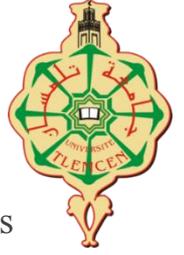




RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE
LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université Abou Baker Belkaid Tlemcen
Faculté de Science de la Nature et de la Vie et de la Terre et de l'Univers

Département de Biologie

Mémoire de fin d'étude
En vue d'obtention du Diplôme de Master

Filière : Science Alimentaire
Option : Nutrition et Diététique

Thème

La relation entre la COVID-19 et le diabète

Présenté par :

BOUCHAMMA Narimene Djazia

BOUAYAD ALAM Sarra

Soutenu le : 07/07/2021 devant le jury composé de :

Mme BELARBI Meriem	Présidente	Pr	Université de Tlemcen
Mme DIB Hanane	Examinatrice	MCB	Université de Tlemcen
Mr CHAUCHE Tarik Med	Encadrant	MCA	Université de Tlemcen

Année universitaire 2020/2021

Remerciements

Louange à ALLAH, le Donateur Suprême et le Bienfaiteur glorifié, qui nous a aidées à accomplir cet humble travail et à le mener à bon terme. Ce travail n'aurait pas pu s'accomplir sans Son agrément et Sa Miséricorde.

A notre encadreur Mr CHAOUICHE Tarik Mohammed, Maître de Conférences classe 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. Nous avons eu le privilège de travailler avec vous et d'apprécier vos qualités et vos valeurs. Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines. Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles, vous avez toujours été à l'écoute et prêt à nous encourager. Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

A Mme BELARBI Meriem, 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. Vous nous faites l'honneur d'accepter avec une très grande amabilité de siéger à notre mémoire comme présidente de jury. Permettez-nous de vous exprimer notre grand respect et notre profonde reconnaissance.

A Mme DIB Hanane, Maître de Conférences classe B 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 l'intérêt qu'elle a bien voulu porter à ce travail en acceptant de le juger et de faire partie du jury de ce travail. Qu'elle soit assurée de notre profonde gratitude.

Dédicace

Avec l'aide de dieu j'ai pu réaliser ce modeste travail, que je dédie avec toute mon affection. A mes parents sans lesquels je ne serais jamais arrivée là où j'en suis.

Ma très chère mère Wassila :

A mon exemple d'amour et de générosité, à la lumière de mon Chemin, ma très chère maman. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

Mon très cher père Zakaria :

A celui qui m'a offert tout le soutien dont j'avais besoin, celui qui m'a donné le tout depuis ma naissance. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

Ma très chère sœur Ferial :

Je ne sais de quoi je dois te remercier, il y a tant de choses. Tu es une sœur et une personne qui compte énormément pour moi. Je te souhaite le meilleur et que la vie sera encore plus belle pour toi Inchaà Allah.

Mon cher frère Mounir :

A toi mon frère que j'aime profondément qui a sacrifié ta vie de famille pour finir tes études en Russie. Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'amour que je te porte. Je te souhaite un avenir plein de réussite et de bonheur.

Mon tout petit frère Salim et ma petite sœur Khadidja:

Mon souhait est de les voir réussir dans leurs études et leurs vies InchaàAllah.

Mes copines et mes cousines :

J'adresse aussi mes dédicaces à toutes mes copines et mes cousines pour tous les moments que nous avons partagés ensemble. Et enfin à **mon binôme**, pour la sœur agréable « **Sarra** », celle qui m'a accompagnée tout au long de ce parcours aux bons comme aux mauvais moments, qui est une amie chère à mon cœur .Je te souhaite un avenir plein de réussite et de bonheur.

Narimene

Dédicace

Je dédie ce modeste travail a :

Ma Mère, la prunelle de mes yeux, tu as toujours été une mère formidable et exemplaire. Tu m'as toujours encouragé, tu es resté ma plus belle certitude, je ne te remercierai jamais assez pour tout l'amour que tu m'as donné, merci d'avoir cru en moi, de m'avoir toujours soutenue.

Mon Père, mon bonheur, tu as toujours été mon repère, tu m'as toujours rassuré, tu m'as beaucoup appris, je te remercie d'être toujours prêt de moi. J'espère pouvoir te rendre une petite partie de tout ce que tu as pu faire pour moi.

Sans vous, rien de tout cela ne se serait réalisé. Vous êtes les personnes les plus chères de mon monde.

Je remercie mes frères « **Zakaria, Yassine et Abdelghani** », qui m'ont toujours épaulé, soutenu et encouragé, des frères sur qui j'ai pu toujours compter dans les moments les plus cruciales.

Une spéciale dédicace a **mon mari** qui compte énormément pour moi, et pour qui je porte beaucoup de tendresse et d'amour

Et enfin j'adresse aussi mes dédicaces à toute ma belle-famille « **Allaa ; Meriem ; ma belle-mère Nawal ; mon beau père Boumediene et ma tata adorée Linda** »

Merci aussi pour toutes mes amies et mes collègues de promotion.

A **mon binôme** ma douce **Narimene**, qui a toujours été à mon écoute la malgré la distance, tu m'as épaulé et accompagner durant ce travail, je te souhaite le meilleur parce que tu le mérite, tu es une personne en or.

Sarra

TABLE DES MATIERES

Introduction générale	01
PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUES.....	
1. Généralités sur le diabète sucré et ses complications.....	04
2. La pandémie COVID-19.....	09
3. Recommandations nutritionnelles (les micronutriments).....	11
DEUXIEME PARTIE : ANALYSE DES ARTICLES.....	
1. Article 1 : Abdelhafiz AH, Emmerton D, Sinclair AJ (2021).....	15
2. Article 2 : Fox C, Kilver A (2021).....	17
3. Article 3 : Govender et al. (2021).....	19
4. Discussion et synthèse des trois articles.....	23
CONCLUSION GENERALE.....	26
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	28

LISTE DES FIGURES

Figure N°1	Facteurs responsables de la destruction des cellules β et les complications liées au diabète.....	06
Figure N°2	Les complications majeures du diabète sucré.....	07
Figure N°3	Association entre diabète, stress oxydatif, inflammation et anomalies immunes.....	08
Figure N°4	Effets réciproques du diabète et du COVID-19.....	18

Résumé

Le diabète, pathologie endocrinienne et métabolique, est l'une des plus fréquentes maladies chez l'homme, survenant dans toutes les parties du monde, même en Algérie. Cette pathologie s'accompagne d'un dysfonctionnement du métabolisme des glucides, des lipides et du système immunitaire associé à un stress oxydatif qui aggrave les complications multiples. Pendant la pandémie COVID-19, le diabète est signalé comme une condition pré-morbide chez les personnes infectées par le SARS-CoV-2 bien que le fait de placer le diabète comme un facteur de risque de cette infection n'est toujours pas clair. Dans le cadre de notre master en Nutrition et diététique, nous avons réalisé cette revue actualisée sur l'association diabète sucré et COVID-19. Cette revue a permis de mettre en relief que la présence d'un diabète est associée aux formes graves et aux complications de la COVID-19 pouvant entraîner la mortalité lorsqu'elle est liée à l'hyperglycémie non contrôlée, Hb A1c et les complications comme l'hypertension, l'obésité et l'inflammation. De plus, la combinaison âge/fragilité/diabète et COVID-19 présentent un risque supplémentaire avec des taux élevés de cytokines pro-inflammatoires et des anomalies du système immunitaire. Les bases moléculaires impliquent une résistance à l'insuline et l'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) conduisant à une manifestation exagérée du diabète chez les patients infectés par le SRAS-CoV-2 avec apparition de l'acidocétose et d'une inflammation exagérée due à la tempête de cytokines.

Mots clés : COVID-19 ; Diabète sucré ; Hyperglycémie ; Cytokines ; Inflammation ; Enzyme de conversion de l'angiotensine ; Stress oxydatif.

Abstract

Diabetes, an endocrine and metabolic pathology, is one of the most common diseases occurring in all parts of the world, even in Algeria. This pathology is accompanied by metabolic dysfunction of carbohydrates, lipids and immune defect associated to oxidative stress which aggravates the multiple complications. During the COVID-19 pandemic, diabetes is reported as a premorbid condition in people infected with SARS-CoV-2 although it is still unclear whether to place diabetes as a risk factor for this infection. As part of our master's degree in Nutrition and Dietetics, we carried out this updated review on the association of diabetes mellitus and COVID-19. This review highlighted that the presence of diabetes is associated with severe forms and complications of COVID-19 that can lead to mortality when linked to uncontrolled hyperglycemia, Hb A1c and complications such as hypertension, obesity and inflammation. Additionally, the combination of age / frailty / diabetes and COVID-19 presents an additional risk with high levels of pro-inflammatory cytokines and immune system abnormalities. The molecular basis involves insulin resistance and angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression leading to exaggerated manifestation of diabetes in SARS-CoV-2 infected patients such as diabetic ketoacidosis and exaggerated inflammation due to the cytokine storm.

Key words: COVID-19 ; Diabetes mellitus; Hyperglycemia ; Cytokines ; Inflammation ; Angiotensin-converting enzyme; Oxidative stress.

ملخص

يعد مرض السكري ، أحد أمراض الغدد الصماء والتمثيل الغذائي ، من أكثر الأمراض شيوعًا التي تحدث في جميع أنحاء العالم ، حتى في الجزائر. يصاحب هذا المرض خلل في التمثيل الغذائي للكربوهيدرات والدهون وعيوب مناعية مرتبطة بالإجهاد التأكسدي الذي يؤدي إلى تفاقم المضاعفات المتعددة. خلال جائحة COVID-19 ، تم الإبلاغ عن مرض السكري باعتباره حالة مبكرة لدى الأشخاص المصابين بـ SARS-CoV-2 على الرغم من أنه لا يزال من غير الواضح ما إذا كان ينبغي وضع مرض السكري كعامل خطر لهذه العدوى. كجزء من درجة الماجستير في التغذية وعلم التغذية ، أجرينا هذه المراجعة المحدثة حول ارتباط مرض السكري و COVID-19. أبرزت هذه المراجعة أن وجود مرض السكري يرتبط بأشكال ومضاعفات حادة من COVID-19 والتي يمكن أن تؤدي إلى الوفاة عند ارتباطها بفرط سكر الدم غير المنضبط ، و Hb A1c ومضاعفات مثل ارتفاع ضغط الدم والسمنة والالتهابات. بالإضافة إلى ذلك ، فإن الجمع بين العمر / الضعف / مرض السكري و COVID-19 يمثل خطرًا إضافيًا مع مستويات عالية من السيتوكينات المؤيدة للالتهابات وتشوهات الجهاز المناعي. يتضمن الأساس الجزيئي مقاومة الأنسولين وتعبير الإنزيم المحول للأنجيوتنسين 2 (ACE2) مما يؤدي إلى ظهور مظاهر مبالغ فيها لمرض السكري في مرضى SARS-CoV-2 المصابين مثل الحمض الكيتوني السكري والالتهاب المفرط بسبب عاصفة السيتوكين.

الكلمات المفتاحية : كوفيد-19 ، مرض السكري ، ارتفاع السكر ، السيتوكينات ، إشعال ، الأنجيوتنسين المحول للإنزيم ، الإجهاد التأكسدي

INTRODUCTION GENERALE

L'étude du diabète se justifie particulièrement en Algérie où son incidence est élevée de 2 à 4% de la population générale (**Ait-Hatrit, 2018 ; Hind, 2020**). Le diabète, pathologie endocrinienne et métabolique, est l'une des plus fréquentes maladies chez l'homme, survenant dans toutes les parties du monde (**WHO, 2021**). Il est caractérisé par une hyperglycémie, consécutive à un déficit de sécrétion de l'insuline par les cellules- β du pancréas (type I, insulino-dépendant) ou à une insensibilité des tissus vis-à-vis de l'insuline (type II, non insulino-dépendant). L'étiologie du diabète est multifactorielle, facteurs à la fois génétiques, et environnementaux (**Ali et al., 2017 ; Farred et al., 2017**). Le diabète représente un facteur de risque très important de maladies cardiovasculaires qui sont la première cause de mortalité chez les diabétiques où elles sont responsables de plus de 50% des décès (**Moini, 2019 ; Pourhanifeh et al., 2020**). Cette prévalence de la mortalité d'origine cardiovasculaire est comparable pour les diabètes de type I et de type II. Les désordres du métabolisme des glucides, l'hyperglycémie et l'hyperinsulinisme sont probablement en partie responsables des atteintes vasculaires multiples du diabète. Cependant, le diabète entraîne aussi des perturbations du métabolisme des lipides et des lipoprotéines (**Lotfy et al., 2017 ; Moini, 2019**). Les anomalies lipidiques, quantitatives et surtout qualitatives, participent de façon importante à l'élévation du risque cardiovasculaire chez les diabétiques. De plus, le diabète s'accompagne d'un dysfonctionnement du système immunitaire qui aggrave les complications vasculaires du diabétique (**WHO, 2021**).

La pandémie de COVID-19 causée par un nouveau coronavirus (SARS-CoV-2) représente un défi majeur pour assurer la continuité des soins en période de crise sanitaire et interroge quant aux risques encourus en cas de maladies chroniques (**Yang et al., 2020**). Parmi celles-ci, le diabète sucré associé à un système immunitaire affaibli représente un facteur de risque (**Furnica et al., 2021**). Il est à noter que le fait de vivre avec le diabète n'augmente pas le risque de contracter la COVID-19, mais augmente potentiellement les risques de développer des symptômes sévères et des complications, si la COVID-19 est contractée. Les complications les plus communes sont la pneumonie et la détresse respiratoire aiguë. Dans certains cas, la COVID-19 peut mener au décès (**Fadini et al., 2020**). En effet, les infections virales (COVID-19, grippe ou autre) peuvent être plus difficiles à traiter chez les personnes diabétiques, en raison des fluctuations de la glycémie (**Hine et al., 2017**).

L'élévation permanente de la glycémie peut altérer le système immunitaire et rendre plus vulnérable aux maladies infectieuses et à leurs complications. Mais, ce sont les infections elles-mêmes qui peuvent également être à l'origine d'un déséquilibre de la glycémie et/ou aggraver certaines complications du diabète déjà présentes (**Zhu, 2020**).

C'est la raison pour laquelle cette sensibilité aux infections associée à un affaiblissement du système immunitaire, plus prononcée que dans la population générale, fait du diabète en soi un facteur de risque de complications (**Berbudi et al., 2020; Conway et al., 2020**).

Vu les informations partielles sur l'association diabète sucré et COVID-19, il nous a paru nécessaire de faire le point par une synthèse bibliographique récente, dans le cadre de la réalisation de notre mémoire de Master en Nutrition et Diététique. De plus, nous essayerons par la suite de donner quelques recommandations nutritionnelles aux diabétiques afin d'éviter les complications sévères du COVID-19.

PREMIERE PARTIE

ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Généralités sur le diabète sucré et ses complications

Le diabète sucré représente l'une des principales impératives mondiales du 21^{ème} siècle en matière de santé publique car, il s'inscrit dans les premières causes de décès dans le monde et représente plus de 80% de tous les décès prématurés à côté des trois autres grandes maladies non transmissibles (MCV, cancers et maladies respiratoires chroniques) (OMS, 2018; WHO, 2021). Le nombre de personnes atteintes de diabète serait en progression chaque année (ONS, 2018 ; Hind, 2020), selon l'Office National des Statistiques (ONS, 2018) en Algérie, le diabète viendrait en 2^{ème} position au classement des maladies chroniques, juste derrière l'HTA.

Le diabète sucré représente un groupe de maladies métaboliques, d'étiologies diverses et variées, généralement caractérisées par une hyperglycémie chronique, associée à des perturbations des métabolismes glucidique, lipidique et protéique, résultant d'un défaut de la sécrétion de l'insuline, de l'action de l'insuline ou de ces deux anomalies associées (Moini, 2019).

Le diabète est actuellement défini par une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l (7 mmol/l) ou une glycémie supérieure à 2 g/l (11,1 mmol/l) à n'importe quel moment de la journée ou lors d'une hyperglycémie provoquée par voie orale. Cette hyperglycémie est associée à une polyurie, polydipsie, perte de poids, polyphagie et des troubles de la vision. Un retard de croissance et une sensibilité à certaines infections accompagnent cette hyperglycémie chronique (OMS, 2018 ; Conway et al., 2020). L'insuline est en effet la principale hormone hypoglycémisante de l'organisme, elle est synthétisée par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. L'insuline est libérée une fois déclenchée par une élévation de la glycémie et elle stimule l'absorption du glucose dans la plupart des cellules, y compris les cellules musculaires et les adipocytes. L'insuline permet aussi la conversion du glucose en glycogène pour le stockage interne dans les cellules musculaires et le foie (Lin et Sun, 2010).

Dans les conditions physiologiques normales, les cellules β pancréatiques synthétisent constamment de l'insuline, indépendamment des concentrations de glucose dans le sang. Cependant dans le cas de diabète sucré, le pancréas ne produit pas suffisamment l'insuline ou l'organisme ne peut utiliser de manière efficace l'insuline qui est produite (Lin et Sun, 2010).

Dans ce cas, plusieurs complications diabétiques apparaissent et sont classées d'une part, en maladies macro-vasculaires qui sont plus graves, telles que les MCV, les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et les neuropathies et d'une autre part, en maladies micro-vasculaires qui sont plus sournoises incluant la rétinopathie diabétique, la néphropathie diabétique et le pied diabétique pouvant conduire à long terme à des complications macro-

vasculaires (Figures 1 et 2) (**Okur et al., 2017**). Ces désordres altèrent le métabolisme des glucides, des lipides, des protéines et des électrolytes perturbant par conséquent, le système vasculaire et conduisant à une IR et à un dysfonctionnement des cellules β du pancréas.

Le diabète sucré est le plus souvent accompagné des anomalies du métabolisme lipidique, caractérisées par des concentrations élevées en triglycérides, cholestérol total, LDL-C et réduite en HDL-C. Ces anomalies lipidiques jouent un rôle central dans le développement de l'athérosclérose et représentent un important facteur de risque des maladies cardiovasculaires (**Okur et al., 2017**). La majorité de ces complications sont liées à un stress oxydatif avec excès de radicaux libres.

La production excessive des radicaux libres au cours du diabète sucré est étroitement liée à la peroxydation lipidique, à la glycation non enzymatique des protéines et à l'oxydation du glucose, conduisant à des altérations métaboliques et à une résistance à l'insuline (**Yaribeygi et al., 2020**).

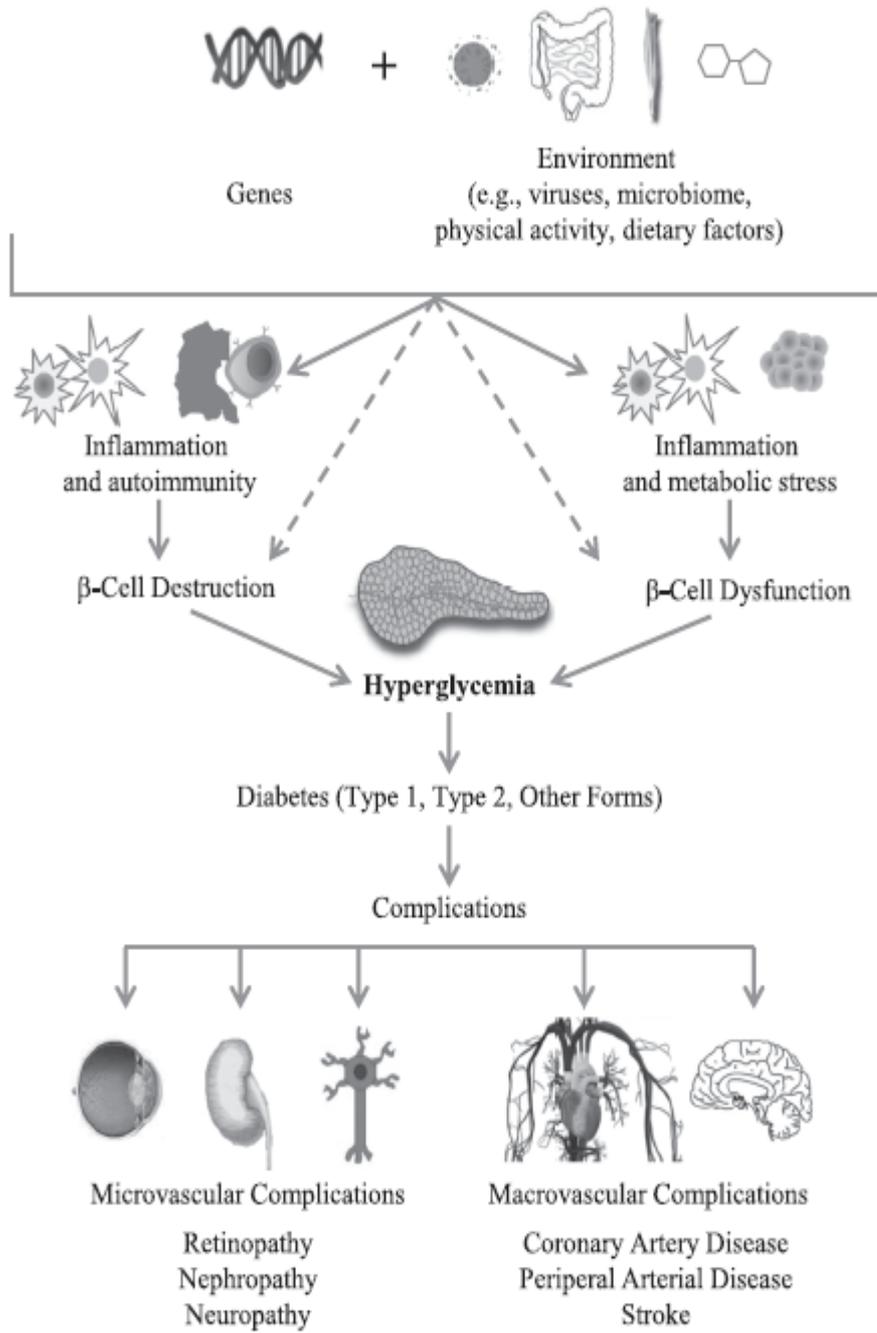


Figure 1. Facteurs responsables de la destruction des cellules β et les complications liées au diabète (Skyler et al., 2017)

Conséquences d'une hyperglycémie mal contrôlée

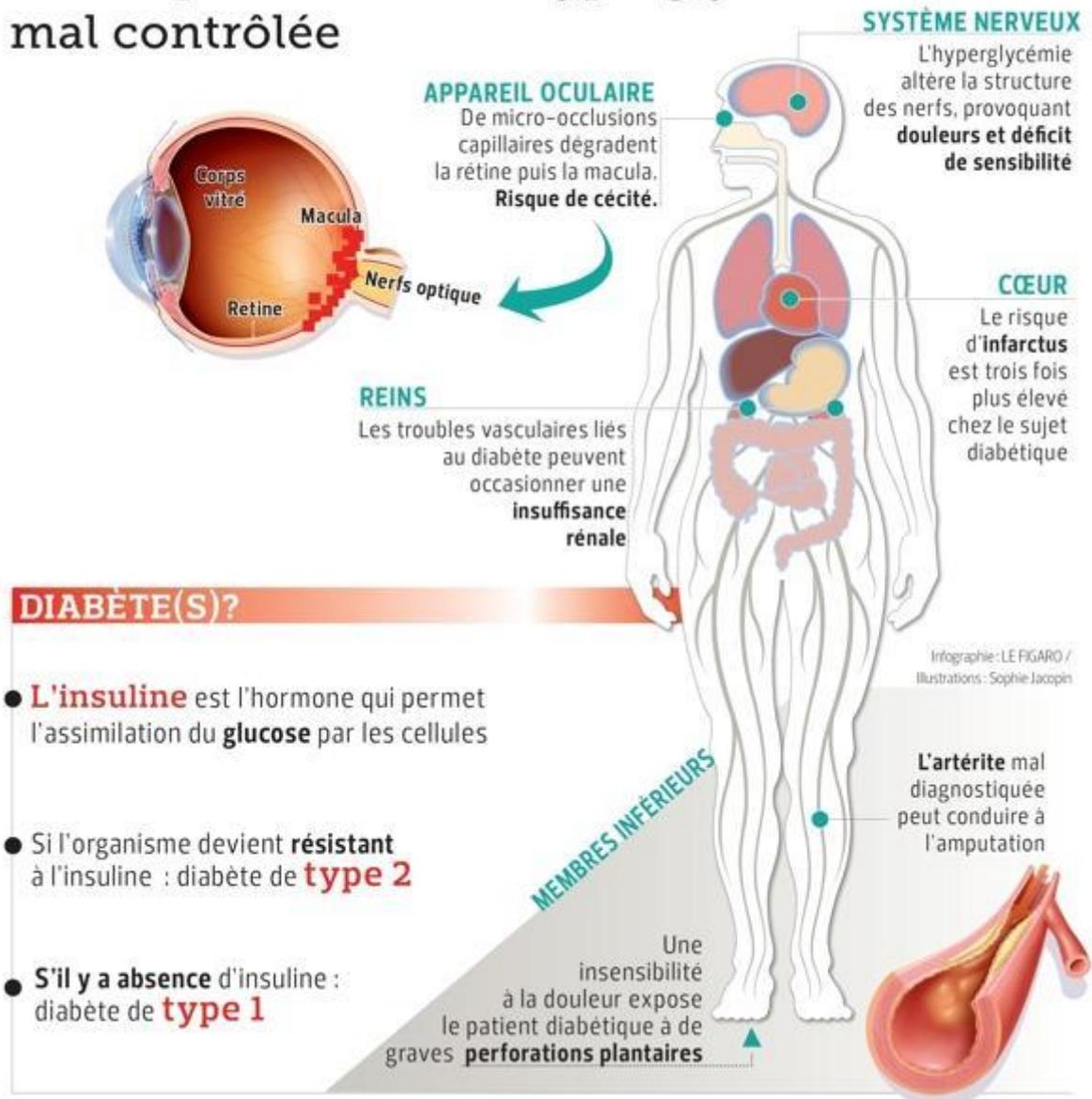


Figure 2. Les complications majeures du diabète sucré

De manière générale, le stress oxydatif se définit comme étant le résultat d'un déséquilibre entre la balance des oxydants et des antioxydants en faveur des premiers, ce qui conduit à des dégâts cellulaires irréversibles. Lorsque l'organisme n'est plus capable de contrôler la production excessive de radicaux libres et que les systèmes de défense antioxydants sont dépassés, on parle de stress oxydatif (Sies, 2020). Cette situation peut résulter d'un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale, d'une activation de systèmes enzymatiques (NADPH oxydase, xanthine oxydase, glucose oxydase), d'une libération de fer de ses protéines de transport (ferritine, lactoferrine) dans le sang sous forme

libre ou d'une oxydation de certaines molécules (glucose, hémoglobine, catécholamines). Aussi, un régime pauvre en antioxydants contribuera également à l'apparition du stress oxydatif. Ce phénomène est impliqué dans le développement d'un nombre important de pathologies (le cancer, l'asthme, l'athérosclérose, l'obésité, l'hypertension, les maladies cardiovasculaires, les maladies neurodégénératives et du diabète). De nombreux travaux rapportent une augmentation de la production des espèces réactives de l'oxygène avec une diminution des capacités de défenses antioxydantes chez les personnes diabétiques (Zhang et al., 2020).

Au cours du diabète, l'hyperglycémie et le stress oxydatif sont toujours associés à une inflammation et à des troubles du système immunitaire (Figure 3).

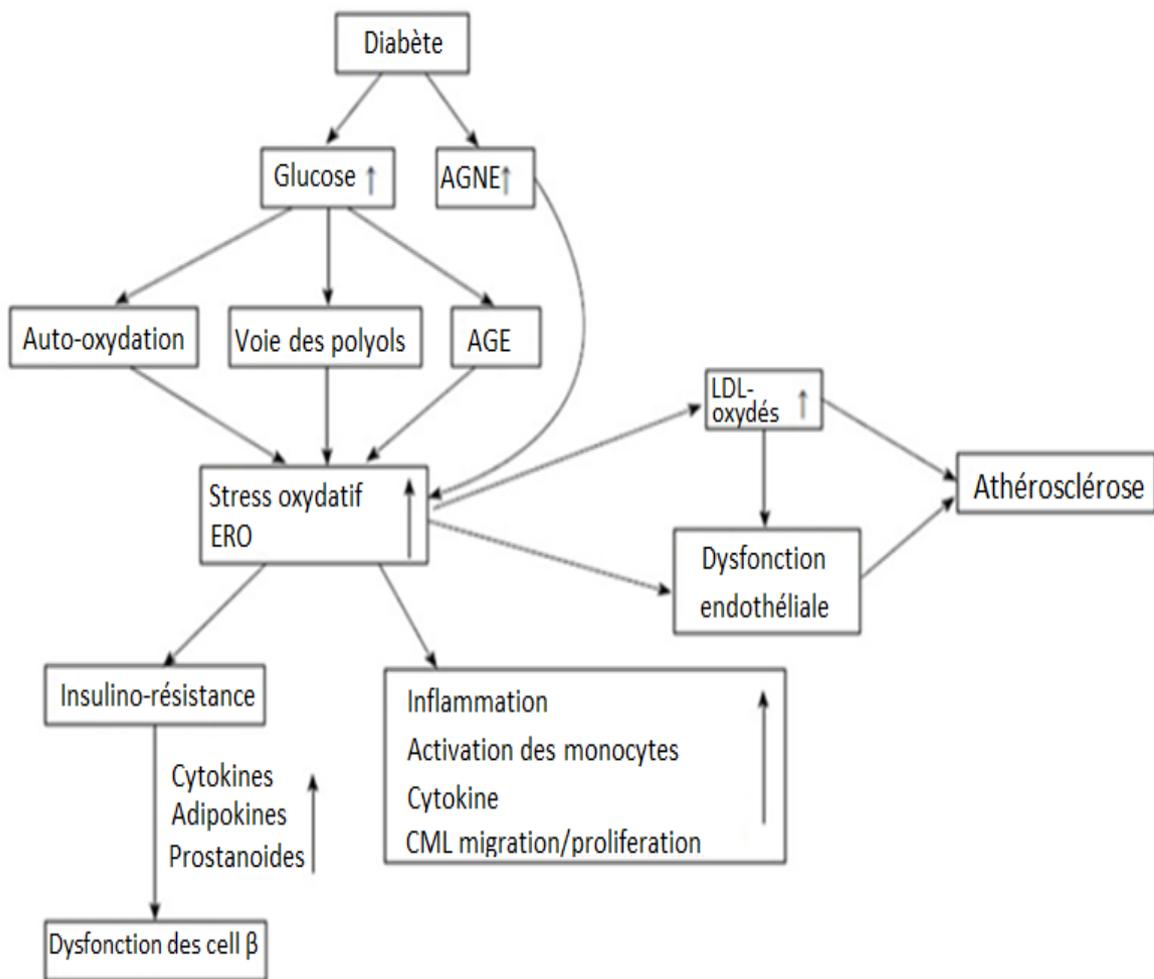


Figure 3. Association entre diabète, stress oxydatif, inflammation et anomalies immunes (Yaribeygi et al., 2020).

Les systèmes immunitaires et métaboliques sont interdépendants et constituent une exigence fondamentale pour la survie. Au cours du diabète sucré (DM), le trouble métabolique dû à l'altération de la sécrétion d'insuline ou son action conduisant à l'hyperglycémie et induisant un compromis immunitaire sont à l'origine des complications comme l'athérosclérose, la néphropathie, la neuropathie, l'ostéoporose et le vieillissement **(Rajana, 2017)**.

Il n'y a peut-être pas d'altération directe de l'immunité adaptative, mais alors que dans l'immunité innée, il y a une altération de ses fonctions comme la réponse des cytokines, la chimiotaxie, la phagocytose et la mort **(Rajana, 2017)**. La virulence des microbes augmente dans l'hyperglycémie en raison d'une altération de la fonction des cellules immunitaires **(Lotfy et al., 2017)**. Les complications infectieuses ont plus d'effet sur le pronostic diabétique. A cet égard, le diabète est considéré dans le monde entier comme un déficit immunitaire secondaire à côté de la malnutrition **(Rajana, 2017)**. Dans l'hyperglycémie, un rôle majeur est joué par les monocytes, les macrophages et les neutrophiles. Ces cellules génèrent des cytokines et des espèces réactives de l'oxygène (ROS) qui caractérisent les troubles métaboliques et vasculaires du diabétique **(Berbudi et al., 2020)**.

Les monocytes et les macrophages des diabétiques expriment des niveaux élevés d'enzymes permettant la synthèse des cytokines pro-inflammatoires. De plus, les macrophages isolés de diabétiques présentent un faible niveau de destruction bactérienne et de phagocytose par rapport aux cellules normales. Les taux circulants d'interleukines sont élevés chez les diabétiques. Les cytokines exercent, par ailleurs, leurs effets sur de nombreux organes et cellules hors du système immunitaire et peuvent jouer un rôle dans le déclenchement et l'expression du diabète auto-immun, et dans la progression des lésions vasculaires **(Rajana, 2017)**. A l'heure actuelle, il est bien établi qu'il existe une corrélation entre la sécrétion de cytokines pro inflammatoires et la destruction des cellules pancréatiques. Ainsi, en raison d'une perturbation de la fonction immunitaire, les personnes diabétiques pourraient être plus sujettes aux infections bactériennes **(Berbudi et al., 2020)**.

2. La pandémie COVID-19

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est causée par le SARS-CoV-2, un coronavirus nouvellement apparu, qui a été identifié pour la première fois à Wuhan (Chine) en décembre 2019. Le séquençage génétique de ce virus suggère qu'il s'agit d'un bêtacoronavirus étroitement lié au virus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS).

La transmission symptomatique désigne la transmission du SARS-CoV-2 à partir de personnes qui présentent des symptômes. Les études épidémiologiques et virologiques suggèrent que la transmission se fait essentiellement entre des personnes en contact rapproché avec d'autres personnes, par le biais des gouttelettes respiratoires, par contact direct entre personnes infectées ou par contact avec des surfaces et des objets contaminés (**Liu et al., 2020**). Les études cliniques qui ont porté sur des échantillons biologiques prélevés chez des cas confirmés montrent que l'excrétion du SARS-CoV-2 est maximale dans les voies respiratoires supérieures (nez et gorge) au début de la maladie, dans les 3 jours qui suivent l'apparition des symptômes (**OMS, 2020**). La période d'incubation de la COVID-19, c'est-à-dire le temps écoulé entre l'exposition au virus (l'infection) et l'apparition des symptômes, est en moyenne de 5-6 jours, mais peut aller jusqu'à 14 jours. Pendant cette période, également appelée « période présymptomatique », certaines personnes infectées peuvent être contagieuses pendant les 1-3 jours qui précèdent l'apparition des symptômes. Il faut souligner que la transmission présymptomatique nécessite elle aussi une propagation du virus par le biais de gouttelettes infectieuses ou par contact direct ou indirect avec les liquides biologiques d'une personne infectée. Alors que la plupart des personnes atteintes de COVID-19 ne présentent qu'une forme bénigne (40 %) ou modérée (40 %) de la maladie, celle-ci s'aggrave chez environ 15 % des patients, imposant un apport en oxygène, et 5 % présentent un état critique associé à des complications, telles qu'une insuffisance respiratoire, un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), un état septique et un choc septique, une thromboembolie et/ou une défaillance multiviscérale, notamment une insuffisance rénale et cardiaque aiguë (**Huang et al., 2020**). Un âge avancé, le tabagisme et la présence de maladies non transmissibles (MNT) sous-jacentes, telles que le diabète, l'hypertension, les cardiopathies, les maladies pulmonaires chroniques et le cancer, ont été décrits comme des facteurs de risque de maladie sévère et de décès.

La COVID-19 est associée à des manifestations mentales et neurologiques, y compris délire ou encéphalopathie, agitation, accident vasculaire cérébral, méningoencéphalite, troubles de l'odorat ou du goût, anxiété, dépression et troubles du sommeil. Dans de nombreux cas, des manifestations neurologiques ont été signalées même en l'absence de symptômes respiratoires. L'anxiété et la dépression semblent fréquentes chez les personnes hospitalisées atteintes de COVID-19. Le délire, en particulier, a été associé à un risque accru de mortalité chez les personnes atteintes de COVID-19. Par ailleurs, des cas de maladie vasculaire cérébrale aiguë (y compris d'accident vasculaire cérébral ischémique et

hémorragique) ont été signalés dans plusieurs séries de cas dans différents pays (**Helms et al., 2020 ; OMS, 2020**).

3. Recommandations nutritionnelles (les micronutriments) :

Les patients diabétiques doivent respecter des règles hygiéno-diététiques. Celles-ci doivent être poursuivies en cette période épidémique. Comme en période normale, il est donc conseillé de garder une alimentation équilibrée avec ajustement de la consommation de glucides, limitation des graisses saturées ; de maintenir le poids et conserver une activité physique. Une application e-santé est disponible pour tous les patients diabétiques, en cas de besoin pendant l'épidémie COVID-19. Ceci permet d'informer en temps réel, répondre aux questions pratiques et orienter les patients vers les soins adaptés en cas de symptômes. Le patient peut s'inscrire directement sur le site **www.covidiab.fr**. Grâce à des questionnaires, des conseils personnalisés, les patients peuvent donc être orientés et guidés.

De nombreux diabétiques ont un apport insuffisant en micronutriments, ce qui est à l'origine des altérations immunes. Dans le même temps, leur organisme a tout particulièrement besoin d'un apport optimal en micronutriments (**Schlienger et al., 2007**). Les dysfonctionnements biochimiques génèrent notamment du stress oxydant, principale cause des graves complications diabétiques, sur lequel il est possible d'agir grâce à un apport accru en antioxydants. Une légère inflammation chronique due au stress oxydatif et au dérèglement du système immunitaire inné a été associée à une résistance à l'insuline, des stades critiques dans le développement et la progression du diabète sucré. L'inflammation pourrait ainsi jouer un rôle causal dans le développement du diabète. La réduire en influant sur le stress oxydatif et la réponse immunitaire innée par le biais de micronutriments antioxydants pourrait entraîner une amélioration de la sensibilité à l'insuline et retarder l'apparition de la maladie (**Sale, 2018**). De nombreux micronutriments présentent des propriétés anti-inflammatoires ou immunomodulatrices avérées. On sait que les vitamines A, B6, B9, B12, C, D et E, ainsi que les acides gras essentiels et plusieurs oligo-éléments (comme le zinc, le fer et le sélénium) améliorent le fonctionnement général du système immunitaire en prévenant, par exemple, l'expression excessive des protéines de signalisation inflammatoire.

En effet, la nutrition est au cœur de la régulation de l'immunité. L'alimentation peut réguler le microbiote intestinal, le système immunitaire et la défense de l'organisme. Une bonne nutrition joue un rôle central dans le développement et le maintien du système immunitaire qui permet de se protéger contre les maladies et les infections et aide à se rétablir rapidement. Les efforts entrepris pour préserver et promouvoir une nutrition adéquate (y

compris l'allaitement) doivent ainsi être intégrés aux stratégies de prévention du COVID-19 afin de renforcer la résilience des individus et des communautés. Des régimes alimentaires sains et équilibrés sont essentiels également pour prévenir l'émergence de maladies non transmissibles, qui sont des facteurs de risque liés à des taux accrus de morbidité et de mortalité pour les personnes infectées par le COVID-19.

Certains nutriments sont fortement recommandés pour stimuler le système immunitaire et peuvent comprendre :

- Les acides gras polyinsaturés oméga-3 (AGPI) et oméga-6 dans un rapport oméga-6/oméga-3 inférieur à 5 ;
- Les minéraux comme le fer, le zinc, le sélénium, le magnésium ;
- Les vitamines telles que la vitamine D, la vitamine E, la vitamine A, la vitamine C, la riboflavine, la vitamine B6, l'acide folique, et la vitamine B12 ;
- Certains acides aminés et les aliments fonctionnels, y compris les composés alimentaires contenant des prébiotiques et des probiotiques, des fibres fermentées et des flavonoïdes.

En effet, certains micronutriments ont été associés au risque d'infection par le SARS-CoV-2 ou à l'évolution de la maladie COVID-19, notamment la vitamine D, la vitamine C, le sélénium et le zinc.

Les études montrent que les personnes avec une évolution grave du COVID-19 présentent, contrairement à celles avec une évolution favorable, des taux sériques réduits de certains micronutriments comme la vitamine D ou le zinc ainsi que les acides aminés (**Rozga et al., 2020**). Jusqu'ici, on ne sait pas si – et si oui dans quelle mesure – les micronutriments jouent un rôle causal dans le processus inflammatoire ou s'ils constituent simplement un marqueur pour une évolution défavorable (**Gorji et al., 2020**). Le corps humain produit de la vitamine D sous l'effet de la lumière solaire. Pourtant, l'ampleur de l'autosynthèse dépend de la longueur d'onde des rayons et de la couleur de la peau d'une personne. En hiver, la production de vitamine D est réduite. A exposition égale, les personnes à la peau foncée produisent moins de vitamine D.

Une revue systématique actuelle suggère un effet protecteur d'une supplémentation en vitamine D en cas d'affections respiratoires aiguës (**Maretzke, 2020**). Un effet préventif est principalement constaté chez les personnes avec un taux sérique de vitamine D insuffisant (< 10 ng/ml), mais pas chez les personnes avec un taux suffisant (> 30 ng/ml). Toutefois, la qualité des différentes études varie fortement. Différentes études d'observation montrent que les personnes avec un faible taux de vitamine D ont un risque accru d'infection au SARS-CoV-2 ou d'évolution grave d'une maladie COVID-19 (**Rozga et al., 2020**).

Une étude récapitulative a montré un effet sur le risque et l'évolution de maladies respiratoires aiguës également pour la vitamine C et le zinc **(Rozga et al., 2020)**.

Les études d'observation montrent également pour la vitamine D que les personnes qui ont été infectées par le SARS-CoV-2 ou qui ont eu une évolution grave du COVID-19 avaient plus souvent des taux sériques de micronutriments comme la vitamine C, le zinc ou le sélénium inférieurs aux personnes en bonne santé ou à celles avec une évolution favorable. Une étude d'intervention randomisée et contrôlée incluant 214 patients avec une infection au SARS-CoV-2, auxquels on a administré pendant 10 jours du gluconate de zinc (50 mg) ou de l'acide ascorbique (8000 mg), les deux ou le traitement standard, a montré un meilleur pronostic en cas de suppléments **(Rozga et al., 2020)**.

DEUXIEME PARTIE

ANALYSE DES ARTICLES

Synthèse d'articles

1. Article 1:

Diabetes in COVID-19 pandemic-prevalence, patient characteristics and adverse outcomes

Abdelhafiz AH, Emmerton D, Sinclair AJ. *International Journal of Clinical Practice* 25:e14112 (2021). doi: 10.1111/ijcp.14112

Le diabète est couramment signalé comme une condition prémorbide chez les personnes infectées par le COVID-19, bien que le fait de placer le diabète comme un facteur de risque de cette infection n'est toujours pas clair. Dans cet article, les auteurs ont entrepris une recherche documentaire détaillée avec une évaluation complète d'articles pertinents en recherchant dans les bases de données suivantes : Google Scholar, Medline et Embase. Ils ont cherché les articles sur le diabète sucré, COVID-19, l'infection, les comorbidités, les caractéristiques des patients, les facteurs de risque, les effets indésirables, la prévalence, la mortalité, les prédicteurs, la gravité de la maladie et le contrôle de la glycémie. Les nombreuses études montrent que le COVID-19 péjore l'équilibre glycémique et favorise la survenue de complications métaboliques telles que l'acidocétose (**Orioli et al., 2020**). Les infections virales, qu'il s'agisse de la COVID ou de la grippe, peuvent être plus difficiles à traiter chez les personnes vivant avec le diabète. L'élévation permanente de la glycémie peut altérer le système immunitaire et rendre plus vulnérable aux maladies infectieuses et à leurs complications. Mais, ce sont les infections elles-mêmes qui peuvent également être à l'origine d'un déséquilibre de la glycémie et/ou aggraver certaines complications du diabète déjà présentes.

La présence d'un diabète était donc associée aux formes graves et aux complications de la COVID-19 : syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), nécessité d'admission en unité de soins intensifs (USI), nécessité de recours à une ventilation mécanique, et risque majoré de décès (**Sultan et al., 2021**). Cette association entre diabète et formes graves de la COVID-19 a été confirmée dans un premier temps en Chine, puis confortée par les données aux États-Unis, France et autres pays montrant une prévalence du diabète élevée chez les personnes COVID-19 positives (**Sultan et al., 2021**). Des données émanant des hôpitaux de différents pays dans le monde ont également constaté un risque significativement accru de formes graves associées au diabète.

Dans une analyse chinoise de 1590 patients hospitalisés atteints de COVID-19, au moins une comorbidité était présente chez 25% des patients. La comorbidité la plus fréquente était l'hypertension (16,9 %), suivie du diabète (8,2 %) (**Guan et al., 2020**). Dans une analyse de

données des 12 études qui ont inclus 2108 patients chinois avec l'infection du COVID-19, la prévalence du diabète était de 10,3 % (**Fadini et al., 2020**). Une revue systématique de huit études dont 46248 patients chinois a trouvé que le diabète était la deuxième (8 %) comorbidité, après hypertension (17 %), chez les personnes hospitalisées avec COVID-19 (**Yang et al., 2020**). Les données d'un rapport britannique sur 20133 patients atteints de COVID-19 sévère qui ont été hospitalisés notent que tous avaient une comorbidité documentée. La prévalence du diabète était de 21 %, juste derrière les maladies cardiaques chroniques (31 %) (**Docherty et al., 2020**). Aux États-Unis, un rapport d'établissement de soins de 101 résidents atteints de COVID-19, signale la présence du diabète sucré dans 31,7 % (**McMichael et al., 2020**). Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec prudence au vu des limitations imposées dans la réalisation des tests diagnostiques du COVID-19 et des différences méthodologiques utilisées.

Les concentrations de glucose dans le sang étaient significativement plus élevées chez les patients en soins intensifs (**Abdelhafiz et al., 2021**). Le diabète non contrôlé (HbA1c > 86 mmol/mol contre 48-53 mmol/mol) et l'obésité (IMC > 40 kg/m² vs 25-29,9 kg/m²) étaient indépendamment associés à une augmentation de la mortalité par le COVID-19 dans le diabète de type 1 et de type 2 (**Abdelhafiz et al., 2021**).

En France, l'analyse univariée qui a inclus 1317 patients diabétiques hospitalisés pour le COVID-19 montre que la mortalité était liée au type de diabète, HbA1c, complications diabétiques (**Abdelhafiz et al., 2021**). Les données des États-Unis ont montré que le taux de mortalité était de 28,8 % chez les patients diabétiques ou présentant une hyperglycémie non contrôlée contre seulement 6,2 % pour les patients sans diabète ni hyperglycémie (**Bode et al., 2020**).

Bien que les patients diabétiques soient considérés comme plus à risque d'infection, des études récentes ont montré qu'il s'agissait principalement d'infections fongiques et bactériennes, les infections des voies urinaires et les pneumonies notamment pneumococciques (**Hine et al., 2017**). Les infections virales, telle la grippe saisonnière, ne sont habituellement pas plus fréquentes chez les patients diabétiques que dans la population générale. Cependant, le diabète est en revanche reconnu comme un facteur de risque de développer une forme sévère de la grippe tout comme une COVID sévère (**Orioli et al., 2020**).

Dans une analyse univariée de l'étude française qui a inclus 1317 patients diabétiques hospitalisés pour le COVID-19, les caractéristiques significativement associées à la ventilation mécanique et/ou décès dans les 7 jours d'admission étaient le sexe, l'IMC et un traitement antérieur par rénine angiotensine aldostérone, mais pas avec l'âge, le type de diabète, HbA1c,

les complications diabétiques ou la thérapie hypoglycémique. Cependant, dans les analyses multivariées, seul l'IMC est resté positivement associé au critère de jugement principal. Les données des États-Unis ont montré que le taux de mortalité était de 28,8 % chez les patients diabétiques ou en cas d'hyperglycémie non contrôlée contre seulement 6,2 % pour les patients sans diabète ni hyperglycémie.

2. Article 2

Triple jeopardy: old age, frailty and diabetes in COVID-19

Fox, Charles, Kilvert, Anne.

Practical Diabetes (2021), 38(1):25-30.

La combinaison d'âge/fragilité/diabète et COVID-19 présente un risque supplémentaire et on parle du triple risque de vieillesse, de fragilité et de diabète exposant les malades à un risque de décès (**Fox et al., 2021**). Ainsi, d'après certains auteurs, le diabète est un facteur de risque lorsqu'il est associé à la fragilité.

L'importance de la fragilité et la nécessité de le reconnaître ont conduit à des modifications des soins primaires pour prendre en compte la fragilité. La fragilité est définie comme « un état de santé lié au vieillissement dans lequel plusieurs systèmes corporels perdent progressivement leurs réserves. Elle peut se manifester par un handicap physique dû à des comorbidités et est associée avec un risque de décès plus élevé. Ainsi, vu ce risque accru en cas de fragilité des personnes âgées, il semble logique de dire que la fragilité augmente également le risque de décès par COVID-19 (**Fox et al., 2021**). Pour certains, la fragilité est considérée comme le facteur principal dans la détermination de l'intervention médicale. Chaque personne âgée admise à l'hôpital devrait avoir une évaluation de la fragilité. Cette approche est soutenue par une étude observationnelle menée dans 10 hôpitaux britanniques qui ont conclu que « lors du COVID, les résultats étaient mieux prédits par la fragilité que l'âge ou la comorbidité » (**Hewitt, 2020**).

Les preuves d'autres études suggèrent que l'âge, plutôt que la fragilité, est le facteur de risque dominant. Une étude de l'admission de personnes âgées de plus de 70 ans à un hôpital du centre de Londres a rapporté le taux de mortalité chez 217 personnes avec COVID-19 et 160 personnes sans le virus. Dans les patients COVID-négatif, la fragilité était associée à une mortalité accrue, mais dans la cohorte COVID-positif, la mortalité était similaire, indiquant que les patients non fragiles étaient également vulnérables au virus (**Miles, 2020**). Dans tous les cas, la mortalité liée au COVID-19 lors de l'association fragilité – vieillesse a été expliquée

par des taux élevés de cytokines pro-inflammatoires et par des anomalies du système immunitaire (Fox et al., 2021). En cas de pathologies associées, l'augmentation de la morbidité et la mortalité est liée à un certain nombre de facteurs de risque liés au diabète, dont l'obésité, un état d'hypercoagulabilité et une augmentation des marqueurs inflammatoires (Apicella, 2020). Les complications du diabète sucré (cardiovasculaire, insuffisance rénale, acidocétose diabétique) survenant chez les personnes atteintes à la fois de type 1 et diabète de type 2 peuvent être très difficiles à traiter, en particulier chez les personnes fragiles et celles avec insuffisance cardiaque, ce qui peut mener au décès (Fox et al., 2021).

Le virus COVID-19 a un tropisme pour la cellule bêta qui peut expliquer les taux élevés d'acidocétose et d'hyperglycémie chez les patients infectés (Figure 4).

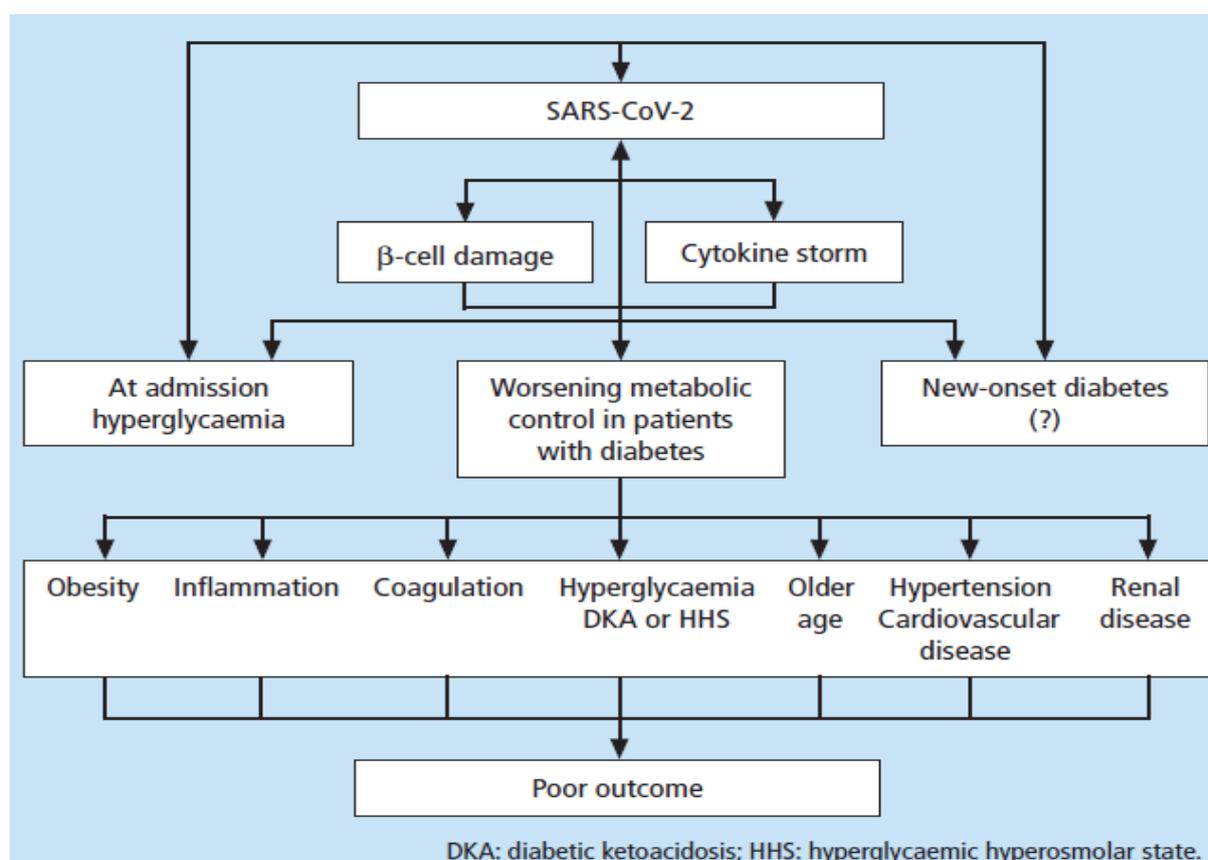


Figure 4. Effets réciproques du diabète et du COVID-19 (Fox et al., 2021).

Les caractéristiques les plus courantes des patients diabétiques qui sont touchés par le COVID-19 en plus de l'âge avancé et de plusieurs morbidités sont la glycémie non contrôlée et l'obésité qui ont été signalées comme les prédicteurs importants de gravité et de mortalité chez les patients infectés (Yang et al., 2020). De plus, l'infection au COVID-19 chez les personnes diabétiques peut augmenter le stress qui conduit à une hyperglycémie et à une augmentation de la sécrétion d'hormones telles que les glucocorticoïdes et l'adrénaline ainsi provoquant une

hyperglycémie et des fluctuations de la glycémie. Même en absence de diabète, une hyperglycémie ou un mauvais contrôle glycémique peut entraîner une augmentation de la mortalité dans chez les patients avec COVID-19.

Aussi, la survenue d'hypoglycémies en raison de la variabilité des niveaux de glucose dans le sang peut stimuler l'activité pro-inflammatoire des monocytes et augmenter la réactivité plaquettaire, contribuant à une augmentation du risque cardiovasculaire et de mortalité chez les patients diabétiques (**Zhou et al., 2020**).

À l'échelle mondiale, l'obésité est devenue un facteur de risque important pour l'infection sévère COVID-19 sévère infection. L'obésité est connue pour être associée à la gravité et à la durée plus longue de l'infection. L'obésité centrale, qui est le type prédominant chez les personnes atteintes de diabète, est particulièrement associée à un risque résultant de la sécrétion accrue de cytokines de l'inflammation pouvant induire une altération de la réponse immunitaire (**Fox et al., 2021**). D'autres facteurs peuvent être liés au fait que l'obésité peut réduire la compliance pulmonaire, altérer mécaniquement la ventilation avec une aération réduite des poumons entraînant ainsi une accumulation de sécrétions et un risque accru d'infection (**Petrakis et al., 2020**).

3. Article 3

Insulin resistance in COVID-19 and diabetes.

Govendera N, Khaliq OB, Moodley J, Naickerc T

Primary Care Diabetes. (2021), 15(4): 629–634. doi: 10.1016/j.pcd.2021.04.004

Les auteurs de cet article de synthèse abordent l'association entre le diabète sucré et le COVID-19 en mettant l'accent sur les mécanismes moléculaires de l'insulinorésistance. Il a été démontré que le diabète sucré influence la gravité et la mortalité des patients atteints du COVID-19. De plus, les patients ayant des antécédents de diabète, d'hypertension, d'insulinorésistance (IR) et de troubles respiratoires subissent une détérioration de la fonction immunitaire avec pour conséquence une perturbation endothéliale et ventilatoire (**De Lorenzo et al., 2020**). De plus, l'hypercoagulation prédispose les patients atteints du COVID-19 à un plus grand risque de thrombose, d'ischémie et de lésion myocardique.

La résistance à l'insuline (RI) est due à une sensibilité tissulaire réduite à l'insuline et fait référence à l'incapacité du pancréas à sécréter suffisamment d'insuline pour la régulation de la glycémie, conduisant ainsi au diabète et aux maladies cardiovasculaires. Environ 46,5% de la population adulte mondiale est touchée par la RI, avec la prévalence la plus élevée signalée

au Liban, en Asie (44,6%), la deuxième plus élevée en Thaïlande (39,1%) et la plus faible dans les pays européens (15,5%). Les données sur la prévalence de l'IR en Afrique sont limitées, cependant, une étude sud-africaine a rapporté une diminution de l'IR de 24,8 % en 2009 à 16,9 % en 2020 (Davids et al., 2020). La IR est surtout observée lors du diabète de type 2. L'incidence la plus courante du DT2 survient chez les personnes obèses, puisque le tissu adipeux libère de la leptine, de la résistine, de l'adiponectine et du facteur de nécrose tumorale (TNF- α), qui perturbent le métabolisme du glucose en diminution de la sensibilité à l'insuline.

Le TNF- α régule également à la baisse l'expression de GLUT4, nécessaire à la translocation du glucose. Une diminution de la sensibilité à l'insuline conduit à une résistance à l'insuline, une caractéristique du DT2. De plus, l'expression pancréatique exocrine et endocrine de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) est susceptible d'être associée à une manifestation exagérée du diabète chez les patients gravement malades infectés par le SRAS-CoV-2. Le SARS-CoV-2 provoque une lésion des îlots pancréatiques et l'apparition d'un diabète aigu en se liant au récepteur ACE2. Le SRAS-CoV-2 exacerbe également l'acidocétose diabétique (DKA), créant ainsi un milieu pro-inflammatoire où les niveaux d'IL-6, d'IL-bêta et de TNF sont augmentés.

La physiopathologie du COVID-19 chez les patients diabétiques reste peu concluante ; cependant, le débat controversé reste focalisé sur l'interaction entre le virion, le milieu hyper-inflammatoire, le système rénine-angiotensine aldostérone (RAAS), ainsi que la boucle d'hypercoagulation. Dans la voie RAAS, la protéase rénine clive l'angiotensinogène pour produire l'angiotensine I (AngI), qui est ensuite clivée par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) pour générer l'angiotensine II (AngII). La signalisation de l'angiotensine II se produit via le récepteur AngII de type 1 (AT1R) et le récepteur de type 2 (AT2R). L'activation d'AT1R exerce des effets pro-inflammatoires, prolifératifs, profibrotiques et vasoconstricteurs via l'activation de NF- κ , NADH/NADPH oxydase et Toll-like receptor 4. Un homologue de l'ACE appelé ACE2, clive AngII et génère Ang, exerçant ainsi un effet anti-inflammatoire en se liant au récepteur Mas couplé à la protéine G et en l'activant. Le SRAS-CoV-2 pénètre dans les cellules hôtes via le récepteur ACE-II où il subit rapidement une réplication, une amplification et une diffusion. La voie des récepteurs ACE2/Ang/Mas antagonise les effets biologiques de la voie ACE/AngII/ATR1, exerçant ainsi son effet anti-inflammatoire et antifibrotique. La liaison virale aux récepteurs ACE2 régule négativement leur expression sur les cellules épithéliales alvéolaires et entraîne une expression élevée d'Ang II, qui perpétue l'activation de la réponse immunitaire adaptative de l'hôte. La conséquence est une réponse inflammatoire amplifiée via la sécrétion d'interleukine-1 β (IL-1 β), l'interleukine-4

(IL-4) et l'interleukine 10 (IL-10), et la protéine-1 monocyte chimioattractrice (MCP-1), l'interféron gamma (IFN) et le coussin adipeux infrapatellaire (IFP-10), qui est au cœur du résultat de l'infection par le SARS-COV-2 (**Rajpal et al., 2020**). Cette tempête de cytokines déclenche une réponse hyper-inflammatoire et hypercoagulante qui perturbe l'intégrité des cellules endothéliales, bouleversant ainsi la barrière alvéolo-capillaire provoquant une hypoxémie sévère. En outre, chez les patients atteints du COVID-19, une diminution des niveaux d'ACE2 influence la signalisation RAAS.

L'interaction de l'angiotensine II avec les récepteurs AT1 régule à la hausse l'expression du facteur anti-angiogénique, les niveaux de sFlt-1 pendant l'hypoxie. Cela diminue la phosphorylation de l'oxyde nitrique synthase endothéliale, augmentant le stress oxydatif. De plus, les patients atteints de COVID 19 sévère ont des taux plasmatiques élevés de sFlt-1, indiquant un microenvironnement déjà stressé, ce qui peut conduire à une défaillance d'organe.

L'impact du SARS-COV-2 sur l'expression des taux d'ACE2 chez les patients diabétiques est actuellement inconnu, mais l'expression du récepteur ACE2 a été confirmée dans les cellules des îlots pancréatiques. L'expression accrue de l'ACE2 peut augmenter le risque d'infection au COVID-19 chez les personnes atteintes de diabète sucré. Un degré élevé d'hyperglycémie est noté chez les personnes infectées par le SRAS-COV-1, car ce virus dérègle le fonctionnement efficace des cellules des îlots de Langerhans, avec pour conséquence une RI, une hyperglycémie et un diabète sucré d'apparition précoce. Malgré cela, ACE2 fonctionne comme un frein pour l'entrée du virus dans les cellules où elle agit comme une enzyme anti-inflammatoire. Les interventions thérapeutiques axées sur la stimulation de la voie RAAS ont le potentiel d'améliorer la fonction cardiovasculaire et de réduire la gravité du COVID-19. L'association du système rénine-angiotensine avec le diabète sucré a été établie et les patients DT1 et DT2 sont traités par des inhibiteurs de l'ECA (IEC) et des antagonistes des récepteurs AngII de type I (ARA). Les IECA et les ARA sont susceptibles de diminuer l'hyper-inflammation et la reproduction virale, tandis que l'ACE2 a le potentiel d'augmenter les niveaux d'Ang-(1-9) et d'Ang-(1-7) en agissant comme un leurre pour les particules virales circulantes. D'autres soutiennent que les diabétiques recevant des ARA/ACEI expriment également des niveaux d'ACE2 plus élevés et sont protégés contre l'infection au COVID-19 par rapport aux diabétiques non traités.

L'infection COVID-19 associée au diabète sucré, à l'hypertension et aux maladies cardiovasculaires est sujette à un diagnostic/pronostic plus agressif. Les patients atteints de DT2 sont prédisposés à une réponse inflammatoire amplifiée avant à l'exposition à l'infection au COVID-19 en raison de leur âge avancé et d'autres anomalies cardiovasculaires.

L'inflammation et le stress oxydatif sont également des régulateurs clés dans la manifestation du diabète sucré, en particulier chez les individus ayant un indice de masse corporelle élevé. L'inflammation et le stress oxydatif altèrent l'activité de l'insuline avec pour conséquence une insulino-résistance. Une inflammation accrue aggrave également la pathologie COVID-19, entraînant des issues plus critiques et fatales. Notamment, les niveaux d'interleukine-6 (IL-6) sont plus élevés chez les patients atteints d'une infection par COVID-19 avec le diabète sucré par rapport aux patients non diabétiques et diabétiques sans COVID-19.

Il existe peu de données concernant l'association entre la RI et le COVID-19. Cependant, il est émis l'hypothèse que la liaison virale à l'ACE2 augmente l'Ang II, ce qui l'implique comme le principal coupable dans la synergie de l'IR et des maladies cardiovasculaires. Dans un microenvironnement sain, l'ACE2 régule la pression artérielle en convertissant l'Ang II en Ang (1-7), diminuant ainsi l'IR, le stress oxydatif et augmentant l'activité de GLUT4. Cependant, au cours de l'infection par COVID-19, l'expression de l'ACE2 est diminuée, ce qui entraîne une activité exagérée de l'Ang II avec IR subséquente, stress oxydatif, inflammation, hypertension et dysfonctionnement cardiaque. Fait intéressant, les personnes obèses et diabétiques présentent une inflammation accrue, qui induit une IR et vice versa. Étant donné que les infections à COVID-19 sont caractérisées par une réponse inflammatoire exagérée, sa coexistence avec l'obésité et le diabète peut entraîner une hyper-inflammation et des conséquences graves/mortelles en raison de l'inflammation préexistante. Une augmentation de l'IR entraîne une augmentation de l'expression pancréatique des récepteurs ACE2, créant une plus grande affinité pour la protéine, prédisposant ainsi les personnes atteintes d'IR à une vulnérabilité accrue aux infections COVID-19. De plus, les patients présentant une IR préexistante présentent d'autres comorbidités, notamment l'hypertension, l'hyperglycémie et le diabète sucré, qui entraînent de graves symptômes pathologiques pendant la COVID-19 et une mortalité conséquente. Il apparaît clairement que la résistance à l'insuline est le principal facteur qui déclenche l'activation d'une réponse inflammatoire qui anticipe les tempêtes de cytokines lors du COVID-19. Cela affecte l'épithélium alvéolaire provoquant des symptômes de détresse respiratoire aiguë.

Les auteurs de cet article 3 terminent en donnant des recommandations aux patients diabétiques. Notamment, les patients deviennent particulièrement résistants à l'insuline au cours de l'infection au COVID-19, car on pense que le virus du SRAS-CoV-2 cause des dommages directs aux cellules bêta pancréatiques sécrétrices d'insuline. Par conséquent, certains patients peuvent avoir besoin d'insuline pour la première fois tandis que d'autres peuvent avoir besoin d'augmenter considérablement leurs doses d'insuline. Une surveillance vigilante des taux de

glycémie est essentielle pendant le processus de la maladie pour atténuer le COVID-19. Une inflammation sévère caractéristique du COVID-19 provoque des lésions tissulaires dans tout le corps humain, ce qui est susceptible d'augmenter la coagulation du sang et les dommages aux vaisseaux sanguins, conditions qui sont déjà compromises par le diabète. La plupart des patients diabétiques qui développent COVID-19 présentent des symptômes légers, il est donc important de revoir leurs prescriptions chroniques et leur gestion journalière de la glycémie, car certains médicaments contre le diabète peuvent augmenter le risque de déshydratation et d'acidose. Ces médicaments peuvent être temporairement interrompus. Les patients sous insuline devront augmenter leurs doses en particulier pendant les épisodes de fièvre, par conséquent les niveaux d'hydratation nécessitent également une surveillance.

4. Discussion et synthèse des trois articles

L'épidémie mondiale due au COVID-19 a fait émerger une littérature abondante sur les facteurs de risque associés à sa survenue, tout patient n'étant pas forcément symptomatique ou n'exprimant pas la maladie avec la même gravité. Les travaux publiés en 2020 et en 2021 montrent que les personnes vivant avec le diabète sont considérées «à risque» lors de l'infection COVID-19. En effet, le diabète semble être un facteur de risque d'aggravation de l'état clinique d'un patient atteint par le COVID-19. Il a été suggéré au départ de l'épidémie que le diabète était un des facteurs de susceptibilité de l'infection au même titre que l'âge élevé, l'hypertension artérielle, le tabagisme, le surpoids ou l'obésité. Cette association a été confirmée dans différents pays dans le monde comme la Chine, les États-Unis, la France, l'Italie et autres pays indiquant un risque significativement accru de formes graves de l'infection associées au diabète. Dans tous les cas, l'élévation permanente de la glycémie peut altérer le système immunitaire et rendre plus vulnérable aux maladies infectieuses notamment la COVID-19.

Cependant, l'interprétation du lien diabète – COVID-19 doit prendre en compte plusieurs facteurs comme l'hyperglycémie, l'HbA1C, les facteurs de risque cardiovasculaire, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, l'obésité, tous pouvant entraîner des complications graves. De plus, la combinaison de l'âge /la fragilité/ le diabète et la COVID-19 présente un risque supplémentaire et peut entraîner le décès. Dans ce cas, la mortalité par COVID-19 lors de la combinaison fragilité – vieillesse est associée à des taux élevés de cytokines pro-inflammatoires et à des anomalies du système immunitaire. Ainsi, l'un des mécanismes physiopathologiques mis en avant pour expliquer les formes graves liées au diabète serait la présence d'une inflammation préexistante. Il apparaît clairement qu'en plus du diabète, l'obésité est aussi un facteur d'aggravation. Des interactions complexes peuvent se jouer entre le tissu

adipeux et le système immunitaire. Le tissu adipeux peut aussi constituer un réservoir viral. En somme, il est difficile à ce jour de distinguer le rôle de l'excès pondéral ou de l'obésité sur la gravité des infections à SARS-CoV-2 chez les patients diabétiques et de l'état diabétique proprement dit. Mais, les données les plus sûres lors de la combinaison obésité – diabète – COVID portent vers une résistance à l'insuline et à l'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) conduisant à une manifestation exagérée du diabète chez les patients infectés par le SRAS-CoV-2 avec apparition de l'acidocétose diabétique et d'une inflammation exagérée due à la tempête de cytokines. Le stress oxydatif est aussi impliqué dans l'aggravation des complications. Ainsi l'inflammation et le stress oxydatif au cours du diabète sucré et de l'obésité altèrent l'activité de l'insuline conduisant à une insulino-résistance. A côté de cette anomalie, la diminution de l'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ACE2 chez les personnes infectées entraîne une exagération du stress oxydatif, de l'inflammation, de l'hypertension et du dysfonctionnement cardiaque. Pour qu'un coronavirus puisse entrer dans une cellule et l'infecter, il faut que celui-ci reconnaisse un récepteur (protéines, lipides, carbohydrates) présent au niveau de la cellule. L'ACE2 semble être la porte d'entrée du COVID-19 dans l'organisme humain et agirait donc comme récepteur au COVID-19. Ainsi, du fait de la fixation du COVID-19 sur ACE2, le virus entraînerait une diminution de l'activité d'ACE2, cette baisse d'activité ayant été rapportée comme facteur aggravant les lésions inflammatoires d'organes induites par le COVID-19, en particulier pulmonaires. Ainsi, le niveau d'expression d'ACE2 pourrait jouer un rôle dans le risque de déclarer une infection à COVID-19 et le risque de développer une forme plus sévère de la maladie. Au total, il est clair qu'ACE2 et en particulier le niveau d'expression d'ACE2 semble jouer un rôle primordial dans l'infection à COVID-19. Cependant, son rôle exact semble complexe avec potentiellement un rôle délétère lors de la phase de contamination virale puis servant de récepteur au COVID-19 et à la fois un rôle bénéfique lors de la phase de lésions tissulaires inflammatoires causées par le COVID-19. Beaucoup de questions restent donc sans réponse actuellement.

Il semble désormais établi que, dans les phases avancées de l'infection, ce n'est plus la charge virale elle-même mais l'emballement de l'inflammation et les conséquences biologiques de cette dernière qui expliquent la gravité de certains cas de Covid-19. La coexistence de l'obésité et du diabète peut entraîner une hyper-inflammation et des conséquences graves. De plus, l'association de l'obésité, de l'hypertension, de l'hyperglycémie et du diabète sucré entraîne de graves symptômes pathologiques pendant l'infection COVID-19.

CONCLUSION GENERALE

Le diabète semble être une morbidité fréquente chez les patients atteints de COVID-19.

Cependant, la preuve qu'il augmente le risque d'infection n'est pas encore claire. D'autre part, la preuve que le diabète augmente le risque de maladie grave et le risque d'effets indésirables est substantielle. Les patients diabétiques à risque de COVID-19 tendent à être obèses, âgés, avoir un diabète non contrôlé et des comorbidités, en particulier les maladies cardiovasculaires et l'hypertension. Les recherches scientifiques sont encore nécessaires pour étudier la gestion appropriée des personnes atteintes de diabète et du COVID-19 afin de mieux comprendre cette association et son impact sur la vie des malades. Dans l'attente de plus de résultats, il faut insister sur l'importance du contrôle glycémique au cours de l'infection ainsi que sur le dépistage du diabète chez tout patient atteint de COVID-19. De plus, une nutrition équilibrée riche en micronutriments permet de moduler le système immunitaire et permettre une récupération rapide en cas de COVID-19.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abdelhafiz AH, Emmerton D, Sinclair AJ (2021). Diabetes in COVID-19 pandemic-prevalence, patient characteristics and adverse outcomes. *Int J Clin Pract.* 2021. e14112: 1-11.
- Actualités Santé. 16p. [www. https://www.algerie360.com/20201116-diabete-en-algerie](https://www.algerie360.com/20201116-diabete-en-algerie).
- Ait-Hatrit S (2018). Diabète : l'Algérie, un marché stratégique pour les laboratoires. *JeuneAfrique.* 12p.
- Ali A, Dar MA, Ayaz A (2017). Diagnostic approaches to diabetes mellitus and the role of vitamins. *J Nutr Food Sci.* 7:1-5.
- Apicella M (2020). COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 17. <https://doi.org/10>.
- Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R (2020). Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Current Diabetes Reviews.* 16: 442-449.
- Bode B, Garrett V, Messler J (2020). Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol.* 14:813-821.
- Conway J, Gould A, Westley R (2020). Characteristics of patients with diabetes hospitalised for COVID-19 infection-a brief case series report. *Diabetes Res Clin Pract.* 169:108460.
- Davids S.F.G., T.E. Matsha, N. Peer, R.T. Erasmus, A.P. Kengne, The 7-year change in the prevalence of insulin resistance, inflammatory biomarkers, and their determinants in an urban south african population, *J. Diabetes Res.* 2020 (2020).
- De Lorenzo A, S. Escobar, E. Tibiric, á, Systemic endothelial dysfunction: a common pathway for COVID-19, cardiovascular and metabolic diseases, *Nutr.Metab. Cardiovasc. Dis.* 30 (8) (2020) 1401–1402.
- Docherty AB, Harrison EM, Green CA (2020). Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ.* 369 :m1985.
- Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A (2020). Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest.* 43:867-869.
- Fareed M, Salam N, Khoja AT, Mahmoud MA, Ahamed M (2017). Life style related risk factors of type 2 diabetes mellitus and its increased prevalence in saudi arabia: A brief review.

- Fox C, Kilver A (2021). Triple jeopardy: old age, frailty and diabetes in COVID-19. *PRACTICAL DIABETES*. 38: 25-30.
- Gorji A, Khaleghi Ghadiri M (2020). Potential roles of micronutrient deficiency and immune system dysfunction in the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Nutrition*. 82: 111047.
- Govendera N, Khaliq OB, Moodley J, Naickerc T (2021). Insulin resistance in COVID-19 and diabetes. *Primary Care Diabetes*.
- Guan WJ, Liang WH, Zhao Y (2020). Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 55: 2000547.
- Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C (2020). Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. Epub 2020/04/16.
- Hewitt J (2020). The effect of frailty on survival in patients with COVID-19 (COPE): a multicentre, European, observational cohort study. *Lancet Public Health*. 5(8):e444–51.0
- Hind B (2020). Diabète en Algérie : 400 cas de diabète recensés chaque année. *Algérie*.
- Hine JL, de Lusignan S, Burleigh D (2017). Association between glycaemic control and common infections in people with Type 2 diabetes: a cohort study. *Diabet Med*. 34(4):551-557.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 395(10223):497-506.
- *Int J Med Res Health Sci*. 6(3): 125-132.
- Lin Y, Sun Z (2010). Current views on type 2 diabetes. *J Endocrinol*. 204(1):1-11.
- Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM (2020). Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*. Epub 2020/03/23.
- Lotfy M, Adeghate J, Kalasz H, Singh J, Adeghate E (2017). Chronic Complications of Diabetes Mellitus: A Mini Review. *Current diabetes reviews*. 3-10.
- Maretzke F (2020). Role of vitamin D in preventing and treating selected extraskeletal diseases—an umbrella review. *Nutrients*. 12.
- McMichael TM, Currie DW, Clark S (2020). Epidemiology of covid-19 in a long-term care facility in King County, Washington. *NEJM*. 382: 2005-2011.
- Miles A (2020). Outcomes from COVID 19 across the range of frailty: excess mortality in fitter older people. *Eur Geriatr Med*. 11(5):851–855.
- Moini J (2019). Pathophysiology of Diabetes. *Epidemiology of Diabetes*. Elsevier. 25-43.

- Okur ME, Karantas JD, Siafaka PI (2017). Diabetes mellitus: a review on pathophysiology, current status of oral medications and future perspectives. *Acta Pharm Sci.* 55: 61-82.
- OMS (2018). Organisation Mondiale de la Santé. Rapport mondial sur le diabète. <https://www.who.int/diabetes/global-report/fr/>.
- OMS (2020). Prise en charge du COVID-19. CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Rapport 69 p.
- ONS (2018). Office National des Statistiques. Le diabète deuxième maladie chronique en Algérie. 3ème étude nationale des indications multiples. Alger. <https://www.liberte-algerie.com/dossier-economique/le-diabete-deuxieme-maladie-chronique-en-algerie-103044>.
- Orioli L, Hermans MP, Preumont V, Loumaye A, Thissen JP, Alexopoulou O, Furnica R, Burlacu M (2021). COVID-19 et diabète. *Diabétologie.* 252-257.
- Petrakis D, Margina D, Tsarouhas K (2020). Obesity a risk factor for increased COVID19 prevalence, severity and lethality (Review). *Mol Med Rep.* 22:9-19.
- Pourhanifeh MH, Hosseinzadeh A, Dehdashtian E, Hemati K, Mehrzadi S (2020). Melatonin: new insights on its therapeutic properties in diabetic complications. *Diabetol Metab Syndr.* 1-20.
- Rajana VK (2017). Immune Dysfunction in Diabetes Mellitus (DM). *International Journal of Health Sciences and Research.* 12: 256-275.
- Rajpal A, L. Rahimi, F. Ismail-Beigi, Factors leading to high morbidity and mortality of COVID-19 in patients with type 2 diabetes, *J. Diabetes* 12 (12) (2020)895–908.
- Rozga M, Cheng FW, Moloney L, Handu D (2020). Effects of Micronutrients or Conditional Amino Acids on COVID-19-Related Outcomes: An Evidence Analysis Center Scoping Review. *J Acad Nutr Diet.* doi:10.1016/j.jand.2020.05.015
- Salle A (2018). Diabetes, factor of undernutrition and micronutrients deficiencies? *Nutrition Clinique et Métabolique.* 32: 8-21.
- Schlienger JL, Luca F (2007). Micronutrition et diabète. *Médecine des Maladies Métaboliques.* 3 : 33-36.
- Sies H (2020). Oxidative Stress: Concept and Some Practical Aspects. *Antioxidants.* 9(9): 852.
- Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, Groop PH, Handelsman Y, Insel RA, Mathieu C (2017). Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes.* 66(2): 241-255.

- Sultan A, Halimi S (2021). Relation entre diabète de type 2 et la COVID-19 : les dernières données. *Med Mal Metab.* 15: 9–14
- WHO (2021). World Health Organization. Diabetes. Report April. www.who-int/factsheets/diabetes.
- Yang J, Zhen Y, Gou X (2020). Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 94:91-95.
- Yaribeygi H, Sathyapalan T, Atkin SL, Sahebkar A (2020). Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* ID 8609213.
- Zhang P, Li T, Wu X, Nice EC, Huang C, Zhang Y (2020). Oxidative stress and diabetes: anti-oxidative strategies. *Front Med.* 14(5): 583-600.
- Zhou J, Tan J. Diabetes patients with COVID-19 need better care. *Metabolism.* 107:154216.
- Zhu L (2020). Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metabolism.* doi: 10.1016/j.cmet.2020.04.021.