le plus de risque sur la santé publique mondiale de la décennie. 25 % des patients hospitalisés sont sous risque de développement d'insuffisance respiratoire aigue et un syndrome de détresse respiratoire aigue (SDRA) insinuant une hospitalisation en soins intensifs (USI). L'apparition et l'hospitalisation en USI est en moyenne entre 7 et 12 jours (Fourati, *et al.*,2020).

I.7.1 Traitements antiviraux :

Il s'agit d'anticorps monoclonaux qui font partie d'une immunothérapie, ils ont la possibilité de bloquer spécifiquement l'entrée du virus dans les cellules. Ils sont administrés aux patients dans les jours suivants l'infection. Leur mode d'action est basé sur l'utilisation de plasma de patients en convalescence ou de sujets à immunoglobuline hyper immunes qui sont sans risque infectieux. Les anticorps monoclonaux ont la capacité de neutraliser directement le virus. Leur production peut se faire à grande échelle suivant le même protocole utilisé pour les bios médicaments utilisés dans le traitement des maladies inflammatoires et auto-immunes.

Les anticorps monoclonaux anti SARS-cov2 ont fait l'objet de deux essais aléatoires contre placebo en double qui à assuré la diminution de la charge virale et une réduction d'hospitalisation des cas sévères (**Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 2021**).

I.7.2. Médicaments rhumatologiques :

La chloroquine et l'hydroxychloroquine (HCQ) ont été utilisés dans le traitement du Covid, initialement employés pour les maladies rhumatologiques. Ces agents thérapeutiques ont une activité immuno-modulatrice et antivirale importante. Ils ont une action sur le pH endosomale, en augmentant ce dernier et en empêchant les Toll Like Receptors de participer à la fusion virale/cellulaire, ils ont aussi une action inhibitrice vis-à-vis de la glycolysation de l'ACE2 qui est le récepteur cellulaire reconnu par le virus.

En chine de nombreuses études cliniques sur des patients infectés par la Covid ont répondu positivement aux traitements par HCQ par rapport au placebo pour bloquer l'exaspération de la pneumonie et favoriser un état viral négatif avec la réduction d'évolution de la maladie et l'absence de complications secondaires graves (**Benucci, et al., 2020**).

I.7.3. Traitements anti cytokines :

A fin de diminuer le risque de syndrome respiratoire aigue et fatale, les chercheurs ont opté pour l'utilisation de traitements qui empêchent la tempête de cytokines qui jouent un rôle dans la progression de la maladie du Covid. Cette technique a la particularité de jouer sur le temps en diminuant le pic inflammatoire pour offrir au système immunitaire le temps de construire une réponse adaptative au virus contre ces cytokines circulantes tels que les Interleukines : IL-6 ; IL-10 ; TNF α , ces lymphocytes ont une relation de corrélation négative par rapport au nombre de lymphocytes T provoquant l'épuisement et l'apoptose des LT.

Le Tocilizumab est un anticorps monoclonal utilisé contre les récepteurs de l'IL-6, il a été utilisé comme traitement contre la Covid ; 8 mg/ Kg de ce dernier vas avoir des effets bénéfiques en améliorant la saturation en oxygène et les anomalies visibles au scanner (**Quartuccio, et al., 2020**).

I.7.4. Vaccination :

Des millions de vie à travers le monde sont sauvées à cause des vaccins, par leurs capacités à préparer le système immunitaire à reconnaître et combattre le virus, une 2eme infection par le même pathogène sera donc directement reconnus et détruite.

Au mit février 2021, 7 vaccins différents avaient été conçus et mis à la disposition du monde, 200 autres vaccins candidats sont toujours en cours de mise au points, et 60 autres sont en phase de développement clinique (OMS , 2021).

La vaccination est hautement recommandée aux patients souffrant de maladies cardiovasculaires, de maladies respiratoires, les patients atteints VIH et de maladies auto immunes, la présence de ces complications augmente la sévérité de la Covid 19 (Dalmat, 2021).

a. Vaccin Astrazeneca :

Il s'agit d'un vaccin vecteur adénovirus qui dans sa production a été recombinaé avec la protéine S (Spike) du SARS- cov 2, qui une fois délivré il se retrouve dans les cellules du patient, les antigènes clé du virus sont donc produits (Manus, 2020).

Ce vaccin peut donc par son code génétique imiter les protéines pointe, et en réponse à l'infection, l'organisme va produire des anticorps qui vont rendre le virus inoffensif. La vaccination assure la protection du patient à 67 % contre la Covid symptomatique et à 85% contre la forme sévère (Wapenaar, 2021).

Il s'administre en 2 doses de 0,5 ml par injection intramusculaire, avec un intervalle entre les deux doses de 8 à 12 semaines (Dalmat, 2021).

b. Vaccin Janssen :

Il à un mode d'action a peu prés similaire au vaccin Astrazeneca, il s'agit également d'un vaccin vecteur adénovirus, la seule différence entre eux est que Janssen est un adénovirus qui survient chez l'homme alors qu'Astrazeneca utilise un adénovirus attrapé uniquement par les chimpanzés.

Une dose de ce vaccin est suffisante, 14 jours après injection la personne est protégée à 67% contre la Covid symptomatique et à 85% contre la forme sévère.

Les effets indésirables les plus remarquables après injection sont : des ponctions douloureuses et enflées, des maux de tête, douleurs musculaires, nausées et fièvre. Ces effets en général disparaissent progressivement après 24 à 48 heures (**Wapenaar, 2021**).

I .8. Prévention de sécurités

Après l'apparition du virus et l'épidémie mondiale, l'organisation mondiale de santé a mis en place des préventions de sécurité sanitaire pour se protéger du virus et freiner sa propagation :

- Garder une distanciation sociale d'au moins 1 mètre avec les autres personnes.
- Tousser, éternuer dans un mouchoir ou bien dans le pli du coude.
- Port constant d'un masque.
- Se laver régulièrement les mains avec de l'eau et du savon.
- Eviter les encombrements de personnes.
- Garder avec soi une solution hydro alcoolique.
- Eviter de se toucher les yeux, la bouche ou bien le nez avec des mains non propres.
- Nettoyer et désinfecter fréquemment les surfaces (poignées de portes, robinets, écran de téléphone).
- Ne sortir qu'en cas d'urgence.
- En cas de fièvre de toux et de difficulté respiratoire appelé immédiatement un médecin (**OMS, 2021**).

II. Le diabète

II.1. Généralités :

Au dix neuvième siècle bien avant la découverte de l'insuline, les informations sur le diabète (DT) étaient bien moyennes et poussait la prescription diététique à être hasardeuse décrivant des fois une restriction et d'autres fois une compensation des pertes urinaires sucrées par une hyper alimentation en produits riches en sucre en cas d'hypoglycémie.

Deux diabétologues Allen et Joslin à une décennie qui a précédée la découverte de l'insuline ont proposé un régime alimentaire de jeun, qui avait donné des résultats positifs sur la glucosurie ainsi que sur les crises acétonémique (**Schlienger, 2021**).

Le diabète est considéré actuellement comme l'épidémie du siècle où plus de 250 millions de personnes autour du monde en souffre (**Stefánsson & Einarsdóttir, 2015**). Il est la première cause de cécité avant la cinquantaine, de mise en dialyse et d'amputation des membres, le dépistage précoce du diabète permet d'arrêter l'évolution de ces complications (**Feldman-Billard, 2019**).

C'est une maladie chronique qui nécessite un suivi de certaines mesures hygiéno-diététiques qui impliquent un contrôle glycémique à intervalles réguliers par prélèvement sanguin réalisé au bout des doigts par ponctuation sanguine. Les médecins ont réussi à classer le diabète en deux grandes catégories qui distinguent le diabète insulino dépendant du diabète non insulino dépendant (**Monnier & Schlienger, 2018**).

II.2. Définitions du diabète sucré :

Le diabète sucré est la maladie métabolique la plus courante chez l'homme. C'est un syndrome chronique qui se caractérise par une augmentation de la concentration du glucose sanguin au dessus de la normale (0,70 - 1,18 g/ L) liée à une insulino résistance et/ou une insulino pénie. Plus précisément, selon les critères définis en 1997 par l'OMS (Organisation mondiale de la santé), on parle de diabète lorsque la glycémie à jeun dépasse régulièrement 1,26 g/ L, soit 7 mmol/ L ou dans certains pays quand la valeur d'hémoglobine glyquée (HbA1c) est supérieure à 6,5% (**Cheisson, et al., 2017**).

Le diabète est une maladie qui peut être causée par des bouleversements de la sécrétion de l'insuline ; de l'action de l'insuline ou bien de l'altération des deux paramètres au même temps (**Harreiter & Roden, 2019**).

Il est caractérisé par l'apparition de troubles hétérogènes du métabolisme conduisant à des complications métaboliques et tissulaires (**Frère, 2011**). Selon l'OMS les valeurs de l' HbA1c vont être des indicateur de l'apparition de complication micro vasculaire ; de risques de rétinopathie ; de complications au niveau des yeux, des reins et des nerfs peuvent être observé également a long terme (**Wélmeau, et al., 2014**).

Cette maladie est généralement accompagnée par une soif anormale, une bouche constamment sèche, des besoins fréquents d'uriner, un manque d'énergie s'exprimant par une fatigue, des infections récurrentes, des troubles de vision et une difficulté de circulation.

II.3. Le pré diabète :

C'est une anomalie de la glycémie à jeun et une intolérance au glucose. Le pré diabète est défini comme étant un diabète non diagnostiqué chez des personnes ayant un diabète antérieure et qui doivent répondre au moins a une de ces conditions (**Kondeti, et al., 2021 ; Zhang, et al., 2021**):

- Le taux des données glycémiques à jeun est de 5,6 à 6,9 mmol/ L.
- Le taux de HbA1c est de 5,7 à 6,4 %.
- La glycémie plasmatique (PG) entre deux heures est entre 7,8 mmol/ L à 11 mmol/ L (**Kondeti, et al., 2021 ; Zhang, et al., 2021**).

Il est caractérisé par le faite qu'il n'y a pas d'évolution de ce dernier en diabète, le taux de glycémie va alors se stabiliser vers la normale chez les personnes ayant une anomalie de la glycémie a jeun (AGJ) ou une intolérance au glucose (IG) (**Kondeti et al., 2021 ; Zhang et al., 2021**).

La protéine (FGF21) faisant partie de la famille des facteurs de croissance des fibroblastes a un rôle majeur dans le contrôle du diabète et de l'hyperglycémie. Il s'agit alors de modifications des facteurs de risques cardiovasculaire et une exposition aux anomalies cardiovasculaire. La progression de la tolérance du glucose normal ou du diabète est ainsi corrélé par un état métabolique intermédiaire connu sous le nom d'altération de la tolérance au glucose IGT ou le pré diabète. C'est un état de santé qui ne présente pas de symptômes mais qui précède généralement le diabète de type 2 (**Harreiter & Roden, 2019**) ; (**Kondeti, et al., 2021**).

Le pré diabète présente un grand risque d'atteinte de maladies cardiovasculaires car il y'a un dérèglement des caractéristiques physiologique, biochimique et métabolique. En 2014 il y avait environ 400 millions de personnes autour du monde touchés par ce dernier (**Brannick & Dagogo-Jack, 2018**).

I.4. Epidémiologie :

En 2014, à l'échelle mondiale, 422 millions de personnes étaient atteintes de diabète par rapport à 108 millions en 1980 passant de 4,7% à 8,5% chez l'adulte. Le diabète à été la cause de décès de 1,5 millions en 2012. Une hyperglycémie dépassant les normes a provoqué 2,2 millions de morts augmentant ainsi les risques liés aux maladies cardiovasculaires. Sur 3,7 millions de décès, 43% se produisent avant l'âge de 70 ans par incidence supérieure chez les pays a revenus faible ou intermédiaire que chez les pays a revenus riche (**OMS , 2016**). En 2019, 351,7 millions de personnes ont un diabète diagnostiqué et cette valeur est dans le risque d'augmenter jusqu'à 417,3 millions d'ici 2030 (**international diabetes federation , 2019**).

Selon le sexe, 240,1 millions d'hommes et 222,9 millions de femmes sont touchés par cette maladie représentant ainsi des prévalences de 9,6% et 9,0% respectivement.

Dans les populations européennes presque tous les enfants diabétiques sont atteints de DT1 alors que dans les populations japonaise cette tranche d'âge est beaucoup plus touché par le DT2. Environ 1110100 d'enfants et adolescents de moins de 20 ans dans le monde sont atteints de DT1. 98200 autres enfants et adolescents de moins de 15 ans sont diagnostiqués de DT1 chaque année (**international diabetes federation , 2019**).

Ces dernières années le diabète en Algérie est devenu un problème de santé plus répandus et son épidémiologie est en évolution constante. Les données nationales ont enregistré que l'incidence du diabète en Algérie en 1990 fût de 6,8% et elle est passée à 12,29% en 2005 et les tranches d'âges les plus touchées sont celle comprises entre 35 à 70 ans (**Lamri, et al., 2014**).

II.5. Les différents types de diabète :

II.5.1. Diabète de type 1 :

Le diabète de type 1 ou diabète insulino-dépendant est une maladie auto-immune insulino-dépendante qui touche les patients génétiquement prédisposés. Le diabète de type 1 résulte de la destruction des cellules β des îlots du pancréas amenant le corps à une carence totale en l'insuline et il en résulte une hyperglycémie voire même une acidocétose (Maugendre, *et al.*, 1993).

Il se caractérise par une phase qui se manifeste chez les patients génétiquement prédisposés où il y'a une rupture des liaisons de la tolérance immunitaire envers le pancréas endocrine par action des facteurs environnementaux, viraux ou même toxique induisant ainsi la destruction des cellules à insuline par des mécanismes auto-immuns anti cellules β . Dès lors que l'attaque immunitaire se poursuit il y'a apparition de marqueurs métaboliques qui vont traduire des troubles infra cliniques de la insulino-sécrétion et la disparition primitive du pic précoce d'insulino-sécrétion en réponse au glucose intraveineux. Enfin lorsque les cellules à insuline sont fonctionnellement et structurellement atteintes, à ce moment on observe l'hyperglycémie (Maugendre, *et al.*, 1993).

II.5.2. Diabète de type 2 :

Appelé actuellement diabète non insulino-dépendant, est une maladie liée à une résistance à l'action de l'insuline au niveau des tissus périphériques. Son installation est progressive et silencieuse. Il est provoqué par des facteurs de risques génétiques, environnementaux et métaboliques (Frère, 2011).

Les antécédents héréditaires le diabète sucré, l'âge, l'obésité et l'absence d'activité physique représentent des facteurs de risque d'atteinte diabète de type 2 (DT2). Il peut exister une relation avec le diabète gestationnel qui est trouvé chez la femme et son enfant qui conduit vers le DT2. Les personnes ayant une résistance à l'insuline partagent des facteurs de risque avec les diabétiques de type 2 qui sont : l'hyperinsulinémie, dyslipidémie athérogène, l'intolérance au glucose, l'hypertension, l'état prothrombotique, l'hyperuricémie, et le syndrome des ovaires polykystiques (Fletcher, *et al.*, 2002).

Les patients atteints de DT2 présentent un grand risque d'atteinte de maladies cardiovasculaires, par ailleurs le stress oxydatif augmente en réponse à une hyperglycémie, à

la résistance à l'insuline et à la surcharge en acides gras déstabilisant ainsi l'action de signalisation de la protéine kinase C (PKC) et entraînent une inflammation vasculaire provoquée par l'augmentation des produits finaux de glycation (**Henning, 2018**).

Le DT2 est diagnostiqué à jeun lorsque le taux de la glycémie est supérieur ou égale à 1,26 g/L à 2 reprises de sang. Cependant différents types de dosages sont effectués :

- ✓ Glycémie post prandiale : 2h après un repas.
- ✓ Glucosurie : présence de sucre dans les urines.
- ✓ Hémoglobine glycosylée : qui une fois supérieure à 6,5% peut contribuer au diagnostique du diabète.

Puis des examens médicaux peuvent permettre la caractérisation de l'origine du diabète qui peut guider les résultats à la présence de complications d'évaluation de surcharge pondérale de poids et de taille (répartition des graisses), de la prise de la tension artérielle, de l'auscultation du cœur et des vaisseaux, examen des réflexes et de la sensibilité spécialement des jambes et des pieds.

Une fois le diagnostique achevé, il y'a répétition de certains examens de façon régulière.

Biologique : bilan lipidique (cholestérol et triglycérides) a fin de doser l'albumine et les protéines dans les urines (microalbuminurie et protéinurie), dosage de la créatinine pour la fonction rénale.

Para clinique : angiographie rétinienne pour le fond de l'œil, un électrocardiogramme pour examiner la fonction cardiovasculaire, épreuve d'effort, scintigraphie cardiaque, doppler des artères des jambes et du cou (**Lumbrosso & Rossant, 2019**).

II.5.3. Diabète gestationnel :

L'OMS a défini le diabète gestationnel (DG) comme étant un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quels que soient le traitement nécessaire et l'évolution dans le postpartum. Mondialement le taux du DG est compris entre 2 à 6 %, chiffre qui ne cesse d'augmenter (**Fougere, 2019**).

Il s'agit d'une intolérance au glucose qui se manifeste pendant la grossesse. Un test de sucre entre la 26^{ème} et la 28^{ème} semaine ou le taux de glycémie atteint 0,92 g/L traduit l'atteinte du DG (**Chevallier, 2021**).

Il existe deux cas de figure pour le DG :

- Le diabète latent qui est révélé par la grossesse et qui va se poursuivre jusqu'à après l'accouchement.
- Une anomalie de tolérance glucidique qui en postpartum va disparaître plus au moins temporairement.

Une élévation dans le taux d'insuline est remarqué dès la première semaine de la grossesse, suivi par une diminution de la tolérance au glucose, l'hormone n'est plus secrétée par le placenta favorisant la résistance de l'organisme à l'insuline produite excessivement par le pancréas qui va arriver à un certain niveau où il ne sera plus capable de synthétiser une quantité nécessaire d'insuline. Ceci provoque une hyperglycémie pendant le repas et à jeun manifestant la présence de DG.

Le DG chez la femme enceinte présente de nombreux facteurs de risques qui s'expriment par une surcharge pondérale IMC \geq à 25 kg/m² avant la grossesse ; l'âge qui est supérieur à 35 ans et aussi les antécédents héréditaires familiaux de DG et de macrosomie (**Fougere, 2019**).

II.5.4 Diabète MODY :

Le diabète de début de maturité des jeunes (MODY) représente 1% de tous les types de diabètes sucrés. Il s'agit d'un diabète non insulino-dépendant où les personnes atteintes ont une morphologie maigre à un âge inférieur à 25 ans avec existence d'autosomie dominante. Il est souvent faussement diagnostiqué comme étant un DT 1 ou un DT 2 (**Anik, et al., 2015**) (**Kleinberger & Pollin, 2015**).

La survenue de ce diabète est de cause génétique par plusieurs mutations touchant :

- Les gènes de glycoquinase (GCK) provoquant le type MODY 2 ce qui va causer une hyperglycémie à jeun légère, stable et asymptomatique ne nécessitant aucun traitement.
- Les gènes du facteur nucléaire hépatocytaire HNF 1A /4A (MODY 3 et MODY 1), un dysfonctionnement progressif des cellules β pancréatiques et des problèmes micro vasculaires provoqués par une hyperglycémie ont été remarqués.

- Les mutations du HNF1B (MODY5) causent des anomalies rénales, des manifestations génitales et un dysfonctionnement hépatique ainsi qu'une agénésie pancréatique (Anik, *et al.*, 2015; Kleinberger & Pollin, 2015).

II.6. Régulation glucidique :

II.6.1. le récepteur de l'insuline et sa régulation :

La régulation du métabolisme est fortement médié par l'insuline qui à un effet de contrôle du stockage des nutriments spécialement dans le foie, les muscles et le tissu adipeux. Par ailleurs chez les personnes obèses ou ayant un diabète non insulino-dépendant (NIDDM), les effets de l'insuline sont beaucoup moins efficace au niveau des tissus cibles (Olefsky, 1982).

Sur chaque tissu cible de l'insuline il existe un récepteur à insuline (IR) hétérotetramérique se composant de 2 sous unités α extracellulaire qui servent de domaine de liaison à 2 molécules d'insuline et de 2 sous unités β intracellulaire contrôlant l'activité tyrosyl kinase du récepteur. Une autophosphorylation de la sous unité β sur certaines tyrosines est provoquée par la liaison de l'insuline à son récepteur. Vas permettre la stimulation de l'activité tyrosine kinase du récepteur, et ainsi on à une réponse des effets biologiques contrôlé par l'hormone : régulation de la lipogenèse ; la lipolyse ; transport glucidique ; synthèse de glycogène ; synthèse protéique et contrôle de l'expression génique etc.... (Combettes-Souverain & Issad, 1998).

II.6.2. interaction entre le récepteur à insuline et le PTB1B :

La protéine tyrosine phosphatase PTB1B cytosolique joue un rôle important dans le contrôle du (IR) ; et elle est au même temps une cible thérapeutique dans le traitement du DT2 ; néanmoins la régulation précise de cette protéine n'est pas toujours pas bien connue (Boute, *et al.*, 2003).

a- interaction entre le récepteur de l'insuline et le Grb14 :

Il s'agit d'une protéine adaptatrice qui a une réaction sur le domaine kinase du RI lorsqu'il y'a phosphorylation ; une fois que le Grb14 se lie à IR il y'a une inhibition de l'activité tyrosyl kinase ainsi cette protéine semble avoir un rôle important dans la régulation du signal d'insuline (Cariou, *et al* ; Cooney, *et al.*, 2004).

b- rôle relatif de Grb14 et PTB1B dans la régulation et signalisation de l'insuline :

Les tissus insulino-dépendants sont sujets à une régulation négative qui est guidée par PTB1B et Grb14. Des expériences de transfert d'énergie de résonance bioluminescence (BRET) entre IR et PTB1B en association avec des expériences de Co-immunothérapie ont démontrés que Grb14 module l'activité d'interaction entre IR et PTB1B sans qu'il y ait une inhibition et changement de conformation. Une hypothèse a été faite concernant l'action de Grb14 et son action de modulation entre IR et PTB1B qui a la capacité de réguler finement la phosphorylation du récepteur sur certaines tyrosines. Des anticorps qui reconnaissent la forme tri-phosphorylée du domaine kinase (anti PY 41158, 1162, 1163) ou la forme phosphorylée du domaine juxta membranaire (anti PY 972) ont démontrés que Grb14 a une action d'inhibition spécifique envers la déphosphorylation des 3 tyrosines constituant le domaine kinase par PTB1B ; et en parallèle cette dernière va augmenter la déphosphorylation de la Tyr 972. La fixation de shc (src homology 2 domain containing) et le premier substrat du récepteur de l'insuline (IRS1) s'effectue sur leurs sites d'ancrage la tyr 972, ce dernier une fois déphosphoryler en présence de Grb14 est suivi par une réduction de l'affinité de liaison de l'IRS1 à son récepteur activé, menant ainsi à la diminution de la phosphorylation de l'IRS1 sur la tyrosine et la voie des MAP (mitogen activated protein kinase) kinase et ERK(extracellular signal regulated kinase) 1 et 2 (**Nouaille, *et al.*, 2006**).

Il s'agit d'une double régulation négative du IR, médiée par l'action de l'adaptateur qui vas inhiber l'activité tyrosyl kinase et de déphosphoryler le site d'ancrage ses substrats du récepteur (**Nouaille, *et al.*, 2006**).

II.7. La physiopathologie du diabète :

Une hyperglycémie qui est causée par l'insuffisance de la quantité d'insuline produite par le corps, ce qui est à l'origine de l'apparition du diabète et incluant ces différents types : type 1, type 2, et gestationnel. Pour cela il est nécessaire de connaître la physiopathologie à l'origine de cette carence.

Les cellules β du pancréas incapables de sécréter une quantité suffisante d'insuline en réponse à l'augmentation de la concentration en glucose plasmatique, ainsi qu'un risque de perte progressive des cellules β vas mener a un moment donné a une insulino-pénie totale ou relative. Cette détérioration est la conséquence de la conjonction des facteurs

environnementaux, génétique et épi génétiques chacun d'eux aurais un effet spécifique vis-à-vis des patients diabétiques (**Tenenbaum, et al., 2018**).

II.7.1 .Diabète de type 1 :

10% des diabétiques répertoriés ont un DT1. Une réaction auto-immune va détruire progressivement les cellules sécrétrices d'insuline causant une hyperglycémie issue d'une insulino-pénie totale. Dans l'ordre de la pathologie, avant il y'a production d'anticorps qui ont une affinité avec les antigènes des cellules β pancréatiques (ex : acide glutamique décarboxylase 65 (GAD65) insuline, protéine de type tyrosine IA2) ensuite les cellules β sont détruites et la maladie est déclenchée, la réponse inflammatoire vas ensuite guider a l'insulite et a l'insulino-pénie (**Lönnrot, et al., 2000**).

Les facteurs environnementaux ont une influence importante sur le développement de la maladie et plus spécialement les virus. Les entérovirus tel que *coxsackie B4* sont déterminés comme étant les principaux suspects induisant le DT1. Une méta analyse a été faite sur plus d'une trentaine d'études indépendantes affirment toutes la présence d'association des antigènes de cas entérovirus avec les anticorps du patients. Certaines souches bactériennes se trouvant dans les intestins rencontrent des diminutions qui seront à l'origine du déclenchement de la maladie. En effet la carence de la bactérie *Akkermansia muciniphila* chez les souris déclenche le DT1, une réintroduction de cette souche va retarder l'apparition de la maladie. Chez l'enfant les perturbations alimentaires tel qu'un servage précoce, une alimentation trop riche en céréale (gluten), ou une alimentation contaminée par des polluants peuvent modifier le microbiote et ainsi contribuer au développement du DT. (**Yeung, et al., 2011**).

D'un point de vue génétique, le polymorphisme nucléotidique SNP du DT1 localisé dans les gènes du complexe majeurs d'histocompatibilité, les porteurs de variations dans ces gènes (HLA-DR3 et HLA-DR4) présentent un risque de 20% de développer le DT1 (**Lönnrot, et al., 2000**).

II.7.2. Le diabète de type 2 :

Occupe bien 90% des formes diagnostiquée du diabète. Ses principaux facteurs de risques sont l'obésité et l'âge. La quantité insuffisante d'insuline produite par le corps ne pourra pas répondre aux besoins accrus de l'organisme par l'augmentation de la résistance à l'insuline comme le foie, les muscles et le tissu adipeux. L'insulino-pénie provoquée est avant tout la

conséquence de l'incapacité des cellules β à affecter la sécrétion de l'insuline suite à l'augmentation du glucose. Dans l'hierarchie de la maladie la sensibilité de l'insuline est perdue relativement ou totalement pour ensuite subir le dysfonctionnement des cellules β pancréatiques. Ce défaut fonctionnel est ensuite complété par la chute de la masse totale des cellules β participant ainsi au développement de la maladie. En effet le DT2 est associé à 65% à la masse totale des cellules β . Cette augmentation de la mort totale des cellules β par apoptose et la diminution de la masse est généralement associée ou non avec une non-et/ou dé-différentiation des cellules β . D'un autre coté la réduction de la prolifération et du néogène qui à probablement un rôle dans la diminution de la masse. Les facteurs génétiques vont aussi favoriser le dysfonctionnement des cellules car le DT2 est fortement estimé comme maladie héréditaire (40%), des études pan génétiques ont prouvé l'association de nombreux gènes avec la présence du DT2 qui vont influencer sur la sécrétion et la survie des cellules β (Tenenbaum, *et al.*, 2018).

L'inflammation chronique de faible grade causé par l'hyperlipidémie de l'obésité aggrave l'insulino-résistance et le rôle diabétogène de l'obésité car l'exposition chronique des tissus insulino-sensible aux cytokines pro-inflammatoires vas guider vers une insulino résistance, ces cellules β longuement exposés aux cytokines pro inflammatoires vont mourir par apoptose suite a l'incapacité à sécréter de l'insuline. Chez les sujets obèses atteints de DT2 cette inflammation chronique pourrait être la cause du changement de composition du microbiote intestinale ainsi par l'augmentation de la perméabilisé intestinale. Parmi les mécanismes intracellulaires via lesquels l'obésité induit le dysfonctionnement des cellules β pancréatiques est l'activation du stress du réticulum endoplasmique qui à la capacité à diminuer la production des cellules β en insuline et donc a déclencher l'activation de l'apoptose (Tenenbaum, *et al.*, 2018).

II.8. Complications :

II.8.1. Complications microangiopathiques :

a. La rétinopathie :

Le diabète est la première cause de cécité chez l'adulte, dans une population d'individus âgés entre 45- 74 ans le diabète est responsable de 20 % des cas de cécité. La rétinopathie est en générale causée principalement par le diabète de type 1 que de type 2. Environ 100 % des patients diabétiques de type 1 sont atteints de rétinopathie et ce après 15 ans d'évolution, après

20 ans 60 % en sont touchés. Concernant le diabète de type 2, 20 % des patients souffrent de pathologie de la rétine qui a débuté 6 ans et demi avant la découverte du diabète. 60 % de ces patients de type 2 sont atteints. 10 à 20 % de ce pourcentage est une forme prolifèrent **(Raccah, 2004)**

b. La néphropathie :

Après 35 ans d'évolution du diabète de type 1, l'incidence des néphropathies diabétiques a toujours été aux alentours de 30 %. Alors que dans le cas du type 2 ils ont observé une évolution de 15 à 20 %. Une étude japonaise récente a démontré que l'apparition de néphropathie est en relation avec l'âge du patient au moment de l'apparition du diabète. Au sein de cette population après 30 ans de recule dans le diabète après l'adolescence, il a été constaté que la valeur de néphropathie diabétique est beaucoup plus élevé dans le type 2 (44 %) que dans le type 1 (20 %) alors que l'incidence de la micro albuminurie dans le type 2 est 34% **(Raccah, 2004)**.

c. La neuropathie :

Le dépistage de la neuropathie diabétique s'estime entre 0 à 93 %. Cette disparité est expliquée par de nombreuses raisons : il est connu que la neuropathie ne possède pas de symptômes cliniques. L'incidence dépend donc de certains critères qui ont été utilisés, certains test électro physiologique ont un impact sur la neuropathologie vue que cette dernière ai une sensibilité variable, avec l'évolution de l'âge les conductions nerveuses rencontre des diminutions physiologiques et ainsi différentes fibres de différents types sont atteintes.

Le taux de neuropathie est proportionnelle a la durée du diabète : selon Young et *al* a moins d'un an 7 % sont découvertes ; aux alentours de 20 ans 50 % d'évolution est remarqué. 50% des patients ne rencontrent pas d'évolution de la neuropathie quelque soit l'équilibre glycémique, entre temps des patients présentant un bon contrôle métabolique sont sous risque d'être touchés par une neuropathie invalide après le diagnostique du diabète. Les facteurs influençant sur ce paramètre sont indépendants de l'état hyper glycémique et donc il est en relation avec la génétique, l'environnement et à la nutrition **(Raccah, 2004)**.

II.8.2. Complications macroangiopathiques :

Les complications macroangiopathiques sont le résultat du développement de certaines lésions athéromateuses sur le territoire artérielle, il s'agit des conséquences du diabète de la glucotoxicité artérielle et cardiaque ainsi que de l'insulino résistance et notamment de l'HTA associé et des anomalies lipidiques (**Filali, et al., 2009**). La macro angiopathie prépondérante chez les DT2 est la preuve de processus athéromateux dégénératif qui est soutenus par la présence de l'hypertension artérielle, la dyslipidémie marqué par une hyper agréabilité plaquettaire, elle est aussi influencé par l'hyperglycémie. L'hyperglycémie chronique provoque des lésions d'athérosclérose coronaropathique et artériopathique périphériques (**Schlienger, 2013**).

a. Coronaropathies :

Les diabétiques représentent 25% de tous les patients subissant une revascularisation cardiaque avec intervention coronarienne percutanée (ICP) ou pontage coronarien (**Mehran & Fuster, 2014**). Les lésions coronariennes asymptomatiques développées par les diabétiques sont souvent très sévères et la mortalité causée par cette dernière constitue la première cause de décès de ces patients (**Sultan, 2015**).

b. Arthropathies périphériques :

Le risque de développement d'arthropathies chez les patients diabétiques est 4 fois plus élevé. L'arthropathie est un risque et un marqueur de sur risque cardiovasculaire dont le taux d'amputation est 5 fois plus élevé et la mortalité est supérieur que chez les personnes saines, le diagnostic précoce est la meilleur façon de prévention de cette maladie et de conservation des membres (**Saint-Lébes & Bossavy, 2013**).

D'autre part l'artériopathie des membres inférieurs est une complication connue du diabète qui est interprétée comme une des localisations de la macro angiopathie, par ailleurs le tabagisme et le déséquilibre glycémique sont des risques important pour cette maladie. (**Fredenrich, et al, 2004**).

II.9. Traitement :

Le traitement du diabète par l'insuline remonte à bien longtemps lorsque à stérilisation des seringues en verre était nécessaire, leurs aiguilles étaient grosse et épaisse, l'insuline devait être récolté dans un flacon avant son injection cette dernière était bien trop limiter selon une

posologie quotidienne de 3 à 4 fois par jour a fin d'arriver à régler la glycémie sanguine, en évoluant les injection insuliniques ont diminuer et 1 à 2 injection sont nécessaire désormais pour le diabète accompagné par un régime alimentaire adéquat.

II.9.1. Traitement du diabète de type 1 :

a. l'insulino thérapie fonctionnelle :

Le traitement du diabète type 1 repose sur l'injection sous-cutanée d'insuline dans l'objectif de compenser le manque d'insuline dans l'organisme. Avec l'apparition des aiguilles fine, des stylos et des lecteurs glycémique le contrôle du diabète se fait beaucoup plus facilement. Il y'a quelques années la survenue d'un analogue rapide (action quasiment immédiate et de courte durée) puis d'analogues d'action ultra lente (actifs pendant environ 24 heures et assurent la présence permanente d'insuline dans le sang tout au long de la journée) à donné une nouvelle ère à l'intensification du traitement par l'insuline suivant un schéma dit « basal bolus » qui vise à faire reproduire la sécrétion insuliniques physiologique et ce en s'injectant un analogue d'insuline (**Penfornis, et al., 2008**).

- Glargine, Lantus® : 1 fois par jour.
- Detemir, Lévémir® : 2 fois par jour.

Ces derniers permettent de maintenir la glycémie de jour et de nuit normale.

- Lyspro, Humalog®, Aspart, Novorapid®, Glulisine, Apidra® : Avant chaque repas où collation.

Le traitement par pompe à insuline suit le même principe ainsi en suivant à l'ordre ce traitement insuliniques, la glycémie revient à la normale et le schéma basal bolus va permettre de diminuer le risque d'hypoglycémie (**Penfornis, et al., 2008**).

b. L'insulinothérapie fonctionnelle (IF) :

L'insulinothérapie fonctionnelle (IF) est un programme d'éducation thérapeutique qui aide le patient pour mieux comprendre son diabète et de savoir réguler une alimentation saine, son activité physique et son rythme de vie en dépend de son diabète type 1. L'IF permet la détermination des besoins de base et prandiaux, de soigner la glycémie et de déterminer les adaptations en fonction de l'activité physique (**Penfornis, et al., 2008**).

II.9.2. traitement du diabète de type 2 :

Le DT2 est caractérisé par la perte progressive de l'insulino-sécrétion se traduisant par une hyperglycémie matinale en réponse à l'insuffisance de production hépatique de glucose. Le meilleur remède découvert fut l'insuline exogène à longue durée (**Rodier & Schuldiner, 2017**).

- sulfonilurées hypoglycémiantes, Glinide : Agit sur les cellules β .
- La metformine : A une action sur la production hépatique du glucose.
- Les inhibiteurs des α glucosidases intestinale : agissent sur la digestion des glucides.
- thiazolidinediones ou glita-zones, metformine : Sont responsables de l'insulino sensibilité.

Le choix de l'antidiabétique se fait en suivant les critères : poids, de l' Hba1c et la réduction de l'incidence de complications micro et macro vasculaire. De nos jours 3 classes de médicaments ont prouvés leurs durée d'efficacité à réduire les risques micro et macro vasculaire chez les diabétiques de type 2 il s'agit de :

II.9.2.1. Metformine :

C'est une molécule de la classe des biguanides ayant prouvé leurs efficacité depuis 30 ans pour le traitement de hyperglycémies du DT2 permettant la diminution de la mortalité des diabétiques. Elle a une action sur une protéine kinase activé par l'AMP elle va freiner la production hépatique glucidique par inhibition de la néoglucogenèse ce qui va permettre aux muscles de capturer le glucose (Translocation des GLUT4). La synthèse musculaire de glycogène est activée et la lipolyse est inhibée au niveau des tissus adipeux, la production des VLDL (lipoprotéines à très faible densité) médié par le foie.

La metformine n'est pas métabolisée et sont absorption intestinale se fait sur 70 à 80 % de la dose administrée. Elle a une action sur la diminution de l'HbA1c de façon comparable aux sulfonilurées hypoglycémiant en améliorant la glycémie postprandiale et après charge orale du glucose. Néanmoins il existe des symptômes digestifs indésirables causés par la metformine (**Szmulowicz, et al., 2019**).

II.9.2.2. Sulfonylurées et glinides :

Cette molécule stimule l'insulino-sécrétion quand elle se lie à son récepteur membranaire spécifique (SUR1) qui se trouve sur la membrane plasmique des cellules β du pancréas stimulant la fermeture des canaux K ATP (canaux potassiques ATP dépendant). La dépolarisation de la membrane plasmique est provoquée, les canaux calciques voltage dépendant s'ouvrent par la suite et le calcium y pénètre ensuite par exocytose des vésicules il y'a libération de l'insuline. Il a été souvent remarqué la survenue d'une hypoglycémie en réponse aux Sulfonylurées (**Tielmans, et al., 2008**).

II.9.2.3. L'acarbose :

L'acarbose est un oligopeptide qui peut inhiber de manière irréversible la digestion des glucides et les enzymes des α glucosidases intestinales connus pour leur digestion des polysaccharides complexes et des saccharides en monosaccharides absorbables. Il possède un ordre dans le rang du pouvoir inhibiteur de la glucoamylases, sucrase, maltase et isomatase. 100 à 200 mg d'acarbose inhibe significativement les réponses post prandiale du glucose de l'insuline et des triglycérides avec la possibilité de malabsorption des glucides en cas de dose élevée (**Clissold & Edwards, 2012**).

Chez les diabétiques non insulino-dépendants les essais cliniques ont démontrés que l'acarbose favorise le contrôle glycémique, administré avec un régime alimentaire seul ou avec un autre traitement antidiabétique, une diminution de la glycémie post prandiale des taux d'Hb glycosylé en est la preuve. Il ne possède pas d'effet direct avec la modification de la résistance à l'insuline mais n'empêche qu'il peut abaisser les taux d'insuline plasmatique postprandiale à jeun, il peut aussi diminuer les taux plasmatiques de glucose des triglycérides et ou du cholestérol (**Clissold & Edwards, 2012**).

Chez les patients diabétiques insulino-dépendants, l'acarbose améliore le contrôle métabolique en diminuant les besoins en insuline.

Parmi les effets secondaires provoqués par ce médicament il peut y avoir des troubles gastro-intestinaux tels que flatulences, distension abdominal, borborygme et diarrhée par l'action de la fermentation des glucides non absorbés. Ces symptômes vont diminuer en continuant le traitement et suivant un régime alimentaire associé (**Clissold & Edwards, 2012**).

II.9.2.4. Les gliptines :

Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 DPP-4 sont de nos jours de plus en plus prescrits dans le traitement de l'hyperglycémie. Administré une fois par jour pour les silagliptine et saxagliptine et deux fois par jour pour les vidalglipines.

La DPP4 est une enzyme qui est trouvée dans de nombreux tissus endothéliaux et épithéliaux dont les reins, les poumons, les intestins et les cellules immunitaires. Elles coupent les dipeptides N terminale de plusieurs substrats tel que les cytokines, les facteurs de croissance, les neuropeptides, et les incrétines, glucagon like peptide 1 GLP1 et glucose dépendent insulino tropic peptide GIP, le GLP1 a une action sur l'augmentation du glucose après l'ingestion alimentaire entraînant une diminution de la glycémie. Par ailleurs le DPP4 inhibiteur va empêcher la dégradation du GLP1 et assurer que son effet insulino trope soit atteint, l'insuline n'est produite qu'après la prise alimentaire, donc les taux de GLP1 rencontrent une augmentation et l'hypoglycémie est retardée. Les effets secondaires qui sont rencontrés avec la prise des DPP4i sont des nausées, des vomissements, de la diarrhée des maux de tête et une sensibilité accrue aux maladies infectieuses (**Wedi, 2019**).

II.9.2.5. Les analogues du glucagon like peptide :

Ce sont des agonistes peptidiques de type glucagon et sont une nouvelle classe de médicaments imitant l'hormone endogène peptide 1 GLP 1 dans le DT2. Le GLP1 natif a une demie vie plasmatique très courte et c'est pour cela que de nouvelles méthodes ont été développés pour augmenter sa demie vie (**Gupta, 2013**).

Ils sont injectés sous la peau et assurent la synthèse de l'insuline et suppriment la sécrétion du glucagon et ce en retardant la vidange gastrique et en favorisant la satiété (**Shyangdan, 2011**). Afin d'abaisser la glycémie, ces médicaments vont stimuler la sécrétion d'insuline à partir des cellules β , et ainsi vont pouvoir jouer sur la vidange gastrique et la sécrétion d'acide, la réduction de l'injection alimentaire et la sécrétion de glucagon ainsi que la stimulation et la prolifération des cellules β . L'injection des GLP1 chez les personnes atteintes de DT2 vont abaisser la glycémie et réduire la prise alimentaire (**Drucker, 2002**).

II.9.2.6. La dapagliflozine :

La dapagliflozine (forxiga®) fait partie d'une classe d'agents hypoglycémiantes appelés les inhibiteurs de la protéine co-transporteur sodium-glucose 2 SGLT2. Elles inhibent cette protéine dans les reins, en réduisant l'absorption rénale du glucose entraînant une excrétion urinaire du glucose et la réduction de la glycémie. L'efficacité des dapagliflozine est

indépendante de la sécrétion de l'insuline. Souvent des effets indésirables peuvent être rencontrés comme les infections génitales et des voies urinaires mais il a été remarqué que ces effets ont un intérêt particulier car ils sont liés au mécanisme d'action de la dapagliflozine. Cette dernière peut provoquer à de faibles proportions lorsqu'elle est associée à d'autres traitements diabétiques tels que la metformine (**Plosker, 2013**).

III. Covid et diabète :

Le diabète a été reconnu et identifié comme une complication présentant de hauts risques par rapport à la maladie du Covid et ce depuis l'apparition de la pandémie et il est en forte relation avec les formes graves de la maladie. A Wuhan quand les premiers cas de Covid ont émergés, l'incidence du diabète revenait à chaque fois de 12 à 22%. Le syndrome de détresse respiratoire a été adopté de façon très grave par le diabète, poussant le patient à subir des interventions en unités en soins intensifs (USI) et requérant une respiration artificielle par ventilation mécanique chose qui malheureusement dans la majorité des cas fini par le décès du patient (**Yang, et al ; Zhang, et al ; Zhou, et al., 2020**).

Cette relation de sévérité entre le Covid et le diabète à été confirmé tout d'abord par le centre national de chine puis les centres for disease control and prévention (CDC) aux états unis montrant un diagnostic du diabète chez les patients Covid positif de 6% pour les personnes non hospitalisées, 24% pour les sujets hospitalisés sans soins, et 32 % de patients hospitalisés en soins intensifs (**Wu & McGoogan, 2020**).

Ce qui rend les complications liées au diabète plus importantes est l'existence d'hétérogénéité en relation avec cette maladie en dépend du type du diabète, de son ancienneté, de la qualité du contrôle glycémique, la présence ou pas de complications diabétique et le traitement adopté (**Wang, et al ., 2020**).

III.1. Obésité liée au diabète et Covid :

Il à été démontré par l'étude nationale française multicentrique Corona virus SARS-Cov-2 and diabète outcomes « CORONADO » que l'obésité lié au diabète présente un facteur de létalité chez les personnes diabétiques atteintes de Covid et principalement ceux ayant le DT2 (**Sultan & Halimi , 2020**). Les personnes obèses/diabétiques ont certains problèmes respiratoires défailants en raison d'une force respiratoire plus faible que celle des personnes normales, ce qui en résulte un volume pulmonaire réduit et l'augmentation des résistances sur les voies respiratoires d'échanges gazeux altérés.

Dans certaines études il a été prouvé que l'augmentation du risque de gravité est en relation étroite avec l'accroissement des transaminases. Ceci constitue dans la majorité des cas un signe de choc hydrodynamique en réponse à l'admission avec cytolysé suivi d'un orage de cytokines ou bien d'une stéatose hépatique. Le tissu adipeux avec le système immunitaire son en relation complexe, le tissu adipeux pouvant constitué a tous moments un réservoir viral (**Sultan & Halimi , 2020**).

Le diabète de type 2 est généralement vu comme étant une maladie inflammatoire chronique de bas grade dont sa principale cause est un déséquilibre à long terme du système immunitaire, un syndrome métabolique ou bien un excès de nutriments associés à l'obésité. Cette dernière est en relation avec le déclenchement d'une inflammation lié à l'augmentation d'activation des cellules d'immunité innée et adaptative dans les tissus adipeux, et à la libération excessive de facteurs inflammatoires de chimiokines localement et systémique (Guo, *et al.*, 2020).

III.2. Influence des paramètres biochimiques sur le pronostic de la Covid 19 :

Les analyses biochimiques ont démontré des taux anormalement élevés de certaines enzymes prélevées du sang de certains patients atteints de pneumonie SARS-cov-2 dont : lactate déshydrogénase (LDH) ; l'hydrox butyrate déshydrogénase (HBDH) ; alanine aminotransférase (ALT) ; gamma-glutamyl transférase (GGT) indiquant des lésions myocardiques des reins et du foie. Ces résultats sont en relation avec la distribution des récepteurs SARS-cov-2 ACE2 expliquant la cause pour laquelle certains patients atteints de défaillance de la myocardie sont décédés. Les patients diabétiques ont notés des valeurs enzymatiques beaucoup plus élevés que chez les personnes non diabétiques, ce qui justifie le fait que la lésion d'organe soit beaucoup plus grave chez les personnes diabétiques. Parallèlement les taux d'albumine de pré albumine et de protéines totales sont plus faibles que chez les personnes non diabétiques, mettant les patients diabétiques sous plus grand risque d'être sous alimentés (Guo, *et al.*, 2020).

A des stades avancés de la maladie de SARS; les décès sont aussi principalement causés par le déclenchement de la tempête de cytokines, un certains nombre de patients diabétiques possèdent des taux de lymphocytes beaucoup moins inférieur que chez les personnes saines alors qu'il s'agit du contraire pour les neutrophiles qui sont beaucoup plus accru que chez les non diabétiques, ainsi que certains bio marqueurs en relation avec l'inflammation tels que l'IL-6, la ferritine sérique, ESR et la protéine C réactive CRP. Il est à savoir que l'IL-6 constitue un bon prédictateur de la gravité du pronostic de la maladie, en raison de sa longue durée d'expression par rapport aux autres cytokines (TNF ; IL-1).

Au même temps l'augmentation de la ferritine sérique est un indicateur de l'activation du système monocyte-macrophage, qui caractérise la tempête inflammatoire tous ces paramètres ont la capacité d'induire la tempête qui altère rapidement la Covid 19.

A un stade précoce l'inflammation active la plasmine pendant la tempête, provoquant l'augmentation des taux du D dimère et pendant que l'inflammation continue à progresser avec la présence d'hypoxie il y'auras synthèse de molécules activant la thrombine et les monocytes-macrophages induiront la synthèse de facteurs tissulaires qui vont provoquer l'activation de la voie de coagulation exogène, ceci est la cause d'un état d'hyper coagulation ou de coagulation intra vasculaire. Les taux élevés de D dimère et de fibrinogène (FIB) chez les personnes diabétiques les rends beaucoup plus a risque d'évolué des états hypercoagulant (Guo, *et al.*, 2020).

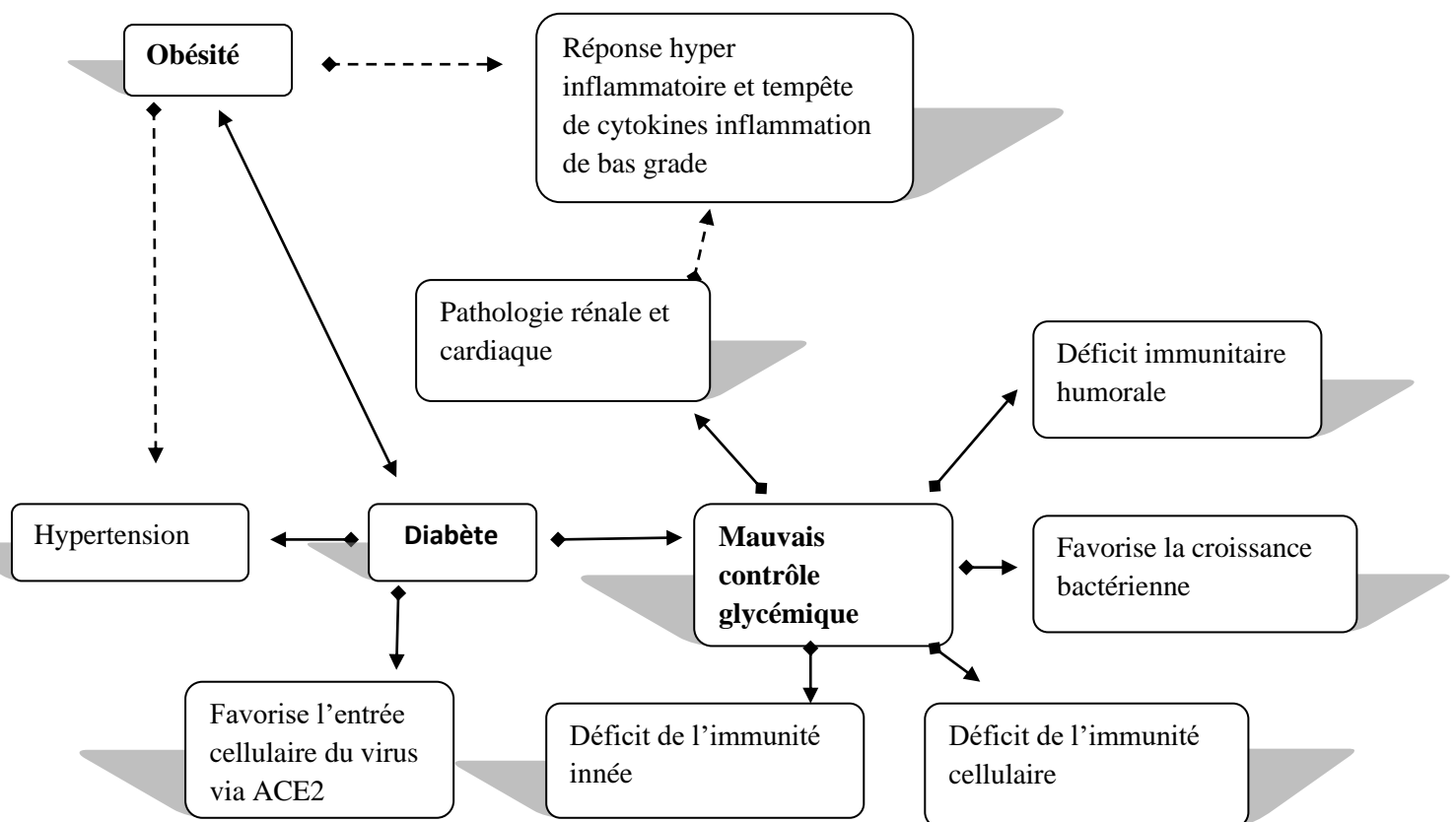


Figure 2: Résumé des mécanismes pouvant expliquer la relation entre le diabète et la susceptibilité à une infection sévère COVID-19 (lignes en pointillés : effets indirectes liés au diabète et au mauvais contrôle glycémique) (Paquot & RadeRmeckeR ; 2020).

III.3. Diabète et Covid :

L'atteinte de la Covid par les personnes diabétiques fais d'eux des patients à haut risque à développer des complications glycémiques par survenue d'hyperglycémie majeurs, et la manifestation d'épisodes d'acidocétose diabétiques (ACD) et aussi fréquemment la survenus d'hypoglycémie, ce qui peut être en relation avec un apport alimentaire réduit. Il est donc nécessaire de suivre de façon régulière sa glycémie.

Chez les patients diabétiques, ce risque accru de présenter des complications liées à l'infection virale est bien connu et fait préconiser la vaccination contre la grippe saisonnière ou le pneumocoque. Être vacciné contre la grippe permet en effet de réduire le risque de se rendre à l'hôpital pour un accident vasculaire cérébral de 30 %, pour un infarctus myocardique de 22 % et pour une pneumonie de 15 %. La mortalité est également diminuée de 24 % (**Vamos, et al., 2016**).

En cas d'infection aiguë, un état d'insulino-résistance s'installe et nécessite une adaptation du traitement antidiabétique, avec parfois relais par insuline chez les patients habituellement traités par antidiabétiques oraux (ADO), ou une majoration de l'insulinothérapie préexistante (**Jackson, 2005**). Chez tout patient diabétique, une infection par le SARS-Cov-2 va donc être associée à un risque augmenté de décompensation acidocétosique ou hypersomolaire (**Wan-Xia & Xing-Wu, 2020**).

Les patients souffrant de DT1 sont dans l'obligation de respecter un monitoring glycémique intensif vu leurs décompositions acido-cétoniques élevées. Les DT1 ont tendance à des épisodes d'augmentation d'ACD sévère qui pourrait s'expliquer par le retard de la prise hospitalière. Il est alors primordiale que les patients sous risque d'ACD soient au courant des risques en cas de Covid 19, de rééducation par rapport aux signes cliniques typiques de l'ACD et de faire des analyses sanguines et urinaires afin de chercher des corps cétoniques et d'être toujours en contact avec le médecin soignant (**Katulanda, et al., 2020**).

Les diabétiques de type 2 sont a haut risques cardiovasculaires et l'infection par le SARS est à l'origine de faire aggraver les cas jusqu'à atteinte d'infarctus de myocarde ou même la survenue d'arythmies cardiaques. Une fois hospitalisés, ces patients nécessitent un diagnostic des bio-marqueurs sensibles : D dimère, BNP/NT-Pro BNP, troponine et les cytokines inflammatoires qui pourraient êtres utiles, mais jusqu'à l'heur actuelle ils ne font pas l'objet d'un consensus (**Katulanda, et al., 2020**).

III.4. Inflammation et système d'activation immunitaire :

Selon certains auteurs, le diabète augmente les complications du COVID-19 et le risque de mortalité liée au COVID-19 (**Zhou, et al., 2020 ; Bloomgarden, 2020**). Les preuves actuelles démontrent que les patients atteints de diabète sont plus susceptibles de présenter des symptômes et des complications graves que les patients sans diabète dus au COVID-19. Une hypothèse est que l'hyperglycémie facilite l'entrée du virus dans les cellules puisque l'ACE2 et

le virus ont tous deux besoin de glucose pour leur fonction (**Brufsky, 2020**). Bien que la compréhension des interactions exactes entre COVID-19 et diabète nécessite plus de recherches, ci-dessous les mécanismes moléculaires potentiels impliqués d'un point de vue de la biologie cellulaire sont détaillés.

III.4.1 stress oxydatif :

Le stress oxydatif est défini comme étant le déséquilibre qui apparaît entre les espèces de radicaux libres et la puissance du système de défense anti oxydant en faveur des radicaux libres. Il a un rôle dans les troubles respiratoires d'origine virale (**Yaribeygi, et al., 2018**) ; **Hosakote & Rayavara, 2020**). Il va endommager les molécules biologiques participantes dans les voies respiratoires ainsi qu'il peut favoriser l'apoptose incontrôlée ou les processus nécrotiques. Les recherches ont démontrés que le diabète sucré est lié étroitement avec la génération d'un nombre important de radicaux libres, or un diabète non contrôlé va provoquer un stress oxydatif via plus de dix mécanismes dont le dysfonctionnement mitochondrial, l'affaiblissement des éléments antioxydants cellulaires, de l'auto oxydation du glucose. Ce stress oxydatif va pouvoir augmenter la pathogénicité du corona virus, (**Yaribeygi, et al., 2019**), il est connu que le virus SARS-cov 2 a besoin de la machinerie cellulaire de l'hôte afin d'effectuer sa réplication et sa propagation. Le milieu oxydatif représente l'un des facteurs primordiaux facilitant la réplication, l'entrée et la pénétration du corona virus dans les cellules hôtes (**Wu, et al., 2008 ; Lim, et al., 2016**). Les radicaux libres ont un effet significatif sur une protéine primaire qui est impliquée dans l'entrée du virus non endosomale appelé protéase transmembranaire serine 2 (**Paszti-Gere, et al., 2015 ; Gawel-Beben, et al., 2018**).

III.4.2 Glucotoxicité :

C'est l'impact toxique qu'à une quantité de glucose sur différentes voies métaboliques observés avec le diabète non contrôlé Elle va induire l'augmentation de la régulation des protéines impliquées dans les lésions cellulaires telles que les récepteurs apoptotiques et de la mort cellulaire, les caspases et les TLR (Toll Like Receptors). Elle a un rôle dans l'incitation d'autres voies physiopathologiques comme le stress oxydatif, l'inflammation, la fibrose... (**Mota, et al ; Luo, et al., 2016**).

Des dommages histologiques sont causés par la glucotoxicité dans les poumons et les voies respiratoires (**Thamizhiniyan, et al., 2012; Berdja, et al., 2016**). Bien que les preuves scientifiques ne sont pas assez pointues pour assurer le rapport entre la glucotoxicité et diabète, mais une hypothèse a été proposée sur l'induction des lésions tissulaires par la Covid dans le milieu diabétique en relation avec la glucotoxicité (**Gralinski & Baric, 2015**). Codo et ses collègues ont suggérés que les taux élevés de glucoses vont favoriser l'infection du Covid 19 via des mécanismes dépendant du facteur 1α inductible (HIF- 1α), donc les patients diabétiques en raison de l'effet toxique que menace leur hyperglycémie sont plus à risque au SARS-cov2 qui pourrait être favorisé encore plus par les lésions tissulaires dans le système respiratoire qui surviennent chez les patients diabétiques qui sont étroitement liés aux effets toxiques de l'hyperglycémie (**Gralinski & Baric, 2015 ; Codo, et al., 2020**).

III.4.3. Stress du réticulum endoplasmique :

La synthèse, l'exportation, le traitement et la maturation par repliement ainsi que la glycolysation des ponts disulfures des protéines des lipides et des glucides se font au niveau du réticulum endoplasmique (RE) (**Ron & Walter, 2007**). La moindre atténuation de l'action du RE liée à l'agrégation des protéines mal ou non formées et repliées dans la lumière du RE va provoquer un état pathologique de stress du RE (**Hetz & Mollereau, 2014**). Afin de maintenir l'homéostasie dans les cellules. Une réponse protéique dépliée (UPR) est activée en assurant différents types de régulations :

La régulation à la baisse des protéines globales, la régulation à la hausse des protéines impliquées dans le repliement, à l'augmentation du niveau des protéines chaperon et à la promotion de la dégradation des protéines mal repliées ou dépliées (**Hetz & Mollereau, 2014**). Dans un ER prolongé, un stress qui dépasse la capacité des UPR conduit à un suicide cellulaire apoptotique (**Ron & Walter, 2007**). Il est contrôlé par des cellules qui activent diverses voies de signalisation intracellulaires, chez les diabétiques le stress ER est fortement retrouvé en ayant en même temps des interactions puissantes avec l'action du coronavirus (**Versteeg, et al., 2007 ; Fung, et al., 2014**). Versteeg *et al* en 2007 ont démontrés la capacité qu'à le corona virus à induire un stress ER par augmentation de la régulation des protéines en points favorisant l'entrée cellulaire, en 2014 Fung *et al*. Assurent que le stress ER favorise la réplication virale et augmente le taux d'infection et la pathogénicité du virus (**Yaribeygi, 2020**).

III.5. Impact des traitements antidiabétiques sur la Covid 19 :

III.5.1. Lien SARS-Cov-2 avec le traitement antidiabétique :

A ce jour les ni les ADO ni l'insuline n'ont été impliquées ou associées à élévation du risque de contraction d'infection par le SARS-Cov-2, ou d'évolution défavorable. Cependant pour les patient diabétique qui traitent simplement par les ADO, si le traitement devait être poursuivi dans un contexte septique et notamment en cas d'absence d'apports alimentaires, il existe des risques selon le type de traitement (tableau 3) (Kosinski, *et al.*, 2020).

Dans le cas d'une d'infection sévère à SARS-CoV-2 qui conduit à une hospitalisation et un traitement antiviral, l'usage de certains ADO doivent être données sous surveillance en cas d'utilisation simultanée d'atazanavir ou de lopinavir/ritonavir. L'association de répaglinide et d'atazanavir est même contre-indiquée (tableau 3) (Kosinski, *et al.*, 2020).

La prise en charge des diabétiques atteints de Covid nécessite une prise en charge optimale, dont le choix des médicaments doit être respecté.

Tableau 2: Antidiabétiques oraux: risques et recommandations en cas de COVID-19. (Kosinski, *et al.*, 2020)

Classe	Interactions connues
Metformine	Aucune
Sulfonylurés	Glibenclamide : risque d'augmentation de l'effet en cas de co-médication par atazanavir ou de lopinavir/ ritonavir Gliclazide : risque de diminution de l'effet en cas de co-médication par lopinavir/ritonavir. Glimépride : risque de diminution de l'effet en cas de co-médication par lopinavir/ritonavir.
Glinides	Nétaglinide : risque d'augmentation de l'effet en cas de co-médication par atazanavir ou de lopinavir/ritonavir.
Inhibiteurs de la DPP-4	Saxagliptine : risque d'augmentation de l'effet en cas de co-médication par atazanavir ou de lopinavir/ritonavir.
Agonistes de récepteurs de GLP-1	Dulaglutide : risque de diminution de l'effet de l'atazanavir Exénatide : risque de diminution de l'effet de l'atanazavir Liraglutide : risque de ddiminution de l'effet de l'atanazavir
Inhibiteurs de SGLT-2	Canagliflozine : risque de diminution de l'effet en cas de co-médication par lopinavir/ritonavir
Insuline	Aucune

DDP-4: dipeptidyl peptidase-4; eGFR: débit de filtration glomérulaire estimé ; GPL-1: glucagon-like peptide-1; SGLT2: sodium-glucose co-transporteur 2. **NB** : du fait de leur utilisation très rare, l'acarbose et les thiazolinediones n'ont pas été inclus dans ce tableau.

III.5.1.1. Médicaments antidiabétiques oraux et injectés :

Les diabétiques doivent suivre un traitement antidiabétique adéquat à leur type de diabète. Le diabète de type 1 nécessite une insulinothérapie fonctionnelle qui se fait par injection d'analogues d'insuline qui vont faire réguler la glycémie, quant aux pompes le traitement se fait suivant un schéma basal boullus qui diminue le risque d'hypoglycémie. Les diabétiques de type 2 vont perdre progressivement leurs cellules sécrétrice d'insuline et l'insuline exogène fut le meilleur remède jusqu'à aujourd'hui découvert (**Paquot & RadeRmecke, 2020**).

La metformine est utilisée depuis plus de 30 ans. Elle arrête la production glucidique hépatique en inhibant la néoglucogénèse. Les sulfonylurés et glinides stimulent l'insulino sécrétion en se liant à leurs récepteurs spécifique sur les cellules β . L'acarbose inhibe définitivement la digestion des glucides par inhibition des enzymes intestinales digestives α glucosidases. Les gliptines sont des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4, ils vont empêcher la dégradation de GLP 1 assurant l'insulino trope et le risque d'hypoglycémie est retardé. Les analogues du glucagon like peptide assurent la sécrétion du glucagon en retardant la vidange gastrique, ils stimulent la sécrétion d'insuline à partir des cellules β . La dapagliflozin est un inhibiteur des SGLT 2 dans les reins il diminue l'absorption rénale du glucose et favorise l'excrétion urinaire et donc la diminution de la glycémie (**Paquot & RadeRmecke, 2020**).

a. La metformine :

Souvent associé à d'autres traitements oraux et injectables, c'est la thérapie de base pour plusieurs patients, son mécanisme d'action complexe ayant une activité anti inflammatoire fait d'elle un médicament qui pourrait réduire la survenue des formes sévères de Covid. Mais en cas de situations sévères incluant la Covid 19 et sous risque de survenue de dégradation de la fonction rénale qui peuvent parfois être sévère et poussant a l'apparition d'une acidose lactique, il est donc préférable d'arrêter le traitement par metformine et d'adopter a sa place une thérapie alternative afin d'assurer un bon contrôle métabolique (**Scheen & Paquot, 2018**).

En effet la metformine est connus pour ces effets anti inflammatoires et antimicrobiens, elle offre une protection vasculaire vis-à-vis de la mortalité globale chez les patients diabétiques et c'est pour cette raison qu'elle est considérée comme un agent protecteur cellulaire (**Maruthur *et al.*, 2016**), en plus de ses effets immunosuppresseurs directs et indirects elle a un rôle dans la réduction de la sécrétion par les macrophages des cytokines pro-inflammatoires indépendamment du diabète (**Cameron, *et al.*, 2016**).

La metformine intervient également dans la cascade espèce réactive de l'oxygène (ROS)/canaux calcique activés par la libération du calcium/interleukines (IL-6) ce qui va abaisser l'effet pro inflammatoire et pro thrombotique de la Covid 19 (**Menendez, 2020**).

De plus la metformine a un rôle dans la restauration des lésions de fibroses pulmonaires, la mortalité est aussi moindre pour les patients diabétiques hospitalisés traités par la metformine et ce qui peut être expliqué par le fait que les patients traités par la metformine ont été hospitalisés à une date plus proche de la phase dangereuse de la Covid 19 comparés aux autres patients (**Kheirollahi, et al., 2019**).

b. Les sulfamides hypoglycémisants et les thiazolidinediones :

Ils ne sont pas recommandés pour les patients diabétiques type 2 souffrant d'une forme aiguë de la Covid 19 car il y a la possibilité d'augmentation du risque infectieux avec l'utilisation des inhibiteurs de dipeptidyl peptidase 4 puisqu'en plus de son rôle dans le métabolisme des incrétines et la régulation du glucose le DPP4 est aussi connu sous le nom de CD26. Il s'agit d'une glycoprotéine membranaire trouvée aux surfaces des cellules ayant une activité enzymatique exopeptidase non spécifique, de ce fait elles assurent la réponse inflammatoire modifiant la synthèse de plusieurs cytokines et chimiokines. Des études cliniques ont suggéré la hausse des infections respiratoires hautes et urinaires basses avec les iDPP4 spécialement avec la sitagliptine chez les patients diabétiques, elle réduit les marqueurs pro-inflammatoires tels que les IL6 et TNF α , et via cet effet anti inflammatoire le iDPP4 décroît l'infection ou la survenue des complications, chez les patients atteints de Covid 19 les taux d'IL6 sont significativement plus élevés et associés à des risques de décompensation respiratoire (**Bouhanick, et al., 2020**).

Jusqu'à aujourd'hui les recherches portent toujours à trouver des points qui relient entre les iDPP4 et leur capacité à favoriser la pénétration du Corona virus via les enzymes de conversion de l'angiotensine 2 (**Bouhanick, et al., 2020**).

c. Inhibiteurs de la DPP-4 :

Ils sont recommandés car il s'agit de médicaments qui sont habituellement bien tolérés. Aussi les récepteurs des DPP-4 ne sont pas concernés par la pénétration du virus SARS-cov-2 (**Baber ; acobelli ; Katulanda, et al., 2020**).

d. Les inhibiteurs de co- transporteurs glucose/sodium de type 2 (SGLT2) :

Ils ont prouvé leurs efficacité dans le contrôle glycémique sur la perte de poids, la réduction artérielle systolique et aussi sur la réduction des risques cardiovasculaires et la protection rénale ce qui vas permettre a un rétrocontrôle positif des corvidés (**Scheen & Paquot, 2020**). Mais il a été récemment démontré que les inhibiteurs des SGLT 2 ont une action sur l'augmentation des risques d'accentuer l'ACD. Cependant le traitement par ces inhibiteurs doit être suspendu au cours de toute pathologie aigue, incluant aussi la Covid (**Bornstei, et al ; Katulanda, et al., 2020**)

e. Les agonistes du récepteurs de glucagon like peptide 1 GLP1 (ARGLP1) :

Ils ont les même effets bénéfiques que les inhibiteurs des SGLT2 et ont confirmés leurs efficacité dans la prise en charge du DT2, mais contrairement a la classe précédente ceux la peuvent être utilisés au même temps que la thérapie lié au Covid sans être dans l'obligation d'interrompre le traitement (**Katulanda, et al ; Scheen & Paquot., 2020**).

f. Traitement par insuline :

Les patients sous insulinothérapie doivent poursuivre la procédure du traitement. Un contrôle glycémique régulier tout les trois heures est recommandé. Les diabétiques sont sous risque continu de stress qui provoque le dérèglement du contrôle glycémique suite à n'importe quelle infection, (**Honiden, et al., 2008**), le cortisol est ainsi sécrété dans des taux dépassants les normes. Cette hyperglycémie cortico-induite est dans la menace d'être intensifié suite à l'usage thérapeutique par corticoïdes. Les patients DT2 avec la Covid 19 nécessitent une prise en charge hospitalière. L'insuline a la capacité de réduire la synthèse de facteurs pro inflammatoires (TNFA, IL-6) indépendamment du contrôle glycémique. Son effet sur le rétablissement de l'expression d'ACE2 à la surface cellulaire pulmonaire et la réduction de l'angiotensine 2 va avoir une action tutélaire contre le SARS-cov-2. L'insuline réduit aussi les risques de développement d'ACD, hyper-osmolarité hypoglycémique, chez les patients aigus (**Nakhleh &, Shehadeh ; 2020**).

L'insulinothérapie intraveineuse (IV) pour les patients diabétiques et les patients en USI comme prévention contre les complications liées au Covid, la décomposition respiratoire, l'atteinte de sécrétion d'insuline, l'aggravation de l'insulino-résistance, survenue régulière de sepsis. L'injection IV permet le contrôle fin des doses d'insuline à administrer à chaque fois. (**Ceriello, et al., 2020**).

IV. Conclusion :

Les personnes atteintes de diabète avec COVID-19 courent un plus grand risque de mauvais pronostic et de mortalité. Compte tenu de la prévalence mondiale élevée du diabète, ces personnes représentent un large segment vulnérable de la population COVID-19. Le pronostic défavorable des personnes atteintes de diabète est probablement la conséquence de la nature syndromique de la maladie: l'hyperglycémie, l'âge avancé, les comorbidités et en particulier l'hypertension, l'obésité et les maladies cardiovasculaires contribuent à augmenter le risque chez ces personnes. Cependant, c'est plus compliqué car cela nécessite de prendre en compte des facteurs sociétaux tels que la privation et l'origine ethnique ainsi que des facteurs qui deviennent pertinents au moment où un patient atteint de COVID-19 sévère doit être pris en charge. Le médecin doit non seulement tenir compte de l'état de santé de la personne diabétique, mais aussi équilibrer soigneusement les traitements hypoglycémians avec des traitements spécifiques pour l'infection virale. Les personnes diabétiques doivent prendre en considération que la COVID-19 peut augmenter les taux de glucose dans le sang et, de ce fait, ils doivent suivre plus strictement les directives cliniques pour la gestion de leur diabète sucré.

Une fois de plus, la gestion du diabète chez les patients atteints de COVID-19 pose un grand défi clinique, qui nécessite une approche d'équipe très intégrée, car il s'agit d'une stratégie indispensable pour réduire autant que possible le risque de complications médicales et de décès. Une évaluation minutieuse des nombreux composants qui contribuent à un mauvais pronostic avec COVID-19 chez les patients diabétiques pourrait représenter le meilleur, sinon le seul moyen de surmonter la situation actuelle et de permettre à nos systèmes de santé d'être prêts à faire face à tous les défis futurs dans un délai rapide. Et de manière efficace.

Par conséquent, prévenir l'infection en premier lieu reste la meilleure solution. Dans ces circonstances, les patients atteints de diabète sucré doivent faire un effort déterminé pour maintenir un mode de vie sain et réduire les facteurs de risque potentiels. La stratégie de prise en charge optimale de ces patients, telle que le choix de médicaments hypoglycémians, antihypertenseurs et hypolipémiants, est un sujet important pour la recherche actuelle et future.

Enfin, l'interrelation entre le diabète et COVID-19 devrait déclencher davantage de recherches pour comprendre dans quelle mesure des mécanismes spécifiques du virus (par exemple, son tropisme pour la cellule β pancréatique) pourraient contribuer à l'aggravation du contrôle glycémique et, dans certains cas, au développement frappant de l'acidocétose diabétique ou du

syndrome hyperosmolaire hyperglycémique, et éventuellement au développement d'un diabète d'apparition récente.

Bibliographie

A

1- Anik, A., Çath, G., Abacı, A., & Böber, E. (2015, mars). *Maturity-onset diabetes of the young (MODY): an update.* Récupéré sur pub med : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25581748/>

B

2- Baber TM. (2020) *COVID-19 and diabetes mellitus: implications for prognosis and clinical management.* *Expert Rev Endocrinol Metabo*;15:227-36.

3- Benucci, M., Damiani, A., Infantino, M., Manfredi, M., & Quartuccio, L. (2020, avril 24). *Médicaments rhumatologiques pour le traitement de l'infection par le COVID-19.* (elsevier, Éditeur) Récupéré sur NCBI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7181992/>

5- Berdja S., Smail L., Saka B., et al., (2016) “*Glucotoxicity induced oxidative stress and inflammation in vivo and in vitro in Psammomys obesus: involvement of aqueous extract of Brassica rapa rapifera,*” *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2016, 14 pages,.

6- Bouhanick, B., Cracowskic, J.-L., & Faillie, J.-L. (2020, avril 23). *Diabetes and COVID-19.* Récupéré sur science direct : <https://www-sciencedirect-com.snd11.arn.dz/science/article/abs/pii/S0040595720300688#!>

7- Boussadani, B. E., Benajiba, C., Aajal, A., Brik, A. A., Ammour, O., Hangouch, J. E., et al. (2020 , mai). *Pandémie COVID-19 : impact sur le systeme cardiovasculaire.* Récupéré sur science direct : <https://www-sciencedirect-com.snd11.arn.dz/science/article/pii/S0003392820300561>

8- Boute N., Boubekour S., Lacasa D., and Issad T. (2003) *EMBO Rep* 4(3), 313-319

9- Bloomgarden Z. T.,(2020) “Diabetes and COVID-19,” *Journal of Diabetes*, vol. 12, no. 4, pp. 347-348, 2020.

10- Brannick, B., & Dagogo-Jack, S. (2018, mars). *Prediabetes and Cardiovascular Disease Pathophysiology and Interventions for Prevention and Risk Reduction.* (elsevier, Éditeur) Récupéré sur science direct: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S088985291730097X>

11- Brufsky, A. (2020) “Hyperglycemia, Hydroxychloroquine, and the COVID-19 pandemic,” *Journal of Medical Virology*, vol. 92, no. 7, pp. 770–775, 2020.

12- Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. (2021, février 23). *Les anticorps monoclonaux anti-SARS-CoV-2, une opportunité à saisir.* (elsevier, Éditeur) Récupéré sur science direct: <https://www-sciencedirect-com.snd11.arn.dz/science/article/pii/S000140792100090X>

C

- 13- **Cameron A.R., Morrison V.L., Levin D., et al (2016)** *Anti-inflammatory effects of metformin irrespective of diabetes status* *Circ Res*, 119, pp. 652-665
- 14- **Cariou, B., Capitaine, N., Le Marcis, V., Vega, N., Bereziat, V., Kergoat, M., Laville, M., Girard, J., Vidal, H., and Burno A. F. (2004)** *Faseb J* 18(9), 965-967
- 15- **Ceriello A, Standl E, Catrinoiu D, et al. (2020)** *Issues of cardiovascular risk management in people with diabetes in COVID-19 era.* *Diabetes Care* ;43:1427-32.
- 16- **Cheisson G., Jacqueminet S., Cosson E. Ichai C., Leguerrier A., Nicolescu-Catargi B., Ouattara A., Tauveron I., Valensi P., Benhamou D. (2017).** *Texte 1 : rappels sur l'hyperglycémie.* *Anesthésie & Réanimation*, Volume 3, Issue 3, P 212-217
- 17- **Chevallier, L. (2021).** *65 ordonnance alimentaires avec 50 Ordonnances de Plantes Médicinales.* (elsevier, Éd.) montpellier .
- 18- **Clissold, S. P., & Edwards, C. (2012, novembre 11).** *Acarbose.* Récupéré sur springer link : <https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-198835030-00003>
- 19- **Codo A. C., Davanzo G. G., Monteiro L. B., et al., (2020)** *Elevated Glucose Levels Favor SARS-CoV-2 Infection and Monocyte Response through a HIF-1 α /Glycolysis Dependent Axis.*
- 20- **Cooney G. J., Lyons R. J., Crew A. J., Jensen T. E., Molero J. C., Mitchell C. J., Biden T. J., Ormandy, C. J., James D.E., and Daly R. J. (2004)** *Embo J* 23(3), 582-593

D

- 21- **Dalmat, Y.-M. (2021, mars 29).** *Vaccin Oxford/AstraZeneca, mode d'emploi.* (elsevier, Éditeur) Récupéré sur science direct: <https://www.sciencedirect.com.sndl1.arn.dz/science/article/pii/S0992594521000362>
- 22- **Drucker, D. J. (2002 , février).** *Biological actions and therapeutic potential of the glucagon-like peptides.* Récupéré sur science direct : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0016508502803183>
- 23- **Drucker, D. J. (2020)** *Coronavirus infections and type 2 diabetes–shared pathways with therapeutic implications.* *Endocr. Rev.* 41, 457–470
- 24- **D'Ortenzio, E , Yazdanpanah, Y (2021).** *Coronavirus et Covid-19.* Récupéré sur inserm: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov>

F

- 25- Faucher, M., Chevrier, A., Gagnon, C., Béland A., Corbeil J. P. (2021, mars 27).** *Suivez la propagation de la COVID-19 à travers le monde. Le devoir*. https://www.ledevoir.com/documents/special/20-03_covid19-carte-dynamique/index.html
- 26 - Feldman-Billard, S. (2019, avril-juin).** *Prise en charge du diabète et de ses complications oculaires.* (elsevier, Éditeur) Récupéré sur science direct: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1876220419300469>
- 27- Filali, K. B., Ouhadouche, F., & Diouri, A. (2009, mars 21).** *P216 La macro-angiopathie chez le diabétique : Profil clinique et épidémiologique. À propos de 122 cas.* Récupéré sur science direct : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1262363609720142>
- 28- Fletcher, B., Gulanick, M., & Lamendola, C. (2002, janvier).** *Facteurs de risque du diabète sucré de type 2.* Récupéré sur pub med : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11800065/>
- 29- Fougere, É. (2019, mai 17).** *Le diabète gestationnel.* (elsevier, Éditeur) Récupéré sur science direct: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370019301478>
- 30- Fourati, S., Hue, S., Pawlotsky, J.-M., Mekontso-Dessap, A., & Prost, N. d. (2020, juin 22).** *SARS-CoV-2 viral loads and serum IgA/IgG immune responses in critically ill COVID-19 patients.* Récupéré sur springer link : <https://link-springer-com.snd11.arn.dz/article/10.1007/s00134-020-06157-5>
- 31- Fredenrich, A., Bouillanne, P.-J., & Batt, M. (2004, mai 27).** *Artériopathie diabétique des membres inférieurs.* Récupéré sur science direct : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1762565304000103>
- 32- Frère, M. (2011).** *Diabètes, physiopathologie et conséquences. Kinésithérapie, La Revue,* 11(118), 24–28.
- 33- Fung T. S., Huang M., and Liu D. X. (2014),** “*Coronavirus-induced ER stress response and its involvement in regulation of coronavirus–host interactions,*” *Virus Research*, vol. 194, pp. 110–123,.

G

- 34- Gawel-Bęben K., Ali N., Ellis V., et al. (2018),** “*TMEFF2 shedding is regulated by oxidative stress and mediated by ADAMs and transmembrane serine proteases implicated in prostate cancer,*” *Cell Biology International*, vol. 42, no. 3, pp. 273–280,
- 35- Giacomo Grasselli, Alberto Zangrillo, Alberto Zanella, Massimo Antonelli, Luca Cabrini, Antonio Castelli, Danilo Cereda, Antonio Coluccello, Giuseppe Foti, Roberto Fumagalli, Giorgio Iotti, Nicola Latronico, Luca Lorini, Stefano Merler, Giuseppe Natalini, Alessandra Piatti, Marco Vito Ranieri, Anna Mara Scandroglio, Enrico Storti, Maurizio Cecconi, Antonio Pesenti, (2020)** *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 323, 1574–1581.

36- Gralinski L. E. and Baric, (2015) “*Molecular pathology of emerging coronavirus infections,*” *The Journal of Pathology*, vol. 235, no. 2, pp. 185–195,.

37 - GUEGUEN, Y. (2003). *MECANISMES DE L'HYPERLIPIDEMIE PROVOQUEE PAR LES.* thèse , UNIVERSITE HENRI POINCARÉ- NANCY 1.

38- Guo, W, Li, M, Dong, Y, Zhou, H, Zhang, Z, Tian, C, Qin, R, Wang, H, Shen, Y, Du, K, Zhao, L, Fan H, Luo, S, Hu, D. (2020, mars 31). *Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19.* Récupéré sur wiley online library : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/dmrr.3319>

39 - Gupta, V. (2013, mai). *Analogues du peptide-1 de type glucagon: un aperçu.* Récupéré sur NCBI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3712370/>

H

40- Harreiter, J., & Roden, M. (2019, mai). [*Diabetes mellitus-Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019)*]. Récupéré sur pubmed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30980151/>

41- Henning, R. J. (2018, novembre). *Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease.* Récupéré sur ub med: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30409037/>

42- Hetz C. and Mollereau B., (2014) “*Disturbance of endoplasmic reticulum proteostasis in neurodegenerative diseases,*” *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 15, no. 4, pp. 233–249,.

43- Honiden S, Schultz A, Im SA, et al. (2008) *Early versus late intravenous insulin administration in critically ill patients.* *Intensive Care Med* ;34:881-7.

44- Hosakote Y. M., and Rayavara K. (2020), “*Respiratory syncytial virus-induced oxidative stress in lung pathogenesis,*” in *Oxidative Stress in Lung Diseases*, pp. 297–330, Springer,.

I

45- Iacobellis G. (2020) *COVID-19 and diabetes: can DPP4 inhibition play a role ?* *Diabetes Res Clin Pract*;162:108125.

46- international diabetes federation . (2019). *9ème Édition 2019 463 DE PERSONNES VIVANT AVEC LE DIABÈTE millions L'ATLAS DU DIABÈTE DE LA FID.* Récupéré sur diabetes atlas: https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-FRENCH-BOOK.pdf

J

47- Jackson LA. (2005) *Evaluating Diabetes Mellitus as a Risk Factor for Community-Acquired Infections.* Clin Infect Dis. 1;41(3):289–90.

K

48- Katulanda P., Dissanayake HA., Ranathunga I, et al. (2020) *Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature.* Diabetologia;63:1440-52.

49- Katulanda P., Dissanayake HA., Ranathunga I, et al. (2020) *Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature.* Diabetologia;63:1440-52.

50- Kheirollahi V., Wasnick R.M., Biasin V., et al. (2019) *Metformin induces lipogenic differentiation in myofibroblasts to reverse lung fibrosis* Nat Commun, 10, p. 2987

51- Kleinberger, J. W., & Pollin, T. I. (2015, décembre). *Undiagnosed MODY: Time for Action.* Récupéré sur pub med: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26458381/>

52- Koča, E., Režen, T., & Rozman, D. (2020, aout 11). *Cholesterol, lipoproteins, and COVID-19: Basic concepts and clinical applications.* (elsevier, Éditeur) Récupéré sur science direct: <https://www.sciencedirect-com.sndll.arn.dz/science/article/pii/S1388198120302419>

53- Kondeti, S., Yadav D.M, D. Muralidhar MN, Prasad S.M.V.K, Nemani H, Kalashikam R. O (2021, mai). *Attenuation of FGF21 signalling might aggravate the impairment of glucose homeostasis during the high sucrose diet induced transition from prediabetes to diabetes in WNIN/GR-Ob rats .* (elsevier, Éditeur) Récupéré sur science direct : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332221000378>

54 - Kosinski C., Zanchi A. et Wojtusciszyn A. (2020) *Diabète et infection à COVID-19.* Neurologie. Rev Med Suisse. 6;16(692):939-943 <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2020/revue-medicale-suisse-692/diabete-et-infection-a-covid-19>

55- Kulkarni, S., Jenner, B. L., & Wilkinson, I. (2020, avril). *COVID-19 and hypertension.* Récupéré sur Pub med : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32431227/>

56- Kumar, A., Saxena, I. K., Lee, G. G., Kashyap, A., & Jyothsna, G. (2020). *Comparing Proteomics of NCoV 19 and MERS Corona Virus.* india : springer. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7677609/>

L

57- Lalau J. D, Al-Salameh A, Wiernsperger N, Goronflot T, Pichelin M. Wargny M , Desailoud R, Hadjad S, Gourdy P , Cariou B. (Mai 2021). *La metformine est associée à une moindre mortalité chez les patients diabétiques hospitalisés pour la COVID-19.* Récupérée sur science directe: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1957255721000602>

58- Lamri, L., Gripiotis, E., & Ferrario, A. (2014, février 14). *Le diabète en Algérie et les défis de la politique de santé: une revue de la littérature sur la prévalence, le coût, la gestion et les résultats du diabète et de ses complications.* Récupéré sur BMC : <https://globalizationandhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1744-8603-10-11>

59- Lauer, S. A., Grantz, K. H., Bi, Q., Jones, F. K., Zheng, Q., Meredith, H. R., Azman, A.S, Reich, N.G, Lessler, J. (2020, mai 5). *The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application.* ACP . <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7081172/>

60- Lim Y., Ng Y., Tam J., and Liu D., (2016) “*Human coronaviruses: a review of virus–host interactions,*” *Diseases*, vol. 4, no. 4, p. 26,.

61- Lönnrot M., Korpela K., Knip M., et al. (2000) *Enterovirus infection as a risk factor for beta-cell autoimmunity in a prospectively observed birth cohort: the Finnish Diabetes Prediction and Prevention Study.* *Diabetes*, 49, pp. 1314-1318

62- Lumbrosso, J. r., & Rossant, L. (2019, septembre 25). *Le diabète de type 2 : définition, symptômes et traitements.* Récupéré sur doctissimo: https://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa_1290_diab_02.htm#:~:text=00%3A00-,Le%20diagnostic%20du%20diab%C3%A8te%20de%20type%20,deux%20reprises%2C%20diagnostique%20le%20diab%C3%A8te.

63- Luo X., Wu J., Jing S., and Yan L. J., (2016) “*Hyperglycemic stress and carbon stress in diabetic glucotoxicity,*” *Aging and Disease*, vol. 7, no. 1, pp. 90–110,.

64- Lu R., Zhao X., J. Li., P., Niu, B., Yang H., Wu, et al. (2020) *Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins.*

M

65- Maruthur N.M., Tseng E., Hutfless S., et al. (2016) *Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis* *Ann Intern Med*, 164, pp. 740-751

66- Meher G., Bhattacharjya S., Chakraborty H., (2019). *Membrane Cholesterol Modulates Oligomeric Status and Peptide-Membrane Interaction of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Fusion Peptide,* *J. Phys. Chem. B.* 123. 10654–10662.

67- Manus, J.-M. (2020, mars 30). *Et de trois : l’UE recommande le vaccin AstraZeneca/Oxford.* (elsevier, Éditeur) Récupéré sur science direct: <https://www.sciencedirect.com.sndl1.arn.dz/science/article/pii/S1773035X21000794>

68- Maugendre, D. Bardet, S, Rohmer, V, Stetieh, H, Marre, M, Limal, J.M, Charbonnel, B, Saï, P, Allannic, H. le Gofed *Dépistage des sujets à risque de diabète de type 1.* Récupéré sur science direct : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0248866305825184>

69- Menendez J.A. (2020) *Metformin and SARS-CoV-2: mechanistic lessons on air pollution to weather the cytokine/thrombotic storm in COVID-19* *Aging* (Albany NY), 12, pp. 8760-8765

70- Monnier, L., & Schlienger, J.-L. (2018, mars). *Manuel de nutrition pour le patient diabétique.* (elsevier, Éditeur) Récupéré sur science direct: <https://www.elsevier-masson.fr/manuel-de-nutrition-pour-le-patient-diabetique-9782294756061.html>

71- Mota M., Banini B. A, Cazanave S. C., and Sanyal A. J. (2016), “*Molecular mechanisms of lipotoxicity and glucotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease,*” *Metabolism*, vol. 65, no. 8, pp. 1049–1061,.

72- Myers, L. C., Parodi, S. M., Escobar, G. J. & Liu, V. X. *Characteristics of hospitalized adults with COVID-19 in an integrated health care system in California. JAMA* **323**, 2195–2198 (2020)

N

73- Nakhleh A, Shehadeh N. (2020) *Glycemic control of diabetic patients with coronavirus disease during hospitalization: a propo-sal for early insulin therapy.* *Am J Physiol Endocrinol Metab*;318:E835-7

74- Nouaille S., Blanquart C., Zilberfarb V., Boute N., Perdereau D., Roix J., Burnol A. F., and Issad T. (2006) *EMBO Rep* 7(5), 512-518

O

75- OMS . (2016). *RAPPORT MONDIAL SUR LE DIABÈTE.* Récupéré sur OMS: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204875/WHO_NMH_NVI_16.3_fre.pdf;jsessionid=472C98E0EF386B43ED5936F9F5DDCF27?sequence=1

76- OMS . (2021). *Vaccins contre la COVID-19.* Récupéré sur OMS : <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>

77- OMS. (2020, octobre 20). *Coronavirus disease (COVID-19): How is it transmitted?* Récupéré sur OMS: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-how-is-it-transmitted>

78- OMS. (2020). *COVID-19 : ce qu'il faut savoir.* Récupéré sur OMS: <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19#:~:text=symptomes>

79- OMS. (2021). *Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19): conseils au grand public.* Récupéré sur OMS: <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>

80- Olefsky J. M. (1982) *Gastroenterology* 83(6), 1313-1318 Combettes-Souverain, M., and Issad, T. (1998) *Diabetes Metab* 24(6), 477-489

81- Oudit G.Y., Kassiri Z., Jiang C., Liu P.P., Poutanen S.M., Penninger, J.M et al. (2009) *SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS* *Eur J Clin Invest*, 39, pp. 618-625

P

82- Paquot & RadeRmeckeR ; (2020) COVID-19 et diabète. Récupéré sur Rev Med Liege: <https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/252970/1/23%20PAQUOT%20COVID-Diab%C3%A8te%20%288%29.pdf>

83- Paszti-Gere E., Barna R. F., Kovago C., et al., (2015). “Changes in the distribution of type II transmembrane serine protease, TMPRSS2 and in paracellular permeability in IPEC-J2 cells exposed to oxidative stress,” *Inflammation*, vol. 38, no. 2, pp. 775–783,

84- Penfornis, A., Chabroux, S., & Grimaldi, A. (2008, novembre). *Insulinothérapie fonctionnelle : un changement dans les mentalités.* Récupéré sur science direct : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S024886630800101X>

85- Plosker, G. L. (2013, janvier 10). *Dapagliflozine.* Récupéré sur springer link : <https://link.springer.com/article/10.2165/11209910-000000000-00000v>

Q

86- Quartuccio, L., Semerano, L., Benucci, M., Boissier, M.-C., & Vita, S. D. (2020, avril 24). *Pistes urgentes dans le traitement de l'infection par le COVID-19 : cibler l'inflammation en aval pour prévenir un syndrome catastrophique.* (elsevier, Éditeur) Récupéré sur science direct: <https://www-sciencedirect-com.snd11.arn.dz/science/article/pii/S1169833020300892>

R

87- Raccah, D. (2004, janvier). *Épidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré .* (elsevier, Éditeur) Récupéré sur science direct: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1762565303000054>

88- Rodier, M., & Schuldiner, S. (2017). *Chapitre 13 Diabète de type2: insulinothérapie basale, enjeux actuels et besoins non satisfaits.* (elsevier, Éd.)

89- Ron D. and Walter P., (2007). “Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response,” *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, vol. 8, no. 7, pp. 519–529,

S

90- Saint-Lèbes, B., & Bossavy, J.-P. ARTÉRIOPATHIE PÉRIPHÉRIQUE DU DIABÉTIQUE. Récupéré sur <http://www.soc-nephrologie.org/PDF/epart/industries/gambro/2012/11-saintlebes.pdf>

91- Santos-Eggimann, P. B. (2006). *Maladies cardiovasculaires : une cible de prévention pour contrecarrer les effets de l'évolution démographique.* Récupéré sur revue médicale suisse : <https://www.revmed.ch/RMS/2006/RMS-56/31126>

92- Sarkisian L., Saaby L., Poulsen T.S., et al. (2016) *Clinical characteristics and outcomes of patients with myocardial infarction, myocardial injury, and nonelevated troponins* *Am J Med*, 129 446 e5-446 e21

- 93- Scheen AJ, Paquot N. (2018)** *Prise en charge de l'hyperglycémie du diabète de type 2. Changement de paradigme selon le consensus ADA-EASD.* Rev Med Liege 2018;73:626-33.
- 94- Scheen AJ., Paquot N. (2020)** *Extension des indications pour les anti-diabétiques avec protection cardio-rénale dans les dernières recommandations internationales pour la prise en charge du patient diabétique de type 2 à risque.* Rev Med Liege ;75:392-8
- 95- Schiffrin, E. L., Flack, J. M., Ito, S., Muntner, P., & Webb, R. C. (2020, avril 6).** *Hypertension et COVID-19* . Récupéré sur Oxford academic : <https://academic.oup.com/ajh/article/33/5/373/5816609?login=true>
- 96- Schlienger, J.-L. (2013, mars 23).** *Complications du diabète de type 2.* Récupéré sur science direct: <https://www.sciencedirect-com.snd11.arn.dz/science/article/pii/S0755498213004582>
- 97- Schlienger J. L. (2021, février 17).** *Le traitement du diabète avant l'insuline.* science direct . https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1957255721000377?dgcid=rss_sd_all
- 98- Shyangdan, D. S., Royle, P., Clar, C., Sharma, P., Waugh, N., & Snaith, A. (2011, octobre 5).** *Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus.* Récupéré sur cochrane library: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006423.pub2/abstract>
- 99- Staessen, J. A., Wang, J., Bianchi, G., & Birkenhäger, W. H. (2003, mai 10).** *Essential hypertension.* (elsevier, Éditeur) Récupéré sur science direct: <https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet?publisherName=ELS&contentID=S0140673603133028&orderBeanReset=true>
- 100- Stefánsson, E., & Einarsson, A. B. (2015, mai).** *Public health and prevention of blindness in diabetes.* (elsevier, Éditeur) Récupéré sur Science direct: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877593411000129>
- 101- Sultan, A. (2015 , juillet 19).** *Dépistage de la coronaropathie silencieuse chez les patients diabétiques à haut risque cardiovasculaire : quel bénéfice sur la morbi-mortalité ? Résultats de l'étude FACTOR-64.* Récupéré sur science direct : <https://www.sciencedirect-com.snd11.arn.dz/science/article/abs/pii/S1957255715301589>
- 102- Sultan, A & Halimi, S (2020, décembre 2020).** *Relation entre diabète de type 2 et la COVID-19 : les dernières données.* (elsevier, Éditeur) Récupéré sur science direct: <https://www.sciencedirect-com.snd11.arn.dz/science/article/pii/S1957255720301188>
- 103- Szmilowicz, E. D., Josefson, J. L., & Metzger, B. E. (2019, septembre).** *Diabète sucré gestationnel.* Récupéré sur Pub med : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31345518/>

T

- 104- Teillaud J. L . (2003).** *SRAS : 1. Le virus.* Récupéré sur medecine/science : https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2003/07/medsci2003198-9p885/F1.html

105- Tenenbaum, M., Bonnefond, A., Froguel, P., & Abderrahmani, A. (2018, avril 26). *Physiopathologie du diabète*. Récupéré sur science directe : <https://www-sciencedirect-com.snd11.arn.dz/science/article/pii/S1773035X1830145X>

106- Thamizhiniyan V., Vijayaraghavan K., and Subramanian S. P., (2012) “*Gossypin, a flavonol glucoside protects pancreatic beta-cells from glucotoxicity in streptozotocin-induced experimental diabetes in rats,*” *Biomedicine & Preventive Nutrition*, vol. 2, no. 4, pp. 239–245,.

107- Tielmans, A., Laloi-Michelin, M., Coupaye, M., Virally, M., Meas, T., & Guillausseau, P.-J. (2008, janvier 3). *Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (première partie)*. Récupéré sur science directe: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S075549820600039X>

108- Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., et al (2018). *Fourth universal definition of myocardial infarction* *J Am Coll Cardiol*, 72, pp. 2231-2264

v

109- Vamos EP, Pape UJ, Curcin V, Harris MJ, Valabhji J, Majeed A (2016) , . *Effectiveness of the influenza vaccine in preventing admission to hospital and death in people with type 2 diabetes*. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2016 Oct 4;188(14):E342–51

110- Versteeg G. A., P. S. van de Nes, Bredenbeek P. J., and Spaan W. J.M., (2007) “*The coronavirus spike protein induces endoplasmic reticulum stress and upregulation of intracellular chemokine mRNA concentrations,*” *Journal of Virology*, vol. 81, no. 20, pp. 10981–10990,.

W

111- Wan-Xia M, Xing-Wu R. 2020 [*The Management of Blood Glucose Should be Emphasized in the Treatment of COVID-19*]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.*:51(2):146

112- Wang X., Fang X., Cai Z., et al. (2020) *Comorbid chronic diseases and acute organ injuries are strongly correlated with disease severity and mortality among COVID-19 patients: a systemic review and meta-analysis* *Research (Wash D C)*, 2020, p. 2402961 [eCollection]

113- Wapenaar, J. (2021, avril 1). *6 vragen over het Janssen-vaccin en een update over bijwerkingen*. Récupéré sur springer link : <https://link-springer-com.snd11.arn.dz/article/10.1007/s41193-021-0062-3>

114- Wapenaar, J. (2021, mars 8). *8 vragen over het AstraZenecavaccin*. Récupéré sur springer link : <https://link-springer-com.snd11.arn.dz/article/10.1007/s41193-021-0044-5>

115- Wedi, B. (2019, avril 30). *Les inhibiteurs de la Dipeptidyl Peptidase-4 (gliptines) se concentrent*. Récupéré sur springer link: <https://link-springer-com.snd11.arn.dz/article/10.1007/s00105-019-4400-1>

116- Wélmeau, J.-L, Schlienger J. L, Vialettes B. (2014). *Endocrinologie, Diabète, Métabolisme et Nutrition pour le Praticien* . (Elsevier, Éd.) Lile, Praticien hospitalier, CHU, France.

117- Wu Y.-H., Tseng C. P., Cheng M. L., Ho H. Y., Shih S. R., and Chiu D. T. Y. (2008), “Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency enhances human coronavirus 229E infection,” *Journal of Infectious Diseases*, vol. 197, no. 6, pp. 812–816,.

118- Wu, Z. & McGoogan, J. M. *Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention.* *JAMA* **323**, 1239–1242 (2020).

Y

119- Yang X., Yu Y., Xu J., et al (2020). *Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study* *Lancet Respir Med*, 8 (2020), pp. 475-481 [Erratum in: *Lancet Respir Med*;8:e26]

120- Yaribeygi H., Panahi Y., Javadi B., and Sahebkar A., (2018). “The underlying role of oxidative stress in neurodegeneration: a mechanistic review,” *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*, vol. 17, no. 3, pp. 207–215,

121- Yaribeygi H., Atkin S. L., and Sahebkar A. (2019). , “A review of the molecular mechanisms of hyperglycemia-induced free radical generation leading to oxidative stress,” *Journal of Cellular Physiology*, vol. 234, no. 2, pp. 1300–1312,

122- Yeung W-CG., Rawlinson WD., Craig ME. (2011), *Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies.* *BMJ*, 342, p. d35

123- Yu, J, Castellano, J. M, Mehran, R, Fuster, V. (2014, août 11). *Interventional Management of Diabetic Coronaropathy and Diffuse Coronary Artery Disease.* Récupéré sur springer link : https://link-springer-com.snd11.arn.dz/referenceworkentry/10.1007/978-3-642-37393-0_77-1

Z

124- Zhang, H.-J., Tan, X., & Wang, N.-J. (2021, janvier 7). *National trends in insulin resistance and β -cell dysfunction among adults with prediabetes: NHANES 2001–2016* . (elsevier, Éditeur) Récupéré sur science direct: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095882X20300955>

125- Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y., et al. (2020) Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China *Allergy*, 75, pp. 1730-1741

126 - Zhou, F , Yu,T , Du, R, Guohui Fan , Liu, Y , Liu, Z , Xiang, L , Wang, Y , Song, B , Gu, X , Guan, L , Wei, Y , Li, H , Wu, X , Xu, J , Tu, S , Zhang, Y , Chen, H , Cao, B. (2020) , “Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study,” The Lancet, vol. 395, no. 10229, pp. 1054–1062, 2020.