

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



MÉMOIRE

Présenté par

Moulai-Khatir Bouchra et Midoun Hadjer

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Sciences biologiques : Biochimie

Thème

Relation entre le diabète sucré et les infections à SARS CoV-2

Soutenu le 21 / 06 / 2022, devant le jury composé de :

Président	M. LAHFA F. B.	Professeur	Université de Tlemcen
Encadrant	M ^{lle} MEZOUAR D.	Maître de conférences A	Université de Tlemcen
Examinateur	M. AZZI R.	Professeur	Université de Tlemcen

Année universitaire 2021/2022

Remerciements

En premier, nous remercions « ALLAH » le grand, le tout puissant de nous avoir donné la patience, le courage et la volonté de réaliser ce modeste travail.

Nous exprimons nos sincère remerciements, nos appréciations et nos gratitudees à notre encadrant, *Mlle MEZOUAR Dounia*, Maître de conférences A au département de biologie, Faculté des sciences de la Nature et de la Vie et des sciences de la terre et de l'univers, Pour avoir accepté de nous encadrer avec disponibilité, compétence, et pour ses conseils enrichissants et sa sympathie pour avoir réussi ce travail.

Nos sincères remerciements vont au, *Monsieur LAHFA Farid Boucif*, 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, de nous avoir honoré et d'avoir bien voulu présider les jurys de ce travail, qu'il trouve ici tous nos respects et gratitude.

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, d'avoir honoré en acceptant d'examiner et de juger notre mémoire, qu'il trouve ici tous nos respects et gratitude.

Enfin, nous adressons nos plus hautes expressions de respect et d'appréciation à tous nos professeurs qui nous ont soutenus tout au long de notre parcours universitaire et de leurs compétences.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

À ma grande mère **Belmimoun Yamina**, Le destin ne nous a pas laissé le temps pour partager ce moment ensemble, tu étais ma mère, tu étais ma sœur, tu étais ma meilleure amie, ta chaleureuse présence donnait un sens à ma vie, ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours, tu nous as quittés pour un monde d'amour et de paix. Je ne cesserai de t'aimer, car je sais que nous serons à nouveau réunis ; Au paradis et pour l'éternité.

À mes chers parents, Ma profonde gratitude va à mes piliers. Mon père **Sid-ahmed**, tu es ma force, mon bonheur, tu m'as donné une si belle vie, pleine d'amour et d'attention. Je suis si fière d'être ta fille, et si déterminée de te rendre un jour fier de moi, ta satisfaction restera toujours mon but, puisse Dieu t'en récompenser, te garder en bonne santé et te procurer une longue vie. Je t'aime cher papa. Ma mère **Latifa** qui m'a offert la sécurité émotionnelle, a créé cet environnement sain pour ma réussite professionnelle et a répondu à mes besoins avant même que je ne les exprime, Puisse Dieu, tout puissant te garder et te procurer santé et longue vie. Je t'aime chère maman.

À ma très chère sœur **Amel**, mon trésor, je te remercie pour ton soutien dans les moments les plus durs de ma vie, pour tes conseils corrects et tes encouragements, que nous liens restent éternels et que Dieu t'apporte bonheur et santé et t'aide à réaliser tous tes rêves.

À mon binôme **Hadjer**, Tu es ma sœur, tu es ma meilleure, tu es la personne avec qui je peux parler de tout et de rien, la personne qui m'écoute et sans me juger. Je n'oublierai jamais les moments que nous avons partagés ensemble, les longues et interminables journées de révision, nos peurs, nos joies et nos fous rires, ces quelques mots de remerciement sincère, je te les dédie pour t'exprimer ma profonde gratitude pleine d'affection. Qu'Allah te bénisse, ainsi que ta famille.

À mes chères amies **Nadia** et **Nihel**, J'ai la chance d'avoir des amies aussi adorables à mes côtés. Merci pour tous les bons moments passés ensemble, merci pour vos encouragements et votre sympathie. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance pour votre soutien et je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de santé.

Bouchra

إلى عائلتي العزيزة جدا و مصدر سعادتي ..

إلى جدتي الجميلة " زرهوني زهور " ذات القلب البنون .. أمي و لؤلؤة قلبي التي لطالما أمطرتني بحبها و بدعواتها المباركة التي رافقتني طوال سنين حياتي .. شكرا على حبك و دعمك و تشجيعك الدائم و الحمد لله ما أنا الآن أصل إلى أعلى درجات النجاح بفضل الله و بفضل رضاكي أيها الغالية .. أطال الله لنا في عمرك و أمرك بالصحة و العافية و أدامك تاجا فوق رؤوسنا حبيبتي .. إلى جدي العزيز " ميدون محمد " رحمة الله عليه .. بفضل دعواتك المباركة و رضاك ما أنا الآن أحقق حلم نجاحي .. تمنيت كثيرا أن ترى نجاحي و أنت بيننا أيها الغالي .. رحمتك الله و أسكنك فسيح جناته .. كنزك و مازلك و ستبقى دائما في قلبي .. إلى أمي العزيزة " فلاح عمارية " .. حبيبة قلبي و الشخص الذي لطالما دفعني للنجاح و دعمني من كل الجوانب .. إلى الإنسانية التي لا أتخيل حياتي بدونها و إلى قدوتي في الحياة و سر سعادتي .. صديقتي المقربة والوصية على كل أسراري و إلى من ضحك بحياتنا على حساب فرحتي .. لا توجد كلمات تعبر عن حبي الكبير لك يا غالية .. لطالما كان وجودك في حياتي ودعمك ودعواتك لي مصدر قوة طوال سنوات دراستي .. أهدى لك هذا العمل و سعيده جدا أنني وصلت لهذه المرحلة ورأيت حلمك برؤية نجاحي يتحقق .. حفظك الله لي و أطال في عمرك و رزقك الصحة و العافية و أدامك دعما و سندا و الصدر البنون لي حبيبتي أمي ..

إلى والدي العزيز و الغالي " ميدون محمد " .. الذي أدين له بما أنا عليه الآن .. و إلى من فعل المستحيل لكي يراني في أعلى المراتب .. إلى سدي في هذه الحياة و أمني و أمانتي و الظهر الذي استند عليه و إلى الرجل الذي تعلمت منه القوة و الشجاعة و الصبر و المسؤولية .. إلى من قدم لي ثقته الكبيرة و إلى من دعمني كثيرا لأصل لهذه الدرجة من التفوق و أحقق حلمه و أرفع رأسه عاليا أتمنى أن يحفظك الله تعالى و يطيل لي في عمرك ويمالك بالصحة العافية .. أود أن أشكركم على حبكم و دعمكم لي منذ صغري في مشواري الدراسي شكرا على صبركم وثقتكم وعلى القيم الحقيقية التي ترمستموها في .. أتمنى أن يعكس هذا العمل امتناني وتقديري و حبي و اعترازي بوجودكم في حياتي و أن أرى لكم جزءا من التصايا التي قدمتموها لي ..

إلى أختي الكبرى " ميدون أمينة " .. سدي في الحياة و قطعة قلبي و أمي الثانية .. بنر أسراري و توأم روحي و الغالية على قلبي و إلى أختي الوسطى " ميدون كوثر " .. جميلتي و أختي البنونة و الطيبة .. روح قلبي و توأم روحي الثانية و إلى أختي الصغرى " ميدون يحيى " الأخ الغالي ذو القلب الطيب حبيب قلبي و قطعة روحي .. إلى إخوتي الذين تقاسم معي كل تفاصيل حياتي حلوها و مرها و إلى الذين لطالما جعلوني أبتسم بطريقتهم الخاصة و من لم يشكو في نجاحي و وصولي .. لا أستطيع أن أعبر عن مدى حبي الكبير لكم و امتناني بوجودكم في حياتي شكرا على وقوفكم بجانبتي طوال هذه السنين التي مررت شكرا على دعمكم و حبكم و ثققتكم الدائمين ..

إلى صديقتي الجميلة و حبيبة قلبي " بشرى مولاي ختير " و إلى كل أفراد عائلتنا .. إلى الصديقة التي لطالما اعتبرتها أختا ثالثة لي و إلى تلك الغالية ذات القلب الطيب التي دعمتني و ساندتني دائما في السنوات الأربع التي مضت و اعتبرتني فردا من العائلة .. أود أن أخبرك بأنني أحبك كثيرا و فرحة و فخورة جدا بأنني شاركتك هذا العمل و تقاسمنا فرحة تخرجنا معا و صداقتي بك و دخولك في حياتي كان أروع شيء قدمته لي مقاعد الجامعة ..

إلى كل أفراد عائلة أمي " فلاح " و عائلة أبي " ميدون " و عائلة زوج أختي " حالي " و إلى جميع أفراد عائلتي الممتدة الذي منحوني الحب والأمل والشجاعة .. أنا محظوظة لأن لدي عائلة جميلة بجانبتي .. أهدى لكم هذا العمل للتعبير عن مشاعري العميقة لكم و أود إخباركم بأنني أحبكم كثيرا و شكرا على ثققتكم و تشجيعكم الدائمين ..

ميدون ماجر

الملخص

انتشر مرض كوفيد-19، وهو عدوى تنفسية يسببها السارس - 2 ، بسرعة في جميع أنحاء العالم مما يشكل تهديداً لصحة الناس .

في الوقت الحالي، أظهرت الدراسات الحديثة أن العديد من الأمراض المصاحبة، بما في ذلك مرض السكري، تشير إلى انتشار كبير لمرض السكري لدى الأشخاص الذين تم تشخيص إصابتهم بمرض كوفيد-19. لذلك، يظهر مرض السكري كعامل خطر يحتمل أن يؤدي إلى ظهور أشكال خطيرة من العدوى، مما يتطلب الدخول إلى العناية المركزة، مع معدل وفيات عالي.

مرض السكري عرضة للإصابة بمرض كوفيد-19 لأسباب عديدة، مما يعكس الفيزيولوجيا المرضية المعقدة لمرض السكري و عدوى السارس – 2؛ السمنة، ضعف الاستجابة المناعية، الالتهاب، التعبير عن الإنزيم المحول للأنجيوتنسين 2، ومضاعفات التمثيل الغذائي المختلفة. يمكن أن تكون كل هذه الآليات هي الرابط بين داء السكري ومرض كوفيد-19 مما يخلق مجموعة سكانية معرضة للإصابة بشكل خاص.

أخيراً، من المهم فهم هذه العلاقة ثنائية الاتجاه من أجل تكييف الأدوية المضادة لمرض السكر وتحسين رعاية مرضى السكري والحد من مخاطر دخول المستشفى أثناء هذا الوباء.

الكلمات المفتاحية: داء السكري ، كوفيد-19 ، سارس – 2 ، الاعدادات البيوكيميائية ، المضاعفات الأيضية ، الأنجيوتنسين 2 الإنزيم المحول.

Résumé

La maladie COVID-19, une infection respiratoire causée par le SARS-CoV-2, s'est répandue rapidement dans le monde entier représentant une menace pour la santé de la population.

Actuellement, des études récentes ont montrés que plusieurs comorbidités, notamment le diabète, sont signalés une prévalence importante du diabète chez les personnes diagnostiquées avec la COVID-19. Par conséquent, le diabète apparait comme un facteur de risque susceptible de développer des formes sévères et critiques de l'infection, nécessitant une admission en réanimation, avec des taux de mortalité élevés.

Les patients diabétiques sont susceptibles au COVID-19 pour de nombreuses raisons, reflétant la physiopathologie complexe du diabète et de l'infection par le SARS-CoV-2 ; l'obésité, l'altération de la réponse immunitaire, l'inflammation, l'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), et différentes complications métaboliques. Tous ces mécanismes pourraient être le lien d'association entre le diabète sucré et la COVID-19, créant une population particulièrement sensible.

Enfin, il est donc important de comprendre cette relation bidirectionnelle à fin d'adapter les médicaments antidiabétiques et d'optimiser la prise en charge des patients diabétiques et de limiter le risque d'hospitalisation durant cette pandémie.

Mots clés : Diabète sucré, COVID-19, SARS-CoV-2, paramètres biochimique, complications métaboliques, enzyme de conversion de l'angiotensine 2.

Abstract

COVID-19, a respiratory infection caused by SARS-CoV-2, has spread rapidly throughout the world representing a threat to population health.

Currently, recent studies have shown that several co-morbidities, including diabetes, are reported to have a significant prevalence of diabetes in people diagnosed with COVID-19. Therefore, diabetes appears to be a risk factor for developing severe and critical forms of the infection, requiring admission to intensive care, with high mortality rates.

Diabetic patients are susceptible to COVID-19 for many reasons, reflecting the complex pathophysiology of diabetes and SARS-CoV-2 infection ; obesity, altered immune response, inflammation, angiotensin converting enzyme 2 ACE2 expression, and various metabolic complications. All these mechanisms could be the link of association between diabetes mellitus and COVID-19, creating a particularly susceptible population.

Finally, it is therefore important to understand this bidirectional relationship in order to adapt antidiabetic drugs and optimise the management of diabetic patients and limit the risk of hospitalisation during this pandemic.

Keywords : Diabetes mellitus, COVID-19, SARS-CoV-2, biochemical parameters, metabolic complications, angiotensin converting enzyme 2.

Table des matières

Introduction générale	1
Chapitre 1 : Généralités sur la COVID-19.....	5
1. Historique	5
2. Données générales sur les coronavirus	6
2.1. Le virus SARS-CoV-2.....	6
2.2. La composition biochimique.....	7
3. Évolution épidémiologique mondiale	9
3.1. Modes de transmission	10
3.2. Contagiosité et période d'incubation.....	11
3.3. Evolution et pronostic.....	11
3.4. Facteurs de risque.....	12
3.4.1. L'hypertension artérielle.....	12
3.4.2. Maladies rénales chroniques	13
3.4.3. Maladies hépatiques chroniques	14
3.4.4. Cancer et chimiothérapie	14
4. Complications liées à l'infection par la COVID-19	14
4.1. Complications pulmonaires	14
4.2. Complications cardio-vasculaires	15
5. Traitement : moyens thérapeutiques	15
5.1. Thérapies antivirales.....	15
5.2. Thérapie antibactérienne.....	16
5.3. Immunomodulateurs.....	17
5.4. Supplémentation en vitamines	17
5.4.1. Vitamine C ou l'acide ascorbique	17
5.4.2. Zinc (Zn).....	18
6. Prévention	19
6.1. Prévention individuelle.....	19
6.2. Prévention collective	19
Chapitre 2 : Diabète sucré.....	22
1. Généralités.....	22
1.1. Causes.....	22
2. Epidémiologie.....	23
2.1. Prévalence de diabète dans le monde	23
2.2. Prévalence de diabète en Algérie	24

3.	Diagnostic	24
3.1.	Diagnostic différentiel	25
4.	Classification	25
4.1.	Diabète sucré de type 1 (DT1)	25
4.2.	Diabète sucré de type 2 (DT2)	26
4.3.	Diabète gestationnel (DG)	27
4.4.	Autres types	27
4.4.1.	MODY	27
4.4.2.	Diabète secondaire	28
5.	Facteurs de risque	28
6.	Physiopathologie	29
7.	Complications.....	29
7.1.	Complications métaboliques.....	29
7.1.1.	Acidose diabétique	29
7.1.2.	Acidose lactique.....	30
7.1.3.	Hypoglycémie	30
7.2.	Complications chroniques.....	30
7.2.1.	Complications micro-vasculaires	30
7.2.1.1.	Rétinopathie diabétique	31
7.2.1.2.	Neuropathie diabétique.....	31
7.2.1.3.	Néphropathie diabétique.....	31
7.3.	Complications macro-vasculaires	32
7.3.1.	Maladie des artères périphériques	32
7.3.2.	Maladie coronarienne	32
7.3.3.	Maladie cérébrovasculaire	32
7.4.	Autres types de complication diabétique.....	33
7.4.1.	Cardiomyopathie diabétique	33
7.5.	Pied diabétique.....	33
8.	Traitement	33
8.1.	Traitements du diabète de type 1	33
8.1.1.	Insulinothérapie fonctionnelle	33
8.1.2.	Insulinothérapie fonctionnelle (IF).....	34
8.2.	Traitements du diabète de type 2	34
8.2.1.	Metformine (Biguanides)	34
8.2.2.	Thiazolidinediones	35
8.2.3.	Sulfonylurées	35
8.2.4.	Gliptines (Inhibiteurs de la (DPP4)).....	35

8.2.5.	Analogues du glucagon-like peptide	36
8.2.6.	Gliflozines (SGLT2).....	36
Chapitre 3 :	Association entre le diabète sucré et la COVID-19	39
1.	Introduction	39
1.1.	Prévalence de l'atteinte par le SARS-CoV-2 chez les personnes diabétiques.....	40
1.2.	Prévalence de l'atteinte par le SARS-CoV-2 chez les personnes diabétiques en Algérie (Tlemcen et Oran)	40
1.3.	Caractéristiques spécifiques des patients diabétiques atteints de l'infection par le SARS-CoV-2.....	41
2.	Mécanismes liant le diabète et la COVID-19.....	42
2.1.	Rôle de l'obésité associée à un diabète	42
2.2.	Effets des paramètres biochimiques sur les patients diabétiques et non diabétiques positifs au COVID-19.....	42
2.3.	Altération de la réponse immunitaire dans le diabète sucré et la COVID-19.....	45
2.4.	Expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 dans le diabète et dérèglement du système rénine-angiotensine.....	46
3.	Complications métaboliques du diabète et COVID-19	48
4.	Gestion du diabète chez les patients atteints de COVID-19 et place de traitement antidiabétique dans le contexte de COVID-19	48
4.1.	Contrôle et surveillance glycémique	49
4.2.	Adaptation du traitement antidiabétique avec la COVID-19.....	49
4.3.	Médicaments antidiabétiques et COVID-19.....	51
4.3.1.	Metformine (Biguanides)	51
4.3.2.	Thiazolidinediones (glitazones)	52
4.3.3.	Sulfamides hypoglycémiants	53
4.3.4.	Glinides.....	54
4.3.5.	Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4).....	54
4.3.6.	Agonistes des récepteurs glucagon like peptide GLP-1 (ARGLP-1).....	55
4.3.7.	Inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose 2 (SGLT2) (gliflozines).....	55
4.3.8.	Insuline	56
Conclusion générale		58
Références bibliographiques		60

Liste des figures

Figure 1 : Hôtes animaux des coronavirus humains (HCoV).....	5
Figure 2 : Illustration en 3D du virion de coronavirus créée par Wikimedia Commons.....	7
Figure 3 : Prévalence du diabète sucré par région du monde en 2019 et 2045 (estimation).....	24
Figure 4 : Association entre le diabète sucré et l'infection à coronavirus.....	40

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les quinze pays les plus touchés par l'épidémie jusqu'au 02/05/2022.....	10
Tableau 2 : Classification des patients COVID-19.....	12
Tableau 3 : Les paramètres biochimiques des patients négatifs et positifs au COVID-19, diabétiques et non diabétiques.....	44
Tableau 4 : Les paramètres biochimiques des patients diabétiques et non diabétiques avec COVID-19 positif et négative.....	45
Tableau 5 : Interactions entre antidiabétiques oraux et antiviraux en cas de COVID-19.....	51

Abréviations

2019-nCoV : 2019 nouveau Coronavirus

ACD : Acidocétose diabétique

ACE-1 : Angiotensin Converting Enzyme 1

ACE2 : Angiotensin Converting Enzyme 2

ADA : American Diabetes Association

ADO : Antidiabétique Oraux

ALT : Alanine Aminotransférase

AMP : Adénosine mono-phosphate

Ang1 : Angiotensine 1

Ang2 : Angiotensine 2

ARA2 : Antagonistes de l'angiotensine 2

ARGLP-1 : Agonistes du Glucagon-like-peptide 1

ARN : Acide ribonucléique

AT1 : Récepteurs de l'angiotensine de type 1

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CORONADO : Coronavirus SARS-CoV-2 and Diabetes Outcomes

COVID-19 : CoronaVirus Disease 2019

CRP : Protéine C réactive

CT scan : Computed tomography scan

DG : Diabète gestationnel

DPP4 : Dipeptidyl Peptidase 4

DS : Diabète sucré

DT1 : Diabète de type 1

DT2 : Diabète de type 2

EP : Embolie Pulmonaire

FIB : Fibrinogène

GAD65 : Antigène acide glutamique décarboxylase isoforme 65

GAJ : Glycémie à jeun

GCK : Gène de la glucokinase

GIP : polypeptide inhibiteur gastrique

GLP-1 : Glucagon-like-peptide-1

GLUT : Transporteur de glucose

HbA1c : Hémoglobine Glyquée

HCoV-229E : Human Coronavirus 229E

HCoV-HK41 : Human Coronavirus HK41

HCoV-OC43 : Human Coronavirus OC43

HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale

HIF-1 α : Hypoxia-Inducible Factor-1 alpha

HLA : Antigène leucocytaire humain

HNF1A : Facteur nucléaire-1-alpha des hépatocytes

HTA : Hypertension Artérielle

IA-2 : Auto-anticorps anti-tyrosine phosphate

IAM : Infarctus Aigu du myocarde

IF : Insulinothérapie fonctionnelle

iDPP4 : Inhibiteur de la dipeptidyl peptidase

IDSA : Infectious Diseases Society of America

IRC : Insuffisance rénale chronique

LDH : Lactate déshydrogénase

Mas : Récepteurs à l'angiotensine

MERS-CoV : Middle East Respiratory Syndrome

MODY : Maturity Onset Diabetes of the young

Mpro : Main protéase

NT-proBNP : N-Terminal proPeptide Natriurétique type B

OMS : Organisation mondiale de la santé

pH : potentiel hydrogène

SARS-CoV : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus

SARS-CoV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigüe

SGLT-2 : Sodium Glucose Co-Transporteur 2

SRAA : Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone

TEV : Thrombo-embolie Veineuse

TMPRSS2 : Protéase transmembranaire à sérine 2

TNF- α : Facteur de nécrose alpha

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Zn : Zinc

Introduction générale

Introduction générale

En décembre 2019, un nouveau coronavirus était identifié dans la ville de Wuhan, province de Hubei en Chine, dans un grand marché de fruit de mer chez un groupe de patients qui présentaient des pneumopathies sévères inexplicables (**Zhu et al., 2020**). Après le SARS-CoV-1 en 2002 en Chine, puis le MERS-CoV en 2012 dans la péninsule arabique responsable de syndromes de détresse respiratoire souvent mortels, il s'agit de la troisième menace sanitaire mondiale liée à un coronavirus en moins de vingt ans (**Wong et al., 2015**).

En février 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) attribua le nom de COVID-19 pour désigner la maladie causée par ce virus, initialement appelé nCoV-2019, puis SARS-CoV-2 par le comité international de taxonomie des virus (**Wu et al., 2020**). De plus, L'OMS a déclaré que la propagation du SARS-CoV-2 et de sa maladie associée (COVID-19) était une urgence de santé publique. Actuellement, le rapport de situation (mai 2022) mise à jour sur le COVID-19, il y a eu plus de 518.000.000 cas signalés et plus de 6.000.000 de décès dans le monde. En conséquence, des mesures de prévention, d'identification et de gestion sont mis en place pour une atténuation appropriée de la propagation (**WHO, 2022**).

Les coronavirus sont un groupe de virus à ARN très diversifiés, enveloppés, avec un sens positif et un ARN simple brin. Ils possèdent le pouvoir qui lui permet d'infecter de nombreux tissus tels que les poumons, le système nerveux, etc.

Principalement, la maladie du COVID-19 est présentée par des symptômes liés aux voies respiratoires inférieures tels que fièvre, la dyspnée, la toux, et l'oppression thoracique, qui pourraient évoluer rapidement vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (**Wu et McGoogan, 2020**).

Aujourd'hui, l'épidémie ne cesse de se développer provoquant un tableau clinique très variable. Chez certains, l'infection peut être asymptomatique, alors que d'autres présentent des formes sévères avec un mauvais pronostic et une mortalité élevée.

Les personnes âgées et ceux connus pour des maladies chroniques, telles que le diabète, l'hypertension, les maladies coronariennes, les maladies cérébrovasculaires, semblent être plus à risque d'atteinte sévère du COVID-19 (**Kosinski et al., 2020**).

Le diabète sucré s'est avéré être comme un facteur de risque important d'évolution défavorable lors des deux précédentes infections de coronavirus : le SARS en 2002, qui avait affecté plusieurs personnes principalement en Asie, ainsi que le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) en 2012, principalement en Arabie Saoudite (**Kosinski et al., 2020**).

Dans le contexte actuel, la COVID-19 a également un impact considérable sur la population diabétique.

Dans cette étude bibliographique, nous nous sommes intéressées en premier lieu, à décrire brièvement le virus SARS-CoV-2 et ces caractéristiques. Par la suite, un résumé de quelques connaissances sur le diabète sucré sera présenté. Enfin, nous essayerons de décrire la prévalence de l'atteinte par le SARS-CoV-2 chez les personnes diabétiques, ainsi que l'impact du diabète sur la progression et le pronostic de l'infection, en faisant le point concernant la relation entre le diabète et la COVID-19 selon les informations disponibles à ce jour.

Ce travail, vise également à donner une conduite à tenir vis-à-vis des traitements antidiabétiques, ainsi que de proposer quelques mesures à recommander aux patients diabétiques affectés par la COVID-19.

Partie Bibliographique

***Chapitre 01 : Généralités sur la COVID-
19***

Chapitre 1 : Généralités sur la COVID-19

1. Historique

A ce jour, sept coronavirus humains sont décrits. HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 et HCoV-HKU1 sont des coronavirus circulants, tenus comme responsables du rhume banal chez l'homme. Ils sont à distinguer des trois coronavirus émergents qui sont les SARS-CoV, MERS-CoV et le plus récent le SARS-CoV-2, ils sont les seuls à être associés à des pathologies respiratoires plus sévères, ils se distinguent des autres coronavirus humains par leur fort potentiel épidémique et leurs effets sanitaires important (**Liu et al., 2021**).

En 2019, un marché de fruits de mer de la ville de Wuhan est apparu comme l'épicentre de cette nouvelle épidémie. Les premiers cas de COVID-19 ont en effet tous été identifiés chez des personnes ayant visité ce marché dans les jours qui ont précédé l'apparition des signes de leur infection. Les autorités prennent rapidement la décision de sa fermeture. Dans ce type de marchés, très nombreux en Chine, une variété d'animaux, vivants ou morts, sont exposés, permettant un fort mélange entre les espèces qui facilite la propagation des agents pathogènes entre les animaux. Néanmoins, encore aujourd'hui, l'origine du virus n'a pas été définitivement identifiée, mais l'origine zoonotique est très fortement suspectée (**Maxmen, 2022**).

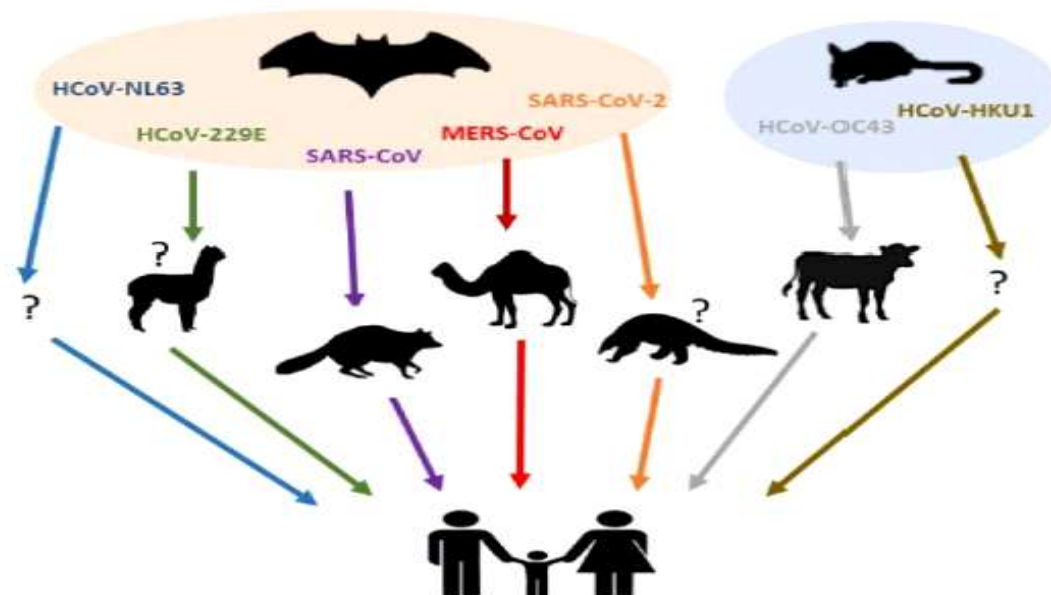


Figure 1 : Hôtes animaux des coronavirus humains (HCoV). Les flèches représentent la transmission des coronavirus de leurs hôtes naturels (chauves-souris ou rongeurs) à leurs

hôtes intermédiaires (camélidés, civettes, dromadaires, pangolins ou bovins), puis aux humains (**Ye et al., 2020**).

Le 11 mars 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) classe l'épidémie due au Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) comme urgence de santé publique. Cette épidémie vient en effet de prendre les proportions d'une pandémie (**Berta et Siatka, 2020**).

Rapidement, cette maladie alimente un intérêt massif et légitime, notamment pour connaître les mécanismes moléculaires utilisés par ce nouveau coronavirus. Les conséquences cliniques sont multiples et variables: un syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA) qui peut être associé à une défaillance multiviscérale avec lésions myocardiques, rénales, entériques et hépatiques, entraînant éventuellement la mort, particulièrement chez des patients âgés présentant des comorbidités (**Berta et Siatka, 2020**).

2. Données générales sur les coronavirus

Le terme coronavirus fait référence à la sous-famille des Coronavirinae, appartenant à la famille des Coronaviridae, elle-même faisant partie de l'ordre des Nidovirales. Les coronavirus infectent de nombreuses espèces mammifères et aviaires. Selon la taxonomie actuelle, les Coronavirinae sont subdivisés en quatre genres nommés Alpha-, Beta-, Gamma- et Delta-coronavirus (**Kin et Vabret, 2016**).

Les coronavirus sont connus dans la communauté vétérinaire depuis la fin des années 1930. Lors de l'identification des premiers coronavirus humains HCoV-OC43 et -229E dans les années 1960, une vingtaine de coronavirus infectant des espèces animales aviaires (poulet) et mammifères (chien, chat, porc, bovin, etc.) étaient déjà décrits (**Kin et Vabret, 2016**).

Le Béta-coronavirus SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2, francisé en SRAS-CoV-2 (Syndrome Respiratoire Aigu Sévère), initialement 2019-nCoV puis "SARS-CoV-2 isolate Wuhan-Hu-1 genome" est le virus responsable de la maladie COVID-19 ("Co" : corona, "vi" : virus, "d" : disease, "19" : 2019).

2.1. Le virus SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2 est apparu pour la première fois chez l'homme au dernier trimestre 2019 à Wuhan. Comme le SARS-CoV, le SARS-CoV-2 est un virus qui s'est récemment adapté à l'Homme (**Andersen et al., 2020**).

Sur le plan virologique, ce virus est si similaire au SARS-CoV que les taxonomistes l'ont classé dans la même espèce (suivie du chiffre 2 pour le distinguer de l'espèce précédente) avec environ 80 % d'homologie de séquences avec le SARS-CoV et environ 50 % avec le MERS-CoV (Gorbalenya *et al.*, 2020).

Le SARS-CoV-2 a également une origine **chauve-souris** et se transmet à l'homme par un hôte intermédiaire, potentiellement **des pangolins**. Les souches virales détectées dans les pangolins ont une séquence d'acides aminés de protéine de pointe similaire à celle du SARS-CoV-2, qui se lie au récepteur d'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) humain, donnant lieu à la théorie des pangolins en tant qu'espèce intermédiaire (Hadisi *et al.*, 2021).

2.2. La composition biochimique

Les coronavirus sont des virus à Acide ribonucléique (ARN) simple brin positif enveloppés. Ils ont la particularité d'avoir les génomes à ARN les plus longs de tous les virus à ARN, composés de 27 000 à 32 000 bases (c'est-à-dire un génome 100 000 fois plus petit que le génome humain). Ce génome est coiffé en 5' et polyadénylé en 3'. Ils sont enveloppés d'une bicouche lipidique dans laquelle différentes protéines sont ancrées (Schmidtke, 2020).

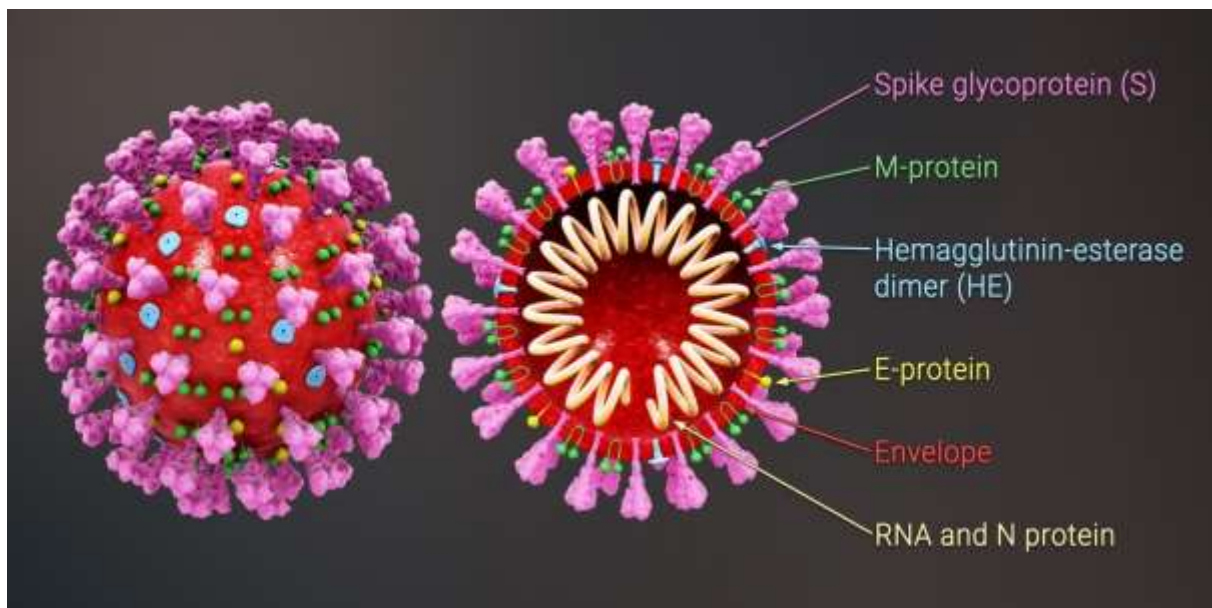


Figure 2 : Illustration en 3D du virion de coronavirus créée par Wikimedia Commons (Wikimedia Commons, 2020).

Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN positif monocaténaire, dont la structure est similaire à celle du SARS-CoV précédemment connu. Il contient quatre protéines de construction essentielles : le coron (protéine S), la membrane (protéine M), l'enveloppe (protéine E) et la nucléocapside (protéine N), comme le montre la figure 2. Parmi les quatre protéines de

liaison, la protéine S du coronavirus est une glycoprotéine transmembranaire présente à la surface virale et connue pour faciliter l'entrée du virus dans les cellules cibles par la voie SARS-S/Enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) /Protéase transmembranaire à sérine 2 (TMPRSS2). Elle est composée d'un domaine S1 N-terminal et d'un domaine S2 C-terminal, avec trois têtes S1 se liant aux récepteurs, situées au-dessus d'une tige S2 trimérique de fusion membranaire (**Ahirwar et al., 2021**).

Il a été démontré que la région amino-terminale flexible de la protéine de pointe (S1) contient une activité de liaison aux récepteurs. La région S2, hautement stockée, est constituée d'un ancrage transmembranaire, d'un site d'acylation de l'acide palmitique essentiel à l'intégration membranaire, et d'un domaine moteur de fusion à enroulement (**Ahirwar et al., 2021**).

Les homotrimères de la protéine S sont nécessaires pour se fixer aux récepteurs de l'hôte, le clivage protéolytique de la pointe du SARS-CoV-2 favorise l'entrée du virus dans la cellule où il dépèle l'ARN viral pour le répliquer et synthétiser les protéines structurales nécessaires pour assembler de nouvelles particules virales et les libérer pour infecter d'autres cellules, la protéine E du coronavirus est le principal complexe et la plus petite des principales protéines de construction, elle participe à l'activation de la pathogenèse, à la réunification et à la décharge du virus, les protéines E sont produites par tous les coronavirus à génome reconnu et sont présentes à de faibles niveaux dans le virion (**Ahirwar et al., 2021**).

Comme certains chercheurs ont souligné que, les protéines E semblent avoir trois fonctions différentes qui contribuent à l'infection : elles contrôlent l'interaction M-M normale (interactions des protéines membranaires M), perturbent l'association avec le Golgi de manière à produire de grandes vésicules capables de transmettre les virions et interagissent avec des agents adhésifs afin d'affecter la pathogenèse (**Ahirwar et al., 2021**).

De même, les protéines N des coronavirus remplissent de multiples fonctions, comme la protection du génome viral, la facilitation de l'interaction de la protéine M nécessaire à l'accouplement des virions et l'amélioration de l'efficacité de la transcription virale. En outre, la protéine N a une forte commotion immunogène et est extrêmement élevée pendant l'infection.

Par conséquent, la protéine N est une base latente d'antigène de diagnostic pour l'infection par le SARS-CoV-2. De nombreuses méthodes de diagnostic basées sur la protéine N sont conçues pour détecter le SARS-CoV. Sur le site En outre, les différents CoV possèdent des protéines de construction et de soutien spécifiques (**Ahirwar et al., 2021**). Telles que la

protéine HE ou hémagglutinine estérase, il s'agit d'une hémagglutinine similaire à l'hémagglutinine du virus de la grippe (se lie à l'acide sialique sur les glycoprotéines de surface de la cellule hôte) et possède une activité acétyl-estérase, elle peut être impliquée dans l'entrée du virus dans cellule hôte (**Ashour et al., 2020**), la protéine 3a/b et la protéine 4a/b.

Enfin, les protéines M sont les protéines virales les plus abondantes présentes dans la cellule du virion et donnent une forme claire à l'enveloppe virale, elle se lie à la nucléocapside et agit comme un contrôleur central de l'assemblage du COVID, les protéines S et de petites quantités de molécules E sont ajoutées au réseau de protéines M dans les virions matures (**Ahirwar et al., 2021**).

3. Évolution épidémiologique mondiale

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a émis des conseils pratiques aux voyageurs internationaux et a déclaré l'épidémie comme une urgence de santé publique de portée internationale le 30 janvier 2020 (11950 cas d'infection dans 27 pays, 259 décès), puis l'a classée comme pandémie le 11 mars 2020 (avec 126214 cas d'infection dans 126 pays, 4628 décès) (**Boban, 2021**).

Tableau 1 : Les quinze pays les plus touchés par la pandémie jusqu'au 02/05/2022 (Faucher, et al., 2022).

Pays	Morts	Rétablis	Cas confirmés
1) Les États-Unis	993 999	6 298 082	81 444 332
2) Inde	523 889	30 974 748	43 084 913
3) Brésil	663 838	17 771 228	30 460 997
4) France	147 179	415 111	28 881 384
5) Allemagne	135 701	3 659 260	24 927 339
6) Royaume-Unis	175 552	24 693	22 214 111
7) Russie	368 595	5 609 682	17 930 267
8) Corée du Sud	23 007	180 719	17 346 753
9) Italie	163 736	4 144 608	16 523 859
10) Turquie	98 791	5 478 185	15 034 917
11) Espagne	104 456	150 376	11 896 152
12) Viêt Nam	43 044	54 332	10 656 649
13) Argentine	128 653	4 615 834	9 083 673
14) Pays – Bas	22 883	28 771	8 232 276
15) Japon	29 631	852 451	7 917 391

Les pays les plus impactés par la pandémie COVID-19 jusqu'au 2022 :

Les États-Unis est le pays le plus touché avec un nombre de cas de 81 444 332 et un taux de décès de 993 999, suivi de l'Inde puis du Brésil, cependant, le Brésil enregistre un taux de décès supérieur à celui de l'Inde (663 838 contre 523 889) en 02/05/2022.

Actuellement, en Algérie les derniers chiffres selon la mise à jour le 2 juin 2022, Il y a eu 265 884 cas de contamination et 6 875 décès liés au coronavirus recensés dans le pays depuis le début de la pandémie (« Algérie: D'où viennent les données sur le COVID-19 », 2022).

3.1. Modes de transmission

La transmission du SARS-CoV-2 se fait principalement par contact **direct**, **indirect** ou étroit avec des personnes infectées par des **sécrétions infectées** comme la salive et les **sécrétions respiratoires** ou leurs gouttelettes respiratoires, qui sont expulsées lorsque ces personnes toussent, éternuent, ou parlent. La **transmission interhumaine respiratoire** peut avoir lieu lorsqu'une personne est en contact étroit à moins d'un mètre avec une personne qui présente

des symptômes respiratoires, par ex : toux ou éternuements ou qui parle; dans ces circonstances, les gouttelettes chargées de virus peuvent atteindre la bouche, le nez ou les yeux d'une personne susceptible et peuvent causer une infection (**OMS, 2020**).

La transmission par **contact indirect** est bien plausible, car le virus peut rester viable et infectieux dans les aérosols pendant des heures et sur des surfaces jusqu'à plusieurs jours (**van Doremalen et al., 2020**).

3.2. Contagiosité et période d'incubation

La contagiosité d'une maladie infectieuse est définie par un chiffre, le R_0 , qui renseigne sur la transmissibilité d'un virus et représente le nombre de nouvelles infections provenant d'un individu infecté dans une population.

En mars 2020, plusieurs études ont calculé le R_0 du COVID-19 dans différentes populations. La plupart de ces études proviennent de Chine et couvrent les 2 premiers mois de 2020. L'enquête sur ces études a montré que le R_0 minimum pour la Chine et l'étranger était de 1,4, tandis que le maximum était de 7,23 (**Najafimehr et al., 2020**).

Le virus SARS-CoV2 est plus contagieux que les SARS-CoV et que le MERS-CoV vu son émergence rapide et sa diffusion pandémique. Le R_0 initialement estimé entre 2,2 et 2,7 a été plus récemment estimé à 5,7, allant de 3,8 à 8,9. Au début de la pandémie, le temps de doublement du nombre de personnes infectées était compris entre 2,2 et 3,2 jours, avec un intervalle continu, c'est-à-dire que l'intervalle de temps entre deux cas consécutifs était de 7 à 8 jours (**Sanche et al., 2020**). Contrairement aux autres coronavirus émergents, le SARS-CoV2 est abondamment excrété par les sujets asymptomatiques par les voies respiratoires, ce qui facilite sa transmission importante.

Quant à la période d'incubation, elle est estimée à 14 jours avec une période moyenne de 5,2 jours (**Li et al., 2020**) ; (**Lauer et al., 2020**).

3.3. Evolution et pronostic

La plupart des patients atteints du COVID-19 sont des hommes adultes avec une moyenne d'âge de 55,5 ans (**Chen et al., 2020**) rapporte l'étude rétrospective menées à l'hôpital de Wuhan. Sur la base des études de grande cohorte, la population pédiatrique semble être sensible au COVID-19, sans différence significative entre les sexes, avec des manifestations moins sévères que chez l'adulte sauf chez les jeunes enfants, en particulier les nourrissons

sont plus vulnérables à l'infection (Wu et McGoogan, 2020) ; (Dong *et al.*, 2020). De plus, les enfants peuvent bien transmettre la maladie même s'ils sont asymptomatiques.

La population la plus à risque pourrait être des personnes dont la fonction immunitaire est déficiente, comme les personnes âgées et celles souffrant de comorbidités chroniques (hypertension artérielle, diabète, maladies cardiovasculaire, rénale, hépatique ou pulmonaire) et aussi les personnes qui suivent un traitement immunosuppresseur à long terme (Adhikari *et al.*, 2020) ; (Siordia, 2020).

Parmi les malades (symptomatiques), la prédiction des cas sévères infectés par le SARS-CoV-2 est difficile. Les chercheurs estiment que 80% des malades ont une présentation modérée, 15% une sévère, et 5% sont définis comme critiques (avec insuffisance respiratoire, choc ou défaillance multisystémique) (Tableau 2) (Greef *et al.*, 2020).

Tableau 2 : Classification des patients COVID-19 (Greef *et al.*, 2020).

Classifications des cas	Définitions
Asymptomatique	RT-PCR positive et aucune plainte
Légers	Symptômes d'infection aiguë des voies respiratoires supérieures (fièvre, fatigue, myalgie, toux, mal de gorge, écoulement nasal, étouffements) ou symptômes digestifs (nausées, vomissement, douleurs abdominales, diarrhée)
Modérés	Pneumonie (fièvre fréquente, toux) sans hypoxémie évidente, avec des lésions au CT-scan
Sévères	Pneumonie (fièvre fréquente, toux) avec hypoxémie évidente (Saturations < 93%), avec des lésions au CT-scan
Critiques	Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), peut avoir un choc, une encéphalopathie, une lésion myocardique, une insuffisance cardiaque, un dysfonctionnement de la coagulation et une lésion rénale aiguë

3.4. Facteurs de risque

3.4.1. L'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle (HTA) touche le monde entier. Plus particulièrement, les personnes avançant en âge, l'HTA fait partie des facteurs de risque cardiovasculaire. Susceptible d'être à l'origine de complications cardiaques, vasculaires, neurologiques, rénales et

ophtalmologiques, cette maladie nécessite une prise en charge thérapeutique à vie (**Pillon et Buxeraud, 2014**).

D'une façon plus générale, l'hypertension artérielle est la comorbidité la plus fréquemment retrouvée dans les infections respiratoires basses, virales ou bactériennes (**Cinaud et al., 2021**).

Il semble exister un lien particulier entre son agent causal, le SARS-CoV-2, et l'hypertension artérielle (l'hypertension) et ses complications cardiovasculaires. En effet, sur le plan épidémiologique, au premier abord, l'HTA et les maladies cardiovasculaires sont surreprésentées dans la population des patients hospitalisés en soins intensifs et décédés du COVID-19 (**Cinaud et al., 2021**). Sur le plan physiopathologique, l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes se fait via son association avec l'enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2 (ACE2) membranaire impliquée dans le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par le biais des pointes des protéines S. L'hypothèse d'une augmentation de l'expression de l'ACE2 membranaire par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2), utilisés entre autres dans le traitement de l'HTA, dans le post-infarctus du myocarde et dans l'insuffisance cardiaque, a provoqué une défiance vis-à-vis de ces classes d'antihypertenseur, accusées de favoriser les infections au SARS-CoV-2 (**Cinaud et al., 2021**).

En outre, l'utilisation des inhibiteurs de récepteurs de l'angiotensine 2 et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion pour le traitement des patients atteints de COVID-19 avec hypertension était associée à une mortalité plus faible par rapport à ceux sans thérapie (**Gao et al., 2021**).

3.4.2. Maladies rénales chroniques

L'Insuffisance Rénale Chronique (IRC) est associée à un risque accru de pneumonie et de mortalité liée à la pneumonie. L'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 est fortement exprimé dans les cellules épithéliales tubulaires rénales et moins dans les cellules épithéliales glomérulaires et le système vasculaire. Une augmentation de l'ACE2 entraîne une entrée virale directe et un état d'hypercoagulabilité, ce qui peut expliquer le risque élevé d'une lésion rénale aiguë chez les patients atteints de COVID-19, même en l'absence de maladie rénale préexistante.

Par conséquent, les patients atteints de néphropathie diabétique qui développent la COVID-19 peuvent faire face à un risque plus élevé de lésion rénale aiguë en raison de la régulation

positive de l'enzyme de conversion de l'angiotensine-1 (ACE-1) et de la régulation négative de l'ACE2. Cette combinaison entraîne une augmentation des taux d'angiotensine et a des effets à la fois pro-inflammatoires et pro-fibrotiques dans les reins (**Rajpal et al., 2020**).

3.4.3. Maladies hépatiques chroniques

Les patients atteints des maladies chroniques du foie (cirrhose, hépatite B chronique, foie alcoolique) et d'autres types d'hépatite chronique présentent un risque accru d'infection par SARS-CoV-2 en raison de l'altération de leur fonction immunitaire et sont plus susceptibles au développement d'une insuffisance hépatique aiguë ou chronique avec une infection bactérienne, fongique ou virale.

Les patients atteints de maladies hépatiques auto-immunes ou les patients post-greffe sous traitement immunosuppresseur courent un risque encore plus élevé (**Gao et al., 2021**).

3.4.4. Cancer et chimiothérapie

Les patients atteints de cancers et d'hémopathies malignes sont plus sensibles à l'infection par le SARS-CoV-2 en raison d'une immunité compromise. Par rapport aux patients sans comorbidités, les patients atteints de cancer ont un risque plus élevé de développer des cas graves.

En plus des facteurs de risque rapportés chez les personnes sans cancers tels que : l'âge avancé ; des taux élevés de l'Interleukine-6, de la procalcitonine, des D-dimère, protéine C-réactive, ainsi qu'une lymphopénie, d'autres facteurs de gravité potentiels liés à la COVID-19 ont été validés chez les patients cancéreux (**Tian et al., 2020**) :

- un stade tumoral avancé (aggrave la progression du COVID-19, peut être en raison de la charge tumorale)
- l'élévation de facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) et de N-Terminal proPeptide Natriurétique type B (NT-proBNP) : (le TNF- α facilite l'apoptose des cellules épithéliales pulmonaires et des cellules endothéliales, entraînant des fuites vasculaires, l'œdème alvéolaire et l'hypoxie)
- et une diminution des lymphocytes T CD4+ et du rapport albumine-globuline.

4. Complications liées à l'infection par la COVID-19

4.1. Complications pulmonaires

Le SARS-CoV-2 peut se compliquer en différentes atteintes pulmonaires, principalement le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) qui est la complication la plus grave.

Le pneumothorax, la surinfection ou l'abcès pulmonaire sont des complications rares et plus tardives mais à évoquer lors de l'aggravation de l'état clinique d'un patient au décours d'une infection au SARS-CoV-2, même en absence de facteurs indirects tels qu'une maladie pulmonaire chronique ou d'un barotraumatisme des suites d'une ventilation invasive.

A long terme, très peu de cas de complications pulmonaires sont actuellement recensés. Un suivi de l'évolution pulmonaire des patients atteints du SARS-CoV-2 doit être établi pour détecter précocement les éventuelles complications tardives (fibrose pulmonaire, hypertension pulmonaire) (Angelloz-Pessey *et al.*, 2021).

4.2. Complications cardio-vasculaires

Les effets des infections virales sur le système cardiovasculaire sont connus depuis longtemps, notamment lors des infections respiratoires aiguës grippales (Kwong *et al.*, 2018), et les coronavirus sont également connus pour attaquer ce système. Plusieurs médecins chinois et italiens ont démontré qu'en plus des complications respiratoires, certains patients peuvent développer des complications cardiovasculaires comprennent les lésions cardiaques aiguës, l'infarctus aigu du myocarde (IAM), une myocardite, l'arythmie, une insuffisance cardiaque, un choc et une thrombo-embolie veineuse (TEV)/embolie pulmonaire (EP), voir un arrêt cardiaque dans les formes sévères (Scavée *et al.*, 2020).

Le SARS-CoV-2 peut entraîner des complications cardio-vasculaires ou une détérioration des maladies cardio-vasculaires co-existantes par des mécanismes directs ou indirects, notamment une toxicité virale, une dérégulation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), des lésions des cellules endothéliales, une élévation isolée des marqueurs biologiques tels que la troponine T, et une thrombo-inflammation, une tempête de cytokines et une inadéquation entre l'offre et la demande d'oxygène (Zakeri *et al.*, 2021).

5. Traitement : moyens thérapeutiques

5.1. Thérapies antivirales

Un traitement antiviral précoce semble être important pour arrêter les différentes étapes de la réplication virale, aide à réduire les symptômes et l'infectiosité et raccourcir l'évolution de la maladie. De nombreux médicaments ont été utilisés comme options thérapeutiques dans la prise en charge de COVID-19 : remdésivir, chloroquine ou hydroxychloroquine en association ou non avec azithromycine, lopinavir / ritonavir, etc. Cependant, ces molécules n'ont pas été validées par des essais randomisés contrôlés. De plus, son administration

nécessite une surveillance de leur tolérance, car ces médicaments peuvent entraîner des effets secondaires potentiellement graves chez les patients (**Şimşek Yavuz et Ünal, 2020**).

Le remdésivir est un médicament réutilisé développé à l'origine pour traiter l'infection à Ebola. Considéré comme l'une des options thérapeutiques la plus utilisée contre le SARS-COV-2, il s'agit d'un promédicament nucléotidique intraveineux d'un analogue de l'adénosine. Il se lie à l'ARN polymérase virale dépendante de l'ARN et inhibe la réplication virale en arrêtant prématurément la transcription de l'ARN (**Wang et al., 2020**).

La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont utilisées pour traiter le paludisme et les maladies inflammatoires. Elles ont montré leur activité *in vitro* sur le SARS-CoV-2 (**Yao et al., 2020**), en bloquant son entrée dans les cellule hôtes virales en augmentant le pH endosomal requis pour la fusion virus/cellule et en interférant avec la glycosylation de l'ACE2 ce qui peut interférer avec la liaison du SARS-CoV-2 au récepteur cellulaire (**Wang et al., 2020**), l'OMS recommande de ne pas utiliser ces deux molécules seules ou en association à l'azithromycine en dehors d'un encadrement dans un essai clinique (**OMS, 2020**).

L'association lopinavir / ritonavir est un inhibiteur de protéase indiqué dans la prise en charge thérapeutique de l'infection à VIH (virus de l'immunodéficience humaine). En effet, ils inhibent l'activité des coronavirus en se liant au protéase majeure (Mpro), une enzyme clé pour leur réplication (**Cao et al., 2020**). Ce médicament a également fait la preuve de son efficacité *in vitro* contre le SARS-CoV-2.

5.2. Thérapie antibactérienne

Il existe une forte prévalence de surinfections bactériennes chez les patients atteints de COVID-19 qui nécessitent une hospitalisation, principalement chez ceux qui présentent des comorbidités spécifiques, des complications, un séjour prolongé, une ventilation mécanique et une corticothérapie.

L'Infectious Diseases Society of America (IDSA) recommande l'administration d'antibiotiques en complément d'un traitement antiviral chez les patients atteints de pneumonie virale grave (pneumonie étendue, insuffisance respiratoire, hypotension et fièvre), y compris ceux atteints de COVID-19 (**Uyeki et al., 2019**).

L'azithromycine est l'un des antibiotiques le plus largement utilisés dans le cadre de la COVID-19. C'est un macrolide connu pour ses effets immunomodulateurs en plus de ses propriétés antibactériennes (**Kanoh et Rubin, 2010**).

La raison de son utilisation chez les patients atteints du SARS-CoV-2, il peut agir sur la liaison du virus aux cellules respiratoires, son accumulation intracellulaire conduit à une augmentation du pH susceptible d'altérer les fonctions du réseau trans-Golgi et des lysosomes qui pourrait altérer la glycosylation de l'ACE2 et d'autres protéines (**Echeverría-Esnaol et al., 2021**), De plus, l'azithromycine a montré une capacité à inhiber la réplication du SARS-CoV-2 in vitro (**Zarogoulidis et al., 2012**).

5.3. Immunomodulateurs

Un médicament immunomodulateur est destiné à réguler une réponse immunitaire excessive responsable de lésions inflammatoires. Il aurait un intérêt dans la phase secondaire de l'infection à SARS-CoV-2, en particulier lors de l'amplification de la réponse inflammatoire chez certains patients atteints de COVID-19. Dans ce contexte, plusieurs traitements ont été proposés pour moduler les réponses immunitaires de ces patients : corticothérapie, biothérapie, etc.

Les corticostéroïdes tels que la dexaméthasone ont des effets immunosuppresseurs, ils réduisent la prolifération, l'activation, la différenciation et la survie des cellules T et des macrophages, ainsi ils offrent des actions inhibitrices sur la transcription et l'action de diverses cytokines (**Tang et al., 2020**).

Un traitement par corticostéroïdes systémiques semblait permettre une réduction de la mortalité et de la nécessité d'une ventilation mécanique invasive chez les cas sévères ou critiques. Ainsi, l'OMS recommande l'utilisation de corticostéroïdes systémiques dans la prise en charge des patients atteints de COVID-19 sévère ou critique. Au contraire, chez les patients avec des formes légers, l'OMS suggère de ne pas les administrer. De plus, les patients recevant ces traitements dans le cadre d'une pathologie chronique, ne doivent pas les arrêter afin de ne pas décompenser leur maladie (**WHO, 2020**).

5.4. Supplémentation en vitamines

5.4.1. Vitamine C ou l'acide ascorbique

La vitamine C (acide ascorbique) est une vitamine hydrosoluble qui a des effets bénéfiques chez les patients atteints de maladies graves et critiques. C'est un antioxydant puissant et piègeur de radicaux libres. Il possède d'importantes propriétés anti-inflammatoires,

immunomodulatrices, antioxydantes, anti-thrombotiques et antivirales, elle démontre une activité virucide directe et possède des mécanismes effecteurs dans les systèmes immunitaires innés et adaptatifs (**Holford et al., 2020**).

En résumé, la vitamine C a des effets positifs sur la guérison des infections, ce qui pourrait jouer un rôle protecteur dans la pandémie actuelle de COVID-19 en renforçant le système immunitaire (**Uddin et al., 2021**).

En tant qu'antioxydant, la vitamine C contribue à la fonction normale des neutrophiles, au piégeage des espèces oxydantes, à la régénération de la vitamine E, à la modulation des voies de signalisation, à l'activation des facteurs de transcription pro-inflammatoires, à l'activation de la cascade de signalisation, à la régulation des médiateurs inflammatoires, à la régulation des gènes, à la phagocytose et aux voies de signalisation dans les cellules T, et augmente la mobilité des neutrophiles vers le site d'infection (**Uddin et al., 2021**).

Ces fonctions sont très importantes pour la prévention et le traitement de l'infection par la COVID-19. Ainsi, pour développer une forte immunité contre l'infection par la COVID-19, une administration régulière de vitamine C est nécessaire. Chez les individus en bonne santé, 200 mg/jour de vitamine C sont nécessaires pour obtenir des niveaux sanguins saturés. Les besoins en vitamine C augmentent au cours d'une infection, et il est recommandé d'administrer 1 à 2 g/jour dans cette situation (**Uddin et al., 2021**).

5.4.2. Zinc (Zn)

Le zinc (Zn) est un oligo-aliment essentiel, impliqué dans de plusieurs fonctions cellulaires d'ordre catalytique, structural et régulateur.

Principalement, il est connu pour être important pour la fonction immunitaire en agissant comme molécule de signalisation et en jouant un rôle dans la production d'anticorps et des lymphocytes, il fonctionne non seulement comme un agent anti-inflammatoire, mais également comme une membrane stabilisatrice antioxydante (**Pal et al., 2021**).

La carence en zinc augmente les concentrations de cytokines pro-inflammatoires (Interleukine-1, Interleukine-6 et le facteur de nécrose tumorale TNF alpha) et diminue la production d'anticorps, tandis qu'il a été démontré qu'une supplémentation en zinc augmente la capacité des cellules polymorphonucléaires à combattre l'infection, il a également été impliqué dans la biologie du coronavirus, avec des concentrations intracellulaires croissantes de zinc qui inhibent l'activité de l'ARN polymérase virale et la réplication virale dans un

modèle de culture in vitro et cellulaire du coronavirus 1 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-1) (**Bauer et al., 2020**).

On peut conclure sans risque que le rapport risque/récompense est en faveur de la supplémentation en zinc dans la COVID-19 (**Pal et al., 2021**).

6. Prévention

6.1. Prévention individuelle

En raison du manque de thérapies ou de vaccins efficaces. Il est impératif de suivre les mesures préventives et les précautions de sécurité émises par les autorités sanitaires pour limiter l'exposition au virus, pour réduire sa propagation et pour donner le temps aux scientifiques de développer soit une thérapie, soit un vaccin ou bien permettre aux populations de développer une immunité protectrice collective de 60 à 70% pendant cette période.

Elle se base sur des mesures individuelles et collectives, ceci passe notamment par l'instauration de certaines règles comme :

- La distanciation physique en respectant une distance d'au moins un mètre entre vous et les autres.
- Considérez le port du masque comme normal lorsque vous êtes avec d'autres Personnes.
- Le lavage fréquent des mains avec une solution hydro-alcoolique ou à l'eau et au savon.
- Éviter de toucher le nez, les yeux et la bouche.
- L'utilisation de mouchoirs jetables ou encore la pratique de tousser dans son coude pour éviter la génération d'aérosols.
- La désinfection des surfaces potentiellement contaminées telles que les poignées de portes, boutons d'ascenseurs, les écrans de téléphone... (**OMS, 2021**).

6.2. Prévention collective

Avant la pandémie de COVID-19, aucun vaccin contre une maladie infectieuse n'avait été élaboré en moins d'un an et aucun vaccin n'existait pour lutter contre un coronavirus humain. Il existait toutefois une base de connaissances sur la fonction et la structure des coronavirus, causant des maladies comme le MERS ou le SARS.

Plusieurs approches technologiques ont été explorées. Certains vaccins ont été favorisés et soutenus institutionnellement et financièrement. Les nouvelles technologies comme les

vaccins à vecteur viral et les vaccins à ARN ont ainsi été encouragées. Des technologies plus classiques comme les vaccins de sous unité protéique et les vaccins à virus inactivé ont également été maintenues. Par contre en 2021, il n'y a aucun vaccin à virus vivant atténué encore disponible.

En avril 2021, selon l’OMS, il y aurait 88 vaccins contre le SARS-CoV-2 accordés ou en phase d'étude clinique, ainsi que 184 vaccins potentiels à l'étude. Certains vaccins analysés lors d'essais cliniques de phase III ont prouvé une efficacité allant jusqu'à 95%. 13 vaccins sont admis par au moins une autorité nationale pour administration au public :

- Pfizer-Biotech et Moderna : vaccins à ARN.
- Oxford-Astra Zeneca, Sputnik, Convidecia et Johnson : vaccins à vecteur viral.
- CoronaVac, CoviVac, WIBP-CorV, BBIBP-Corv et Covaxin : vaccins a virus inactivé.
- RBD-Dimer et EpiVacCorona : vaccins de sous-unité protéique.

Plusieurs pays ont mis en place des campagnes de vaccination visant la population à risque, comme les personnes âgées et ceux à haut risque d'exposition (**Wikipédia, 2022**).

Chapitre 02 : Diabète sucré

Chapitre 2 : Diabète sucré

1. Généralités

Le terme "diabète sucré" est tiré du mot grec "diabetes", qui signifie "siphon" - passer à travers - et du mot latin "mellitus", qui signifie "sucré". Mering et Minkowski, en 1889, ont découvert le rôle du pancréas dans la pathogenèse du diabète. En 1922, Banting, Best et Collip purifient l'hormone insuline à partir du pancréas de vaches à l'université de Toronto, ce qui conduit à la mise à disposition d'un traitement efficace du diabète. Malheureusement, aujourd'hui encore, le diabète est l'une des maladies chroniques les plus répandues dans le pays et dans le monde. Aux États-Unis, il reste la septième cause de décès (**Sapra et Bhandari, 2022**).

Le diabète sucré (DS) est un trouble métabolique chronique caractérisé par une hyperglycémie persistante (**Goyal et Jialal, 2022**), une polyurie ,et une polyphagie (**Alam et al., 2021**). Il peut être dû à une altération de la sécrétion d'insuline, à une résistance aux actions périphériques de l'insuline, ou aux deux (**Goyal et Jialal, 2022**).

Il se divise en trois catégories principales, dont le type 1, le type 2, le diabète gestationnel, et autres types qui sont : le diabète de la maturité chez les jeunes (MODY), le diabète néonatal et les causes secondaires dues aux endocrinopathies et à l'utilisation de stéroïdes, etc (**Sapra et Bhandari, 2022**).

L'hyperglycémie chronique, en synergie avec les autres aberrations métaboliques chez les patients diabétiques, peut causer des dommages à divers systèmes organiques, entraînant le développement de complications de santé invalidantes et potentiellement mortelles, dont les plus importantes sont les complications micro-vasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie) et macro-vasculaires entraînant un risque 2 à 4 fois plus élevé de maladies cardiovasculaires (**Goyal et Jialal, 2022**).

1.1. Causes

Dans les îlots de Langerhans du pancréas, on trouve deux sous-classes principales de cellules endocrines : les cellules bêta productrices d'insuline et les cellules alpha sécrétrices de glucagon. Les cellules bêta et alpha modifient continuellement leurs niveaux de sécrétion d'hormones en fonction de l'environnement de glucose. Sans l'équilibre entre l'insuline et le glucagon, les taux de glucose sont faussés de manière inappropriée. Dans le cas du diabète sucré, l'insuline est absente et/ou son action est altérée (résistance à l'insuline), ce qui entraîne une hyperglycémie (**Sapra et Bhandari, 2022**).

2. Epidémiologie

2.1. Prévalence de diabète dans le monde

Dans le monde, 1 adulte sur 11 est atteint de diabète sucré (90 % sont atteints de DT2) (**Sapra et Bhandari, 2022**). La charge de morbidité liée au diabète est élevée et en augmentation dans tous les pays, alimentée par l'augmentation mondiale de la prévalence de l'obésité et des modes de vie malsains. Les dernières estimations font état d'un taux de prévalence de 11,1 % de diabétiques en 2019, qui devrait atteindre 13 % en 2045 dans les régions d'Amérique du Nord et des Caraïbes. Le taux de prévalence est plus prononcé dans les régions du Moyen-Orient et de l'Afrique du Nord, où les experts prévoient une augmentation de 13,9 % d'ici 2045. Le taux de prévalence le plus faible (4,7 %) est observé en Afrique. En général, les pays d'Asie du Sud-est et d'Amérique du Sud présentent des incidences élevées ou intermédiaires (**Alam et al., 2021**).

Les 10 premiers pays où territoires pour le nombre de personnes atteintes de diabète sont identifiés. Parmi ces pays, la Chine compte la plus grande proportion de patients diabétiques, soit environ 116 millions. L'Inde vient en deuxième position avec 77 millions de personnes, suivie des États-Unis d'Amérique avec 31 millions de personnes, ce qui montre que les États-Unis sont l'un des pays les plus exposés au risque de diabète dans la prochaine décennie. Le Pakistan, le Brésil et le Mexique font partie des groupes les plus diabétiques, avec respectivement 19 millions, 16 millions et 12 millions de patients diabétiques. Bien que le Bangladesh se situe dans la partie inférieure de cette liste, l'augmentation de sa population et l'absence de stratégies d'intervention bien planifiées font qu'il n'est pas moins exposé au risque de diabète que les États-Unis (**Alam et al., 2021**).

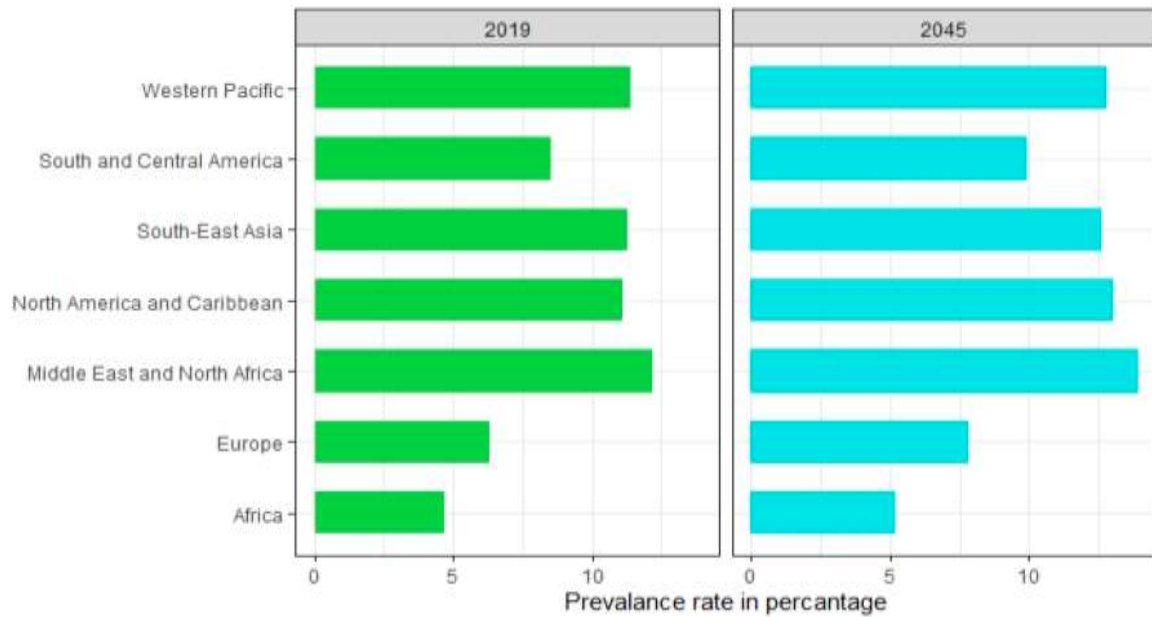


Figure 3 : Prévalence du diabète sucré par région du monde en 2019 et 2045 (estimations)
(Alam *et al.*, 2021).

2.2. Prévalence de diabète en Algérie

La prévalence du diabète a considérablement augmenté en Algérie pour passer de 8 % en 1998 à 16% en 2013. Cette élévation inquiétante, prouvée par plusieurs études menées en Algérie durant les 15 dernières années, a incité les spécialistes à tirer la sonnette d’alarme sur la progression inquiétante de cette pathologie (« **Le diabète progresse en Algérie** », 2021).

Une étude récente réalisée dans la wilaya de Msila sur un échantillon de plus de 1000 personnes âgées entre 30 et 64 ans a révélé que le taux de prévalence du diabète de type 2 a atteint 16 % (« **Le diabète progresse en Algérie** », 2021).

De récents chiffres annoncés par l’Association des médecins de l’Oranie pour la prévention cardio-vasculaire, lors du 7e Congrès international de l’association qui s’est tenu à Oran, le 11 octobre dernier ont révélé que l’Algérie compte près de 3 millions de diabétiques (« **Le diabète progresse en Algérie** », 2021).

3. Diagnostic

Comme le diabète sucré non traité peut entraîner de graves complications, un diagnostic précoce du diabète peut prévenir de graves conséquences dues à la maladie. Les principaux symptômes du diabète sont une glycémie élevée sur une période prolongée, des mictions fréquentes, une soif accrue et une faim élevée (Alam *et al.*, 2021).

Certains tests biochimiques sont effectués de manière systématique pour établir un diagnostic de prédiabète ou de diabète. L'hémoglobine glyquée (HbA1c) et l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) sont couramment utilisées pour dépister le diabète. Le test HGPO mesure la capacité des cellules de l'organisme à absorber le glucose après avoir consommé une quantité spécifique de sucre. En général, la personne suspectée est traitée avec 75 g de glucose par voie orale et le taux de glucose plasmatique est mesuré 2 heures après l'ingestion. Si le taux de glucose plasmatique est de 11,1 mmol/L, la personne est diagnostiquée diabétique. Le test de glycémie à jeun est une autre méthode de routine fiable pour le diagnostic du diabète. Les patients diabétiques ont généralement un taux de glycémie à jeun de 7,0 mmol/L. Si une personne présente un taux de glucose plasmatique de 7,8 mmol/L après 2 heures d'ingestion de 75 g de glucose, on dit qu'elle présente une intolérance au glucose. L'HbA1c est également largement utilisée comme test de diagnostic du diabète. Les patients atteints de DT2 ont un taux d'hémoglobine glyquée de 48 mmol/mol (6,5 DCCT%). La surveillance aléatoire de la glycémie est encore un autre marqueur pronostique pour déterminer le diabète (**Alam et al., 2021**).

3.1. Diagnostic différentiel

Tout trouble qui endommage le pancréas peut entraîner un diabète sucré. Il existe plusieurs maladies du pancréas exocrine, notamment : La mucoviscidose, l'hémochromatose héréditaire, le cancer du pancréas, la pancréatite chronique, les syndromes hormonaux qui peuvent entraîner une altération de la sécrétion d'insuline comprennent : le phéochromocytome, l'acromégalie, et le syndrome de Cushing (**Sapra et Bhandari, 2022**).

La résistance à l'insuline induite par les médicaments fait également partie du diabète classique différentiel. Ces médicaments comprennent : la phénytoïne, les glucocorticoïdes, les œstrogènes (**Sapra et Bhandari, 2022**).

4. Classification

Le diabète sucré est largement classé en trois types selon l'étiologie et la présentation clinique : le diabète de type 1, le diabète de type 2 et le diabète gestationnel (DG). D'autres types de diabète moins courants sont le MODY et le diabète secondaire (**Goyal et Jialal, 2022**).

4.1. Diabète sucré de type 1 (DT1)

Se caractérise par la destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas, généralement secondaire à un processus auto-immun. Le résultat est la destruction absolue des

cellules bêta, et par conséquent, l'insuline est absente ou extrêmement faible (**Sapra et Bhandari, 2022**).

Le diabète sucré de type 1 (DT1) représente 5 à 10 % des cas de diabète sucré. Une combinaison de susceptibilité génétique et de facteurs environnementaux tels qu'une infection virale, des toxines ou certains facteurs alimentaires ont été impliqués comme déclencheurs de l'auto-immunité. Le DT1 est le plus souvent observé chez les enfants et les adolescents, mais il peut se développer à tout âge (**Goyal et Jialal, 2022**).

Le diabète de type 1 est diagnostiqué à la suite de symptômes d'hyperglycémie tels que la polyurie, la polydipsie, la perte de poids et la léthargie. Il peut également se présenter sous la forme d'une acidocétose diabétique dans les régions où les ressources sont limitées. Le dépistage du diabète de type 1 est encore à ses débuts, bien que des essais avec des tests pour l'insuline, le transporteur de zinc 8, les anticorps contre les cellules des îlots de Langerhans, auto-anticorps anti-tyrosine phosphate (IA-2) et l'antigène acide glutamique décarboxylase isoforme 65 (GAD65) soient en cours (**Vasavada et Taub, 2022**).

On sait que des polymorphismes influencent le risque de DT1, notamment le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et l'antigène leucocytaire humain (HLA) (**Sapra et Bhandari, 2022**).

4.2. Diabète sucré de type 2 (DT2)

Représente environ 90 % de tous les cas de diabète. Dans le diabète de type 2 (DT2), la réponse à l'insuline est diminuée, ce qui est défini comme une résistance à l'insuline. Au cours de cet état, l'insuline est inefficace et est initialement contrée par une augmentation de la production d'insuline pour maintenir l'homéostasie du glucose, mais avec le temps, la production d'insuline diminue, ce qui entraîne le diabète de type 2. Le DT2 est le plus souvent observé chez les personnes âgées de plus de 45 ans. Cependant, il est de plus en plus fréquent chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes (**Goyal et Jialal, 2022**).

Le diabète de type 2 peut initialement présenter peu de symptômes ; cependant, les effets à long terme entraînent de nombreux problèmes différents à un stade avancé de la maladie, ce qui provoque des conséquences épuisantes (**Vasavada et Taub, 2022**).

Il se manifeste de manière plus insidieuse, lorsqu'un déséquilibre entre les niveaux d'insuline et la sensibilité à l'insuline entraîne un déficit fonctionnel en insuline. La résistance à l'insuline est multifactorielle, mais se développe généralement à la suite de l'obésité et du vieillissement (**Sapra et Bhandari, 2022**).

Le DT2 implique une interaction plus complexe entre la génétique et le mode de vie. Des preuves claires suggèrent que le DT2 a un profil héréditaire plus fort que le DT1. La majorité des patients atteints de la maladie ont au moins un parent atteint de DT2 (**Sapra et Bhandari, 2022**).

4.3. Diabète gestationnel (DG)

L'hyperglycémie, qui est détectée pour la première fois pendant la grossesse, est classée dans la catégorie du diabète sucré gestationnel, également appelé hyperglycémie gravidique. Bien qu'il puisse survenir à tout moment de la grossesse, le diabète gestationnel (DG) affecte généralement les femmes enceintes au cours des deuxième et troisième trimestres. Selon l'American Diabetes Association (ADA), le DG complique 7 % de toutes les grossesses. Les femmes atteintes de DG et leur progéniture ont un risque accru de développer un diabète sucré de type 2 à l'avenir (**Goyal et Jialal, 2022**).

Le DG peut se compliquer d'hypertension, de préclampsie et d'hydramnios et peut également entraîner une augmentation des interventions chirurgicales. Le fœtus peut présenter un poids et une taille accrus (macrosomie) ou des anomalies congénitales. Même après la naissance, ces nourrissons peuvent présenter un syndrome de détresse respiratoire et souffrir d'obésité pendant l'enfance et l'adolescence. L'âge avancé, l'obésité, une prise de poids gestationnelle excessive, des antécédents d'anomalies congénitales chez les enfants précédents ou de mortalité, ou des antécédents familiaux de diabète sont des facteurs de risque de DG (**Goyal et Jialal, 2022**).

Le diabète gestationnel a un impact négatif sur la vie du fœtus et de la mère, ce qui fait de son dépistage une partie essentielle des soins obstétricaux (**Vasavada et Taub, 2022**).

Jusqu'à présent la raison de son développement est toujours non définie, mais certains experts pensent que les antigènes HLA peuvent jouer un rôle, en particulier les HLA DR2, 3 et 4. Un excès de pro-insuline joue un rôle dans le diabète gestationnel, et certains suggèrent que la pro-insuline pourrait induire un stress des cellules bêta. D'autres chercheurs pensent que des concentrations élevées d'hormones telles que la progestérone, le cortisol, la prolactine, le lactogène placentaire humain et les œstrogènes peuvent affecter la fonction des cellules bêta et la sensibilité périphérique à l'insuline (**Sapra et Bhandari, 2022**).

4.4. Autres types

4.4.1. MODY

Le MODY est un trouble hétérogène identifié par un diabète non insulino-dépendant diagnostiqué à un jeune âge (généralement moins de 25 ans). Il présente une transmission autosomique dominante et ne fait pas intervenir d'auto-anticorps comme dans le cas du DT1. Plusieurs gènes ont une incidence sur cette maladie, notamment les mutations du facteur nucléaire-1-alpha des hépatocytes (HNF1A) et du gène de la glucokinase (GCK), qui se produisent respectivement dans 52 à 65 % et 15 à 32 % des cas de MODY. La génétique de cette maladie n'est toujours pas claire, car certains patients présentent des mutations mais ne développent jamais la maladie, tandis que d'autres développent des symptômes cliniques de MODY sans avoir de mutation identifiable (**Sapra et Bhandari, 2022**).

4.4.2. Diabète secondaire

Le diabète secondaire est dû à la complication d'autres maladies affectant le pancréas (par exemple, la pancréatite), à des perturbations hormonales (par exemple, la maladie de Cushing) ou à des médicaments (par exemple, les corticostéroïdes) (**Goyal et Jialal, 2022**).

Plusieurs endocrinopathies, dont l'acromégalie, le syndrome de Cushing, le glucagonisme, l'hyperthyroïdie, l'hyperaldostéronisme et les somatostatinoïdes, ont été associées à l'intolérance au glucose et au diabète sucré, en raison de l'action glucogénique inhérente des hormones endogènes sécrétées en excès dans ces conditions. Des maladies comme l'hémochromatose idiopathique sont associées au diabète sucré en raison d'un dépôt excessif de fer dans le pancréas et de la destruction des cellules bêta (**Sapra et Bhandari, 2022**).

5. Facteurs de risque

La génétique, l'atmosphère, la perte de la toute première phase associée au lancement de l'insuline, le mode de vie sédentaire, le manque d'exercice physique, le tabagisme, les boissons alcoolisées, la dyslipidémie, la sensibilité réduite des cellules β , l'hyperinsulinémie, l'amélioration de l'activité du glucagon sont les principaux risques du prédiabète et du DS. Ces facteurs semblent jouer un rôle important dans la résistance à l'insuline ou la non-fonctionnalité de l'insuline, ce qui entraîne une progression de la maladie (**Alam et al., 2021**).

Selon l'OMS (2011), environ 90 % des patients développent un DT2, principalement lié à un excès de poids corporel. L'apnée obstructive du sommeil et les troubles du sommeil chez les adultes en surpoids sont un facteur de risque commun de résistance à l'insuline et de sensibilité au glucose qui, collectivement, évoluent vers le prédiabète puis le DT2. Le régime alimentaire contenant peu de fibres mais un indice glycémique (IG) élevé est positivement lié à l'apparition du diabète. Les boissons gazeuses, dont la caractéristique la plus néfaste est la

charge élevée en fructose et les effets métaboliques conséquents sur le foie, peuvent provoquer l'obésité et augmenter l'indice de masse corporelle (IMC), ce qui peut conduire au DT2 (Alam *et al.*, 2021).

Dans une autre étude, les chercheurs ont constatés que les niveaux de peptide C augmentaient chez les patients atteints de DT2 et d'obésité. Il semble que le comportement de l'acide urique soit étroitement lié à la fonction cellulaire. Dans une autre étude de suivi, ils ont remarqués qu'un taux élevé d'acide urique sérique était associé à un risque plus élevé de DT2, indépendamment de l'obésité, de la dyslipidémie et de l'hypertension. Néanmoins, l'acide urique joue un rôle dans la sécrétion de cytokines et a été identifié comme un médiateur du dysfonctionnement endothélial et de l'inflammation systémique (Alam *et al.*, 2021).

6. Physiopathologie

L'hyperglycémie peut à elle seule altérer la fonction des cellules bêta du pancréas et contribuer à une altération de la sécrétion d'insuline. Il en résulte un cercle vicieux d'hyperglycémie conduisant à un état métabolique déficient. Les patients subissent une diurèse osmotique due à la saturation des transporteurs de glucose dans le néphron lorsque la glycémie est élevée. Bien que l'effet soit variable, des taux de glucose sérique supérieurs à 250 mg/dL sont susceptibles de provoquer des symptômes de polyurie et de polydipsie. La résistance à l'insuline est attribuable à l'excès d'acides gras et de cytokines pro-inflammatoires, qui entraîne une altération du transport du glucose et augmente la dégradation des graisses. Comme la réponse ou la production d'insuline est inadéquate, l'organisme réagit en augmentant de manière inappropriée le glucagon, ce qui contribue à l'hyperglycémie. Si la résistance à l'insuline est une composante du DT2, la maladie prend toute son ampleur lorsque la production d'insuline du patient est insuffisante pour compenser sa résistance à l'insuline. L'hyperglycémie chronique provoque également la glycation non enzymatique des protéines et des lipides. L'augmentation de la glycation entraîne des lésions dans les petits vaisseaux sanguins de la rétine, des reins et des nerfs périphériques et accélère ce processus. Ces lésions entraînent les complications diabétiques classiques que sont la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie diabétiques, ainsi que les conséquences évitables, la dialyse et l'amputation (Sapra et Bhandari, 2022).

7. Complications

7.1. Complications métaboliques

7.1.1. Acidose diabétique

L'acidocétose diabétique est le résultat d'un manque absolu ou relatif en insuline. Elle est associée à une élévation des hormones de contre-régulation à savoir le glucagon, les catécholamines, l'hormone de croissance et le cortisol, entraînant ainsi une cascade métabolique à l'origine d'une hyperglycémie, d'une diurèse osmotique responsable de pertes hydro-sodées et d'une formation de corps cétoniques. l'acidose est retrouvée essentiellement chez le diabétique de type 1, mais elle peut tout de même se manifester dans 10 à 15 % des patients atteints de diabète de type 2 (**Wang et al., 2008**) ; (**Lemoël et al., 2011**).

7.1.2. Acidose lactique

L'état d'acidose métabolique associé à la libération d'ions H⁺ par l'acide lactique définit l'acidose lactique. Sa principale raison est la prescription inappropriée de metformine. Elle est définie par un pH sanguin inférieur à 7,35 classiquement associé à une lactatémie supérieure à 5 mmol/ L (**Orban et Ichai, 2008**).

L'acide lactique est le résultat de la transformation du pyruvate lors de la glycolyse. Dans des conditions aérobies, un équilibre s'établit entre la libération tissulaire d'acide lactique et son captage par le foie et les reins. Cependant, en situation d'hypoxie ou d'anoxie tissulaire, la perte de cet équilibre entraîner une hyper-lactatémie. Par conséquent, cette dernière dépasse les capacités de captation hépatique et rénale et cause une acidose métabolique (**Pillon et Buxeraud, 2013**).

7.1.3. Hypoglycémie

Il s'agit d'une urgence médicale pour toute personne atteinte de diabète. Lorsque la glycémie est inférieure ou égale à 0,6 g/L (soit 3,3 mmol/L), c'est l'hypoglycémie qui est associée à l'une des manifestations cliniques évocatrices (**Cryer et al., 2003**).

Parmi les multiples causes de l'hypoglycémie, les médecins retrouvent que le traitement par insulinothérapie, résultat d'une injection surdosée ou inappropriées d'insuline, un effort physique inhabituel, consommation d'une quantité inappropriée de glucides, et un traitement par des antidiabétiques oraux dans le cas d'un surdosage, ou potentialisation des effets indésirables par une insuffisance rénale ou hépatique, ou des interactions médicamenteuses avec les sulfamides antibactériens, les anti-vitamines K, ou les anti-inflammatoires (**Lemoël et al., 2011**) ; (**Bertherat, 2006**).

7.2. Complications chroniques

7.2.1. Complications micro-vasculaires

7.2.1.1. Rétinopathie diabétique

C'est une condition micro-vasculaire qui peut affecter la rétine périphérique, la macula ou les deux. Elle est une cause sérieuse de perte de vision et de cécité chez les diabétiques. Elle peut être séparée en deux types "rétinopathie diabétique proliférante" et "rétinopathie diabétique non proliférante" (Mezil et Abed, 2021).

Le risque de développer une rétinopathie diabétique chez les patients atteints de diabète de type 2 est lié à la fois à la gravité de l'hyperglycémie et à la présence d'une hypertension (Chawla *et al.*, 2016).

7.2.1.2. Neuropathie diabétique

Chez plus de 15 % des diabétiques chroniques, la neuropathie diabétique tend à être la complication la plus importante et la moins connue. Il s'agit d'un ensemble hétérogène de manifestations cliniques ou subcliniques qui, en tant que complication du diabète sucré (DS), affectent le système nerveux périphérique, et qui peuvent présenter divers types cliniques, voies de pathophysiologie, début et développement. La polyneuropathie symétrique distale est la forme la plus courante de neuropathie diabétique. Dans tous les cas, les associations causales précises entre l'hyperglycémie et la neuropathie diabétique clinique sont inconnues. Notre hypothèse actuelle est que tant l'hyperglycémie que les facteurs de risque de maladie artérielle créent à long terme des voies de barrière, entraînant une perturbation de l'endothélium des micro-vaisseaux, des cellules nerveuses dorsales et des axones nerveux. Des avancées récentes suggèrent qu'à travers la génération d'espèces réactives de l'oxygène et le dysfonctionnement des mitochondries, l'impact combiné de ces événements dommageables pourrait entraîner la mort neuronale (Mezil et Abed, 2021).

7.2.1.3. Néphropathie diabétique

La néphropathie est une complication chronique caractérisée par une augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine (protéinurie) ou une réduction du taux de filtration glomérulaire des reins dans les deux formes de diabète sucré, le DT1 et le DT2. La protéinurie a été observée chez environ 30 % des patients atteints de diabète de type 1 et 40 % des patients atteints de diabète de type 2. C'est également la principale source de développement de l'insuffisance rénale terminale dans le monde, représentant environ 40 % des nouvelles thérapies de remplacement rénal. La source de l'exercice induit par le stress oxydatif est le flux accru de glucose au moyen de la voie des polyols. En outre, l'hyperglycémie chronique renforce la porosité vasculaire, la vasoconstriction, le renouvellement du réseau

extracellulaire, l'amélioration des cellules, l'angiogenèse, le déclenchement des cytokines et la voie de fixation des leucocytes. L'hyperglycémie intracellulaire du transporteur de glucose 1 stimule la libération de cytokines ou d'éléments de développement liés au renforcement de la glomérulosclérose diabétique (Mezil et Abed, 2021).

7.3. Complications macro-vasculaires

7.3.1. Maladie des artères périphériques

C'est l'une des complications difficile du diabète (mais le plus souvent asymptomatique), elle se caractérise comme une maladie obstructive artérielle excessive qui abaisse le liquide sanguin artériel au repos et à l'effort avancé.

L'hyperglycémie a été identifiée comme un facteur de risque indépendant de la maladie artérielle périphérique, plus précisément la glycation de l'hémoglobine. Chez les patients atteints de diabète, les causes de la maladie des artères périphériques comprennent les dérangements de la paroi des vaisseaux en favorisant l'inflammation des artères et le dysfonctionnement des cellules endothéliales (Mezil et Abed, 2021).

7.3.2. Maladie coronarienne

Dans la plupart des cas, les plaques d'athérome dans le diabète sucré se distinguent par de grands volumes et des noyaux lipidiques, qui induisent des taux de remodelage élevés dans la section vasculaire prétentieuse, et de fines coiffes fibreuses avec des processus inflammatoires extrêmes, qui les rendent plus susceptibles de se rompre et de provoquer un événement coronaire aigu. Les diabétiques sont plus susceptibles de subir des lésions coronariennes plus importantes, plus fréquentes et plus graves, ce qui est lié à un pronostic plus défavorable (Mezil et Abed, 2021).

7.3.3. Maladie cérébrovasculaire

Les affections macro-vasculaires et micro-vasculaires sont à l'origine de troubles cérébrovasculaires complexes chez les patients atteints de diabète sucré. Les troubles de l'artère cérébrale peuvent être classés en maladies cérébrovasculaires ischémiques et en maladies cérébrovasculaires hémorragiques, selon la pathogenèse et l'anatomie, dans les cas de diabète sucré. Un diabète prolongé et non traité entraîne des lésions hypoxiques et ischémiques, ce qui augmente la probabilité d'apoplexie et exacerbe les lésions corticales induites par l'insuffisance de sang. Chez les patients diabétiques, son incidence est 2 à 6 fois

plus élevée que chez les patients non diabétiques, et ses complications et la prévalence qui en résulte sont beaucoup plus importantes (**Mezil et Abed, 2021**).

7.4. Autres types de complication diabétique

7.4.1. Cardiomyopathie diabétique

Elle est désignée comme un type de cœur pathologique et se présente en l'absence d'autres facteurs de risque cardiaque, tels qu'une maladie coronarienne, une hypertension et un dysfonctionnement des valves cardiaques. Les essais cliniques montrent la fréquence de l'insuffisance cardiaque chez les patients diabétiques, qui varie de 19 à 26 %. Leur incidence est multifactorielle et de nombreuses causes sont indiquées, notamment la résistance à l'insuline, l'insuffisance micro-vasculaire, les défauts des composants subcellulaires, les troubles métaboliques, le dysfonctionnement cardiaque autonome, les modifications du système rénine-angiotensine et la réponse immunitaire inadaptée (**Mezil et Abed, 2021**).

7.5. Pied diabétique

Les ulcères du pied diabétique sont des lacérations qui se produisent généralement sur la plante des pieds chez les patients atteints de diabète sucré en raison d'une neuropathie périphérique ou d'une maladie artérielle périphérique sur toutes les couches de la peau, d'une nécrose ou d'une inflammation, environ 15 à 25 % des patients diabétiques auront des ulcères du pied au cours de leur vie. L'inflammation des cellules endothéliales et les imperfections des cellules lisses sont causées par l'hyperglycémie dans les artères périphériques (**Mezil et Abed, 2021**).

8. Traitement

En raison du mauvais contrôle du diabète, la plupart des patients auront besoin de plusieurs traitements pour parvenir à un bon contrôle glycémique à long terme (**Tan et al., 2019**).

8.1. Traitements du diabète de type 1

L'injection d'insuline reste le principal traitement du DT1 en cas de carence en insuline (**Tan et al., 2019**).

8.1.1. Insulinothérapie fonctionnelle

Le traitement du diabète de type 1 repose sur des injections sous-cutanées d'insuline pour pallier le manque d'insuline dans l'organisme. Avec l'apparition des aiguilles fine, des stylos et du lecteur glycémique le contrôle du diabète est devenu beaucoup plus facile. 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) a donné une nouvelle ère à l'intensification du traitement par l'insuline suivant un protocole dit « basal bolus », visant à reproduire la sécrétion physiologique d'insuline en injectant un analogue d'insuline **(Penfornis et al., 2008)**.

- Glargine, Lantus® : Une fois par jour.
- Detemir, Lévémir® : deux fois par jour.

Ces traitements cités ci-dessus aident à maintenir une glycémie normale pendant la journée et la nuit.

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

La thérapie par pompe à insuline le même principe, donc en suivant cette insulinothérapie, la glycémie revient à la normale et un schéma de basal bolus réduira le risque d'hypoglycémie **(Penfornis et al., 2008)**.

8.1.2. Insulinothérapie fonctionnelle (IF)

L'insulinothérapie fonctionnelle (IF) est un programme d'éducation thérapeutique qui aide le malade à 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, de soigner la glycémie et de déterminer les adaptations en fonction de l'activité physique **(Penfornis et al., 2008)**.

8.2. Traitements du diabète de type 2

8.2.1. Metformine (Biguanides)

La metformine est le médicament antidiabétique le plus prescrit, surtout chez les personnes obèses et en surpoids. Ce médicament reste le meilleur choix en monothérapie. Il fonctionne en augmentant la sensibilité à l'insuline, en stimulant l'absorption du glucose par la phosphorylation des facteurs d'amélioration des transporteurs de glucose (GLUT) et en supprimant la gluconéogenèse hépatique. La metformine peut aider à perdre du poids et montre une réduction raisonnable des triglycérides et du mauvais cholestérol (LDL sérique).

La metformine fonctionne également en activant l'une des enzymes impliquées dans l'expression des gènes gluconéogènes hépatiques, connue sous le nom de protéine kinase

activée par l'AMP, en plus d'inhiber le complexe mitochondrial 1 et l'enzyme, la glycérophosphate déshydrogénase dans la mitochondrie. Tous ces effets entraînent une baisse du taux de glucose et de l'HbA1c. Cependant, la metformine n'affecte pas les cellules β et s'il n'y a pas de perte de poids, la sensibilité à l'insuline dans les muscles ne montre pas de bons progrès, les taux d'HbA1c remontant progressivement après la baisse initiale (**Tan et al., 2019**).

8.2.2. Thiazolidinediones

Sont des activateurs des récepteurs γ activés par les proliférateurs de peroxyssomes qui agissent en améliorant la sensibilité à l'insuline dans les adipocytes, les muscles cardiaques et le foie. Ils agissent sur les cellules β pour préserver la sécrétion d'insuline. Par conséquent, il est utilisé comme plan de traitement de l'insulino-résistance chez les patients, montrant des effets durables jusqu'à 5 ans. L'effet secondaire courant des thiazolidinediones est l'augmentation du poids corporel. Cependant, plus la prise de poids est importante, meilleure est la réduction de l'HbA1c ainsi que la récupération des fonctions des cellules β et de la sensibilité à l'insuline. La pioglitazone est contre-indiquée chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque de classe III à IV. Bien qu'elle soit bien tolérée même chez les personnes âgées souffrant d'insuffisance rénale, il est préférable de ne pas l'indiquer chez les patients âgés souffrant d'insuffisance cardiaque congestive en raison de la probabilité accrue de fractures chez les femmes (**Tan et al., 2019**).

8.2.3. Sulfonylurées

Sont des sécrétagogues qui agissent en déclenchant la sécrétion endogène d'insuline par les cellules β du pancréas. Ils ciblent principalement les canaux potassiques sensibles à l'ATP sur les cellules β et ne sont efficaces qu'en présence de cellules β pancréatiques résiduelles. Les sulfonylurées n'ont pas d'effets protecteurs durables sur les fonctions des cellules β et peuvent accélérer la défaillance des cellules β . Après la baisse initiale de la glycémie, il a été démontré que les concentrations de HbA1c augmentent. Il y a eu un grand nombre d'incidences où les sulfonylurées ont provoqué des hypoglycémies, en particulier avec les médicaments de l'ancienne génération. Les concentrations de glucose dans le sang peuvent être réduites de près de 20 %, tandis que les taux d'HbA1c peuvent baisser de 1 à 2 %. L'effet secondaire indésirable des sulfonylurées est la prise de poids (**Tan et al., 2019**).

8.2.4. Gliptines (Inhibiteurs de la (DPP4))

Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4, sont un groupe d'agents thérapeutiques relativement récents qui agissent en inhibant l'enzyme dipeptidyl peptidase 4. L'inhibition de cette enzyme est responsable du retardement de l'inactivation des hormones incrétines telles que le glucagon-like peptide 1 (GLP-1) et le polypeptide inhibiteur gastrique (GIP), qui participent à la régulation physiologique de l'homéostasie du glucose. Le GLP-1 et le GIP stimulent la synthèse de l'insuline par les cellules β du pancréas. Le GLP-1 diminue également la sécrétion de glucagon par les cellules α du pancréas. L'ensemble de ces effets entraîne une amélioration du contrôle glycémique. Ces médicaments ont moins d'effets indésirables rapportés, un faible risque d'hypoglycémie et présentent une neutralité pondérale (**Tan et al., 2019**).

8.2.5. Analogues du glucagon-like peptide

Les analogues du GLP-1 sont essentiellement des traitements à base d'incrétines qui augmentent la sécrétion d'insuline de manière glucose-dépendante, diminuent la sécrétion de glucagon et finalement répriment la production de glucose hépatique. Une baisse durable de l'HbA1c, pouvant aller jusqu'à trois ans, a été observée. Bien que ces médicaments ne soient pas aussi bien tolérés que les inhibiteurs de la DPP4, ils entraînent une meilleure diminution du taux d'HbA1c et stimulent la perte de poids. Ils rectifient les dysfonctionnements endothéliaux, prolongent le temps de vidange gastrique, améliorent les profils lipidiques et abaissent la pression artérielle. Certaines données mettent en avant les influences positives des thérapies à base d'incrétines sur le sommeil, l'inflammation (en réduisant les niveaux de protéines réactives), le système nerveux central, la santé hépatique et cardiovasculaire (**Tan et al., 2019**).

8.2.6. Gliflozines (SGLT2)

Les inhibiteurs du cotransporteur 2 du sodium et du glucose (SGLT2), suppriment le transport du sodium et stimulent l'élimination du glucose par les reins en inhibant l'absorption du glucose dans les tubules rénaux proximaux, abaissant ainsi la concentration de glucose dans le sang. Les agents pharmacologiques de cette classe comprennent la canagliflozine, la dapagliflozine et l'empagliflozine. Ils peuvent être utilisés chez les patients à n'importe quel stade du diabète car ils agissent indépendamment de l'insuline. Ces médicaments peuvent améliorer les fonctions des cellules β , renforcer la sensibilité à l'insuline et améliorer la glucotoxicité résultant de la glucosurie. Ils ont la capacité de diminuer le taux d'HbA1c de 0,5 % à 1 %, de réduire le poids et d'abaisser la pression artérielle. Les effets secondaires qui ont

été observés sont les infections des voies urinaires, les infections mycosiques génitales, en particulier chez les femmes, et les symptômes liés à la déplétion volumique (**Tan *et al.*, 2019**).

***Chapitre 03 : Association entre le diabète
sucré et la COVID-19***

Chapitre 3 : Association entre le diabète sucré et la COVID-19

1. Introduction

Les données provenant de Wuhan, en Chine, au début de la pandémie indiquent que le diabète était prévalent chez les patients hospitalisés pour la COVID-19. De même, le diabète est l'une des comorbidités les plus courantes, après l'hypertension artérielle, l'obésité, et les maladies cardio-vasculaires en Lombardie (Italie) et à New York (États-Unis). Des études antérieures ont montré que les patients diabétiques étaient plus sensibles au syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) et au syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), en raison d'une réponse immunitaire dérégulée entraînant une pathologie pulmonaire grave et étendue. Il n'est donc pas surprenant que cette population a également un risque accru de contracter une infection par la COVID-19 (**Pranata et al., 2021**).

Plusieurs mécanismes prédisposent les patients atteints de diabète à une aggravation de la maladie. Le diabète sucré est associé à un dysfonctionnement immunitaire, à une sensibilité accrue à l'inflammation et à une clairance virale réduite. Des études ont montré que l'hyperglycémie peut augmenter directement les concentrations de glucose dans les voies respiratoires, affecter la fonction pulmonaire, ainsi que modifier la perméabilité vasculaire pulmonaire et la fonction épithéliale alvéolaire. Ces facteurs peuvent contribuer à une gravité accrue des infections respiratoires (**Chee et al., 2020**).

Actuellement, il existe principalement deux mécanismes spécifiques qui peuvent expliquer le lien entre le diabète sucré et la COVID-19. Premièrement, le SARS et le coronavirus SARS-CoV2 pénètrent dans le corps humain via l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), et jouent un rôle crucial dans le métabolisme et l'inflammation. L'ACE2 a été identifié comme le récepteur du coronavirus. Des études ont montré qu'un mauvais contrôle glycémique peut entraîner une glycosylation dérégulée de l'ACE2, ce qui peut faciliter l'entrée des cellules virales ou rendre les cellules sensibles à l'inflammation. L'état inflammatoire préexistant accentue la tempête de cytokines et contribuerait au dysfonctionnement de plusieurs organes et à la gravité des maladies. En outre, l'expression de l'ACE2 sur les cellules bêta pancréatiques peut affecter directement la fonction des cellules bêta, aggravant potentiellement les résultats cliniques (**Sun et al., 2021**).

Deuxièmement, La dipeptidyl peptidase 4 (DPP4), qui est la cible pharmacologique commune pour le diabète de type 2 et un récepteur fonctionnel du coronavirus, ce qui peut être un autre

mécanisme potentiel expliquant le lien entre la COVID-19 et le diabète sucré (Sun *et al.*, 2021).

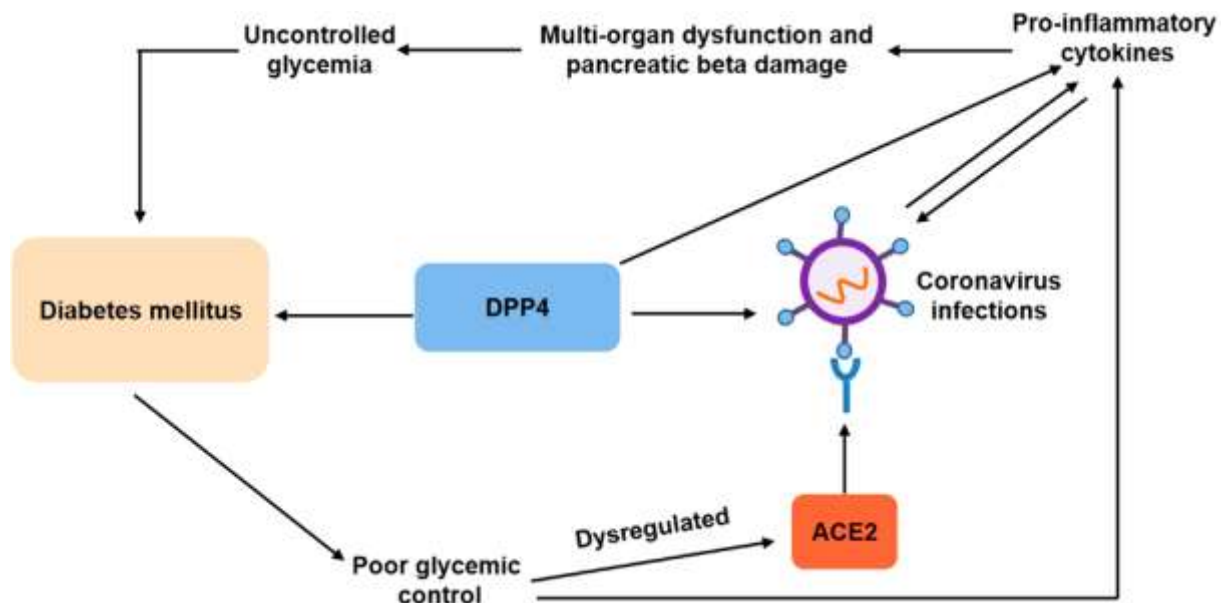


Figure 4 : Association entre le diabète sucré et l'infection à coronavirus (Sun *et al.*, 2021).

1.1. Prévalence de l'atteinte par le SARS-CoV-2 chez les personnes diabétiques

Dans les premiers rapports de Wuhan, en Chine, un cinquième des admissions aux soins intensifs de la COVID-19 étaient des diabétiques et, tandis que dans une autre étude réalisée en Italie, plus des deux tiers des décès dus au COVID-19 présentaient un diabète coexistant (Zainal et Merkhani, 2022).

Un rapport britannique sur les patients hospitalisés avec COVID-19 a révélé une prévalence de 21 % pour le diabète (Zainal et Merkhani, 2022).

Dans un établissement de soins de longue durée, 31% des 101 patients américains hospitalisés avec COVID-19 souffraient de diabète. Le diabète semble être une pré-morbidité ou une comorbidité assez courante chez les patients atteints de la maladie COVID-19, bien que les taux de prévalence variaient considérablement d'une étude à l'autre, reflétant peut-être des données démographiques différentes dans différentes régions (Zainal et Merkhani, 2022).

1.2. Prévalence de l'atteinte par le SARS-CoV-2 chez les personnes diabétiques en Algérie (Tlemcen et Oran)

Selon la prévalence et létalité du diabète chez les patients adultes hospitalisés pour la COVID-19 dans la wilaya de Tlemcen du 1er avril au 31 octobre 2020. Parmi 4537 patients, les chercheurs ont identifiés 390 diabétiques, dont 164 étaient accessibles. L'analyse a porté sur

163 patients, dont 106 hommes et l'âge moyen était de 63 ans. Le type 2 a été retrouvé chez 96% des patients, et la durée moyenne du diabète est de 9 ans (**Lounici et al., 2021**).

La prévalence du diabète déclaré était de 8,7%, et la mortalité était de 9,2% (**Lounici et al., 2021**).

Une étude rétrospective menée au CHU d'Oran, a impliqué tous les patients reçus entre le 18 mars 2020 et le 31 août 2021 devant un tableau clinique évocateur de la COVID-19 et uniquement ceux avec un diagnostic positif confirmé par RT-PCR. En ce qui concerne les comorbidités, le diabète sucré (10,6 %) étaient parmi les principales retrouvées dans la première étude (vague 1), dans une revue systématique qui incluait des patients jusqu'au 7 avril 2020, 11 % des patients avaient un diabète sucré. D'autres études ont également montré des taux élevés de diabète sucré chez les patients atteints de COVID-19. L'ensemble 1 a indiqué que les patients de la première vague ne présentaient pas de signes cliniques, et pour les sujets de l'ensemble 2, il s'agissait de la deuxième vague de patients ayant des antécédents de diabète et avaient plus de 65 ans. La troisième vague épidémique avait moins de patients avec diabète sucré où étaient généralement des sujets jeunes (10,7 % en vague 1; 13,6 % en vague 2; 5 % en vague 3, $p = 0,015$) (**Raiah et al., 2022**).

1.3. Caractéristiques spécifiques des patients diabétiques atteints de l'infection par le SARS-CoV-2

La présentation clinique du COVID-19 chez des patients diabétiques et non diabétiques a été comparée : moins de fièvre, ce qui pourrait retarder le diagnostic, et selon les résultats des scanners thoraciques, le groupe de diabétique présentait un score d'imagerie CT plus élevé que le groupe non diabétique, ce qui signifie que la pneumonie chez les patients diabétiques est plus sévère que chez les patients non diabétiques (**Magdy Beshbishy et al., 2021**).

Dans l'ensemble, à partir des études menées, il a été établi que les patients diabétiques atteints du SARS-CoV-2 présentent des formes sévères, notamment des lésions organiques, des facteurs inflammatoires élevés ou une hypercoagulabilité, et sont plus susceptibles d'évoluer vers un pronostic défavorable contrairement aux patients non diabétiques. Par conséquent, le diabète peut être considéré comme un facteur de risque pour la progression de l'infection par le SARS-CoV-2, ainsi une plus grande attention doit être accordée aux patients diabétiques, en cas de détérioration rapide (**Muniyappa et Gubbi, 2020**).

2. Mécanismes liant le diabète et la COVID-19

2.1. Rôle de l'obésité associée à un diabète

L'obésité et le diabète sont connus pour être des facteurs de risque majeurs d'infection au COVID-19, avec une morbidité et une mortalité significativement plus élevées associées à ces maladies (**Dandona et Ghanim, 2021**).

De plus, l'étude nationale multicentrique française « Coronavirus SARS-CoV-2 and Diabetes Outcomes » (CORONADO) a confirmé le rôle délétère de l'obésité, et même du surpoids, comme facteur de létalité dans une large population des personnes diabétiques atteintes de la COVID-19 (principalement le diabète de type 2). Les patients obèses ont une mécanique respiratoire défaillante en raison d'une combinaison d'une force musculaire respiratoire plus faible, d'un volume pulmonaire réduit, d'une résistance accrue des voies respiratoires et d'un échange de gaz altéré. Par ailleurs, certaines études ont trouvé un lien entre des transaminases élevées et de mauvais pronostic chez des sujets avec la COVID-19. Ceci pourrait être interprété comme un signe de choc hémodynamique à l'admission, avec une cytolyse suivie d'une tempête de cytokines qui serait un marqueur de risque de gravité. De plus, des interactions complexes peuvent se produire entre le tissu adipeux et le système immunitaire. Le tissu adipeux peut enfin constituer un réservoir viral (**Sultan et Halimi, 2021**).

Par conséquent, l'obésité peut exacerber la détresse respiratoire chez les patients COVID-19 en freinant la ventilation mécanique, en réduisant la ventilation minute et la capacité de réserve fonctionnelle. De plus, l'obésité est associée à une inflammation chronique de bas grade. La graisse viscérale produit des cytokines inflammatoires (inflammokines), et le récepteur ACE2 sur la graisse viscérale est un site possible de la réplication virale, ce qui entraîne par conséquent une charge virale plus élevée chez les patients obèses (**Pranata et al., 2021**).

En outre, l'obésité est associée à davantage d'événements thromboemboliques. Si l'on ajoute l'infection au COVID-19 associée à des événements pro-thrombotiques, le risque thromboembolique peut être plus élevé (**Pranata et al., 2021**).

2.2. Effets des paramètres biochimiques sur les patients diabétiques et non diabétiques positifs au COVID-19

Une étude a observé que les patients diabétiques atteints du COVID-19 présentaient des taux significativement élevés d'hémoglobine glyquée HbA1c, ainsi que de GÀJ (Glycémie à jeun)

et de ferritine sérique par rapport aux patients non diabétiques. Les paramètres biochimiques ont été analysés de manière plus approfondie uniquement chez les patients atteints de diabète sucré avec COVID-19 positif et négatif (tableau 4). Les résultats ont montré que les niveaux de ferritine sérique, de D-dimère et d'alanine aminotransférase (ALT) étaient significativement plus élevés chez les patients diabétiques avec COVID-19 positif par rapport aux patients diabétiques avec COVID-19 négatif. Ces données indiquent que le diabète pourrait avoir aggravé le dérèglement immunitaire conduisant à la tempête de cytokines, le risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) et des dommages à la fonction hépatique (**Malik et al., 2022**).

Il est habituel d'avoir un niveau plus élevé de glycémie à jeun chez les patients diabétiques dans des conditions non contrôlées. En pratique, l'HbA1c reflète la glycémie moyenne des 3 derniers mois, et une valeur d'HbA1c élevée indique un mauvais contrôle glycémique. La valeur moyenne de l'HbA1c était significativement plus élevée dans le groupe de patients diabétiques atteints du COVID-19 par rapport au groupe de patients non diabétiques (tableau 4). Par conséquent, les résultats (tableaux 3 et 4) soutiennent collectivement l'idée que le diabète n'est pas détérioré chez les patients infectés par COVID-19, mais que de multiples événements physiopathologiques générés par le diabète pourraient être associés à la progression et à la gravité du COVID-19 (**Malik et al., 2022**).

De plus, une augmentation significative de la ferritine sérique indique l'activation du système monocyte-macrophage, qui est un élément crucial de la tempête inflammatoire. Et donc, les patients diabétiques sont susceptibles de former une tempête inflammatoire, qui conduit finalement à une détérioration rapide du COVID-19.

En outre, le D-dimère et le fibrinogène (FIB) augmentent de manière significative au cours de l'inflammation, ce qui active la plasmine, au fur et à mesure que l'inflammation progresse. Et en présence d'hypoxie, les molécules induites par l'hypoxie peuvent activer directement la thrombine, et l'activation des monocytes-macrophages sécrèterait également une masse de facteurs tissulaires et activerait la voie de coagulation exogène, ce qui conduit à un état global d'hypercoagulabilité (**Malik et al., 2022**).

Bien que les niveaux de la protéine C réactive CRP et de troponine-I ne présentent pas de différence significative, ils ont tous les deux montré une tendance à la hausse chez les patients positifs au COVID-19, qu'ils soient diabétiques ou non (tableau 3 et 4). Cette tendance peut indiquer un risque accru d'insuffisance cardiaque. En conséquence, l'ensemble de ces données

suggèrent que ces biomarqueurs devraient être déterminés pour l'évaluation de la gravité du COVID-19 (Malik *et al.*, 2022).

Tableau 3 : Les paramètres biochimiques des patients négatifs et positifs au COVID-19, diabétiques et non diabétiques (Malik *et al.*, 2022).

Variables	COVID-19 Négative	COVID-19 Positive	Valeur <i>P</i>	COVID-19 Positive		Valeur <i>P</i>
				Patients diabétiques	Patients non diabétiques	
ALT (U/L)	41,88	88,39	7,45e-04	68,73	58,78	4,37e-01
GAJ (mmol/L)	7,25	7,67	3,23e-01	9,46	5,79	3,72e-16
HbA1c (%)	6,42	7,08	9,59e-03	8,29	5,44	4,05e-32
D-dimère (µg/mL)	1,24	2,76	5,61e-06	2,14	1,78	2,82e-01
Ferritine (ng/mL)	342,13	1031,83	2,86e-23	748,8	585,82	3,20e-02
CRP (mg/mL)	59,7	89,27	4,85e-02	78	69,44	5,45e-01
Troponine-I (ng/mL)	0,489	1,47	5,55e-02	1	0,88	7,96e-01

*Les valeurs significatifs ($p < 0,05$) sont en gras.

Tableau 4 : Les paramètres biochimiques des patients diabétiques et non diabétiques avec COVID-19 positif et négative (Malik *et al.*, 2022).

Paramètres	Patients diabétiques			Patients non diabétiques		
	COVID-19 Positive	COVID-19 Négative	La valeur <i>P</i>	COVID-19 Positive	COVID-19 Négative	La valeur <i>P</i>
ALT (U/L)	85,22	47,92	2,83e-02	92,20	38,36	2,01e-02
GAJ (mmol/L)	9,06	9,97	2,55e-01	5,99	5,67	7,73e-02
HbA1c (%)	8,33	8,23	7,55e-01	5,56	5,37	9,32e-02
D-dimère (µg/mL)	2,81	1,29	1,70e-03	2,70	1,21	1,54e-03
Ferritine (ng/mL)	1010,40	418,68	5,84e-08	1057,65	297,47	1,25e-13
CRP (mg/mL)	80,56	74,76	7,49e-08	99,76	50,91	6,07e-02
Troponine-I (ng/mL)	1,23	0,71	3,12e-01	1,76	0,35	1,52e-01

* Les valeurs significatifs ($p < 0,05$) sont en gras.

2.3. Altération de la réponse immunitaire dans le diabète sucré et la COVID-19

Le diabète est associé à une inflammation chronique de faible intensité dans l'organisme, et personnes atteintes de diabète présentent des taux plus élevés de cytokines. De plus, ces cytokines sont spécifiquement impliquées dans la physiopathologie de diverses complications diabétiques et augmentent le risque de lésions tissulaires induites par le diabète (Yaribeygi *et al.*, 2020). De nombreux composants du système immunitaire sont altérés dans les maladies métaboliques du diabète de type 2 (DT2), et l'altération manifesté a été observée dans les tissus adipeux, le foie, les îlots pancréatiques, une modification du niveau des cytokines, une altération de l'ensemble leucocytaire et une augmentation de la fibrose et de l'apoptose tissulaires. Dans le diabète de type 2, le stress oxydatif, le stress du réticulum endoplasmique, le dépôt de lipides ectopiques dans le foie, les muscles et le pancréas, l'accumulation d'amyloïdes dans le pancréas, la lipotoxicité et la glucotoxicité, peuvent entraîner une aggravation des réponses inflammatoires (Sarkar *et al.*, 2021).

La COVID-19 est caractérisée par des tempêtes de réponses inflammatoires et des niveaux élevés de cytokines circulatoires. Les preuves cliniques démontrent que les patients infectés par cette maladie, ont une activité du système immunitaire altérée (**Yaribeygi et al., 2020**). Dans ce cas, l'infection stimulent les réactions immunitaires locales qui recrutent des macrophages et des monocytes, sécrètent des cytokines et engagent les lymphocytes B et T dans la lutte contre l'infection (**Sarkar et al., 2021**).

Lorsque les patients diabétiques présentant les stress cellulaires susmentionnés sont infectés par le SARS-CoV-2, une réponse immunitaire altérée peut entraîner une grave pathogénie pulmonaire et autre, et provoque souvent la mort (**Sarkar et al., 2021**).

Comme il a été mentionné dans le titre précédant, une autre étude a récemment évalué 174 patients atteints de COVID-19 confirmé, et les chercheurs ont confirmés que chez les patients diabétiques, les taux de diverses cytokines inflammatoires, y compris l'interleukine-6, la CRP, l'indice de coagulation et les D-dimères, étaient significativement plus élevés que chez les patients COVID-19 diabétiques. Ainsi, une inflammation chronique de bas grade, fréquemment observée chez les patients diabétiques, augmente la probabilité de tempêtes inflammatoires entraînant des lésions tissulaires plus graves. Par conséquent, l'inflammation peut être un lien possible entre le diabète et la progression du COVID-19 (**Yaribeygi et al., 2020**).

En outre, L'accumulation de régulateur central de l'hypoxie (HIF-1 α) dans l'état d'hyperglycémie entraîne la régulation à la hausse de l'activité du lactate déshydrogénase (LDH). De plus, dans les infections graves au SARS-CoV2, les taux de LDH sont **souvent** plus élevés que d'habitude. Le lactate peut jouer un rôle important dans la modulation de la réponse immunitaire inflammatoire, entraînant une diminution de la production d'interférons et de la clairance virale, mais une production accrue de lactate dans le diabète peut retarder la clairance du SARS-CoV-2, entraînant de graves **conséquences** chez les patients atteints de COVID-19 et de diabète (**Bielka et al., 2021**).

2.4. Expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 dans le diabète et dérèglement du système rénine-angiotensine

L'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) est une carboxypeptidase connue comme récepteur d'entrée du SARS-CoV-2, et qui est essentiel à la régulation du système rénine-angiotensine (**da Silva et al., 2021**). De plus, l'ACE2 a une multiplicité de rôles physiologiques car il est nettement exprimé sur la muqueuse buccale, les voies respiratoires,

les poumons, les reins, le pancréas, le système cardiovasculaire, l'intestin, les neurones cérébraux et les cellules immunitaires (**Sarkar et al., 2021**).

Cependant, il est responsable de la conversion de l'angiotensine 1 (Ang1) en angiotensine 2 (Ang2), qui se lie aux récepteurs de l'angiotensine de type 1 (AT1), favorisant la vasoconstriction, la libération d'aldostérone et les effets indésirables, tels que la fibrose interstitielle, l'inflammation, la thrombose, le stress oxydatif, l'augmentation de la coagulation et l'hypertension associée à l'obésité (**da Silva et al., 2021**).

L'ACE2 est également responsable de la conversion de l'Ang2 en angiotensine 1-7 (Ang1-7) et de l'Ang1 en angiotensine 1-9 (Ang1-9), un précurseur de l'Ang1-7. L'Ang1-7 se lie aux récepteurs à l'angiotensine Mas et a des effets antagonistes à l'axe des récepteurs ACE → Ang2 → AT1, puisqu'elle favorise la vasodilatation et réduit les effets indésirables liés aux récepteurs AT1. En raison de ces effets, il a été observé que les récepteurs ACE2 → Ang1-7 → Mas jouent un rôle protecteur contre les lésions pulmonaires et d'autres maladies chroniques associées à une moindre expression de l'ACE2, comme le diabète et l'hypertension (**da Silva et al., 2021**).

Au-delà, le SARS-CoV-2, dans sa pathogenèse, réduit l'expression de l'ACE2 dans la membrane plasmique, et à cet égard, le patient infecté est plus sensible aux effets néfastes de l'Ang2, puisque la baisse d'expression de l'ACE2 induite par le SARS-CoV-2 réduit le rôle protecteur de cette enzyme.

D'autre part, on pourrait également affirmer que l'ACE2 joue un rôle fondamental dans le tableau clinique du COVID-19, puisqu'un nombre important d'études ont montré qu'une expression plus faible de cette enzyme est d'une certaine manière liée à la sévérité dans les cas de cette maladie (**da Silva et al., 2021**).

Ainsi, il est possible d'affirmer que les diabétiques constituent la population à risque pour COVID-19, car ces sujets présentent un niveau basal d'ACE2 déficient par rapport aux non-diabétiques. De plus, outre la perte des effets protecteurs de l'ACE2, le diabète lui-même est associé à une agrégation plaquettaire plus élevée et à une tempête de cytokines. Ces conditions sont également identifiées chez les patients atteints de COVID-19 sévère et favorisent des états pro-inflammatoires plus étendus. Si ces caractéristiques innées sont également associées à des cas graves de la maladie, les diabétiques pourraient être plus susceptibles d'une progression plus rapide et d'un pronostic plus défavorable de la COVID-19 (**da Silva et al., 2021**).

3. Complications métaboliques du diabète et COVID-19

Il existe une relation bidirectionnelle entre la COVID-19 et le diabète. D'une part, le diabète est associé à un risque accru de COVID-19 sévère. D'autre part, un diabète d'apparition récente et des complications métaboliques sévères du diabète préexistant, notamment une acidocétose diabétique et le syndrome hyperglycémique hyperosmolaire ont été observés chez des patients atteints de COVID-19. Ces complications peuvent entraîner des résultats fatals et posent des défis dans la gestion clinique (**Rubino et al., 2020**).

L'acidocétose diabétique (ACD) est la plus fréquente de ces complications, avec des taux d'hospitalisation élevés qui ont davantage augmenté au cours de la dernière décennie dans les pays développés, mais heureusement, la mortalité a diminué de moins de 0,5% (**Palermo et al., 2020**). Comme pour les autres infections graves, l'ACD peut survenir chez les patients diabétiques atteints de COVID-19.

L'ACD est une complication relativement rare du DT2 et ne nécessite souvent que de courtes hospitalisations (**Zhong et al., 2018**). Néanmoins, elle était présente chez près de 2% de toutes les personnes hospitalisées infectées par le SARS-CoV-2 et se caractérisait par une morbidité et une mortalité élevée (**Goldman et al., 2020**).

La gestion de l'acidocétose associée à la COVID-19 suit le protocole standard, bien qu'il ait été noté que les patients avaient besoin de doses d'insuline plus élevées que d'habitude (**Korytkowski et al., 2020**). Cependant, en raison des ressources et de l'équipement de protection individuelle limitée, les hôpitaux ont établi différents protocoles en utilisant moins de pompes à perfusion et des analogues de l'insuline par voie sous-cutanée.

L'acidocétose diabétique a toujours été connue pour ses complications thrombotiques, qui ont augmenté lorsqu'elle est associée à la COVID-19 présentant aussi ce risque (**The Lancet Haematology, 2020**). Sur cette base, une anticoagulation prophylactique a été proposée chez les patients souffrant d'ACD et de COVID-19.

4. Gestion du diabète chez les patients atteints de COVID-19 et place de traitement antidiabétique dans le contexte de COVID-19

Durant cette épidémie, les habitudes hygiéno-diététiques étant particulièrement modifiées, un suivi accru de la glycémie est recommandé. Les noms et numéros de téléphone des médecins traitants, ainsi que tout autre soignant de l'équipe multidisciplinaire de diabétologie, doivent être facilement accessibles, afin de pouvoir les joindre en cas de nécessité (**Kosinski et al., 2020**).

4.1. Contrôle et surveillance glycémique

Un diabète déséquilibré est identifié comme un facteur de mauvais pronostic en cas d'infection. Les patients diabétiques non infectés par le SARS-CoV-2 doivent assurer la normalisation de l'équilibre glycémique et renforcer la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires, dans le cadre d'une prévention primaire de la COVID-19, ce qui amènerait ainsi à limiter le risque d'hospitalisation de ces patients durant la pandémie.

Jusqu'à présent, les données publiées ont mis en évidence l'importance du contrôle glycémique lors de l'admission à l'hôpital, il est considéré comme un facteur associé au pronostic des patients atteints de diabète sucré admis pour COVID-19 (**American Diabetes Association, 2019**).

Il est intéressant de noter que certains chercheurs, ont rapporté un pourcentage de décès significativement plus élevé (41,7 vs. 14,8%, $p < 0,001$) chez les patients atteints de COVID 19 ($n = 184$) qui présentaient une hyperglycémie non contrôlée (définie par deux valeurs de glycémie, >180 mg/dl (10 mmol/L) sur une période de 24 heures) mais qui n'étaient pas diagnostiqués comme diabétiques ($HbA1c < 6,5\%$), par rapport aux patients diabétiques ($HbA1c \geq 6,5\%$). Cela suggère que le stress hyperglycémique peut avoir une issue plus défavorable en soins intensifs, par rapport à un patient diabétique connu. Cependant, ces conclusions sont basées sur un très petit nombre de cohortes (**Singh et Khunti, 2020**). Dans une étude rétrospective relativement importante portant sur 810 patients diabétiques, les chercheurs ont signalé une augmentation significative des cas de choc septique (4,7 % contre 0,0 %, $p = 0,004$), de Syndrome de détresse respiratoire (SDRA) (21,4 % contre 7,1 %, $p < 0,001$), de lésions rénales aiguës (3,8 % contre 0,7 %, $p = 0,019$) et de lésions cardiaques aiguës (9,9 % contre 1,4 %, $p < 0,001$) chez les patients atteints de diabète mal contrôlé ($n = 528$), défini par une glycémie > 180 mg/dL (10 mmol/L), par rapport aux groupes de patients atteints de diabète bien contrôlé ($n = 282$), défini par une glycémie comprise entre 70 et 180 mg/dL (3,9 et 10 mmol/L) (**Singh et Khunti, 2020**).

Collectivement, ces résultats ont signalés que les patients atteints de COVID-19 et des taux de glycémie contrôlés compris entre 3,9 et 10,0 mmol/L étaient associés à une réduction significative du risque de gravité et de mortalité par rapport à ceux dont les taux de glycémie étaient $> 10,0$ mmol/L (**Singh et Khunti, 2020**).

4.2. Adaptation du traitement antidiabétique avec la COVID-19

L'un des principaux défis dans la prise en charge des patients atteints de COVID-19 sévère et de diabète sucré est la réduction de l'apport oral. C'est pour cela, la posologie des antidiabétiques oraux habituels et/ou de l'insuline doit être diminué et ajustée pour éviter l'hypoglycémie. D'autres risques et complications peuvent survenir au vu de l'état du patient ce qui nécessite une adaptation thérapeutique, Bien qu'il soit primordial d'optimiser le contrôle glycémique afin de réduire le risque de maladie COVID-19 sévère (**Chee et al., 2020**).

Pour le moment, ni les antidiabétiques oraux (ADO) ni l'insuline n'ont été associés avec une augmentation du risque d'infection par le SARS-CoV-2, ou d'évolution défavorable. Chez les patients diabétiques traités uniquement 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 (**Kosinski et al., 2020**).

Tout d'abord, en absence d'infection sévère, il est important de recommander aux patients de continuer de prendre leur traitement antidiabétique habituel. Ceci est valable pour les autres médicaments, notamment les hypocholestérolémiants et les antihypertenseurs.

En cas d'infection sévère à SARS-CoV-2 nécessitant une hospitalisation et un traitement antiviral, certains ADO nécessitent une surveillance en cas d'utilisation concomitante d'atazanavir ou de lopinavir/ritonavir. L'utilisation concomitante de répaglinide et d'atazanavir est même contre-indiquée (Tableau 5), des considérations spécifiques concernant la modalité de traitement doivent être prises en compte (**Kosinski et al., 2020**)

Tableau 5 : Interactions entre antidiabétiques oraux et antiviraux en cas de COVID-19 (Kosinski *et al.*, 2020).

Classe	Interactions connus
Metformine	Aucune
Sulfonylurée	<ul style="list-style-type: none"> - Glibenclamide : risque d'augmentation de l'effet en cas de comédication par atazanavir ou de lopinavir/ritonavir - Gliclazide : risque de diminution de l'effet en cas de comédication par lopinavir/ritonavir - Glimépiride : risque de diminution de l'effet en cas de comédication par lopinavir/ritonavir
Glinides	<ul style="list-style-type: none"> - Natéglinide : risque d'augmentation/diminution de l'effet en cas de comédication par atazanavir ou de lopinavir/ritonavir - Répaglinide : contre-indiqué si comédication par atazanavir, risque d'augmentation de l'effet en cas de comédication par lopinavir/ritonavir ou par favipiravir
Inhibiteur de la DPP-4	- Saxagliptine : risque d'augmentation de l'effet en cas de comédication par atazanavir ou de lopinavir/ritonavir
Agoniste du récepteur du GLP-1	<ul style="list-style-type: none"> - Dulaglutide : risque de diminution de l'effet de l'atazanavir - Exénatide : risque de diminution de l'effet de l'atazanavir - Liraglutide : risque de diminution de l'effet de l'atazanavir
Inhibiteur de SGLT2	- Canagliflozine : risque de diminution de l'effet en cas de comédication par lopinavir/ritonavir.
Insuline	Aucune

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

4.3. Médicaments antidiabétiques et COVID-19

4.3.1. Metformine (Biguanides)

L'innocuité de la metformine en tant que médicament de première intention pour le diabète de type 2 pendant la pandémie de COVID-19 fait encore l'objet d'un examen approfondi. La réduction de la liaison virale par la metformine peut être théoriquement bénéfique dans le contexte de la maladie COVID-19 (Zainal et Merkhan, 2022).

L'entrée du virus dans les cellules au cours de la phase d'endocytose nécessite un pH acide. La metformine peut donc combattre l'infection virale car elle augmente le pH intracellulaire,

bloquant ainsi l'endocytose et diminuant donc l'entrée du virus dans les sites cibles (**Zainal & Merkhan, 2022**).

Cette classe thérapeutique réduit les niveaux de biomarqueurs inflammatoires chez les patients diabétiques. Le mauvais pronostic des personnes atteintes de COVID-19 et la gravité de la maladie et la mortalité sont liés à ce qu'on appelle la tempête de cytokines, induite par l'inflammation (**Zainal et Merkhan, 2022**).

La metformine a montré un potentiel anti-inflammatoire, en diminuant l'inflammation et activant les réponses immunitaires adaptatives et innées par différents modes, comme l'induction de l'autophagie, la génération de cellules T CD8 à mémoire, les macrophages M2 et la régulation à la baisse de l'expression génétique des chimiokines/cytokines liées à l'inflammation (**Zainal et Merkhan, 2022**).

En affectant favorablement la composition du microbiote intestinal, elle peut également réduire le stress inflammatoire. Toutes ces propriétés suggèrent que la metformine peut combattre la tempête de cytokines et les dommages tissulaires qui en découlent chez les diabétiques qui développent la maladie COVID-19 (**Zainal et Merkhan, 2022**). Cependant, la metformine augmente le risque d'acidose lactique et a été considérée comme contre-indiquée dans de nombreuses conditions hypoxémiques chroniques pouvant être associées à l'acidose lactique (**Salpeter et al., 2010**).

En cas d'infection grave à la COVID 19, l'état hypoxique peut encore augmenter le risque d'acidose lactique, en effet les patients infectés qui développent une hypoperfusion et une hypoxémie sont sujet à une accumulation d'acide lactique en cas de traitement par la metformine. Par exemple, le syndrome de détresse respiratoire (SDRA), principale cause de morbidité et de mortalité chez les patients développant une maladie grave de la COVID-19, est souvent associé à une instabilité hémodynamique qui pourrait induire une acidose lactique.

De plus, l'insuffisance cardiaque aiguë décompensée induite par la maladie COVID-19 chez les patients atteints d'une maladie cardiaque préexistante ou non diagnostiquée pourrait augmenter le risque d'acidose lactique avec l'utilisation continue de metformine (**Hasan et al., 2021**).

Par conséquent, il est recommandé d'interrompre le traitement par metformine dans le cas de patients hospitalisés qui ont susceptibles de développer une décompensation hémodynamique et d'envisager une thérapeutique alternative pour assurer un bon contrôle métabolique.

4.3.2. Thiazolidinediones (glitazones)

Le récepteur activé par les proliférateurs de peroxydases gamma (PPAR- γ) déprime l'inflammation et son blocage pourrait être utile pour gérer l'inflammation et la libération excessive de cytokines dans les infections respiratoires virales comme la COVID-19. Comme les biomarqueurs de l'inflammation sont élevés pendant l'infection, les agonistes du PPAR- γ comme la pioglitazone pourraient s'avérer utiles en clinique (**Zainal et Merkhhan, 2022**).

Sur la base de leurs mérites anti-inflammatoires, en plus de l'amélioration de la sensibilité à l'insuline et du potentiel anti-athérosclérotique qu'ils possèdent, et qu'ils réduisaient la récurrence des accidents vasculaires cérébraux par rapport au placebo, conférant effectivement une protection cardiovasculaire, pendant la gestion de la COVID-19, il a été suggéré que les glitazones peuvent améliorer le pronostic des patients diabétiques atteints de COVID-19 (**Zainal et Merkhhan, 2022**).

Le rôle exact des thiazolidinediones dans la prise en charge de la COVID-19 chez les patients atteints de diabète est cependant encore discutable. Ils ne sont pas des agents optimaux pour les patients atteints de COVID-19 sévère, en particulier ceux qui sont hospitalisés, malgré leurs effets cardiovasculaires protecteurs, ceci est dû partiellement à leur tendance à induire une rétention d'eau, des œdèmes et une augmentation du poids, qui sont des facteurs aggravants pour ces patients, puisque la COVID-19 peut également endommager les reins et le myocarde, aussi parce que les glitazones ne sont pas utilisés chez ceux qui ont des problèmes hémodynamiques, hépatiques ou cardiaques, qui sont plus susceptibles d'être rencontrés dans les cas graves de COVID-19. Cela a conduit certains chercheurs à recommander d'éviter l'utilisation de cette classe chez les patients hospitalisés. En fait, chez les patients présentant un COVID-19 plus sévère et ceux atteints d'insuffisance cardiaque, l'abandon de cette classe peut être justifié. Ainsi, l'insuline reste peut-être l'agent hypoglycémiant de choix chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19, associé à une surveillance plus stricte de la glycémie (**Zainal et Merkhhan, 2022**).

4.3.3. Sulfamides hypoglycémiants

Un effet indésirable très fréquent de ces médicaments est l'hypoglycémie, dont le risque est accru en cas de maladie aiguë, la survenue d'une hypoglycémie est également associée à une prise de repas inappropriée, ce qui rend leurs utilisations difficiles en milieu aigu ; cependant, lorsque la surveillance de la glycémie est possible, ils peuvent encore être utiles. Néanmoins, un apport alimentaire inadéquat lors d'infections aiguës comme la COVID-19 peut précipiter un épisode d'hypoglycémie chez les patients qui les utilisent, surtout en cas d'admission d'urgence dans les unités de soins intensifs (**Zainal et Merkhhan, 2022**).

Les sulfonylurées peuvent être utilisées chez les patients infectés dont l'état est suffisamment stable pour permettre des repas réguliers. Les sulfonylurées non sélectives ne sont pas recommandées dans le cadre du COVID-19, qui est associé à un risque de lésion cardiaque, car elles se lient à la fois aux récepteurs pancréatiques et cardiaques, ce qui augmente le risque. Sélectifs, nouveaux agents comme le gliclazide et le glimépiride accumulent le tissu cardiaque et pourraient être plus sûrs (**Zainal et Merkhan, 2022**).

En effet, cette classe de médicaments ne semble pas augmenter le risque de mortalité, ni entraîner de mauvais résultats chez les patients atteints de diabète qui développent cette infection.

4.3.4. Glinides

Les glinides peuvent être préférés chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19 et de diabète de type 2 avec un apport oral normal. Cependant, ils doivent toujours être utilisés avec précaution, en particulier chez les patients ayant une lésion cardiaque associée à la COVID-19, car ils agissent de la même manière que les sulfonylurées et peuvent présenter des risques cardiovasculaires similaires.

Dans une étude de cohorte rétrospective de patients atteints de diabète de type 2 prenant du gliclazide, du glyburide ou du répaglinide avant une hospitalisation pour une maladie coronarienne, il n'y avait pas de différence dans les résultats cardiovasculaires indésirables à 30 jours chez les patients recevant les trois agents antidiabétiques (**Huang et al., 2015**).

4.3.5. Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)

L'utilisation d'inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 DPP4 chez les patients diabétiques développant la maladie de COVID-19 ne s'est pas avérée être associée à des problèmes de sécurité. De plus, une étude récente a montré que l'issue défavorable de la maladie de COVID-19 n'était pas associée à l'utilisation de cette classe de médicaments par rapport à d'autres antidiabétiques (**Noh et al., 2021**). Une étude italienne a également démontré une réduction de la mortalité chez les personnes maintenues sous inhibiteurs de la DPP4 (**Strollo et al., 2021**).

De plus, les mérites cardioprotecteurs et modulateurs immunitaires que les inhibiteurs de la DPP4 ont démontrés peuvent éventuellement moduler l'évolution de la maladie COVID-19 et atténuer sa gravité, mais cela nécessite des études supplémentaires pour déterminer l'effet exact de cette classe thérapeutique (**Zainal et Merkhan, 2022**).

Aucune preuve suffisante ne justifie actuellement l'arrêt des inhibiteurs de la DPP4 chez les personnes présentant des symptômes modérés ou hospitalisées, et il est recommandé de continuer à utiliser ces médicaments chez les patients atteints de COVID-19. Les inhibiteurs de la DPP4 pourraient être un traitement préférable pour maintenir le contrôle de la glycémie, avec l'insuline, chez les patients hospitalisés, mais minimiser les mauvais résultats de COVID-19 en introduisant ces médicaments chez les patients diabétiques de type 2 exposés au virus n'est pas suffisamment soutenu par les preuves actuelles (**Zainal et Merkhan, 2022**).

4.3.6. Agonistes des récepteurs glucagon like peptide GLP-1 (ARGLP-1)

Les agonistes des récepteurs glucagon like peptide (ARGLP-1) ont été associés à une augmentation des événements indésirables gastro-intestinaux ainsi qu'un risque possible de déshydratation pouvant entraîner une lésion rénale aiguë ou aggraver un choc septique chez les patients gravement malades atteints de COVID-19.

De ce fait, les experts ont suggéré d'éviter cette classe de médicaments pendant les jours de maladie. Néanmoins, étant donné que plusieurs ARGLP-1 ont montré un bénéfice cardiovasculaire significatif, l'arrêt de ces médicaments peut être désavantageux. Plus de données sont nécessaires pour établir son efficacité et sa sécurité dans la COVID-19 (**Singh et Khunti, 2020**).

4.3.7. Inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose 2 (SGLT2) (gliflozines)

En raison d'effets indésirables minimes, d'une sécurité et d'une tolérance exceptionnelles et d'une multitude d'effets bénéfiques, les inhibiteurs du SGLT2 pourraient être des candidats potentiels pour la prise en charge des patients COVID-19 avec ou sans comorbidités (**Zainal et Merkhan, 2022**).

Les personnes qui présentent une infection légère ou asymptomatique devraient continuer à utiliser ces médicaments dans le but d'optimiser le contrôle de la glycémie, en plus d'utiliser leurs effets pléiotropiques bénéfiques. Cependant, chez ceux qui développent une infection plus grave nécessitant une admission à l'hôpital, il sera sage d'interrompre les inhibiteurs du SGLT2 à la lumière de la possibilité d'une acidocétose grave, et l'insuline devrait être instituée avec une bonne surveillance glycémique. Les preuves actuelles ne sont pas encore concluantes pour l'utilisation de cette classe dans cette catégorie de patients et leur rôle exact est à l'étude dans un essai clinique randomisé en cours, DARE-19, qui étudie la dapagliflozine chez les patients hospitalisés dans le cadre du COVID-19 afin d'évaluer l'efficacité du

médicament pour prévenir la mortalité toutes causes confondues et les complications associées dans cette population de patients (**Zainal et Merkhhan, 2022**).

4.3.8. Insuline

L'insuline est un choix sûr dans la plupart des circonstances quel que soit le degré de dysfonctionnement rénal et hépatique. Chez les patients traités par insuline le traitement doit bien entendu, être poursuivi. Un contrôle régulier de la glycémie (toutes les 2 heures ou encore par un monitoring continu de la glycémie) doit être respecté. Le traitement doit être ajusté afin d'accomplir les objectifs thérapeutiques en fonction des comorbidités et de l'état de santé du patient (**Singh et Khunti, 2020**).

L'insuline exerce un effet immunomodulateur indépendant du contrôle glycémique, elle diminue la production de facteurs pro-inflammatoires (Facteur de nécrose tumorale alpha $TNF\alpha$, Interleukine-6). De plus, l'insuline pourrait avoir un effet protecteur contre le SARS-CoV-2 dans l'atteinte pulmonaire en améliorant l'expression de l'ACE2 à la surface des cellules, notamment en réduisant les niveaux d'angiotensine 2. Enfin, un traitement rapide par insuline limite le risque de développer une acidocétose ou un état d'hyperosmolarité hyperglycémique chez les patients aigus (**Singh et Khunti, 2020**). Dans la plupart des cas, un objectif de glycémie compris entre 70 et 180 mg/dl sera toujours recherché.

Les études humaines dans le domaine de la COVID-19 et l'utilisation de médicaments antidiabétiques font défaut. Par conséquent, il serait extrêmement imprudent de considérer un médicament plutôt qu'un autre sans preuves solides. Un bon contrôle glycémique doit être l'objectif, quels que soient les médicaments utilisés.

Conclusion générale

Conclusion générale

Avec la très forte augmentation des cas de COVID-19, approfondir la connaissance des informations sur ce virus est très nécessaire, ce qui signifie sa nature, ses modes de transmission, son épidémiologie, sa composition et son évolution génétique ainsi que sa pathologie physiologique pour développer des stratégies pour le contrôler et atténuer sa gravité et ses graves dommages.

Plus de 463 millions de diabétiques vivent dans le monde et courent un risque accru de développer des maladies graves, notamment la pandémie de COVID-19. En fait, le diabète sucré s'est avéré être une comorbidité majeure avec un risque significativement élevé de progression de la maladie et de décès.

La présentation clinique de COVID-19 chez les patients diabétiques présente des symptômes plus graves avec un risque accru de syndrome de détresse respiratoire et il existe plusieurs mécanismes qui prédisposent les diabétiques à une gravité accrue de la maladie. Outre les caractéristiques spécifiques au diabète, d'autres mécanismes plus spécifiques de l'infection associée au SARS-CoV-2 expliquent cette évolution défavorable. Le diabète est associé à une immunité affaiblie, une susceptibilité accrue aux infections et une diminution de la clairance du virus, ce qui conduit à la production de cytokines pro-inflammatoires (tempête de cytokines) qui à leur tour endommagent plusieurs organes. Il existe des preuves empiriques de l'effet du diabète lorsque le virus pénètre dans la cellule. À l'inverse, une infection par le SARS-CoV-2 peut entraîner une épidémie ou l'émergence d'un nouveau diabète.

Cela signifie que la relation entre la COVID-19 et le diabète est à double sens : d'une part, le diabète est associé à un risque accru de COVID-19 sévère et d'autre part, à de nouveaux diabètes sucrés et à des complications métaboliques sévères de maladies préexistantes. Un diabète peut survenir, y compris une acidocétose diabétique et un syndrome hyperosmolaire.

Par conséquent, il est très important de contrôler la glycémie chez les patients affectés avec COVID-19 et discuter des cibles optimales pour ce ratio et des considérations pharmacocinétiques pour la gestion du diabète chez les patients atteints d'une pandémie de COVID-19.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

A.

1. Adhikari, S. P., Meng, S., Wu, Y.-J., Mao, Y.-P., Ye, R.-X., Wang, Q.-Z., Sun, C., Sylvia, S., Rozelle, S., Raat, H., & Zhou, H. (2020). Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: A scoping review. *Infectious Diseases of Poverty*, 9(1), 29. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00646-x>.
2. Ahirwar, R., Gandhi, S., Komal, K., Dhaniya, G., Tripathi, P. P., Shingatgeri, V. M., Kumar, K., Sharma, J. G., & Kumar, S. (2021). Biochemical composition, transmission and diagnosis of SARS-CoV-2. *Bioscience Reports*, 41(8), BSR20211238. <https://doi.org/10.1042/BSR20211238>.
3. Alam, S., Hasan, Md. K., Neaz, S., Hussain, N., Hossain, Md. F., & Rahman, T. (2021). Diabetes Mellitus: Insights from Epidemiology, Biochemistry, Risk Factors, Diagnosis, Complications and Comprehensive Management. *Diabetology*, 2(2), 36-50. <https://doi.org/10.3390/diabetology2020004>.
4. Algérie: D'où viennent les données sur le COVID-19. (2022). *REUTERS*. Consulté le : 2 juin 2022. Récupéré sur : <https://graphics.reuters.com/world-coronavirus-tracker-and-maps/fr/countries-and-territories/algeria/>.
5. American Diabetes Association. (2019). 15. Diabetes Care in the Hospital: *Standards of Medical Care in Diabetes—2019*. *Diabetes Care*, 42(1), 173-181. <https://doi.org/10.2337/dc19-S015>.
6. Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C., & Garry, R. F. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*, 26(4), 450-452. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>.
7. Angelloz-Pessey, P., John, G., Cohen, J. G., Clerc, O., Fellrath, J.-M., & Zender, H. O. (2021). Complications pulmonaires du SARS-CoV-2. *Forum Médical Suisse – Swiss Medical Forum*, 21(31-32), 541-544. <https://doi.org/10.4414/fms.2021.08876>.
8. Ashour, H. M., Elkhatib, W. F., Rahman, Md. M., & Elshabrawy, H. A. (2020). Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. *Pathogens*, 9(3), 186. <https://doi.org/10.3390/pathogens9030186>.

B.

9. Bauer, S. R., Kapoor, A., Rath, M., & Thomas, S. A. (2020). What is the role of supplementation with ascorbic acid, zinc, vitamin D, or *N*-acetylcysteine for prevention or treatment of COVID-19? *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, ccjom;ccjm.87a.ccc046v2. <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc046>.
10. Berta, P., & Siatka, C. (2020). Le virus SARS-CoV-2 et la maladie COVID-19 : Données moléculaires. *Salles Propres*. (hal-02547282). Consulté le : 17 avril 2022 .Récupéré sur : <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02547282/document>.
11. Bertherat, J. (2006). Hypoglycémies de l'adulte. *EMC - Endocrinologie - Nutrition*, 3(2), 1-8. [https://doi.org/10.1016/S1155-1941\(06\)40974-4](https://doi.org/10.1016/S1155-1941(06)40974-4).
12. Bielka, W., Przekaz, A., & Pawlik, A. (2021). Therapy of Type 2 Diabetes in Patients with SARS-CoV-2 Infection. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(14), 7605. <https://doi.org/10.3390/ijms22147605>.
13. Boban, M. (2021). Novel coronavirus disease (COVID-19) update on epidemiology, pathogenicity, clinical course and treatments. *International Journal of Clinical Practice*, 75(4), e13868. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13868>.

C.

14. Cao, B., Wang, Y., Wen, D., Liu, W., Wang, J., Fan, G., Ruan, L., Song, B., Cai, Y., Wei, M., Li, X., Xia, J., Chen, N., Xiang, J., Yu, T., Bai, T., Xie, X., Zhang, L., Li, C., ... Wang, C. (2020). A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 382(19), 1787-1799. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>.
15. Chasapis, C. T., Loutsidou, A. C., Spiliopoulou, C. A., & Stefanidou, M. E. (2012). Zinc and human health: An update. *Archives of Toxicology*, 86(4), 521-534. <https://doi.org/10.1007/s00204-011-0775-1>.
16. Chawla, A., Chawla, R., & Jaggi, S. (2016). Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 20(4), 546. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.183480>.
17. Chee, Y. J., Tan, S. K., & Yeoh, E. (2020). Dissecting the interaction between COVID-19 and diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation*, 11(5), 1104-1114. <https://doi.org/10.1111/jdi.13326>.
18. Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). Epidemiological

and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *The Lancet*, 395(10223), 507-513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).

19. Cinaud, A., Sorbets, E., Blachier, V., Vallee, A., Kretz, S., Lelong, H., & Blacher, J. (2021). Hypertension artérielle et COVID-19. *La Presse Médicale Formation*, 2(1), 25-32. <https://doi.org/10.1016/j.lpmfor.2020.08.006>.
20. Cryer, P. E., Davis, S. N., & Shamoon, H. (2003). Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care*, 26(6), 1902-1912. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.6.1902>.

D.

21. da Silva, P. H. A., Garcia, A. S., Alves, F. A., dos Santos, A. L. S., & Sodré, C. L. (2021). COVID-19 and Diabetes Mellitus: Potential Metabolic Associations. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 21(11), 929-936. <https://doi.org/10.2174/1568026621666210612025938>.
22. Dandona, P., & Ghanim, H. (2021). Diabetes, Obesity, COVID-19, Insulin, and Other Antidiabetes Drugs. *Diabetes Care*, 44(9), 1929-1933. <https://doi.org/10.2337/dci21-0003>.

23. De Greef, J. Pothen, L. Yildiz, H. Poncin, W. Reyckler, G. Brilot, S, et al., 2020. COVID-19: Infection par le virus SARS-CoV-2. *Médecine interne et maladies infectieuses*, 139(05-06), 290-301. Consulté le 29 avril 2022. Récupéré sur : <https://www.louvainmedical.be/fr/article/covid-19-infection-par-le-virus-sars-cov-2>.

24. Dong, Y., Mo, X., Hu, Y., Qi, X., Jiang, F., Jiang, Z., & Tong, S. (2020). Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*, 145(6), e20200702. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>.

E.

25. Echeverr a-Esnal, D., Martin-Ontiyuelo, C., Navarrete-Rouco, M. E., De-Antonio Cusc , M., Ferr ndez, O., Horcajada, J. P., & Grau, S. (2021). Azithromycin in the treatment of COVID-19: A review. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 19(2), 147-163. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1813024>.

F.

26. Faucher, M., Chevrier, A., Gagnon, C., Béland A., Corbeil J. P. . (2022, mai 2). *Suivez la propagation de la COVID-19 à travers le monde. Le devoir*. Consulté le 2 mai 2022. Récupéré sur :

https://www.ledevoir.com/documents/special/20-03_covid19-carte-dynamique/index.html.

G.

27. Gao, Y., Ding, M., Dong, X., Zhang, J., Kursat Azkur, A., Azkur, D., Gan, H., Sun, Y., Fu, W., Li, W., Liang, H., Cao, Y., Yan, Q., Cao, C., Gao, H., Brügggen, M., Veen, W., Sokolowska, M., Akdis, M., & Akdis, C. A. (2021). Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*, 76(2), 428-455. <https://doi.org/10.1111/all.14657>.
28. Goldman, N., Fink, D., Cai, J., Lee, Y.-N., & Davies, Z. (2020). High prevalence of COVID-19-associated diabetic ketoacidosis in UK secondary care. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 166, 108-291. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108291>.
29. Gorbalenya, A., E. et al. (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: Classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, 5(4), 536-544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>.
30. Goyal, R., & Jialal, I. (2022). Diabetes Mellitus Type 2. In *StatPearls*. Consulté le : 3 juin 2022. Récupéré sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253>.

H.

31. Hadisi, Z., Walsh, T., Dabiri, S. M. H., Seyfoori, A., Hamdi, D., Mirani, B., Pagan, E., Jardim, A., & Akbari, M. (2021). Management of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: From Diagnosis to Treatment Strategies. *Advanced Therapeutics*, 4(3), 173-200. <https://doi.org/10.1002/adtp.202000173>.
32. Hasan, S. S., Kow, C. S., Bain, A., Kavanagh, S., Merchant, H. A., & Hadi, M. A. (2021). Pharmacotherapeutic considerations for the management of diabetes mellitus among hospitalized COVID-19 patients. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 22(2), 229-240. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1837114>.
33. Holford, P., Carr, A. C., Jovic, T. H., Ali, S. R., Whitaker, I. S., Marik, P. E., & Smith, A. D. (2020). Vitamin C—An Adjunctive Therapy for Respiratory Infection, Sepsis and COVID-19. *Nutrients*, 12(12), 3760. <https://doi.org/10.3390/nu12123760>.

34. Huang, Y., Abdelmoneim, A. S., Light, P., Qiu, W., & Simpson, S. H. (2015). Comparative cardiovascular safety of insulin secretagogues following hospitalization for ischemic heart disease among type 2 diabetes patients: A cohort study. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 29(2), 196-202. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.11.012>.

K.

35. Kanoh, S., & Rubin, B. K. (2010). Mechanisms of Action and Clinical Application of Macrolides as Immunomodulatory Medications. *Clinical Microbiology Reviews*, 23(3), 590-615. <https://doi.org/10.1128/CMR.00078-09>.
36. Kin, N., & Vabret, A. (2016). Les infections à coronavirus humains. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2016(487), 25-33. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(16\)30369-0](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(16)30369-0).
37. Korytkowski, M., Antinori-Lent, K., Drincic, A., Hirsch, I. B., McDonnell, M. E., Rushakoff, R., & Muniyappa, R. (2020). A Pragmatic Approach to Inpatient Diabetes Management during the COVID-19 Pandemic. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(9), 3076-3087. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa342>.
38. Kosinski, C., Zanchi, A., & Wojtuszczyz, A. (2020). Diabète et infection à COVID-19. *Revue Médicale Suisse*, 16(692), 939-943. <https://doi.org/10.53738/REVMED.2020.16.692.0939>.
39. Kwong, J. C., Schwartz, K. L., Campitelli, M. A., Chung, H., Crowcroft, N. S., Karnauchow, T., Katz, K., Ko, D. T., McGeer, A. J., McNally, D., Richardson, D. C., Rosella, L. C., Simor, A., Smieja, M., Zahariadis, G., & Gubbay, J. B. (2018). Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *New England Journal of Medicine*, 378(4), 345-353. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702090>.

L.

40. 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). The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Annals of Internal Medicine*, 172(9), 577-582. <https://doi.org/10.7326/M20-0504>.

41. Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., Ren, R., Leung, K. S. M., Lau, E. H. Y., Wong, J. Y., Xing, X., Xiang, N., Wu, Y., Li, C., Chen, Q., Li, D., Liu, T., Zhao, J., Liu, M., ... Feng, Z. (2020). Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 382(13), 1199-1207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>.
42. Le diabète progresse en Algérie. (2021). Consulté le 5 juin 2022. Récupéré sur : https://www.algerie-focus.com/le-diabete-progresse-en-algerie/?fbclid=IwAR3Z0cf2Ocvgdj0czqLbOWYgA5NXJmfOoKfM_ArbObbGilPSastrw57KWkQ.
43. Lemoël, F., Mion, C., & Levraut, J. (2011). Urgences métaboliques du diabète sucré. *EMC - Médecine d'urgence*, 6(4), 1-19. [https://doi.org/10.1016/S1959-5182\(11\)38159-7](https://doi.org/10.1016/S1959-5182(11)38159-7).
44. Lounici, A., Benmekki, A., Ziane, B., Brikci Nigassa, N., Meguenn, K. (2021). Prévalence et létalité du diabète chez les patients hospitalisés pour Covid-19 dans la wilaya de Tlemcen: Analyse des facteurs associés à la mortalité / Prevalence and lethality of diabetes in patients hospitalised for Covid-19 in Tlemcen: Analysis of associated factors with mortality. *Algerian journal of health sciences*. 3(2), 9–21. Récupéré sur : <https://www.asjp.cerist.dz/en/downArticle/689/3/2/149995>.
- M.**
45. Magdy Beshbishy, A., Oti, V. B., Hussein, D. E., Rehan, I. F., Adeyemi, O. S., Rivero-Perez, N., Zaragoza-Bastida, A., Shah, M. A., Abouelezz, K., Hetta, H. F., Cruz-Martins, N., & Batiha, G. E.-S. (2021). Factors Behind the Higher COVID-19 Risk in Diabetes: A Critical Review. *Frontiers in Public Health*, 9, 591-982. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.591982>.
46. Malik, S. U. F., Chowdhury, P. A., Hakim, A., Islam, M. S., Alam, M. J., & Azad, A. K. (2022). Blood biochemical parameters for assessment of COVID-19 in diabetic and non-diabetic subjects: A cross-sectional study. *International Journal of Environmental Health Research*, 32(6), 1344-1358. <https://doi.org/10.1080/09603123.2021.1879741>.
47. Mezil, S. A., Abed, B. A. Complications of diabetes mellitus. *Annals of the romanian society for cell biology*, 25(3), 1546-1556. Consulté le : 6 juin 2022 . Récupéré sur :

https://www.researchgate.net/publication/351436982_Complication_of_Diabetes_Mellitus.

48. Muniyappa, R., & Gubbi, S. (2020). COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 318(5), 736-741. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00124.2020>.

N.

49. Najafimehr, H., Mohamed Ali, K., Safari, S., Yousefifard, M., & Hosseini, M. (2020). Estimation of basic reproduction number for COVID-19 and the reasons for its differences. *International Journal of Clinical Practice*, 74(8), e13518. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13518>.

50. Noh, Y., Oh, I.-S., Jeong, H. E., Fillion, K. B., Yu, O. H. Y., & Shin, J.-Y. (2021). Association Between DPP-4 Inhibitors and COVID-19-Related Outcomes Among Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 44(4), 64-66. <https://doi.org/10.2337/dc20-1824>.

O.

51. OMS. (2020). *Maladie à coronavirus 2019 (covid-19) : conseil au grand public*. Consulté le : 30 avril 2022. Récupéré sur : <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>.

52. OMS. (2020). *Prise en charge clinique de la COVID-19 : orientations provisoire*. Consulté le : 26 avril 2022. Récupéré sur : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332437/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

53. OMS. (2020). *Transmission du SARS-CoV-2 – Implications pour les précautions visant à prévenir l'infection*. Consulté le : 1 mai 2022. Récupéré sur : https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333340/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Transmission_modes-2020.3-fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

54. Orban, J., & Ichai, C. (2008). Complications métaboliques aiguës du diabète. *Réanimation*, 17(8), 761-767. <https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2008.09.006>.

P.

55. Pal, A., Squitti, R., Picozza, M., Pawar, A., Rongioletti, M., Dutta, A. K., Sahoo, S., Goswami, K., Sharma, P., & Prasad, R. (2021). Zinc and COVID-19 :

- Basis of Current Clinical Trials. *Biological Trace Element Research*, 199(8), 2882-2892. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02437-9>.
56. Palermo, N. E., Sadhu, A. R., & McDonnell, M. E. (2020). Diabetic Ketoacidosis in COVID-19: Unique Concerns and Considerations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(8), 2819-2829. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa360>.
57. Penfornis, A., Chabroux, S., & Grimaldi, A. (2008). Insulinothérapie fonctionnelle: Un changement dans les mentalités. *La Revue de Médecine Interne*, 29(11), 857-860. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2008.02.008>.
58. Pillon, F., & Buxeraud, J. (2013). Acidose lactique sous metformine, un risque à ne pas négliger. *Actualités Pharmaceutiques*, 52(524), 36-37. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2012.12.006>.
59. Pillon, F., & Buxeraud, J. (2014). L'essentiel sur l'hypertension artérielle. *Actualités Pharmaceutiques*, 53(532), 20-24. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2013.10.027>.
60. Pranata, R., Henrina, J., Raffaello, W. M., Lawrensia, S., & Huang, I. (2021). Diabetes and COVID-19: The past, the present, and the future. *Metabolism*, 121, 154-814. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154814>.

R.

61. Rajpal, A., Rahimi, L., & Ismail-Beigi, F. (2020). Factors leading to high morbidity and mortality of COVID -19 in patients with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes*, 12(12), 895-908. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13085>.
62. Rubino, F., Amiel, S. A., Zimmet, P., Alberti, G., Bornstein, S., Eckel, R. H., Mingrone, G., Boehm, B., Cooper, M. E., Chai, Z., Del Prato, S., Ji, L., Hopkins, D., Herman, W. H., Khunti, K., Mbanya, J.-C., & Renard, E. (2020). New-Onset Diabetes in Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(8), 789-790. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2018688>.

S.

63. Salpeter, S. R., Greyber, E., Pasternak, G. A., & Salpeter (posthumous), E. E. (2010). Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. In The Cochrane Collaboration (Éd.), *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (p. CD002967.pub3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002967.pub3>.

64. Sanche, S., Lin, Y. T., Xu, C., Romero-Severson, E., Hengartner, N., & Ke, R. (2020). High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Emerging Infectious Diseases*, 26(7), 1470-1477. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200282>.
65. Sapra, A., & Bhandari, P. (2022). Diabetes Mellitus. In *StatPearls*. Consulté le 5 juin 2022. Récupéré sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/>
66. Sarkar, S., Das, D., Borsingh Wann, S., Kalita, J., & Manna, P. (2021). Is diabetes mellitus a wrongdoer to COVID-19 severity? *Diabetes Research and Clinical Practice*, 178, 108-936. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108936>.
67. Scavée, C., Pasquet, A., & Beauloye, C. (2020). Aspects cardiologiques de l'infection par le COVID-19. *Louvain Medecal*, 139(05-06), 236-246. Consulté le : 5 mai 2022. Récupéré sur : [https://www.louvainmedical.be/fr/article/aspects-cardiologiques-de-linfection-par-le-covid-19#:~:text=Sympt%C3%B4mes%20d'allure%20cardiologiques,et%20la%20toux%20\(48%25\)](https://www.louvainmedical.be/fr/article/aspects-cardiologiques-de-linfection-par-le-covid-19#:~:text=Sympt%C3%B4mes%20d'allure%20cardiologiques,et%20la%20toux%20(48%25)).
68. Schmidtke Peter. (2020). SARS-CoV-2 - part 2 - From the viral genome to protein structures. *Discngine*. Consulté le : 25 avril 2022. Récupéré sur : <https://www.discngine.com/blog/2020/3/27/sars-cov-2-2-from-the-viral-genome-towards-protein-structures>.
69. Sen, S., Chakraborty, R., Kalita, P., & Pathak, M. P. (2021). Diabetes mellitus and COVID-19: Understanding the association in light of current evidence. *World Journal of Clinical Cases*, 9(28), 8327-8339. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i28.8327>.
70. Service d'épidémiologie et de médecine préventive, Centre hospitalier universitaire d'Oran, Raiah, M., Terki, K., Benrabah, L., Hebali, N., Besbes, F. Z., Guetarni, N., Ammour, F., Heroual, N., Messid, H., & Fouatih, Z. A. (2022). Dynamic changes in the demographic and clinical characteristics of patients with Covid-19 in Algeria. *Batna Journal of Medical Sciences (BJMS)*, 9(S1), 17-21. <https://doi.org/10.48087/BJMSoa.2022.S915>.
71. Singh, A. K., & Khunti, K. (2020). Assessment of risk, severity, mortality, glycemic control and antidiabetic agents in patients with diabetes and COVID-19: A narrative review. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 165, 108-266. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108266>.

72. Siordia, J. A. (2020). Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature. *Journal of Clinical Virology*, *127*, 104-357. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104357>.
73. Strollo, R., Maddaloni, E., Dauriz, M., Pedone, C., Buzzetti, R., & Pozzilli, P. (2021). Use of DPP4 inhibitors in Italy does not correlate with diabetes prevalence among COVID-19 deaths. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *171*, 108-444. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108444>.
74. Sultan, A., & Halimi, S. (2021). Relation entre diabète de type 2 et la COVID-19: Les dernières données. *Médecine des Maladies Métaboliques*, *15*(1), 9-14. <https://doi.org/10.1016/j.mmm.2020.12.008>.
75. Sun, B., Huang, S., & Zhou, J. (2021). Perspectives of Antidiabetic Drugs in Diabetes With Coronavirus Infections. *Frontiers in Pharmacology*, *11*, 439-592. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.592439>.

T.

76. Tan, S. Y., Mei Wong, J. L., Sim, Y. J., Wong, S. S., Mohamed Elhassan, S. A., Tan, S. H., Ling Lim, G. P., Rong Tay, N. W., Annan, N. C., Bhattamisra, S. K., & Candasamy, M. (2019). Type 1 and 2 diabetes mellitus: A review on current treatment approach and gene therapy as potential intervention. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, *13*(1), 364-372. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.10.008>.
77. Tang, Y., Liu, J., Zhang, D., Xu, Z., Ji, J., & Wen, C. (2020). Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Frontiers in Immunology*, *11*, 1708. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01708>.
78. The Lancet Haematology. (2020). COVID-19 coagulopathy: An evolving story. *The Lancet Haematology*, *7*(6), e425. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30151-4](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30151-4).
79. Tian, J., Yuan, X., Xiao, J., Zhong, Q., Yang, C., Liu, B., Cai, Y., Lu, Z., Wang, J., Wang, Y., Liu, S., Cheng, B., Wang, J., Zhang, M., Wang, L., Niu, S., Yao, Z., Deng, X., Zhou, F., ... Wang, Z. (2020). Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: A multicentre, retrospective, cohort study. *The Lancet Oncology*, *21*(7), 893-903. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30309-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30309-0).

U.

80. Uddin, M. S., Millat, Md. S., Baral, P. K., Ferdous, M., Uddin, Md. G., Sarwar, Md. S., & Islam, M. S. (2021). The protective role of vitamin C in the management of COVID-19: A Review. *Journal of the Egyptian Public Health Association*, 96(1), 33. <https://doi.org/10.1186/s42506-021-00095-w>.
81. Uyeki, T. M., Bernstein, H. H., Bradley, J. S., Englund, J. A., File, T. M., Fry, A. M., Gravenstein, S., Hayden, F. G., Harper, S. A., Hirshon, J. M., Ison, M. G., Johnston, B. L., Knight, S. L., McGeer, A., Riley, L. E., Wolfe, C. R., Alexander, P. E., & Pavia, A. T. (2019). Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clinical Infectious Diseases*, 68(6), 895-902. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy874>.

V.

82. van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., Tamin, A., Harcourt, J. L., Thornburg, N. J., Gerber, S. I., Lloyd-Smith, J. O., de Wit, E., & Munster, V. J. (2020). Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine*, 382(16), 1564-1567. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>.
83. Vasavada, A., & Taub, L. F. M. (2022). Diabetes Mellitus Screening. In *StatPearls*. Consulté le : 4 juin 2022. Récupéré sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554615/>.

W.

84. Wang, Z. (2020). Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: A multicentre, retrospective, cohort study. *The Lancet Oncology*, 21(7), 893-903. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30309-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30309-0).
85. Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., Shi, Z., Hu, Z., Zhong, W., & Xiao, G. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*, 30(3), 269-271. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>.
86. Wei, X., Wang, Z., Liao, X., Guo, W., Wen, J.-Y., Qin, T., & Wang, S. (2020). Efficacy of vitamin C in patients with sepsis: An updated meta-analysis.

- European Journal of Pharmacology*, 868, 172-889.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172889>.
87. WHO. (2020). *Corticosteroids for COVID-19*. Consulté le : 28 avril 2022. Récupéré sur : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334337/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1-fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
88. WHO. (2022). *Weekly epidemiological update on COVID-19*. Consulté le : 2 mai 2022. Récupéré sur : <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---18-may-2022>.
89. Wikimedia Commons. (2020). *3D medical animation coronavirus structure.jpg*. Consulté le 26 mai 2022. Récupéré sur : https://commons.wikimedia.org/wiki/File:3D_medical_animation_coronavirus_structure.jpg.
90. Wikipédia, l'encyclopédie libre. (2022). *Vaccin contre la covid-19*. Consulté le : 5 mai 2022. Récupéré sur: http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Vaccin_contre_la_Covid-19&oldid=193655899.
91. Wong, G., Liu, W., Liu, Y., Zhou, B., Bi, Y., & Gao, G. F. (2015). MERS, SARS, and Ebola: The Role of Super-Spreaders in Infectious Disease. *Cell Host & Microbe*, 18(4), 398-401. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.09.013>.
92. Wu, Y., Ho, W., Huang, Y., Jin, D.-Y., Li, S., Liu, S.-L., Liu, X., Qiu, J., Sang, Y., Wang, Q., Yuen, K.-Y., & Zheng, Z.-M. (2020). SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. *The Lancet*, 395(10228), 949-950. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30557-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30557-2).
93. Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 323(13), 1239. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
- Y.**
94. Yao, X., Ye, F., Zhang, M., Cui, C., Huang, B., Niu, P., Liu, X., Zhao, L., Dong, E., Song, C., Zhan, S., Lu, R., Li, H., Tan, W., & Liu, D. (2020). In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory

- Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), 732-739. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>.
95. Yaribeygi, H., Sathyapalan, T., Jamialahmadi, T., & Sahebkar, A. (2020). The Impact of Diabetes Mellitus in COVID-19: A Mechanistic Review of Molecular Interactions. *Journal of Diabetes Research*, 2020, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2020/5436832>.
96. Ye, Z.-W., Yuan, S., Yuen, K.-S., Fung, S.-Y., Chan, C.-P., & Jin, D.-Y. (2020). Zoonotic origins of human coronaviruses. *International Journal of Biological Sciences*, 16(10), 1686-1697. <https://doi.org/10.7150/ijbs.45472>.
- Z.**
97. Zainal, A. A., & Merkhan, M. M. (2022). IMPACT OF ANTIDIABETIC DRUGS ON RISK AND OUTCOME OF COVID-19 INFECTION: A REVIEW. *Military Medical Science Letters*, 91, 1-21. <https://doi.org/10.31482/mmsl.2022.004>.
98. Zakeri, A., Jadhav, A. P., Sullenger, B. A., & Nimjee, S. M. (2021). Ischemic stroke in COVID-19-positive patients: An overview of SARS-CoV-2 and thrombotic mechanisms for the neurointerventionalist. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 13(3), 202-206. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2020-016794>.
99. Zarogoulidis, P., Papanas, N., Kioumis, I., Chatzaki, E., Maltezos, E., & Zarogoulidis, K. (2012). Macrolides: From in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 68(5), 479-503. <https://doi.org/10.1007/s00228-011-1161-x>.
100. Zhong, V. W., Juhaeri, J., & Mayer-Davis, E. J. (2018). Trends in Hospital Admission for Diabetic Ketoacidosis in Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes in England, 1998–2013: A Retrospective Cohort Study. *Diabetes Care*, 41(9), 1870-1877. <https://doi.org/10.2337/dc17-1583>.
101. Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., & Tan, W. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 382(8), 727-733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.