

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



MÉMOIRE

Présenté par

Dali Youcef Ikram

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Sciences Biologique

Option Biochimie

Thème

Impact du traitement du diabète sur la maladie COVID-19

Soutenu le, devant le jury composé de :

Président	Azzi Rachid	Professeur	UABT
Encadrant	Rahmoun Mohammed Nadjib	Professeur	UABT
Examineur	Chaouche Mohammed Tarik	MCA	UABT

Année universitaire 2020/2021

Remerciement

Je remercie, avant tout, DIEU de m'avoir donné la patience et le courage et de m'avoir facilité l'accomplissement de ce fruit. et le courage et de m'avoir facilité l'accomplissement de ce fruit des années d'études.

Mes sincères remerciements vont à mon encadrant Mr. RAHMOUN Mohammed Nadjib, Professeur à la Faculté des sciences de la nature et de la vie sciences e la terre et de l'univers Université Abou Bakr belkaid de Tlemcen-, pour tout le temps qu'il m'a consacré, pour toute sa générosité et surtout pour sa disponibilité et sa patience.

Un grand merci aux membres du jury, pour avoir eu l'honneur de juger et de de juger et d'examiner mon travail.

Je tiens à remercier Mr. AZZI Rachid, Professeur à la Faculté des sciences de la nature et de la vie sciences e la terre et de l'univers Université Abou Bakr belkaid de Tlemcen pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail.

Je tiens à remercier Mr. Chaouche Mohammed Tarik, Maitre de conférences A, à la Faculté des sciences de la nature et de la vie sciences e la terre et de l'univers Université Abou Bakr belkaid de Tlemcen pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail.

Je tiens également à remercier tous mes professeurs, pour tout ce qu'ils m'ont appris durant ces cinq années.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- Ace2** : Enzyme de conversion de l'angiotensine 2
- DPP4** : la di-peptidyl peptidase 4
- IDPP4** : d'inhibiteurs de la di-peptidyl peptidase 4
- Hba1c** : l'hémoglobine glyqué
- HTA** : l'hypertension artérielle
- SDRA** : syndrome de détresse respiratoire aiguë
- USI** : nécessité d'admission en unité de soins intensifs
- FDA** : Food and Drug administration
- SRAS-CoV** : le syndrome respiratoire aigu sévère
- MERS -CoV** : Syndrome respiratoire du Moyen-Orient
- Les inhibiteurs des SGLT2** : Co-transporteur sodium glucose de type 2
- Les analogues du GLP1** : glucagon like peptide 1
- IMC** : Indice de masse corporelle
- AVC** : Accidents vasculaires cérébraux
- AOMI** : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
- HPLC** : chromatographie en phase liquide à haute performance),
- ADA** : l'American Diabète Association
- FID** : la Fédération internationale du diabète
- IAA** : les auto-anticorps contre l'insuline (IAA)
- GAD, GAD65** : l'acide glutamique décarboxylase
- IA2 et IA2 β** : la protéine tyrosine phosphatase
- ZnT8A** : la protéine de transport du zinc
- ER- α** : le récepteur des œstrogènes α
- DT2** : Diabète de type 2
- DT1** : Diabète de type 1

LISTES DES FIGURES

Figure1 : Physiopathologie du diabète de type2

Figure 2: Comparaison entre les principaux symptômes du Covid-19 à d'autres maux.

TABLE DES MATIÈRES

Remerciements

Résumé

Introduction.....1

Chapitre I : Le diabète

I.	Définition.....	4
II.	Classification.....	4
II.1.	Diabète auto-immun de type1.....	5
II.2.	Diabète sucré de type2.....	7
III.	Physiopathologie du diabète de type 2.....	9
III.1.	Insulinorésistance des diabétiques de type 2.....	10
III.2.	Production excessive de glucose.....	11
III.3.	Un dysfonctionnement des cellules β est à l'origine de l'insulinopénie.....	11
IV.	Diagnostique	11
V.	Complication	13
V.1.	Complications microangiopathiques.....	13
V.1.1.	La rétinopathie	13
V.1.2.	Néphropathie	14
V.1.3.	Neuropathie	14
V.2.	Complications macroangiopathiques	14
V.2.1.	Insuffisance coronaire	14
V.2.2.	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) ...	15
V.2.3.	Accidents vasculaires cérébraux (AVC).....	15
V.3.	Autres complications du diabète	15
VI.	Traitement du diabète type 2	16
VI.1.	Traitement non médicamenteux	16
VI.2.	Traitement médicamenteux	16

VI.2.1. Les antidiabétiques oraux	17
a. Les insulinosensibilisateurs	17
b. Les insulinosécréteurs	18
c. Les inhibiteurs de l'α-glucosidase	20
d. Nouvelle classe thérapeutique.....	20
e. L'insuline	21

Chapitre II : Covid-19

Historique	24
I. Définition	25
II. Symptômes	25
III. Origine et transmission	28
IV. Pathogenèse	29
V. Traitement.....	29
▪ Vaccins.....	30
▪ Conclusion.....	33

Chapitre III : Le diabète et covid-19

I. Données générales	35
II. Gravité de la COVID-19 dans le diabète : quels mécanismes ?.....	36
III. Provocation du diabète par le SARS-CoV-2	37
IV. Influence des paramètres glycémiques sur le pronostic de la COVID-19 chez les personnes diabétiques	37
V. Impact des traitements antidiabétiques sur le pronostic	38
VI. Conclusion.....	42
Références	43

المخلص

الكوفيد-19 هو مرض تم التعرف عليه حديثاً وينتشر بسرعة في جميع أنحاء العالم ويسبب العديد من الإعاقات والوفيات. تعد بعض الأمراض ، مثل مرض السكري ، كعامل خطير يساهم في شدة Covid-19 وقد بحثت العديد من الدراسات في هذه العلاقة وتمكنت من توضيح عدد من العناصر: تأثير الأمراض المصاحبة المرتبطة بمرض السكري ، النمط الظاهري للأشخاص المصابين بمرض السكري المعرضين لخطر الأشكال الشديدة ، وتأثير التحكم في نسبة السكر في الدم ، وتأثير Covid-19 على خطر الإصابة بمرض السكري. ومع ذلك ، لا يزال هناك عدد معين من الأسئلة أو الفرضيات ، لا سيما فيما يتعلق بتأثير العلاجات المضادة لمرض السكر على التشخيص أو الآليات الفيزيولوجية المرضية المرتبطة بالأشكال الحادة المرتبطة بمرض السكري. وكذلك ، حتى الآن ، لا توجد دراسات شاملة لشرح العلاقة الدقيقة بين مرض السكري و كوفيد-19. وبالتالي ، يهدف هذا التوليف الببليوغرافي إلى تلخيص البيانات الحالية حول مرض السكري ووباء كوفيد-19.

الكلمات الدالة

مرض السكري ، كوفيد-19 ، علاج مضاد لمرض السكر

Résumé

Le Covid-19 est une maladie nouvellement reconnue qui se propage rapidement dans le monde et cause de nombreux handicaps et décès. Certaines maladies, par exemple le diabète, sont continuellement suggérées comme un facteur de risque qui contribue à la gravité et à la mortalité du COVID-19 et de nombreuses études se sont penchées sur cette relation et ont pu préciser un certain nombre d'éléments : impact des comorbidités associées au diabète, phénotype des sujets diabétiques à risque de formes sévères, impact du contrôle glycémique, impact du Covid -19 sur le risque de diabète. Cependant, un certain nombre de questions ou d'hypothèses demeurent, notamment concernant l'influence des traitements antidiabétiques sur le pronostic ou les mécanismes physiopathologiques impliqués dans les formes sévères associées au diabète. Et en plus, à ce jour, il n'y a pas d'études complètes visant à expliquer la relation exacte entre le diabète et Covid-19. Ainsi, cette synthèse bibliographique vise à résumer les données actuelles sur le diabète et l'épidémie de COVID-19.

Mots clés

Diabètes, Covid-19, traitement antidiabétique

Abstract

Covid-19 is a newly recognized disease that is spreading rapidly around the world and causing many disabilities and deaths. Certain diseases, for example diabetes, are continually suggested as a risk factor that contributes to the severity and mortality of COVID-19 and many studies have looked into this relationship and have been able to clarify a number of elements: impact of comorbidities associated with diabetes, phenotype of diabetic subjects at risk of severe forms, impact of glycemic control, impact of Covid -19 on the risk of diabetes. However, a certain number of questions or hypotheses remain, in particular concerning the influence of antidiabetic treatments on the prognosis or the physiopathological mechanisms involved in the severe forms associated with diabetes. Also, to date, there are no comprehensive studies to explain the exact relationship between diabetes and Covid-19. Thus, this bibliographic synthesis aims to summarize the current data on diabetes and the COVID-19 epidemic.

keywords

Diabetes, Covid-19, antidiabetic treatment

Introduction

En décembre 2019, des cas de pneumonie d'étiologie inconnue sont apparues à Wuhan, dans la province du Hubei, en Chine. Une analyse de séquençage en profondeur à partir d'échantillons des voies respiratoires inférieures a indiqué un nouveau coronavirus comme agent causal, qui a été nommé syndrome respiratoire aigu sévère-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). En mars 2020, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré la pandémie causée par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) et officiellement nommé la maladie « maladie à coronavirus 2019 » (COVID-19). Le 19 mai 2020, la maladie s'est rapidement propagée dans plus de 200 pays avec 316.289 décès et 4.735.622 cas confirmés dans le monde. Cependant, ces chiffres peuvent être encore plus élevés, car de nombreux cas de COVID-19 n'ont pas été identifiés et non signalés dans la plupart des pays, en particulier dans ceux dont les normes de santé sont inférieures, mesurées par les indices d'accès et de qualité des soins de santé (Huang *et al.*, 2020 ;WHO, 2020).

Bien que le SRAS-CoV-2 ait montré des similitudes phylogénétiques et cliniques avec le SRAS-CoV, le nouveau coronavirus semble avoir une transmissibilité plus élevée et des taux de létalité plus faibles (Ceccarelli *et al.*, 2020).

Il est clair que, la population de part le monde est exposée au risque de contamination par le nouveau coronavirus SARS-CoV2. Toutefois, certaines personnes sont plus exposées au risque de développer des complications sévères en cas d'infection COVID-19 en raison de leur âge ou de leur état de santé notamment les personnes atteintes de maladies chroniques telles que le diabète.

Le diabète est une maladie métabolique et l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde. La maladie est associée à plusieurs complications macro vasculaires et microvasculaires, qui ont finalement un impact sur la survie globale du patient (Williams *et al.*, 2020).

Une relation entre le diabète et l'infection est cliniquement reconnue depuis longtemps. Les infections, en particulier la grippe et la pneumonie, sont souvent courantes et plus graves chez les personnes âgées atteintes de diabète de type 2 (DT2) (Pearson *et al.*, 2016). Les données épidémiologiques depuis le début de la pandémie à COVID-19 indiquent que les patients diabétiques de type 1 ou 2 ont un plus grand risque de développer des formes graves du COVID-19. Certaines observations ont montré que le virus était aussi capable de faire apparaître un diabète chez des patients sains (Ceriello *et al.*, 2020; Bornstein *et al.*, 2020).

Nous avons effectué cette recherche bibliographique pour fournir un bref résumé des caractéristiques générales du COVID-19, ainsi qu'une description plus détaillée et une évaluation critique de l'association entre cette nouvelle maladie infectieuse et le diabète. Nous avons aussi essayé de rapporter l'effet du traitement antidiabétique sur la contraction ou la complication de l'infection par le Covid 19.

Chapitre I :

Le Diabète

I. Définition du diabète :

Le diabète sucré est un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique qui résulte des anomalies de la sécrétion d'insuline, de l'action de l'insuline ou des deux. Les anomalies métaboliques des glucides, des lipides et des protéines résultent de l'importance de l'insuline en tant qu'hormone anabolique. La gravité des symptômes est due au type et à la durée du diabète. Certains des patients diabétiques sont asymptomatiques, en particulier ceux atteints de diabète de type 2 au cours des premières années de la maladie, d'autres avec une hyperglycémie marquée et en particulier chez les enfants présentant une carence absolue en insuline peuvent souffrir de polyurie, de polydipsie, de polyphagie, de perte de poids et de vision trouble. Un diabète non contrôlé peut entraîner une stupeur, un coma et, s'il n'est pas traité, la mort, en raison d'une acidocétose ou rare d'un syndrome hyperosmolaire non cétonique(**Galtier,2010**).

II. Classification :

Bien que la classification du diabète soit importante et ait des implications pour les stratégies de traitement, ce n'est pas une tâche facile et de nombreux patients ne rentrent pas facilement dans une seule classe, en particulier les jeunes adultes et 10% de ceux initialement classés peuvent nécessiter révision (**Cakanet al.,2012**).La classification classique du diabète telle que proposée par l'American Diabetes Association (ADA) en 1997 en tant que type 1, type 2, autres types et diabète sucré gestationnel (GDM) est toujours la classification la plus acceptée et adoptée par l'ADA. Wilkins a proposé l'hypothèse de l'accélérateur selon laquelle « les diabètes de type 1 et de type 2 sont le même trouble de résistance à l'insuline par rapport à des antécédents génétiques différents »(**Canivellet al.,2014**). La différence entre les deux types repose sur le tempo, le tempo plus rapide reflétant le génotype le plus sensible et la présentation plus précoce dans laquelle l'obésité, et donc la résistance à l'insuline, est au centre de l'hypothèse. D'autres prédictors du diabète de type 1 comprennent une vitesse de croissance en hauteur accrue et une sensibilité au glucose altérée des cellules β (**Ferrannini et al.,2010**).

Les implications de l'augmentation des radicaux libres, du stress oxydatif et de nombreux facteurs de stress métaboliques dans le développement, la pathogenèse et les complications du diabète sucré sont très fortes et bien documentées malgré l'incohérence des essais cliniques utilisant des

antioxydants dans les schémas thérapeutiques du diabète (**Johansen et al., 2005**) et (**Nebbioso et al., 2012**).

L'hormone féminine 17- β estradiol agissant via le récepteur des œstrogènes α (ER- α) est essentielle pour le développement et la préservation de la fonction des cellules β pancréatiques car il a été clairement démontré que le stress oxydatif induit conduit à la destruction des cellules β dans ER- α souris knockout. L'activité du récepteur ER- α protège les îlots pancréatiques contre la glucolipototoxicité et empêche donc le dysfonctionnement des cellules β (**Kilicet et al., 2014**).

II.1. Diabète auto-immun de type 1 :

Ce type de diabète constitue 5 à 10% des sujets diagnostiqués diabétiques et est dû à la destruction des cellules β du pancréas (**Daneman et al., 2006**). Le diabète de type 1 représente 80 à 90% du diabète chez les enfants et les adolescents. Selon la Fédération internationale du diabète (FID), le nombre des jeunes (0-14 ans) ayant reçu un diagnostic de diabète de type 1 dans le monde en 2013 était de 497100 et le nombre de nouveaux cas diagnostiqués par an était de 78900 (**IDF Diabetes Atlas, 2013**). Ces chiffres ne représentent pas le nombre total de patients diabétiques de type 1 en raison de la forte prévalence du diabète de type 1 à l'adolescence et chez les adultes de plus de 14 ans. Une estimation rapportée du diabète de type 1 aux États-Unis en 2010 était de 3 millions. Le nombre des jeunes aux États-Unis de moins de 20 ans atteints de diabète de type 1 a été estimé à 166984 en 2009 (**Pettitt et al., 2014**).

La prévalence du diabète de type 1 dans le monde n'est pas connue mais aux États-Unis chez les jeunes de moins de 20 ans était de 1,93 pour 1000 en 2009 (0,35-2,55 dans différents groupes ethniques) avec une augmentation annuelle relative de 2,6% -2,7% (**Devendra et al., 2004**). Le diabète de type 1 est principalement dû à une destruction auto-immune des cellules β pancréatiques par une réponse inflammatoire médiée par les lymphocytes T (insulite) ainsi qu'une réponse humorale « lymphocytes B » (**Devendra et al., 2004**). La présence d'auto-anticorps contre les cellules des îlots pancréatiques est la marque du diabète de type 1, même si le rôle de ces anticorps dans la pathogenèse de la maladie n'est pas clair. Ces auto-anticorps comprennent les auto-anticorps des cellules des îlots et les auto-anticorps contre l'insuline (IAA), l'acide glutamique décarboxylase (GAD, GAD65), la protéine tyrosine phosphatase (IA2 et IA2 β) et la protéine de transport du zinc (ZnT8A) (**Vermeulen et al., 2011**).

Ces auto-anticorps pancréatiques sont caractéristiques du diabète de type 1 et pourraient être détectés dans le sérum de ces patients des mois ou des années avant le début de la maladie (Couper *et al.*,2009).

Le diabète auto-immun de type 1 a de fortes associations HLA, avec un lien avec les gènes DR et DQ. Les allèles HLA-DR / DQ peuvent être soit prédisposants, soit protecteurs(American Diabetes Association ;2014).Ce diabète auto-immun de type 1 se caractérise par l'absence de sécrétion d'insuline et est plus dominant chez l'enfant et l'adolescent ;en outre l'importance de la prédisposition génétique dans le diabète de type 1, plusieurs facteurs environnementaux ont été impliqués dans l'étiologie de la maladie(Canivell *et al.*,2014).

Les facteurs viraux comprennent la rubéole congénitale, l'infection virale par l'entérovirus, le rotavirus, le virus de l'herpès, le cytomégalovirus, le rétrovirus endogène et le virus Ljungan. D'autres facteurs incluent de faibles taux de vitamine D(Hyppönen *et al.*,2001), une exposition prénatale à des polluants, une hygiène et des conditions de vie améliorées, une diminution des infections infantiles dans les pays à statut socio-économique élevé conduisant à une augmentation des maladies auto-immunes (hypothèse d'hygiène), une nutrition infantile précoce telle que l'utilisation de lait de vache de l'allaitement maternel (Knip *et al.*,2010)en plus de la résistance à l'insuline dans la petite enfance due à l'obésité ou à une augmentation de la vitesse de croissance en hauteur. Le rôle des facteurs environnementaux reste controversé. Des preuves récentes ont soutenu l'effet causal des infections virales dans le diabète (Ferreira *et al.*,2014).

Le diabète de type 1 se développe souvent soudainement et peut produire des symptômes tels que polydipsie, polyurie, énurésie, manque d'énergie, fatigue extrême, polyphagie, perte de poids soudaine, plaies à cicatrisation lente, infections récurrentes et vision trouble (IDF Diabetes Atlas ;2013) avec déshydratation sévère et acidocétose diabétique chez les enfants et les adolescents. Les symptômes sont plus sévères chez les enfants que chez les adultes. Ces patients diabétiques auto-immunes de type 1 sont également sujets à d'autres maladies auto-immunes telles que la maladie de Graves, la thyroïdite de Hashimoto, la maladie d'Addison, le vitiligo, la sprue cœliaque, l'hépatite auto-immune, la myasthénie grave et l'anémie pernicieuse(American Diabetes Association ;2014).

La dépendance totale à l'insuline des patients diabétiques de type 1 peut être interrompue par une phase de lune de miel qui dure des semaines à plusieurs mois ou dans certains cas 2-3 ans. Chez certains enfants, le besoin d'une insulinothérapie peut chuter à un point tel que l'insulinothérapie pourrait être interrompue temporairement sans hyperglycémie détectable (**Lombardo et al.,2002**).

II.2.Diabète sucré de type 2 :

La prévalence mondiale du diabète chez les adultes (20-79 ans) selon un rapport publié en 2013 par la FID était de 8,3% (382 millions de personnes), avec 14 millions d'hommes de plus que de femmes (198 millions d'hommes contre 184 millions de femmes), la majorité entre 40 et 59 ans et le nombre devrait passer au-delà de 592 millions d'ici 2035 avec une prévalence mondiale de 10,1%. Avec 175 millions de cas toujours non diagnostiqués, le nombre de personnes souffrant actuellement de diabète dépasse le demi-milliard. 21 millions de femmes supplémentaires reçoivent un diagnostic d'hyperglycémie pendant la grossesse. La région du Moyen-Orient et de l'Afrique du Nord a la prévalence de diabète la plus élevée (10,9%), cependant, la région du Pacifique occidental a le plus grand nombre d'adultes diagnostiqués avec le diabète (138,2 millions) et a également les pays avec la prévalence la plus élevée. Les pays à revenu faible ou intermédiaire englobent 80% des cas, « où l'épidémie s'accélère à un rythme alarmant» (**International Diabetes Federation; 2013**).

Malgré le fait que les patients diabétiques adultes sont principalement des patients de type 2, ce n'est pas clair si les 382 millions d'adultes diagnostiqués atteints de diabète comprennent également des patients atteints de diabète de type 1. Plus de 95% des patients diabétiques appartiennent à ce type et la plupart de ces patients sont des adultes. Le nombre de jeunes (moins de 20 ans) atteints de diabète de type 2 aux États-Unis en 2009 était de 0,46 sur 1 000 et représentait environ 20% du diabète de type 2 chez les jeunes(**Dabelea et al.,2014**). L'augmentation de l'incidence du diabète de type 2 chez les jeunes est principalement due au changement du mode de vie des enfants en termes de vie plus sédentaire et d'alimentation moins saine. L'obésité est la principale raison de la résistance à l'insuline qui est principalement responsable du diabète de ce type (**Ginsberg et al.,1975**).

L'ADA recommande le dépistage des enfants en surpoids et de l'adolescence pour détecter le diabète de type 2. La prévalence de l'obésité chez les enfants est en hausse qui est probablement la principale raison de l'augmentation de l'incidence du diabète de type 2 chez les jeunes « 30,3% d'augmentation globale du diabète de type 2 chez les enfants et l'adolescence entre 2001 et 2009 » **(Dabelea et al.,2014)**.

La résistance à l'insuline chez les patients diabétiques de type 2 augmente la demande d'insuline dans les tissus cibles de l'insuline. Outre, la résistance à l'insuline, la demande accrue d'insuline n'a pas pu être satisfaite par les cellules β pancréatiques en raison de défauts de fonctionnement de ces cellules. Au contraire, la sécrétion d'insuline diminue avec l'augmentation de la demande d'insuline avec le temps en raison de la destruction progressive des cellules β **(Duret et al.,2006)** qui pourraient transformer certains patients diabétiques de type 2 de l'indépendance à la dépendance à l'insuline.

La plupart des patients diabétiques de type 2 ne sont pas dépendants de l'insuline où la sécrétion d'insuline se poursuit et une déplétion insulinaire se produit rarement. La dépendance à l'insuline est l'une des principales différences par rapport au diabète de type 1. D'autres différences incluent l'absence d'acidocétose chez la plupart des patients atteints de diabète de type 2 et la destruction auto-immune des cellules β ne se produit pas. Le diabète de type 1 et de type 2 a une prédisposition génétique, cependant, il est plus fort dans le type 2 mais les gènes sont plus caractérisés dans le type 1 (le gène TCF7L2 est fortement associé au diabète de type 2)**(Saadi et al.,2008)**.

En raison des symptômes bénins du diabète de type 2 au début, son diagnostic est généralement retardé de plusieurs années, en particulier dans les pays où un contrôle régulier sans symptômes ne fait pas partie de la culture. Ce retard de diagnostic pourrait augmenter l'incidence des complications à long terme chez les patients diabétiques de type 2, car l'hyperglycémie n'est pas traitée pendant cette période non diagnostiquée. En plus du diabète, la résistance à l'insuline a de nombreuses manifestations qui incluent l'obésité, la néphropathie, l'hypertension essentielle, la dyslipidémie (hypertriglycémie, faible HDL, diminution du diamètre des particules de LDL, augmentation de la lipémie postprandiale et accumulation de lipoprotéines résiduelles), hyperandrogénie ovarienne et surménarche prématurée, graisse non alcoolique maladie du foie et inflammation systémique**(Kraemer et al.,2014)**.

La présence de diabète de type 2 chez les enfants et adolescents non obèses, la déshydratation sévère occasionnelle et la présence d'acidocétose chez certains patients pédiatriques atteints de diabète de type 2 avaient conduit à une classification erronée du type 2 au type 1 diabète (Sugihara *et al.*, 2005).

Certains patients présentant de nombreuses caractéristiques du diabète de type 2 ont certaines caractéristiques de type 1, y compris la présence d'auto-anticorps des cellules des îlots ou d'auto-anticorps anti-GAD65, sont classés comme un type distinct de diabète appelé diabète auto-immun latent chez l'adulte (LADA) (Pozzilli *et al.*, 2001). Les personnes diagnostiquées avec LADA n'ont pas besoin de traitement à l'insuline. Dans une étude, Hawa a rapporté que 7,1% des patients européens atteints de diabète de type 2 avec un âge moyen de 62 ans, testés positifs pour les autoanticorps GAD et la prévalence de LADA était plus élevée chez les patients diagnostiqués avec un diabète à un plus jeune âge. Cette classification de la LADA en tant que type distinct de diabète est encore controversée (Leslie RDet *al.*, 2008).

III. Physiopathologie du diabète de type 2 :

L'insuline est une hormone sécrétée par les cellules endocrines du pancréas (cellules β des îlots de Langerhans). C'est une hormone anabolisante par excellence qui diminue le taux de glucose dans le sang par des mécanismes bien définis. Trois anomalies principales sont impliquées dans l'étiologie du diabète de type 2 : une résistance aux diverses actions de l'insuline, une insulinopénie et une augmentation de la production hépatique de glucose.

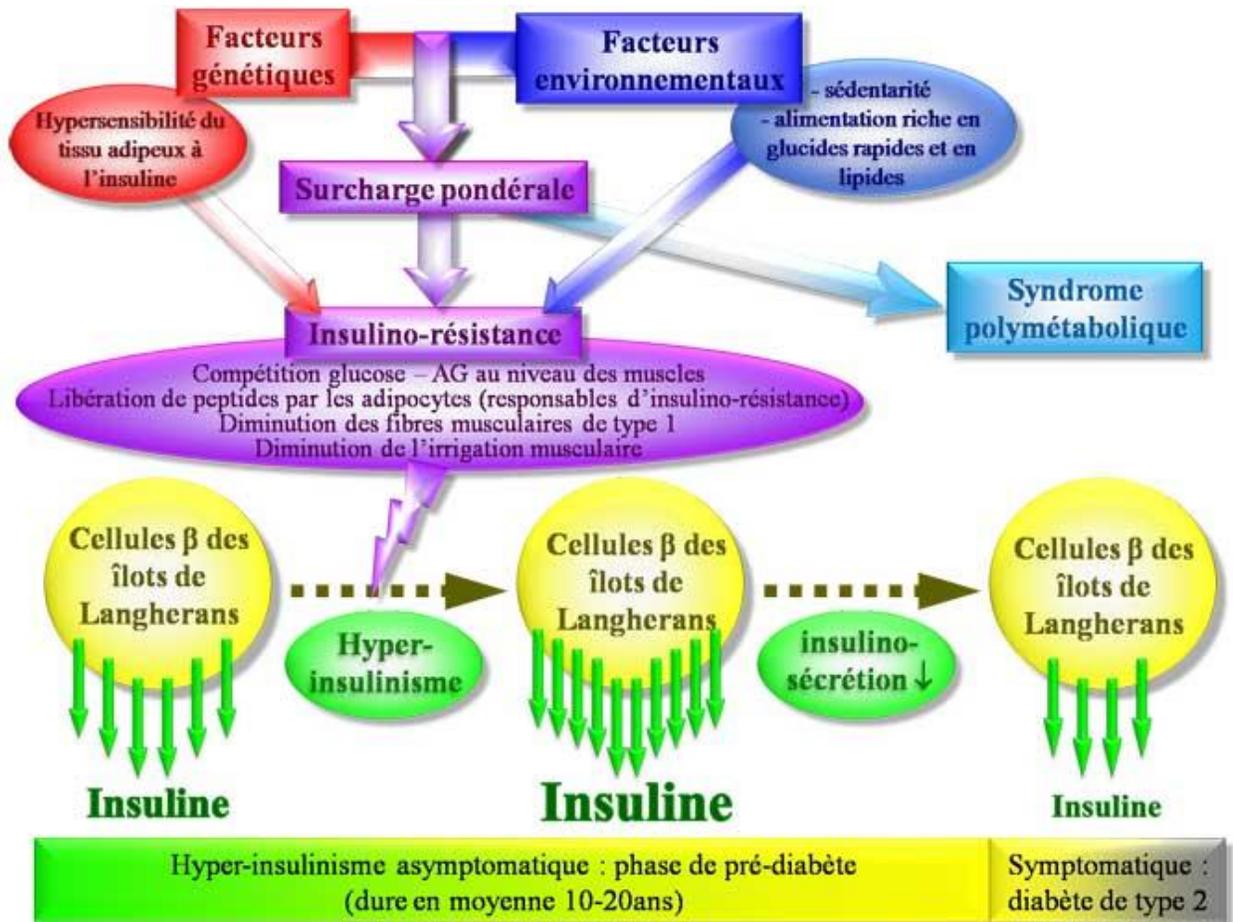


Figure1 : Physiopathologie du diabète de type2

III.1. Insulinorésistance des diabétiques de type 2 :

L'insulinorésistance concerne virtuellement tous les diabétiques de type 2. Détectable 10 à 20 ans avant le diagnostic, même en l'absence d'obésité, (Lillioja et al.,2008), sa présence prédit la survenue ultérieure de la maladie chez les sujets apparentés(Perseghin et al.,1997).Les effets (anaboliques et anti cataboliques) de l'insuline en dehors du métabolisme glucidique peuvent aussi être réduits, notamment sa capacité à réduire la lipolyse au niveau du tissu adipeux, ce qui est important car les acides gras ainsi libérés contribuent aux perturbations de l'homéostasie glucidique. Le métabolisme protéique a été moins étudié et paraît moins perturbé, mais un défaut de synthèse de protéines mitochondriales pourrait jouer un rôle clé dans les perturbations du

métabolisme énergétique de ces patients (**Stump et al.,2003**). Le fait que l'insulinorésistance soit, au moins partiellement, réversible sous l'influence de mesures hygiéno-diététiques ou de certains antidiabétiques oraux, renforce son intérêt pour le clinicien.

III.2. Production excessive de glucose :

Avant de parvenir à la circulation systémique, le glucose ingéré doit traverser un double filtre, intestinal puis hépatique : 25 % du glucose ingéré est utilisé à ces niveaux. La réduction de cette utilisation « splanchnique » du glucose ingéré peut contribuer à l'hyperglycémie post-prandiale : ce défaut a été constaté chez les diabétiques de type 2 par certains auteurs (**Ludviket al.,1997**).

Même dans les conditions post-prandiales, il joue un rôle quantitatif mineur par rapport à la réduction d'utilisation périphérique du glucose. Son rôle qualitatif peut quand même être important, car à l'inverse l'utilisation splanchnique du glucose paraît accrue chez les sujets obèses non diabétiques, ce qui peut les protéger de l'hyperglycémie post-prandiale. En accord avec cette hypothèse, le contenu hépatique en glycogène est accru chez l'obèse non diabétique, et réduit chez le diabétique de type 2. L'activité de la glucokinase a aussi pu être étudiée directement sur des biopsies hépatiques de diabétiques de type 2 obèses lors de gastroplasties, et est réduite de 50 % (**Caro et al.,1995**).

III.3. Un dysfonctionnement des cellules β est à l'origine de l'insulinopénie :

Dans ce cas les cellules β seront incapables de produire suffisamment d'insuline. Cette incapacité sera ensuite accompagnée par une réduction de la masse totale des cellules β suite à une glucotoxicité et une lipotoxicité, ce qui participera au développement de la maladie. Une réduction de 65 % de la masse totale des cellules β pancréatiques est associée avec le DT2 (**Tenenbaum et al., 2018**).

IV. Diagnostic

Les recommandations de 1997 de l'American Diabetes Association (ADA) pour le diagnostic du diabète sucré se concentrent sur le glucose plasmatique à jeun tandis que l'OMS se concentre sur le test de tolérance au glucose par voie orale.

Les critères de diagnostics du diabète sont fondés sur l'analyse d'échantillons de sang veineux et des méthodes utilisées en laboratoire. Selon l'OMS le diabète peut être diagnostiqué comme suit :

- La présence des symptômes sévères du diabète (polyurie, polydipsie...) associée à une glycémie mesurée aléatoirement (à n'importe quel moment de la journée) 2g/ L(11,1 mmol/L).
- Deux glycémies à jeun (sans apport calorique pendant au moins 8 heures) 1,26g/ L(7 mmol/ L).
- Une glycémie plasmatique 2 g/ L (11,1 mmol/L) mesurée après 2h d'ingestion de 75g de glucose (test d'Hyperglycémie Provoquée par voie Orale HGPO). Un taux d'hémoglobine glyquée 6,5% (chez les adultes).

Le dosage de l'hémoglobine glyquée permet d'obtenir une estimation de la glycémie moyenne au cours des deux à trois derniers mois de suivi d'un patient. Sa valeur est généralement exprimée en pourcentage et permet la surveillance de l'équilibre glycémique des patients diabétiques. Un niveau supérieur ou égal à 6,5% d'HbA1c, déterminé par HPLC (chromatographie en phase liquide à haute performance), vient d'être récemment intégré au critère diagnostic du diabète par l'ADA (**American Diabetes Association, 2008**).

Utilisé depuis 30ans, le dosage de l'hémoglobine glyquée, est considéré comme un élément objectif du contrôle de l'équilibre glycémique du patient diabétique. Produit de la réaction, de condensation non enzymatique entre un NH₂ de la chaîne de la globine et la fonction aldéhyde d'un ose, l'hémoglobine glyquée est la cétoamine stable résultant de la fixation du glucose sur la valine N terminale des chaînes β.

Elle s'accumule dans les hématies, tout au long de leur vie (120 jours), et constitue un enregistrement de la glycémie durant la période de 4 à 8 semaines précédant le prélèvement(**Procopiou, 2006 ; Gillery, 2014**).

V. Complications :

Le diabète entraîne de multiples complications lorsque sa prise en charge n'est pas optimale. Ces dernières peuvent être à court terme (aiguës) et à plus ou moins long terme (chroniques) (Cirederf, 2016) et peuvent toucher les yeux, les reins et les nerfs, ainsi qu'à un risque accru de maladies cardiovasculaires (Punthakee, *et al.*, 2018).

Les complications aiguës sont plus répandues chez le DT1 que chez le DT2. Elles sont présentées par des accidents hypoglycémiques et trois complications hyperglycémiques du diabète : acidocétose diabétique, syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire et acidose lactique (Azzi, 2013). Ces complications peuvent parfois aboutir à un coma, elles sont souvent le résultat d'un diagnostic tardif, d'un traitement inapproprié, ou de l'existence d'autres maladies cependant elles nécessitent un traitement urgent (Coulibaly, 2019).

Les complications chroniques nommées aussi « complications à long terme », s'installent souvent dans le cas d'un diabète en déséquilibre durant plusieurs années. Elles peuvent être irréversibles et touchent différentes parties du corps (Comprendre mon diabète, 2014).

V.1. Complications microangiopathiques :

La microangiopathie correspond à l'atteinte des artérioles et des capillaires avec lésion fondamentale et l'épaississement de la membrane basale. Elle est principalement due à l'hyperglycémie chronique. Ses manifestations cliniques ne deviennent sensibles qu'aux niveaux des fibres nerveuses (neuropathie), des micro vaisseaux rénaux (néphropathie) et rétiniens (rétinopathie) (Makhlouf *et al.*, 2015).

V.1.1. La rétinopathie :

La rétinopathie diabétique est une maladie microvasculaire chronique de l'hyperglycémie, elle n'est jamais présente au début du diabète de type 1, mais fréquemment lors du diagnostic du diabète de type 2 (Pillon *et al.*, 2014). C'est la complication la plus fréquente et la plus précoce qui touche plus de 50% des diabétiques après 15 ans d'évolution du diabète (Naceiri, 2018). Elle est la conséquence de lésions vasculaires au niveau de la rétine. Non traitée, elle se manifeste par une perte progressive de la vue, voire une cécité (Racine, 2015). Dans les pays industrialisés, elle représente la première cause de cécité avant l'âge de 50 ans (Abdelkebir, 2014).

V.1.2.Néphropathie :

La néphropathie diabétique implique différentes lésions survenant simultanément dans les reins d'un patient diabétique (**Racine, 2015**). Cette complication est définie par une angiopathie des capillaires des glomérules rénaux, l'unité filtrante du rein (**Abdesselam et al., 2017**). La maladie se caractérise par un niveau relativement plus élevé de l'excrétion d'albumine souvent appelée protéinurie ou micro albuminurie qui, dans un cas grave, entraînera une macro protéinurie (**Habtemariam, 2019**). Il y a secondairement une élévation progressive de l'urée et de la créatinine, entraînant une insuffisance rénale dite terminale (**Abdesselamet al., 2017**). Dans les pays occidentalisés, la néphropathie est la principale cause de maladie rénale terminale (**Moini, 2019**).

V.1.3.Neuropathie :

La neuropathie diabétique est le résultat des effets directs de l'hyperglycémie sur les neurones et les changements métaboliques intracellulaires qui altèrent la fonction nerveuse (**Moini, 2019**). Elle est caractérisée par l'atteinte du système nerveux somatique (neuropathie périphérique) et du système nerveux végétatif (neuropathie végétative, neuropathie autonome ou dysautonomie) survenant chez les diabétiques (**Coulibaly, 2019**). Elle s'exprime de façon très variable selon les nerfs atteints et peut être symptomatique, provoquant des complications sévères, ou strictement asymptomatiques, découverte par des examens complémentaires (**Abdelkebir, 2014**).

Parmi les formes cliniques, on distingue : la polyneuropathie diabétique, la neuropathie autonome, la neuropathie crânienne et la mon neuropathie (**Moini, 2019**). La prévalence de la neuropathie augmente avec la durée d'évolution du diabète : 7 % lorsque la découverte du diabète remonte à moins de 1 an, 50 % après 20 ans d'évolution du diabète.

V.2.Complications macroangiopathiques :

La complication macroangiopathique concerne l'atteinte des artères de moyen et gros calibre, (**Naceiri, 2018**). Elle se distingue dans le diabète par sa précocité (athérosclérose accélérée), sa fréquence (survient deux à quatre fois plus souvent chez les diabétiques) et sa sévérité (les infarctus du myocarde sont plus souvent mortels) (**Pillon et al., 2014**).

V.2.1. Insuffisance coronaire :

L'insuffisance coronaire représente une cause majeure d'insuffisance cardiaque et de décès. Elle se définit par une cardiopathie ischémique le plus souvent silencieuse, caractérisée par le développement de plaques constituées de lipides et de tissu fibrovasculaire (athérome) dans la paroi vasculaire des artères coronaires entraînant leur rétrécissement progressif ce qui diminue l'apport sanguin au muscle cardiaque aboutissant à un infarctus du myocarde ou une crise cardiaque dans les cas les plus graves (**Habtemariam, 2019**).

V.2.2. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) :

L'artériopathie des membres inférieurs est due à une athérosclérose et une artériosclérose caractérisée par la rigidité de la paroi des artères (sclérose) (**Tellaa, 2016**). Ce qui signifie que le vaisseau sanguin perd son élasticité entraînant une augmentation de la pression artérielle ; elle reflète l'atteinte vasculaire globale de l'organisme (**Racine, 2015**).L'AOMI constitue un facteur de risque majeur des troubles trophiques du pied (**Habtemariam, 2019**).

V.2.3. Accidents vasculaires cérébraux (AVC) :

Les accidents vasculaires cérébraux sont plus fréquents chez les diabétiques. Ils surviennent le plus souvent par athérosclérose des vaisseaux du cou (carotides, vertébrales) et favorisés par la coexistence d'une hypertension artérielle (**Coulibaly, 2019**).

Les AVC sont caractérisés par une origine ischémique plus fréquente. Ils sont responsables d'une lourde mortalité puisque 20% des diabétiques meurent des suites d'un AVC.

V.3. Autres complications du diabète :

Le diabète peut déclencher d'autres complications, on peut citer (**Coulibaly, 2019**):

- Complications cutanées, telles que le vitiligo, les infections mycosiques et bactériennes ainsi que la nécrobiose lipoïdique.
- Complications bucco-dentaires, exemple des maladies parodontales.
- Complications ostéoarticulaires, exemple mobilité articulaire limitée.
- Stéatose hépatique.
- Pied diabétique

En plus des conditions auto-immunes associées comme l'hypothyroïdie, l'hyperthyroïdie et la maladie cœliaque (**Baynes, 2015**).

VI. Traitement du diabète type 2 :

Le traitement du diabète de type 2 a pour but de maintenir la glycémie plasmatique aussi près que possible de la normale sans provoquer l'hypoglycémie (**Scheen, 2015**).

Les résultats des essais UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) ont clairement montré que l'abaissement de l'hyperglycémie entraîne une diminution des complications microvasculaires UKPDS. Les traitements du diabète de type 2 sont de deux types : Traitement non médicamenteux (mesures hygiéno-diététiques) et traitement médicamenteux (antidiabétiques oraux et insulinothérapie) (**Azzi, 2013**).

VI.1. Traitement non médicamenteux :

La prise en charge initiale du DT2 doit toujours reposer sur le régime et les modifications des habitudes de vie avant de recourir aux traitements médicamenteux (**Pillonet al., 2014**).

La diététique est un moyen d'entraîner une perte pondérale, équilibrer la glycémie, et par conséquent, limiter les conséquences du diabète sur l'organisme. Une alimentation équilibrée est conseillée, avec une augmentation des apports en glucides lents et une diminution des apports en graisses saturées des sucres rapides et de l'alcool.

Une activité physique est bénéfique dans le DT2; elle améliore le contrôle glycémique grâce à une augmentation de la sensibilité à l'insuline et pourrait être utile pour le contrôle du poids (**Naceiri, 2018**).

Ces mesures permettent à la fois de contrôler l'hyperglycémie et de prévenir l'apparition des complications micro et macro-vasculaires (**Bouriest, 2012**).

VI.2. Traitement médicamenteux :

Il n'est prescrit qu'après échec ou insuffisance des mesures hygiéno-diététiques, et leur prescription ne dispense pas de la poursuite de ces dernières (**Halimi, 2005**).

Le traitement pharmacologique du diabète fait appel essentiellement à des médicaments hypoglycémisants oraux, appelés aussi antidiabétiques oraux (ADO), et une insulinothérapie. (**Benm'hamed, et al., 2019**).

VI.2.1. Les antidiabétiques oraux :

Les antidiabétiques oraux (ADO) sont des médicaments hypoglycémisants qui agissent différemment par rapport au mode d'action.

Les principaux modes d'action des ADO sont les suivants (**Domenzi, 2011**):

- Stimulation de la sécrétion d'insuline : sulfamides, glinides.
- Diminution de la production hépatique de glucose : metformine.
- Augmentation de la captation musculaire du glucose : glitazones.
- Diminution de l'absorption intestinale des sucres alimentaires : inhibiteurs de l'alpha-glucosidase.
- Diminution de l'insulinorésistance : sulfamides, glinides, glitazones et metformine.
- Potentialisation de l'action de l'insuline au niveau musculaire : metformine (**Domenzi, 2011**).

a. Les insulinosensibilisateurs :

Les biguanidesreprésentent une des principales classes des antidiabétiques oraux.« Lametformine » est le médicament de première ligne dans le traitement de l'hyperglycémie du DT2. C'est ce qu'indiquent en 2019 les recommandations des Sociétés savantes de diabétologie en Europe et aux États-Unis(**Davies et al.,2018**). Cette position privilégiée fait suite à ses vertus pléiotropies avec, entre autres, à côté de son action anti hyperglycémique, des avantages collatéraux cardiovasculaires et oncologiques, comme rapporté dans la littérature(**Buyschaert et al.,2016**).La metformine est la seule représentante de cette famille des ADOS. Elle exerce son effet anti hyperglycémiant par plusieurs mécanismes, dont le

principal semble être une inhibition de la production hépatique de glucose (inhibe la néoglucogenèse hépatique). Comme la metformine ne stimule pas la sécrétion d'insuline, elle entraîne rarement des hypoglycémies (**Scheen, 2015**). Elle agit sur la sensibilité à l'insuline hépatique ou musculaire en activant l'AMP kinase et augmenterait la GLP1 circulante ; Elle diminue également l'absorption intestinale des sucres alimentaires. Les 2 dérivés disponibles sont le Glucophage® (500 ; 850 ; 1 000 mg) et le Stagid® (700mg).

Les glitazones (ou les thiazolidinediones) sont des insulinosensibilisateurs qui limitent l'insulinorésistance au niveau des cellules du muscle squelettique, des adipocytes et du foie. Leur efficacité sur la glycémie s'est retrouvée en mono comme en bithérapie (avec notamment la metformine) avec une réduction de l'HbA1c de l'ordre de 1% (**Racine, 2015**). Ce sont des agents pharmacologiques puissants spécifiquement destinés à diminuer la résistance à l'insuline (**Azzi, 2013**). Les 2 molécules disponibles en thérapeutique sont la rosiglitazone (Avandia® à 4 ou 8 mg) et la pioglitazone (Actos® à 15, 30 ou 45 mg). Les glitazones améliorent l'insulinosensibilité et sont à l'origine d'une différenciation des cellules adipeuses par l'intermédiaire d'une petite stimulation de PPAR. Elles sont à l'origine d'une prise de poids essentiellement liée à l'augmentation de la masse adipeuse mais également, et pour une faible part, à une rétention hydrosodée. Dans l'étude ADOPT (**Kahn et al., 2006.**), la rosiglitazone a été à l'origine d'une prise de poids de 4,6 kg et une prise de poids de même amplitude a été observée dans d'autres essais avec la pioglitazone (**Charbonnelet et al., 2009**).

Les mécanismes d'action impliqués ne sont pas encore clairement élucidés mais le point important est qu'elles augmentent la graisse sous-cutanée et non la graisse viscérale. La prise de poids reste continue tant que dure l'exposition au traitement. Elle semble plus importante chez les patients ayant un IMC élevé mais il existe une très grande hétérogénéité des réponses individuelles.

b. Les insulinosécréteurs :

Les sulfamides : Ils appartiennent chimiquement à la famille des sulfonylurées, ils sont associés à une hypoglycémie. Les sulfamides agissent au niveau du canal potassique des cellules β -pancréatiques. Les canaux potassiques de la cellule β -pancréatique sont composés de 4 canaux potassiques Kir6.2 (membre 11 de la sous-famille J des canaux potassiques à rectification

interne) et 4 sous-unités régulatrices appelées SUR1 (récepteur des sulfamides) qui appartiennent à la sous-famille C des transporteurs ABC. En bloquant les canaux potassiques de la cellule β -pancréatique, les sulfamides hypoglycémiants déclenchent une dépolarisation membranaire responsable de l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants avec entrée du calcium et par conséquent une libération d'insuline (**Racine, 2015**).

Il s'agit de médicaments relativement anciens qui augmentent le poids de manière modérée. Dans l'étude UKPDS, ils sont à l'origine d'une prise de poids d'environ 5 kg sur six ans avec généralement le maximum de progression pondérale lors de la première année (**United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) ;1995**). Cette prise de poids semble plus marquée avec le glibenclamide et serait peut-être moindre avec le glicazide ou le glimepiride. Dans l'étude ADOPT, la prise de poids était maximum après un an à 2,9 kg puis restée stable pendant les trois années suivantes. (**Kahn et al.,2006**). C'est par leur effet insulinosécréteur qu'ils augmenteraient la prise de poids par un effet anabolique direct mais ils sont également à l'origine d'hypoglycémies pouvant conduire à des surconsommations alimentaires pour les corriger.

Les glinides (ou métaglinides) : Bien qu'ils soient plus récents, les glinides tout comme les sulfamides hypoglycémiants stimulent la sécrétion d'insuline par le pancréas. Pour cela, ils agissent directement sur la cellule β -pancréatique en se liant à la protéine SUR située sur les canaux potassiques ATP-dépendants, induisant la fermeture de ces canaux, elle-même à l'origine d'une dépolarisation de la cellule et donc d'une entrée des ions de calcium dans la cellule. L'augmentation de la concentration de calcium intracellulaire qui en résulte entraîne alors la libération d'insuline. Ainsi, l'insulinémie augmente et permet une baisse de la glycémie. Le répaglinide est éliminé à plus de 90% par métabolisme hépatique (CYP2C8) et sécrétion biliaire. A ce titre des interactions médicamenteuses ont été décrites avec le triméthoprime et le gemfibrozil, tous deux étant des inhibiteurs du CYP2C8. Il peut être donné en cas d'insuffisance rénale sévère tout en donnant les doses les plus faibles et en renforçant la surveillance glycémique (risque d'hypoglycémie). (**Racine, 2015**).

Ils sont également à l'origine d'une prise de poids, moins importante que les sulfamides hypoglycémiants mais indiscutable de 1 à 2 kg comparé à la metformine (**Marbury et al.,1999**). Le mécanisme d'action passe, là encore, par une insulinosécrétion.

c. Les inhibiteurs de l' α -glucosidase :

Ils inhibent de façon réversible les α -glucosidases intestinales (enzymes hydrolysant les polysaccharides en monosaccharides absorbables) et diminuent l'absorption intestinale des glucides alimentaires. Cette classe pharmacologique se caractérise par son efficacité modeste (baisse de l'HbA1c de 0,5 à 1%) et la bénignité de ses effets indésirables (troubles digestifs). Elle vient en complément des autres antidiabétiques oraux pour le traitement du diabète type 2, mal contrôlé, ou lors de contre-indication aux autres traitements ; L'acarbose et le miglitol inhibent de façon compétitive l'hydrolyse des glucides complexes en monosaccharides absorbables. Ces médicaments retardent donc l'absorption des glucides et aboutit à une réduction des glycémies postprandiales. Du fait de leur mécanisme d'action, l'administration est recommandée au début des repas. Ceci a pour conséquence une réduction de l'hyperglycémie postprandiale (**Nacéri, 2018**). Ces deux traitements sont actuellement relativement peu utilisés. Ils inhibent partiellement l'absorption du glucose en bloquant l' α -glucosidase qui permet la digestion des glucides complexes. Cette réduction de l'apport calorifique glucidique ne s'accompagne cependant pas d'une perte de poids très nette et qui excède rarement 1 kg. Dans une méta-analyse récente, aucun effet pondéral significatif n'a été rapporté (**van de Laar et al., 2005**). Cette action relativement contradictoire entre la réduction d'absorption calorifique glucidique et l'absence de perte de poids pourrait être en relation avec un effet secondaire des fermentations coliques bactériennes.

d. Nouvelle classe thérapeutique :

L'incrétine est une hormone gastro-intestinale qui stimule la sécrétion et l'expression de l'insuline lorsque la glycémie est trop élevée, elle inhibe également la sécrétion du glucagon. Seules deux hormones le GIP et le GLP1 entrent dans la définition stricte d'hormone incrétine chez l'homme. Cette hormone est très rapidement désactivée par une protéase ubiquitaire, la DPP-4. En se basant sur ces critères une nouvelle classe thérapeutique a apparue :

- Les inhibiteurs de la DPP-4 : ce sont des antidiabétiques oraux comme leur nom l'indique ils inhibent l'action de DPP-4, cette inhibition entraîne donc l'augmentation de GLP-1 et par la suite la sécrétion d'insuline. Ces traitements sont relativement neutres (**Mitriet al., 2009**), voire avec un effet pondéral modeste (perte de poids en moyenne de 1 kg au maximum). Les mécanismes d'action impliqueraient le GLP-1 et ses différentes actions.

- Les analogues du GLP1 : entraînent une diminution de la glycémie qui est liée à une stimulation de la sécrétion d'insuline et un freinage de celle du glucagon. Ces actions sont glucodépendantes, c'est-à-dire que dès que la glycémie atteint des valeurs basses, la sécrétion d'insuline s'arrête ainsi que l'inhibition du glucagon. Les analogues du GLP-1 sont des traitements par voie injectable (**Domenzi,2011 ; Racine, 2015**). Les agonistes du GLP-1 ont été récemment utilisés dans le traitement du diabète. Il s'agit d'hormones d'origine digestive qui stimulent l'insulinosécrétion et inhibent la production de glucagon. Cette action est dépendante d'une hyperglycémie et n'occasionne pas d'hypoglycémie. Elle s'associe à un ralentissement de la vidange gastrique et à une action centrale sur l'appétit. Ces composés injectables par voie sous-cutanée sont transformés pour éviter une dégradation trop rapide par une enzyme, la DPP-4. Avec l'exenatide, une perte de poids moyenne sur 30 semaines de 4 kg est observée avec une dose moyenne de 10g deux fois par jour. Cette action n'est pas liée aux effets digestifs fréquents (40 %) de ce traitement(**Buse et al.,2004**). Une action pondérale identique est rapportée avec le liraglutide à la dose de 1,8 mg par jour mais avec une seule injection et une meilleure tolérance digestive(**Buse et al.,2009**). En association avec la metformine ou d'autres hypoglycémisants oraux, il permet une réduction pondérale et compense même en partie la prise de poids observée avec certains traitements.
- Les inhibiteurs des SGLT2 (Co-transporteur sodium glucose de type 2) : Le mécanisme d'action est original et indépendant de l'insuline, il consiste principalement en une glycosurie. En physiologie rénale, le glucose est filtré par le glomérule pour être réabsorbé par le tubule, d'où l'absence de glycosurie. En présence d'un inhibiteur de SGLT2, la réabsorption tubulaire du glucose est diminuée, engendrant une fuite urinaire de glucose (glycosurie), une baisse de la glycémie et une perte calorique glucidique. Inhibition d'un transporteur de réabsorption du glucose situé au sein du tube contourné proximal rénal (SGLT2): occasionne une fuite rénale de glucose(**Charbonnel, 2019**).

e. L'insuline :

Les recommandations actuelles dans le diabète de type 2 préconisent un recours de plus en plus précoce à l'insuline. Si le bénéfice glycémique est incontestable, cette amélioration s'accompagne le plus souvent d'un gain pondéral. Or le problème de la prise de poids «

iatrogénique » est un enjeu capital dans les choix thérapeutiques du diabète car elle est à la fois délétère pour la santé et compromet aux traitements. Si, dans le type 1, la prise de poids est considérée comme un rattrapage de la diurèse osmotique et du catabolisme liée à la carence hormonale, l'insulinothérapie dans le type 2 s'accompagne en moyenne d'une prise de poids de 2 à 3 kg sur une période de quatre à 12 mois (**Goudswaard et al.,2004**). L'explication tient au gain calorique suite à la correction de la glycosurie, à l'effet anabolique de l'insuline, à l'augmentation de la prise alimentaire pour corriger des hypoglycémies réelles ou supposées, à l'effet de l'insuline sur les centres de l'appétit et de la satiété et au mode d'administration sous-cutanée responsable d'une « sous insulinsation hépatique » et d'une « sur insulinsation » des tissus périphériques (**Saudek, 1997**). Deux stratégies permettent de contrôler la prise pondérale : limiter la dose d'insuline et recourir à des modes d'injection plus physiologiques. Pour améliorer la sensibilité à l'insuline, l'exercice physique et la diététique restent incontournables. De même, l'association avec certains antidiabétiques oraux comme la metformine (**Johnson et al.,1998**) ou les glitazones diminuent le gain de poids attendu, alors qu'il y a même une réduction de poids avec des traitements plus récents tels que l'exémétide, le liraglutide ou les analogues d'amyliènes utilisés en "add" de l'insuline. Concernant l'utilisation de l'insuline, le schéma multi-injections et l'utilisation d'une pompe à insuline reflètent mieux la sécrétion physiologique d'hormone hypoglycémique et sont plus susceptibles de limiter les effets indésirables tels que la prise de poids(**Kulenovic et al.,2004**).

L'utilisation d'analogues rapides de l'insuline (asparte, lispro, glulisine) avec un profil pharmacocinétique plus proche de l'hormone native est également une véritable avancée. En agissant plus rapidement et en améliorant le profil glycémique, notamment après le repas, ces traitements permettent un meilleur contrôle du diabète avec moins d'hypoglycémie. Comparée aux anciennes insulines zinc ou protamine, la glargine, analogue lent largement utilisé, affiche, elle aussi, de nombreux avantages mais, concernant la prise de poids, aucun bénéfice n'a pu être démontré. En revanche, dans cette même classe, l'insuline detemir est la seule à avoir un effet limitant sur l'augmentation pondérale(**Meneghini et al.,2007**) ; ce qui en fait un outil précieux dans la stratégie thérapeutique.

Chapitre II : Covid-19.

Historique :

La chronologie des infections au COVID-19 est la suivante. Les premiers cas ont été signalés en décembre 2019 (**A. Du Toit, Outbreak of a novel coronavirus, Nat. Rev. Microbiol. 18 (123) (2020),**). Du 18 décembre 2019 au 29 décembre 2019, cinq patients ont été hospitalisés pour un syndrome de détresse respiratoire aiguë et l'un de ces patients est décédé (**L.L. Ren et al.,2020**). Au 2 janvier 2020, 41 patients hospitalisés avaient été identifiés comme étant ayant une infection au COVID-19 confirmée en laboratoire, moins de la moitié les patients avaient des maladies sous-jacentes, y compris le diabète, l'hypertension et maladie cardiovasculaire (**C. Huang.,2020**). Ces patients étaient présumés infectés dans cet hôpital, probablement en raison d'une infection nosocomiale. Il a été conclu que le COVID-19 n'est pas un virus à propagation ultra-chaude (propagé par un patient à beaucoup d'autres), mais plutôt propagé en raison de nombreux patients qui étaient infecté à divers endroits de l'hôpital par des mécanismes inconnus.

De plus, seuls les patients cliniquement malades ont été testés, il y avait donc probablement beaucoup plus de patients qui étaient vraisemblablement infectés. Au 22 janvier 2020, un total de 571 cas de 2019-nouveau coronavirus (COVID-19) a été signalé dans 25 provinces (districts et villes) en Chine (**H. Lu ;2020**).La Commission nationale chinoise de la santé a rapporté les détails des 17 premiers décès jusqu'au 22 janvier 2020. Le 25 janvier 2020, un total de 1975 cas ont été confirmés infecté par le COVID-19 en Chine continentale avec un total de 56 décès (**W. Wang et al.,2020**). Un autre rapport du 24 janvier 2020 a estimé l'incidence cumulée en Chine à 5502 cas. Au 30 janvier 2020, 7734 des cas ont été confirmés en Chine et 90 autres cas ont également été signalés par un certain nombre de pays dont Taiwan, la Thaïlande, Vietnam, Malaisie, Népal, Sri Lanka, Cambodge, Japon, Singapour, République de Corée, Émirats arabes unis, États-Unis, Philippines, Inde, Australie, Canada, Finlande, France et Allemagne. Le taux de létalité était de 2,2% (170/7824) (**M. Bassetti et al.,2020**). Le premier cas d'infection au COVID-19 confirmé aux États-Unis a conduit au description, l'identification, le diagnostic, l'évolution clinique et la prise en charge de ce cas. Cela comprend les symptômes légers initiaux du patient lors de la présentation et la progression vers une pneumonie au jour 9 de la maladie (**M.L.Holshue et al.,2020**).

I. Définition :

Le Covid-19 est le nom donné par l'OMS le 11 février 2020 à une nouvelle maladie infectieuse respiratoire apparue en décembre 2019, en Chine, et causée par le coronavirus SARS-CoV-2. L'OMS a appris l'existence de ce nouveau virus le 31 décembre 2019 lorsqu'un foyer épidémique de cas de « pneumonie virale » a été notifié à Wuhan (Chine). Le coronavirus est l'un des principaux agents pathogènes qui ciblent principalement le système respiratoire humain. Éclosions antérieures de coronavirus (CoV) comprennent le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) -CoV et Syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) -CoV qui ont été précédemment caractérisés comme des agents de grande menace pour la santé publique (**Bogoch, A et al.,2020**).

II. Symptômes :

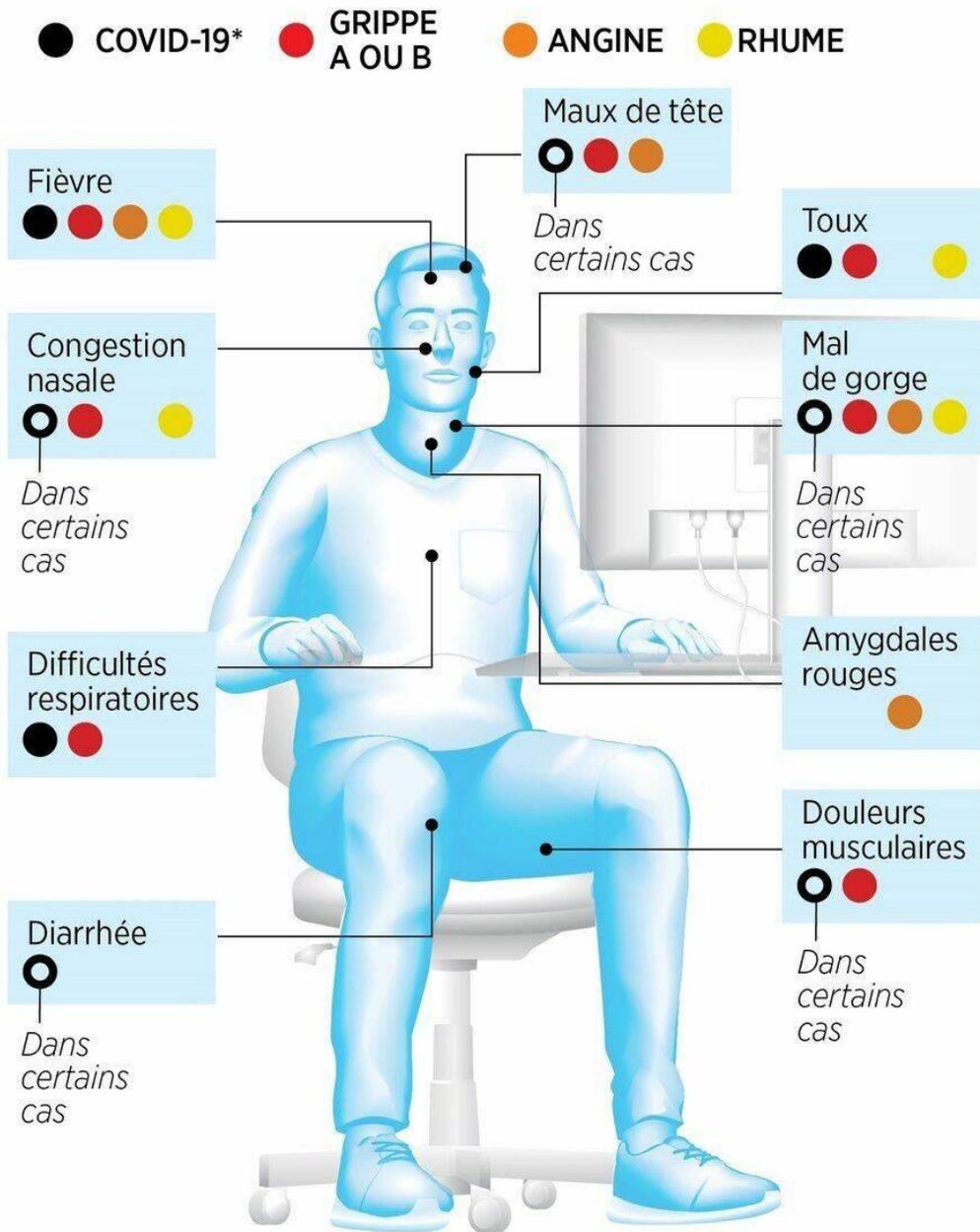
Les symptômes de l'infection au COVID-19 apparaissent après une période d'incubation d'environ 5 jours. La période à partir du début des symptômes du COVID-19 jusqu'à la mort variaient de 6 à 41 jours avec une médiane de 14 jours. Cette période dépend de l'âge du patient et l'état du système immunitaire du patient. Elle était plus courte chez les patients de plus de 70 ans par rapport à ceux de moins de 70 ans (**W. Wang et al.,2020**). Les symptômes les plus courants au début de la maladie COVID-19 sont la fièvre, la toux, et la fatigue, tandis que les autres symptômes comprennent la production d'expectorations, les maux de tête, l'hémoptysie, la diarrhée, la dyspnée et la lymphopénie (**L.L. Ren et al.,202**).

Les caractéristiques cliniques révélées par un scanner thoracique présenté comme une pneumonie. Cependant, il y avait des caractéristiques anormales telles que l'anémie, le syndrome de détresse respiratoire aiguë, les lésions cardiaques aiguës et l'incidence des opacités de grand-verre qui ont conduit à la mort (**C. Huang et al.,2020**). Dans certains cas, de multiples opacités périphériques en verre dépoli ont été observées dans les régions sous-pleurales des deux poumons qui ont probablement induit une réponse immunitaire systémique et localisée qui a conduit à une inflammation accrue (**J. Lei et al.,2020**). Il est important de noter qu'il existe des similitudes dans les symptômes entre le COVID-19 et les béta coronavirus antérieurs tels que fièvre, sécheresse toux, dyspnée et opacités bilatérales en verre dépoli sur les tomodensitogrammes thoraciques (**C. Huang, Y et al.,2020**). Cependant, le COVID-19 a montré des caractéristiques cliniques uniques

qui inclus le ciblage des voies respiratoires inférieures, les symptômes des voies respiratoires supérieures comme la rhinorrhée, les éternuements et les maux de gorge. De plus, sur la base des résultats des radiographies thoraciques, certains cas montrent un infiltrat dans le lobe supérieur du poumon associé à une dyspnée croissante avec hypoxémie (**L.T. Phan ;2020**) Surtout, alors que les patients infectés par COVID-19 ont développé des symptômes gastro-intestinaux tels que la diarrhée, un faible pourcentage de MERS-CoV ou les patients atteints du SRAS-CoV ont éprouvé une détresse gastro-intestinale similaire. Il est donc important de tester des échantillons de matières fécales et d'urine pour exclure une voie alternative potentielle de transmission, en particulier par les soins de santé travailleurs, patients, etc. Par conséquent, le développement de méthodes pour identifier les différents modes de transmission tels que et des échantillons d'urine sont nécessaires de toute urgence afin de développer des stratégies pour inhiber et / ou minimiser la transmission et pour développer des thérapies pour contrôler la maladie. (**N. Lee et al.,2003**).

Les principaux symptômes du coronavirus comparés à d'autres maux

Le Parisien



* Certaines personnes sont atteintes de la maladie mais ne développent pas de symptômes.

LP/INFOGRAPHIE.

Figure2: Comparaison entre les principaux symptomes du Covid-19 à d'autres maux.

III. Origine et transmission :

Sur la base du grand nombre de personnes infectées qui ont été exposées au marché des animaux humides de la ville de Wuhan où des animaux vivants sont régulièrement vendus, il est suggéré qu'il s'agit de l'origine zoonotique probable du COVID-19. Des efforts ont été faits pour rechercher un hôte réservoir ou des porteurs intermédiaires à partir desquels l'infection pourrait s'être propagée aux humains. Les rapports initiaux ont identifié deux espèces de serpents qui pourraient être réservoir du (2020) ; L'analyse de la séquence génomique du COVID-19 a montré 88% d'identité avec deux syndromes respiratoires aigus sévères dérivés de chauves-souris ((SRAS)-like coronavirus (**R. Lu et al.,2020**), indiquant que les mammifères sont le lien le plus probable entre le COVID-19 et les humains. Plusieurs rapports ont suggéré que la transmission de personne à personne est une voie probable pour la propagation de l'infection COVID-19. Ceci est soutenu par les cas qui se sont produits au sein des familles et parmi les personnes qui n'ont pas visité l'animal mouillé du marché à Wuhan (**Carlos., 2020**). La transmission de personne à personne se produit principalement par contact direct ou par des gouttelettes disséminées par la toux ou éternuements d'une personne infectée. Dans une petite étude menée sur des femmes dans leur troisième trimestre de grossesse qui ont été confirmées infectées par le coronavirus, il n'y avait aucune preuve qu'il y ait transmission de mère à enfant. Cependant, toutes les femmes enceintes ont subi une césarienne, il reste donc difficile de savoir si la transmission peut se produire pendant une naissance vaginale. Ceci est important car les femmes enceintes sont relativement plus sensibles aux infections par des agents pathogènes respiratoires et sévères « pneumonie ». La liaison d'un récepteur exprimé par les cellules hôtes est la première étape d'infection virale suivie d'une fusion avec la membrane cellulaire. C'est pourquoi il est réfléchi que les cellules épithéliales pulmonaires sont la cible principale du virus. Ainsi, il a été signalé que les transmissions interhumaines du SRAS-CoV se produisent par la liaison entre le domaine de liaison du récepteur au virus ; le récepteur cellulaire qui a été identifié est le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) . Surtout, la séquence du domaine de liaison au récepteur des pics de COVID-19 est similaire à celle du SRAS-CoV. Ces données suggèrent fortement que l'entrée dans les cellules est très probablement via le récepteur ACE2 (**Y. Wan et al.,2020**).

IV. Pathogénèse :

Les symptômes sévères du COVID-19 sont associés à une augmentation nombre et taux de décès, en particulier dans la région épidémique de Chine.

Le 22 janvier 2020, la Commission nationale chinoise de la santé a rapporté les détails des 17 premiers décès et le 25 janvier 2020, les cas de décès sont passés à 56 décès. Le pourcentage de décès parmi les rapporté 2684 cas de COVID-19 était d'environ 2,84% en janvier 25 janvier 2020, et l'âge médian des décès était de 75 ans (intervalle de 48 à 89 ans) (**Wang et al., 2020**). Les patients infectés par COVID-19 ont montré des nombres de leucocytes plus élevés, anomalies respiratoires et augmentation des concentrations plasmatiques de cytokines pro-inflammatoires. L'un des rapports de cas COVID-19 a montré qu'un patient a 5 jours de fièvre présenté avec une toux, une respiration grossière des deux poumons et une température corporelle de 39,0 ° C. Les patients ont montré des résultats positifs de réaction en chaîne par polymérase en temps réel qui a confirmé une infection au COVID-19 (**Lei et al., 2020**). Les études de laboratoire ont montré leucopénie avec numération leucocytaire de $2,91 \times 10^9$ cellules / L dont 70,0% étaient des neutrophiles. De plus, une valeur de 16,16 mg / L de sang On a noté une protéine C-réactive qui est au-dessus de la plage normale (0 à 10 mg / L). Une vitesse de sédimentation élevée des érythrocytes et des D-dimères ont été également observé (**Lei et al.,2020**). La principale pathogénèse de l'infection au COVID-19 en tant que système respiratoire ciblant le virus était une pneumonie sévère, une anémie, combiné avec l'incidence des opacités de verre dépoli et des lésions cardiaques aiguës (**Huang, et al.,2020**).Des taux sanguins significativement élevés de cytokines et de chimiokines ont été observés chez les patients atteints d'une infection au COVID-19 qui comprenait IL1- β , IL1RA, IL7, IL8, IL9, IL10, FGF2 basique, GCSF, GMCSF, IFN γ , IP10, MCP1, MIP1 α , MIP1 β , PDGFB, TNF α et VEGFA. Certains des graves cas admis à l'unité de soins intensifs ont montré des taux élevés de cytokines pro-inflammatoires dont IL2, IL7, IL10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1 α et TNF α qui sont censés favoriser la gravité de la maladie (**Huang, et al.,2020**).

V. Traitement :

La transmission de personne à personne de l'infection au COVID-19 a conduit à l'isolement des patients qui ont reçu une variété de traitements. A présent, il n'existe pas de médicament antiviral ou de vaccin spécifique contre l'infection à COVID19 pour un traitement potentiel chez

l'homme. La seule option disponible utilise des médicaments antiviraux à large spectre comme les analogues nucléosidiques et également des inhibiteurs de la protéase du VIH qui pourraient atténuer l'infection virale jusqu'à l'antiviral spécifique devient disponible (**Lu ;2020**).

Le traitement qui a tellement été tenté jusqu'ici a montré que 75 patients ont été administrés existant médicaments antiviraux. Le cours du traitement comprenait l'administration orale deux fois par jour de 75 mg d'oseltamivir, 500 mg de lopinavir, 500 mg de ritonavir et l'administration intraveineuse de 0,25 g de ganciclovir pendant 3 à 14 jours (**Chen et al.,2020**). Un autre rapport a montré que le remdesivir antiviral à large spectre et la chloroquine sont très efficaces dans le contrôle de 2019- Infection au nCoV in vitro. Ces composés antiviraux ont été utilisés dans des patients humains ayant des antécédents en matière de sécurité. Ainsi, ces thérapies des agents peuvent être envisagés pour traiter l'infection au COVID-19 (**Wang et al.,2020**). En outre, un certain nombre d'autres composés sont en cours de développement. Ceux-ci incluent le composé candidat clinique EIDD-2801 qui a montré un potentiel thérapeutique élevé contre les infections à virus grippal saisonnier et pandémique, ce qui représente un autre médicament potentiel envisagé pour le traitement de l'infection au COVID-19 (**Toots et al.,2019**).Le long de ces lignes, jusqu'à ce que des thérapies plus spécifiques deviennent disponibles, il est raisonnable d'envisager des antiviraux à plus large spectre qui fournissent un traitement médicamenteux, des options pour l'infection COVID-19 comprennent les inhibiteurs de la neuraminidase, le peptide (EK1), les inhibiteurs de la synthèse de l'ARN. C'est clair cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires de toute urgence pour identifier de nouveaux médicaments chimio thérapeutiques pour traiter les infections à COVID-19. Afin de développer une prophylaxie pré et post-exposition contre le COVID-19, il existe un besoin urgent d'établir un modèle animal pour reproduire la maladie grave actuellement observée chez l'homme. Plusieurs groupes de scientifiques ont actuellement travailler dur pour développer un modèle de primate non humain pour étudier l'infection à COVID19 afin d'établir de nouvelles thérapies accélérées et pour les tests de vaccins potentiels en plus de permettre une meilleure compréhension interactions virus-hôte.

➤ **Vaccins :**

De nombreux efforts ont été dirigés vers le développement des vaccins contre le COVID-19, afin d'éviter la pandémie et la plupart des candidats vaccins en développement ont utilisé la protéine S

du SARSCoV-2 (**Dhama et al., 2020**). En date du 2 juillet 2020, le paysage mondial des vaccins contre le SRAS-CoV-2 comprend 158 candidats vaccins, dont 135 sont au stade préclinique ou exploratoire de leur développement. Actuellement, le mRNA-1273 (Moderna), l'Ad5-nCoV (CanSinoBiologicals), INO-4800 (Inovio, Inc.), LV-SMENP-DC, Pathogen-specific APC (ShinzenGeno-Immune Medical Institute), et ChAdOx1 (University of Oxford) sont entrés dans les essais cliniques de phase I/II (**OMS, 2020**). Les vaccins qui sont dans la filière sont basés sur des virus inactivés ou des virus vivants atténués, des sous-unités de protéines, des particules de type viral (VLP), vecteur viral (réplicatif et non réplicatif), ADN, ARN, nanoparticules, etc...

Chacune présentant des avantages et des inconvénients uniques (**Ning et al., 2020**). Pour améliorer l'immunogénicité diverses technologies d'adjuvants telles que AS03 (GSK), MF-59 (Novartis), CpG 1018 (Dynavax), sont désormais accessibles aux chercheurs pour le développement de vaccins (Le et al., 2020). Le site l'approche immuno-informatique est également utilisée pour l'identification d'épitope pour les candidats vaccins contre le SRAS-CoV-2. Elle peut être utilisée aussi pour identifier les épitopes significatifs des cellules T cytotoxiques et des cellules B dans les protéines virales. (**Gupta et al., 2006 ; Baruah et Bose, 2020**).

Malgré cette émulation dans la recherche de molécules permettant de faire face à la pandémie, les produits contre la COVID-19 sont encore pour une grande partie d'entre eux dans des phases précoces de développement. En effet, même si les techniques de fabrication et de validation clinique de vaccins ou d'anticorps ou de petites molécules de synthèse sont bien maîtrisées, le délai de développement d'une nouvelle thérapie (traitement ou vaccin) n'en reste pas moins très long. Étant donnée la durée d'une campagne vaccinale permettant de valider l'efficacité et la non-toxicité d'un candidat-vaccin, la plus grande prudence est donc de mise quant au développement de ces candidats-vaccins et leur cinétique. Pour pallier à ce problème, les autorités réglementaires ont mis en place des procédures accélérées permettant de réduire le temps de développement. L'agence américaine du médicament (Food and Drug administration [FDA]) a développé un programme nommé Coronavirus Treatment Acceleration Program (CTAP), permettant d'accélérer l'accès aux soins pour les patients (**Site de l'US Food and Drug Administration (FDA) : <https://www.fda.gov/drugs/coronavirus-covid-19-drugs/coronavirus-treatment-accelerationprogram-ctap>**).

L'EMA a également publié des procédures permettant d'accélérer l'autorisation de mise sur le marché (**Site de l'European Medicines Agency (EMA) : <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-how-ema-fast-tracks-development-support-approvalmedicines-vaccines>**).

De plus, certains produits (surtout thérapeutiques) sont testés en repositionnement des molécules déjà utilisées pour d'autres thérapies. De ce fait, leur toxicité est déjà bien connue, ce qui réduit les tests d'innocuité ou toxicologiques nécessaires et donc la durée de développement. Certains produits ont également obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM). Ces AMM ont été obtenues dans le cadre de procédures locales. Seul le remdesivir a obtenu une AMM communautaire de la part de l'EMA pour le traitement de la COVID-19. Certains produits très prometteurs sont cependant déjà en phase III d'essais cliniques et donc potentiellement aux portes d'une autorisation de mise sur le marché. (**Site de l'European Medicines Agency (EMA) : <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-how-ema-fast-tracks-development-support-approvalmedicines-vaccines>**).

– 73 essais sont des essais de phase III et concernent des thérapies : 45 % des traitements sont effectués avec des molécules chimiques, 26 % avec des anticorps et 11 % avec des protéines. D'autres types de molécules sont également en phase III et correspondent aux 14 % restants.

– 8 vaccins sont également en phase III. Enfin, de multiples partenariats ont été conclus entre les acteurs mondiaux de la lutte contre la COVID-19. À ce jour (fin août 2020), nous avons identifié 253 partenariats au niveau mondial. Cela a permis de mutualiser les compétences et de faire avancer la recherche. Ces partenariats concernent tous les types d'acteurs impliqués dans la lutte contre le SARS-CoV-2 : instituts de recherche, sociétés de biotechnologie déjà bien établies, startup, compagnies pharmaceutiques (Big Pharma). Soulignons que ces partenariats concernent également des entreprises dont le métier principal n'est pas centré autour du monde pharmaceutique. Cela met en évidence une implication de tous types d'acteurs dans la lutte contre la COVID-19. Ainsi, Microsoft travaille avec la Biotech Adaptive Biotechnologies sur le traitement des données patient permettant de mettre en évidence la réponse immunitaire au COVID-19.

❖ Conclusion :

La Covid-19 s'avère être une maladie complexe, car virale, puis inflammatoire. Le traitement, non spécifique, est dépendant de la gravité de l'atteinte. Parfois restreint à l'administration d'un antipyrétique, il peut aller jusqu'à une prise en charge très spécialisée en réanimation. Les traitements spécifiques ciblent le cycle viral, mais aussi les conséquences immuno-inflammatoires qui découlent de l'infection. Le vaccin sera la clé d'une protection des populations sur le long terme.

Chapitre III : Le diabète et Covid 19

Selon certaines études, les virus, y compris les coronavirus comme le SRAS, peuvent être à l'origine de maladies auto-immunes, telles que le DT1. L'infection par le SRAS-CoV-2 semble également pouvoir conduire à l'écllosion d'un nouveau diabète ressemblant à des formes de diabète de type 1 (DT1). Cela a été démontré par certaines observations publiées depuis le début de la pandémie. **(Chee et al.,2020).**

I. Données générales :

Les premières données issues de Wuhan, en Chine, ont montré une prévalence du diabète de 12 à 22% chez les patients hospitalisés pour le COVID-19 **(Zhang et al.,2020)**. La présence de diabète était donc associée à des formes et complications sévères du COVID-19: syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), nécessité d'admission en unité de soins intensifs (USI), besoin de ventilation mécanique et un risque accru des décès **(Zhou et al.,2020)**.

Cette association entre le diabète et les formes sévères de COVID-19 a été initialement confirmée au niveau national en Chine **(Wu ;2020)**, puis confortée par les données des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) aux États-Unis montrant une prévalence du diabète de 6%, 24% et 32% parmi les personnes positives au COVID-19, respectivement non hospitalisées, hospitalisées sans soins intensifs, et hospitalisé en soins intensifs **(CDC COVID-19 ;2020)**.

Les données des hôpitaux de la ville de New York ont également révélé un risque significativement accru de formes sévères associées au diabète, et en particulier un risque de décès, qui a cependant disparu après ajustement pour tenir compte des facteurs de confusion potentiels. **(Goyal et al.,2020)**.

Même constat, toujours aux États-Unis, près de Detroit, où l'association diabète et formes sévères de COVID-19 a perdu de son importance après analyse multivariée **(Suleyman et al.,2020)**.

Il semble y avoir un consensus issu des études cliniques et des méta-analyses qui suggèrent que le diabète est associé à des formes sévères de COVID-19, mais qu'il semble également y avoir d'autres facteurs impliqués. Les différences de conclusion entre les études sont probablement liées à la présence (ou à l'absence, selon les cohortes) de comorbidités, telles que l'obésité, l'hypertension artérielle (HTA) et les maladies cardiovasculaires, facteurs de risque indépendants des formes sévères de COVID-19 **(Wang et al.,2020)**.

De plus, les patients diabétiques constituent une population très hétérogène, en termes de type de diabète, de durée de la maladie, de qualité du contrôle glycémique, de présence de complications diabétiques et de traitement antidiabétique utilisé. En effet, peu d'études ont analysé le risque associé à la présence de diabète après ajustement pour d'autres comorbidités, et en particulier pour la présence d'obésité (**Palaiodimos et al.,2020**). On peut néanmoins citer les résultats du registre des patients hospitalisés au Massachusetts General Hospital (Boston, Etats-Unis) qui comprenait 450 patients, dont 39,6% avaient un diabète de type 2 (DT2). L'analyse multivariée, après ajustement de la présence d'obésité, montre que le diabète augmente le risque d'admission en réanimation de 1,6 fois, le risque de ventilation mécanique de 2 fois et le risque de décès de 2 fois. Dans les 14 jours suivant l'admission. La présence d'obésité est associée à un risque d'admission en réanimation $\times 2,2$, un risque de ventilation mécanique $\times 2,1$, mais n'augmente pas significativement le risque de décès (**Seiglie, et al.,2020**).

II. Gravité de la COVID-19 dans le diabète : quels mécanismes ?

Comprendre pourquoi le diabète est associé à des formes sévères de COVID-19 et identifier des biomarqueurs qui peuvent prédire quels patients diabétiques évolueront vers une forme sévère de COVID-19, nécessiteront des soins intensifs et mourront, est une priorité de recherche et la santé publique.

Ainsi, l'un des mécanismes physiopathologiques mis en avant pour expliquer les formes sévères liées au diabète est la présence d'une inflammation préexistante. **Alzaid et al** ont analysé les « signatures » immunitaires et inflammatoires de patients diabétiques hospitalisés suite à une infection par le SRAS-CoV-2 avec des symptômes sévères de la maladie (**Alzaid et al.,2020**).Leurs résultats montrent que les patients les plus gravement atteints avaient un nombre de lymphocytes T CD8 + inférieur à celui des patients ne nécessitant pas de soins intensifs.

En outre, les patients diabétiques nécessitant une réanimation différaient des patients non diabétiques dans le même cas, car ils avaient également des taux de monocytes sanguins inférieurs. Des modifications de la morphologie de ces monocytes ont également été observées, ces cellules immunitaires chez les patients atteints de DT2 ayant une taille moyenne supérieure à celle trouvée dans les échantillons sanguins de patients non diabétiques.

Enfin, les chercheurs ont observé une augmentation des marqueurs inflammatoires associés à la voie de l'interféron de type 1, de puissantes molécules antivirales.(**Alzaid et al.,2020**).

Ainsi, il semble y avoir une réponse inflammatoire et immunitaire pendant le diabète, qui serait associée à des formes sévères. Dans l'étude italienne citée ci-dessus, des niveaux élevés d'interleukine (IL) -6 à l'admission étaient indépendamment associés à une mortalité accrue (**Mirani et al.,2020**).

III. Provocation du diabète par le SARS-CoV-2 :

L'une des hypothèses est que le pancréas et les autres organes impliqués dans le contrôle de la glycémie sont riches en inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), une protéine qui est une passerelle pour le SRAS-CoV. -2. Le virus pourrait alors interférer avec la sécrétion d'insuline, voire détruire les cellules β -pancréatiques.

Une autre possibilité est que le SRAS-CoV-2 induit la production de chimiokines et de cytokines responsables d'une réponse immunitaire qui peut également conduire à la destruction des cellules. Quoi qu'il en soit, plusieurs études suggèrent que ces diabètes de novo semblent être associés à un pronostic plus faible pour l'infection par le SRAS-CoV-2, avec un taux plus élevé de complications et de décès, par rapport aux patients, avec glycémie normale, mais aussi avec un diabète préexistant.

Les patients présentant une hyperglycémie d'apparition récente, même sans diabète franc, quelle qu'en soit la cause (Dy glycémie induite par le stress / induite par COVID-19 / ou préexistante), sont associés à un pronostic plus sombre que les individus glycémiques normal ainsi que ceux atteints de diabète préexistant et de COVID-19. Et le diabète nouvellement apparu chez les patients atteints de COVID-19 est associé à des complications significativement plus élevées et à un plus grand nombre de décès toutes causes confondues, par rapport aux personnes atteintes de normo glycémie ou de diabète préexistant (**Singh et al.,2020**).

IV. Influence des paramètres glycémiques sur le pronostic de la COVID-19 chez les personnes diabétiques :

C'est une question essentielle, qui doit être analysée différemment selon que l'on considère le temps avant l'hospitalisation, à l'admission ou pendant la phase d'hospitalisation. Ainsi, un résultat majeur de l'étude CORONADO est que le contrôle glycémique antérieur à l'hospitalisation, évalué par le dosage d'hémoglobine glyquée (HbA1c), ne semble pas avoir d'impact significatif sur la sévérité du COVID-19, chez les personnes diabétiques hospitalisées (**Cariou et al.,2020**).

Il convient toutefois de noter que pour environ un tiers des sujets inclus dans cette étude, aucun dosage de l'HbA1c n'était disponible. En revanche, à ce jour, nous ne disposons d'aucune donnée concernant la relation entre le contrôle glycémique et le COVID-19 chez les sujets ne nécessitant pas d'hospitalisation.

En contrepartie, l'impact de l'hyperglycémie au moment de l'admission sur le pronostic est démontré dans une étude monocentrique italienne réalisée sur 387 patients admis pour COVID-19 en Lombardie (Italie), dont 90 diabétiques, l'hyperglycémie étant un prédicteur indépendant de la mortalité (rapport de risque ajusté [aHR] = 1,22 [intervalle de confiance à 95% (IC à 95%) : 1,04-1,44] par mmol / L) (**Mirani et al.,2020**).

Cette association n'a pas été retrouvée dans la cohorte CORONADO, où la relation entre l'hyperglycémie à l'admission et le risque d'évaluation défavorable conduisant au décès n'est plus significative après analyse multivariée. (**Cariou et al.,2020**). Enfin, les données rétrospectives d'une étude observationnelle chinoise, qui portait sur 7337 patients COVID-19, dont 13% de diabétiques, sont en faveur d'une relation entre un contrôle glycémique « correct » lors de l'hospitalisation (variabilité entre 3,9 et 10 mmol / L versus > 10 mmol / L) et une réduction de la mortalité (**Zhu et al.,2020**).

V. Impact des traitements antidiabétiques sur le pronostic :

Bien entendu, la question s'est rapidement posée d'un éventuel rôle des traitements du diabète sur le risque de contracter le COVID-19 et/ou d'avoir des formes sévères de cette maladie. Les données de l'étude observationnelle italienne susmentionnée ont montré que l'utilisation d'inhibiteurs de la di-peptidyl peptidase 4 (iDDP4) était associée à un risque de mortalité plus faible, une association hautement significative. Cependant, les patients avec et sans sitagliptine au

départ présentaient des différences phénotypiques significatives (**Mirani, et al., 2020**). Ces données sont confirmées dans une autre étude cas-témoins italienne (169 patients traités par sitagliptine, 169 patients sous autre traitement), rétrospective et observationnelle. Ainsi, le traitement par sitagliptine à l'admission a été associé à une réduction significative de la mortalité de 56% (18% contre 37% de décès chez les patients sans sitagliptine ; HR = 0,44 [95% CI : 0,29-0,66] ; p = 0,0001) (S.B. Solerte et al., 2020). En plus de son rôle dans le métabolisme des incrélines et la régulation du glucose, la DPP-4, également connue sous le nom de CD26, est une glycoprotéine membranaire présente à la surface de nombreuses cellules avec une activité enzymatique exopeptidase non spécifique. Elle stimule les réponses immunitaires inflammatoires en modifiant la production de plusieurs cytokines et chimiokines (**Mentlein ; 1999**) (Steinbrecher A et al.,2001). Ainsi, plusieurs études ont examiné le rôle des inhibiteurs de la DPP-4 dans la survenue d'infections. Les données des essais cliniques ont suggéré une augmentation des infections des voies respiratoires supérieures et des voies urinaires inférieures avec les iDDP-4, en particulier avec la sitagliptine (**Richter et al., 2008**) (**Monami et al .,2010**) L'analyse de la base de données internationale de pharmacovigilance VigiBase a indiqué un plus grand nombre de rapports d'infections avec les iDDP-4, avec un signal plus fort pour les infections des voies respiratoires supérieures (**Willemen et al.,2011**) , mais une étude cas-témoins nichée dans une cohorte de près de 50, 000 patients diabétiques enregistrés dans la Clinical Practice Research Database (CPRD) au Royaume-Uni n'a pas trouvé d'association entre l'utilisation de l'iDDP-4 et l'hospitalisation pour pneumonie communautaire(**Faillie et al.,2015**) , et la méta-analyse la plus récente de 74 essais cliniques d'une durée de plus de 12 semaines ne suggère pas non plus d'augmentation du risque global d'infection avec l'iDDP-4 (**Yang et al.,2016**). Chez les patients diabétiques, la sitagliptine réduirait les niveaux de marqueurs pro-inflammatoires tels que l'interleukine-6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α) (**Satoh-Asahara N et al.,2013**) (**Matsubara et al.,2013**). Ainsi, iDPP-4 pourrait jouer un rôle dans les suites d'une infection ou dans la survenue de ses complications via cet effet anti-inflammatoire. Il est actuellement démontré que chez les patients atteints de COVID-19, des taux d'IL-6 significativement élevés sont associés à un risque accru de décompensation respiratoire (**Coomes EA ;2020**) (**Herold et al.,2020**).

Il est intéressant de noter que la DPP-4 humaine a été identifiée comme un récepteur fonctionnel de la protéine spike du coronavirus responsable du syndrome respiratoire du Moyen-Orient

(MERS) en Arabie saoudite en 2012 (**Raj VS et al.,2013**). Les anticorps dirigés contre la DPP-4 ont exercé une action inhibitrice sur l'infection par le MERS-CoV. Des études menées sur des souris transgéniques ont suggéré que le taux de complications chez les personnes infectées par le MERS-CoV et atteintes de diabète de type 2 pouvait être associé à une perturbation de la réponse immunitaire par la DPP4 (**Iacobellis G ;2020**). Bien qu'aucune implication directe dans l'épidémie actuelle de COVID-19 (qui possède un point d'entrée de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 [ACE2]) ne puisse être tirée à l'heure actuelle, les liens entre la DPP-4 et l'infection par un coronavirus méritent d'être approfondis. Enfin, d'autres études ont trouvé une association entre les formes sévères de COVID-19 et l'insulinothérapie, plus probablement expliquée par la fragilité des patients sous insulinothérapie, et non liée au traitement lui-même (**A.J. Sinclair et al., 2020**). Un possible rôle protecteur de la metformine a également été proposé sur la base de considérations théoriques. Il convient de noter que dans la cohorte CORONADO, moins de personnes diabétiques sont décédées parmi celles qui utilisaient la metformine. (**A.J. Scheen, et al., 2020**). La metformine est en effet efficace pour le contrôle glycémique, elle ne présente pas de risque d'hypoglycémie, elle est facilement disponible et peu coûteuse, et elle offre une protection vasculaire, voire une mortalité globale, chez les patients diabétiques (**N.M. Maruthur et al.,2016**). En fait, la metformine est plus que cela. Des études précliniques et cliniques ont montré des effets néphroprotecteurs (**M.E. De Broe et al.,2018**), un effet adjuvant préventif ou thérapeutique dans certains cancers (**B.M. Heckman-Stoddard et al.,2017**), un effet préventif sur les maladies neurodégénératives (**C. Rotermund et al.,2018**) et le vieillissement (**A.S. Kulkarni et al.,2020**). Tout cela parce que la metformine a finalement un effet protecteur des cellules, indépendant du taux de glucose sanguin ambiant (**N. Wiernsperger ;2015**). Ces effets globaux, et en particulier les effets macro- et microvasculaires assez impressionnants (**N.F. Wiernsperger ;2007**), expliquent certainement le fait qu'en médecine d'urgence, la mortalité des sujets diabétiques est significativement plus faible chez ceux traités par la metformine (**H. Liang et al.,2019**). Il a également été suggéré que la dapagliflozine pourrait prévenir la progression sévère de l'infection à COVID-19 (baisse du pH cytosolique et réduction de la charge virale) (**E. Cure ; 2020**). Mais ce n'est pas tout ! Dans le contexte plus spécifique du COVID-19, il est important de rappeler que le diméthylbiguanide a été diffusé pour la première fois comme médicament antigrippal (en 1947 en Indonésie, à l'époque sous le nom de " flumamine ") (**C.J. Bailey ;2017**). Depuis, de nombreuses publications ont rapporté un effet thérapeutique adjuvant

dans le traitement d'infections aussi diverses que le paludisme, la tuberculose, la légionellose, l'hépatite C et l'infection par le virus Zika, à tel point qu'il a été suggéré que la metformine pourrait avoir une seconde carrière en tant qu'agent antimicrobien (**F. Malik et al.,2018**). Dans le cas du syndrome respiratoire aigu sévère à coronavirus 2 (SRAS-CoV-2), la metformine est l'un des agents qui ciblent les facteurs impliqués dans l'interaction entre le SRAS-CoV-2 et l'hôte humain (**D.E. Gordon et al.,2020**). De plus, la metformine a des effets immunosuppresseurs directs et indirects (**F. Marcucci et al.,2020**), notamment en réduisant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages, là encore indépendamment de l'état diabétique (**A.R. Cameron et al.,2016**). Plus précisément, il a été démontré que la metformine interfère avec la cascade espèces réactives de l'oxygène (ERO)/canal calcique activée par la libération de calcium/interleukine (IL)-6 et atténue ainsi l'effet pro-inflammatoire et pro thrombotique du COVID-19 (**J.A. Menendez ;2020**). Enfin, élément important pour le pronostic, cette fois à plus long terme de ce COVID-19, la metformine participe à la restauration des lésions de fibrose pulmonaire induite dans différents modèles expérimentaux (**V. Kheirollahi et al.,2018**). Ce possible rôle protecteur a été proposé sur des bases théoriques ; les effets pléiotropes de cette molécule doivent donc encore être étudiés en pratique clinique. A cette fin, un essai clinique international contrôlé de la dapagliflozine 10 mg versus placebo est en cours chez 900 patients adultes hospitalisés pour COVID-19, dont le DT2, et les résultats sont attendus prochainement.

Conclusion :

Les données émergentes suggèrent que le diabète préexistant est associé à la progression et aux mauvais résultats de COVID-19 et que l'état de la cellule hôte joue un rôle important dans l'infectiosité et détermine la pathogénicité de SRAS-CoV2. Les mécanismes sous-jacents de cette association restent flous. L'état pro-inflammatoire, l'atténuation de la réponse immunitaire innée, le niveau éventuellement accru d'ACE2, ainsi qu'un dysfonctionnement vasculaire et un état pro thrombotique chez les personnes atteintes de diabète contribuent probablement à une plus grande susceptibilité à l'infection par le SRAS-CoV-2 et à une aggravation du pronostic. D'autre part, l'inflammation activée, les lésions des îlots induites par l'infection virale et le traitement par des glucocorticoïdes pourraient, à leur tour, entraîner une hyperglycémie, entraînant des difficultés de contrôle de la glycémie chez les patients COVID-19 qui ont un diabète comorbide. Compte tenu des effets potentiellement dévastateurs de l'hyperglycémie et de la cétose sur les patients, une surveillance intensive et une insulinothérapie pour obtenir un contrôle glycémique optimal peuvent améliorer les résultats des personnes atteintes de COVID-9.

Plusieurs questions cruciales restent sans réponse. Il a été avancé que le diabète préexistant peut ne pas entraîner un risque accru d'infection au COVID-19, mais une progression rapide de la maladie et de pires résultats. Il est important de déterminer si les patients diabétiques sont très sujets à l'infection au COVID-19 ou si la maladie évolue mal. Il reste également incertain si l'association entre une glycémie mal contrôlée est causalement liée à un mauvais pronostic. Les recommandations actuelles sont basées sur des avis d'experts. D'autres essais cliniques sont nécessaires pour étudier l'efficacité et l'innocuité de différentes classes de médicaments antidiabétiques ainsi que d'inhibiteurs du RAS afin de fournir des informations factuelles pour la gestion des patients COVID-19 comorbides avec le diabète.

Références Bibliographiques

- Abdelkebir, K. (2014). Les Marqueurs Biologiques Des Complications Du Diabète Sucré.
- ABDESSELAM A ; BENDAOU DI R., 2017- Dosage des minéraux chez des rats diabétiques recevant un régime supplémenté en microalgue verte (spiruline). Université de TLEMCEM. Diplôme de MASTER en Biologie; Physiopathologie cellulaire, p4.
- Alzaid, F., Julla, J., Diedisheim, M., Potier, C., Potier, L., Velho, G., Gaborit, B., Manivet, P., Germain, S., Vidal-Trecan, T., Roussel, R., Riveline, J., Dalmas, E., Venteclef, N. and Gautier, J., 2020. Monocytopenia, monocyte morphological anomalies and hyperinflammation characterise severe COVID -19 in type 2 diabetes. *EMBO Molecular Medicine*, 12(10).
- AZZI, R. (2013). Contribution à l'étude de plantes médicinales utilisées dans le traitement traditionnel du diabète sucré dans l'Ouest algérien : Enquête ethnopharmacologique; Analyse pharmaco-toxicologique de Figuier (*Ficus carica*) et de coloquinte (*Citrullus colocynthis*) chez le rat Wistar (Doctoral dissertation).
- Bailey, C., 2017. Metformin : Historical overview. *Diabetologia*, 60(9), p.1566-1576.
- Bassetti, M., Vena, A. and Giacobbe, D., 2020. The novel Chinese coronavirus (2019-nCoV) infections : Challenges for fighting the storm. *European Journal of Clinical Investigation*, 50(3).
- Baynes, H. W. (2015). Classification, pathophysiology, diagnosis and management of diabetes mellitus. *J diabetes metab*, 6(5), p1-9.
- BENMHAMED, A., BELKAID, R. (2019). PHARMACO- EPIDEMIOLOGIE DU DIABETE SUCRE CHEZ LES BENEFICIAIRES DE LA CAISSE NATIONALE DES ASSURANCES SOCIALES DES TRAVAILLEURSSALARIES «CNAS» DURANT LA PERIODE ALLANT DE 2010 A 2014 (Doctoral dissertation).
- BMJ, 1995. United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS) 13 : Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. 310(6972), p.83-88.

- Bogoch, I., Watts, A., Thomas-Bachli, A., Huber, C., Kraemer, M. and Khan, K., 2020. Pneumonia of unknown aetiology in Wuhan, China : Potential for international spread via commercial air travel. *Journal of Travel Medicine*, 27(2).
- BOURIES T., 2012 – Prise en charge Thérapeutique des patients diabétiques de type 2 par les médecins généralistes de l'heure. Faculté Mixte De Médecine Et De Pharmacie De Rouen. Thèse pour Doctorat en Médecine. P35.
- Buse, J., Henry, R., Han, J., Kim, D., Fineman, M. and Baron, A., 2004. Effects of Exenatide (Exendin-4) on Glycemic Control Over 30 Weeks in Sulfonylurea-Treated Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 27(11), p.2628-2635.
- Buse, J., Rosenstock, J., Sesti, G., Schmidt, W., Montanya, E., Brett, J., Zychma, M. and Blonde, L., 2009. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes : A 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *The Lancet*, 374(9683), p.39-47.
- Buyschaert, M., Djrolo, F., Guenou, A., Abodo, J., Lokrou, A., Preumont, V., Buyschaert, B. and Diop, S., 2016. La metformine revisitée et consolidée en 2016 : Un point de vue consensuel de l'Afrique à l'Europe. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 10(2), p.151-154.
- Cakan, N., Kizilbash, S. and Kamat, D., 2012. Changing Spectrum of Diabetes Mellitus in Children. *Clinical Pediatrics*, 51(10), p.939-944.
- Cameron, A., Morrison, V., Levin, D., Mohan, M., Forteach, C., Beall, C., McNeilly, A., Balfour, D., Savinko, T., Wong, A., Viollet, B., Sakamoto, K., Fagerholm, S., Foretz, M., Lang, C. and Rena, G., 2016. Anti-Inflammatory Effects of Metformin Irrespective of Diabetes Status. *Circulation Research*, 119(5), p.652-665.
- Canivell, S. and Gomis, R., 2014. Diagnosis and classification of autoimmune diabetes mellitus. *Autoimmunity Reviews*, 13(4-5), p.403-407.
- Cariou, B., Hadjadj, S., Wargny, M., Pichelin, M., Al-Salameh, A., Allix, I., Amadou, C., Arnault, G., Baudoux, F., Bauduceau, B., Borot, S., Bourgeon-Ghittori, M., Bourron, O., Boutoille, D., Cazenave-Roblot, F., Chaumeil, C., Cosson, E., Coudol, S., Darmon, P., Disse, E., Ducet-Boiffard, A., Gaborit, B., Joubert, M., Kerlan, V., Laviolle, B., Marchand, L., Meyer, L., Potier, L., Prevost, G., Riveline, J., Robert, R., Saulnier, P., Sultan, A., Thébaut, J., Thivolet, C., Tramunt, B., Vatier, C., Roussel, R., Gautier, J. and

- Gourdy, P., 2020. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes : The CORONADO study. *Diabetologia*, 63(8), p.1500-1515.
- Carlos, W., Dela Cruz, C., Cao, B., Pasnick, S. and Jamil, S., 2020. Novel Wuhan (2019-nCoV) Coronavirus. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 201(4), p.P7-P8.
- Caro, J., Triester, S., Patel, V., Tapscott, E., Frazier, N. and Dohm, G., 1995. Liver Glucokinase : Decreased Activity in Patients with Type II Diabetes. *Hormone and Metabolic Research*, 27(01), p.19-22.
- Charbonnel, B., Scherthaner, G., Brunetti, P., Matthews, D., Urquhart, R., Tan, M. and Hanefeld, M., 2005. Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 48(6), p.1093-1104.
- Chee, Y., Ng, S. and Yeoh, E., 2020. Diabetic ketoacidosis precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 164, p.108166.
- 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. and 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), p.507-513.
- Chow, N., Fleming-Dutra, K., Gierke, R., Hall, A., Hughes, M., Pilishvili, T., Ritchey, M., Roguski, K., Skoff, T. and Ussery, E., 2020. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019—United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(13), p.382-386.
- Coomes, E. and Haghbayan, H., 2020. Interleukin-6 in Covid-19 : A systematic review and meta-analysis. *Reviews in Medical Virology*, 30(6), p.1-9.
- Couper, J. and Donaghue, K., 2009. Phases of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*, 10, p.13-16.
- Cure, E. and Cumhur Cure, M., 2020. Can dapagliflozin have a protective effect against COVID-19 infection ? A hypothesis. *Diabetes & Metabolic Syndrome : Clinical Research & Reviews*, 14(4), p.405-406.

- Dabelea, D., Mayer-Davis, E., Saydah, S., Imperatore, G., Linder, B., Divers, J., Bell, R., Badaru, A., Talton, J., Crume, T., Liese, A., Merchant, A., Lawrence, J., Reynolds, K., Dolan, L., Liu, L. and Hamman, R., 2014. Prevalence of Type 1 and Type 2 Diabetes Among Children and Adolescents From 2001 to 2009. *JAMA*, 311(17), p.1778.
- Daneman, D., 2006. Type 1 diabetes. *The Lancet*, 367(9513), p.847-858.
- Davies, M., D'Alessio, D., Fradkin, J., Kernan, W., Mathieu, C., Mingrone, G., Rossing, P., Tsapas, A., Wexler, D. and Buse, J., 2018. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 41(12), p.2669-2701.
- De Broe, M., Kajbaf, F. and Lalau, J., 2017. Renoprotective Effects of Metformin. *Nephron*, 138(4), p.261-274.
- Devendra, D., Liu, E. and Eisenbarth, G., 2004. Type 1 diabetes : Recent developments. *BMJ*, 328(7442), p.750-754.
- Diabetes Care*, 2013. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 37, p.81-90. (s. d.).
- DOMENZI, A.(2011) .Les nouveaux antidiabétiques « oraux » : Les incrétinomimétiques et les inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4.
- Druet, C., Tubiana-Rufi, N., Chevenne, D., Rigal, O., Polak, M. and Levy-Marchal, C., 2006. Characterization of Insulin Secretion and Resistance in Type 2 Diabetes of Adolescents. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(2), pp.401-404.
- Du Toit, A., 2020. Outbreak of a novel coronavirus. *Nature Reviews Microbiology*, 18(3), p.123-123.
- Faillie, J., Filion, K., Patenaude, V., Ernst, P. and Azoulay, L., 2015. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 17(4), p.379-385.
- Ferrannini, E., Mari, A., Nofrate, V., Sosenko, J. and Skyler, J., 2009. Progression to Diabetes in Relatives of Type 1 Diabetic Patients : Mechanisms and Mode of Onset. *Diabetes*, 59(3), p.679-685.
- Ferreira, R., Guo, H., Coulson, R., Smyth, D., Pekalski, M., Burren, O., Cutler, A., Doecke, J., Flint, S., McKinney, E., Lyons, P., Smith, K., Achenbach, P., Beyerlein, A., Dunger, D., Clayton, D., Wicker, L., Todd, J., Bonifacio, E., Wallace, C. and Ziegler, A., 2014. A

- Type I Interferon Transcriptional Signature Precedes Autoimmunity in Children Genetically at Risk for Type 1 Diabetes. *Diabetes*, 63(7), p.2538-2550.
- Foretz, M., Guigas, B. and Viollet, B., 2019. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(10), p.569-589.
- Galtier, F., 2010. Definition, epidemiology, risk factors. *Diabetes & Metabolism*, 36(6), p.628-651.
- Ginsberg, H., Kimmerling, G., Olefsky, J. and Reaven, G., 1975. Demonstration of insulin resistance in untreated adult onset diabetic subjects with fasting hyperglycemia. *Journal of Clinical Investigation*, 55(3), p.454-461.
- Goudswaard, A., Furlong, N., Valk, G., Stolk, R. and Rutten, G., 2004. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Goyal, P., Choi, J., Pinheiro, L., Schenck, E., Chen, R., Jabri, A., Satlin, M., Campion, T., Nahid, M., Ringel, J., Hoffman, K., Alshak, M., Li, H., Wehmeyer, G., Rajan, M., Reshetnyak, E., Hupert, N., Horn, E., Martinez, F., Gulick, R. and Safford, M., 2020. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *New England Journal of Medicine*, 382(24), p.2372-2374.
- Guariguata, L., 2013. Contribute data to the 6th edition of the IDF Diabetes Atlas. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 100(2), p.280-281.
- Habtemariam, S. (2019). *Medicinal Foods as Potential Therapies for Type-2 Diabetes and Associated Diseases: The Chemical and Pharmacological Basis of Their Action*. Academic Press. CHAPTER 4 Pathophysiology of type 2 diabetes complications.
- HALIMI S., 2005—Le diabète de type 2 ou diabète non insulino- dépendant (DNID) (223b). P2-7-8-9-10.
- Heckman-Stoddard, B., DeCensi, A., Sahasrabudde, V. and Ford, L., 2017. Repurposing metformin for the prevention of cancer and cancer recurrence. *Diabetologia*, 60(9), p.1639-1647.
- Holshue, M., DeBolt, C., Lindquist, S., Lofy, K., Wiesman, J., Bruce, H., Spitters, C., Ericson, K., Wilkerson, S., Tural, A., Diaz, G., Cohn, A., Fox, L., Patel, A., Gerber, S., Kim, L., Tong, S., Lu, X., Lindstrom, S., Pallansch, M., Weldon, W., Biggs, H., Uyeki, T. and Pillai, S., 2020. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *New England*

Journal of Medicine, 382(10), p.929-936.

- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., Gao, H., Guo, L., Xie, J., Wang, G., Jiang, R., Gao, Z., Jin, Q., Wang, J. and Cao, B., 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), p.497-506.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., Gao, H., Guo, L., Xie, J., Wang, G., Jiang, R., Gao, Z., Jin, Q., Wang, J. and Cao, B., 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), p.497-506.
- Hyppönen, E., Läärä, E., Reunanen, A., Järvelin, M. and Virtanen, S., 2001. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes : A birth-cohort study. *The Lancet*, 358(9292), p.1500-1503.
- Iacobellis, G., 2020. COVID-19 and diabetes : Can DPP4 inhibition play a role?. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 162, p.108125.
- Johansen, J., Harris, A., Rychly, D. and Ergul, A., 2005. Résultats de la recherche revue scientifique—Cite This For Me. *Cardiovascular Diabetology*, 4(1), p.5.
- Johnson, M., Krosnick, A., Carson, P., McDade, A. and Laraway, K., 1998. A retrospective chart review of uncontrolled use of metformin as an add-on therapy in type 2 diabetes. *Clinical Therapeutics*, 20(4), p.691-698.
- Kahn, S., Haffner, S., Heise, M., Herman, W., Holman, R., Jones, N., Kravitz, B., Lachin, J., O'Neill, M., Zinman, B. and Viberti, G., 2006. Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy. *New England Journal of Medicine*, 355(23), p.2427-2443.
- Kheirollahi, V., Wasnick, R., Biasin, V., Vazquez-Armendariz, A., Chu, X., Moiseenko, A., Weiss, A., Wilhelm, J., Zhang, J., Kwapiszewska, G., Herold, S., Schermuly, R., Mari, B., Li, X., Seeger, W., Günther, A., Bellusci, S. and El Agha, E., 2019. Metformin induces lipogenic differentiation in myofibroblasts to reverse lung fibrosis. *Nature Communications*, 10(1).
- Kilic, G., Alvarez-Mercado, A., Zarrouki, B., Opland, D., Liew, C., Alonso, L., Myers, M., Jonas, J., Poitout, V., Kulkarni, R. and Mauvais-Jarvis, F., 2014. The Islet Estrogen

- Receptor- α Is Induced by Hyperglycemia and Protects Against Oxidative Stress-Induced Insulin-Deficient Diabetes. *PLoS ONE*, 9(2), p.87941.
- Knip, M., Virtanen, S., Seppä, K., Ilonen, J., Savilahti, E., Vaarala, O., Reunanen, A., Teramo, K., Hämäläinen, A., Paronen, J., Dosch, H., Hakulinen, T. and Åkerblom, H., 2010. Dietary Intervention in Infancy and Later Signs of Beta-Cell Autoimmunity. *New England Journal of Medicine*, 363(20), p.1900-1908.
- Kraemer, F. and Ginsberg, H., 2014. Gerald M. Reaven, MD: Demonstration of the Central Role of Insulin Resistance in Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease. *Diabetes Care*, 37(5), p.1178-1181.
- Kulenović, I., Rasić, S. and Grujić, M., 2004. Metabolic control and body mass index in patients with type 1 diabetes on different insulin regimens. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 4(1), p.23-28.
- Kulkarni, A., Gubbi, S. and Barzilai, N., 2020. Benefits of Metformin in Attenuating the Hallmarks of Aging. *Cell Metabolism*, 32(1), p.15-30.
- Lee, N., Hui, D., Wu, A., Chan, P., Cameron, P., Joynt, G., Ahuja, A., Yung, M., Leung, C., To, K., Lui, S., Szeto, C., Chung, S. and Sung, J., 2003. A Major Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. *New England Journal of Medicine*, 348(20), p.1986-1994.
- Lei, J., Li, J., Li, X. and Qi, X., 2020. CT Imaging of the 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia. *Radiology*, 295(1), p.18-18.
- Leslie, R., Kolb, H., Schloot, N., Buzzetti, R., Mauricio, D., De Leiva, A., Yderstraede, K., Sarti, C., Thivolet, C., Hadden, D., Hunter, S., Schernthaner, G., Scherbaum, W., Williams, R. and Pozzilli, P., 2008. Diabetes classification: Grey zones, sound and smoke: Action LADA 1. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 24(7), p.511-519.
- Liang, H., Ding, X., Li, L., Wang, T., Kan, Q., Wang, L. and Sun, T., 2019. Association of preadmission metformin use and mortality in patients with sepsis and diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Critical Care*, 23(1).
- Lillioja, S., Mott, D., Howard, B., Bennett, P., Yki-Järvinen, H., Freymond, D., Nyomba, B., Zurlo, F., Swinburn, B. and Bogardus, C., 1988. Impaired Glucose Tolerance as a Disorder of Insulin Action. *New England Journal of Medicine*, 318(19), p.1217-1225.
- Lu, H., 2020. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *BioScience*

- Trends, 14(1), p.69-71.
- Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Song, H., Huang, B., Zhu, N., Bi, Y., Ma, X., Zhan, F., Wang, L., Hu, T., Zhou, H., Hu, Z., Zhou, W., Zhao, L., Chen, J., Meng, Y., Wang, J., Lin, Y., Yuan, J., Xie, Z., Ma, J., Liu, W., Wang, D., Xu, W., Holmes, E., Gao, G., Wu, G., Chen, W., Shi, W. and Tan, W., 2020. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus : Implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*, 395(10224), p.565-574.
- Ludvik, B., Nolan, J., Roberts, A., Baloga, J., Joyce, M., Bell, J. and Olefsky, J., 1997. Evidence for decreased splanchnic glucose uptake after oral glucose administration in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Clinical Investigation*, 100(9), p.2354-2361.
- Malik, F., Mehdi, S., Ali, H., Patel, P., Basharat, A., Kumar, A., Ashok, F., Stein, J., Brima, W., Malhotra, P. and Roth, J., 2018. Is metformin poised for a second career as an antimicrobial?. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 34(4), p.2975.
- Marbury, T., Huang, W., Strange, P. and Lebovitz, H., 1999. Repaglinide versus glyburide : A one-year comparison trial. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 43(3), p.155-166.
- Marcucci, F., Romeo, E., Caserta, C., Rumio, C. and Lefoulon, F., 2020. Context-Dependent Pharmacological Effects of Metformin on the Immune System. *Trends in Pharmacological Sciences*, 41(3), p.162-171.
- Martinez, L., Sherling, D. and Holley, A., 2019. The Screening and Prevention of Diabetes Mellitus. *Primary Care : Clinics in Office Practice*, 46(1), p.41-52.
- Maruthur, N., Tseng, E., Hutfless, S., Wilson, L., Suarez-Cuervo, C., Berger, Z., Chu, Y., Iyoha, E., Segal, J. and Bolen, S., 2016. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes. *Annals of Internal Medicine*, 164(11), p.740.
- Matsubara, J., Sugiyama, S., Akiyama, E., Iwashita, S., Kurokawa, H., Ohba, K., Maeda, H., Fujisue, K., Yamamoto, E., Kaikita, K., Hokimoto, S., Jinnouchi, H. and Ogawa, H., 2013. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, Sitagliptin, Improves Endothelial Dysfunction in Association With Its Anti-Inflammatory Effects in Patients With Coronary Artery Disease and Uncontrolled Diabetes. *Circulation Journal*, 77(5), p.1337-1344.
- Meneghini, L., Rosenberg, K., Koenen, C., Merilainen, M. and Lüddecke, H., 2007. Insulin detemir improves glycaemic control with less hypoglycaemia and no weight gain in

- patients with type 2 diabetes who were insulin naive or treated with NPH or insulin glargine : Clinical practice experience from a German subgroup of the PREDICTIVE study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 9(3), p.418-427.
- Menendez, J., 2020. Metformin and SARS-CoV-2 : Mechanistic lessons on air pollution to weather the cytokine/thrombotic storm in COVID-19. *Aging*, 12(10), p.8760-8765.
- Mentlein, R., 1999. Dipeptidyl-peptidase IV (CD26)-role in the inactivation of regulatory peptides. *Regulatory Peptides*, 85(1), p.9-24.
- Messina, M., Lombardo, F., Meo, A., Miceli, M., Wasniewska, M., Valenzise, M., Ruggeri, C., Arrigo, T. and De Luca, F., 2002. Three-year prospective evaluation of glucose tolerance, β -cell function and peripheral insulin sensitivity in non-diabetic patients with thalassemia major. *Journal of Endocrinological Investigation*, 25(6), p.497-501.
- Mirani, M., Favacchio, G., Carrone, F., Betella, N., Biamonte, E., Morengi, E., Mazziotti, G. and Lania, A., 2020. Impact of Comorbidities and Glycemia at Admission and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes With COVID-19 : A Case Series From an Academic Hospital in Lombardy, Italy. *Diabetes Care*, 43(12), p.3042-3049.
- Mitri, J. and Hamdy, O., 2009. Diabetes medications and body weight. *Expert Opinion on Drug Safety*, 8(5), p.573-584.
- Moini, J. (2019). *Epidemiology of Diabetes*. Elsevier. Chapter 8 The Health impact of diabetes.
- Monami, M., Iacomelli, I., Marchionni, N. and Mannucci, E., 2010. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes : A meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 20(4), p.224-235.
- NACEIRI MRABTI, H. (2018). Étude Pharmacologique Toxicologique de l'Arbutus unedo L au Maroc.
- Nebbioso, M., Federici, M., Rusciano, D., Evangelista, M. and Pescosolido, N., 2012. Oxidative Stress in Preretinopathic Diabetes Subjects and Antioxidants. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 14(3), p.257-263.
- Palaiodimos, L., Kokkinidis, D., Li, W., Karamanis, D., Ognibene, J., Arora, S., Southern, W. and Mantzoros, C., 2020. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism*, 108, p.154262.
- Perseghin, G., Ghosh, S., Gerow, K. and Shulman, G., 1997. Metabolic defects in lean

- nondiabetic offspring of NIDDM parents : A cross-sectional study. *Diabetes*, 46(6), p.1001-1009.
- Pettitt, D., Talton, J., Dabelea, D., Divers, J., Imperatore, G., Lawrence, J., Liese, A., Linder, B., Mayer-Davis, E., Pihoker, C., Saydah, S., Standiford, D. and Hamman, R., 2013. Prevalence of Diabetes in U.S. Youth in 2009 : The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*, 37(2), p.402-408.
- Phan, L., Nguyen, T., Luong, Q., Nguyen, T., Nguyen, H., Le, H., Nguyen, T., Cao, T. and Pham, Q., 2020. Importation and Human-to-Human Transmission of a Novel Coronavirus in Vietnam. *New England Journal of Medicine*, 382(9), p.872-874.
- Pillon, F., Tan, K., Jouty, P. and Frullani, Y., 2014. Diabète de type 2 : L'essentiel sur la pathologie. *Actualités Pharmaceutiques*, 53(541), p.18-22.
- Pozzilli, P. and Di Mario, U., 2001. Autoimmune Diabetes Not Requiring Insulin at Diagnosis (Latent Autoimmune Diabetes of the Adult) : Definition, characterization, and potential prevention. *Diabetes Care*, 24(8), p.1460-1467.
- Punthakee, Z., Goldenberg, R. and Katz, P., 2018. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Canadian Journal of Diabetes*, 42, p.10-15.
- Racine, G. (2015). Présentation d'une classe thérapeutique innovante dans le traitement du diabète de type 2 : Les inhibiteurs de la DPP-4 (Doctoral dissertation).
- Raj, V., Mou, H., Smits, S., Dekkers, D., Müller, M., Dijkman, R., Muth, D., Demmers, J., Zaki, A., Fouchier, R., Thiel, V., Drosten, C., Rottier, P., Osterhaus, A., Bosch, B. and Haagmans, B., 2013. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*, 495(7440), p.251-254.
- Ren, L., Wang, Y., Wu, Z., Xiang, Z., Guo, L., Xu, T., Jiang, Y., Xiong, Y., Li, Y., Li, X., Li, H., Fan, G., Gu, X., Xiao, Y., Gao, H., Xu, J., Yang, F., Wang, X., Wu, C., Chen, L., Liu, Y., Liu, B., Yang, J., Wang, X., Dong, J., Li, L., Huang, C., Zhao, J., Hu, Y., Cheng, Z., Liu, L., Qian, Z., Qin, C., Jin, Q., Cao, B. and Wang, J., 2020. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human : A descriptive study. *Chinese Medical Journal*, 133(9), p.1015-1024.
- Richter, B., Bandeira-Echtler, E., Bergerhoff, K. and Lerch, C., 2008. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic*

Reviews.

- Rotermund, C., Machetanz, G. and Fitzgerald, J., 2018. The Therapeutic Potential of Metformin in Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Endocrinology*, 9.
- Saadi, H., Nagelkerke, N., Carruthers, S., Benedict, S., Abdulkhalek, S., Reed, R., Lukic, M. and Nicholls, M., 2008. Association of TCF7L2 polymorphism with diabetes mellitus, metabolic syndrome, and markers of beta cell function and insulin resistance in a population-based sample of Emirati subjects. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 80(3), p.392-398.
- Satoh-Asahara, N., Sasaki, Y., Wada, H., Tochiya, M., Iguchi, A., Nakagawachi, R., Odori, S., Kono, S., Hasegawa, K. and Shimatsu, A., 2013. A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, exerts anti-inflammatory effects in type 2 diabetic patients. *Metabolism*, 62(3), p.347-351.
- Saudek, C., 1997. NOVEL FORMS OF INSULIN DELIVERY. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 26(3), p.599-610.
- Scheen, A. J. (2015). Antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète de type 2 : Perspectives historique et médico-économique. *Médecine des maladies Métaboliques*, 9(2), 186-197.
- Scheen, A., Marre, M. and Thivolet, C., 2020. Prognostic factors in patients with diabetes hospitalized for COVID-19: Findings from the CORONADO study and other recent reports. *Diabetes & Metabolism*, 46(4), p.265-271.
- Seiglie, J., Platt, J., Cromer, S., Bunda, B., Foulkes, A., Bassett, I., Hsu, J., Meigs, J., Leong, A., Putman, M., Triant, V., Wexler, D. and Manne-Goehler, J., 2020. Diabetes as a Risk Factor for Poor Early Outcomes in Patients Hospitalized With COVID-19. *Diabetes Care*, 43(12), p.2938-2944.
- Sinclair, A. and Abdelhafiz, A., 2020. Age, frailty and diabetes – triple jeopardy for vulnerability to COVID-19 infection. *EClinicalMedicine*, 22, p.100343.
- Singh, A. and Singh, R., 2020. Hyperglycemia without diabetes and new-onset diabetes are both associated with poorer outcomes in COVID-19. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 167, p.108382.
- Solerte, S., D'Addio, F., Trevisan, R., Lovati, E., Rossi, A., Pastore, I., Dell'Acqua, M., Ippolito, E., Scaranna, C., Bellante, R., Galliani, S., Dodesini, A., Lepore, G., Geni, F., Fiorina, R., Catena, E., Corsico, A., Colombo, R., Mirani, M., De Riva, C., Oleandri, S., Abdi, R.,

- Bonventre, J., Rusconi, S., Folli, F., Di Sabatino, A., Zuccotti, G., Galli, M. and Fiorina, P., 2020. Sitagliptin Treatment at the Time of Hospitalization Was Associated With Reduced Mortality in Patients With Type 2 Diabetes and COVID-19 : A Multicenter, Case-Control, Retrospective, Observational Study. *Diabetes Care*, 43(12), p.2999-3006.
- Steinbrecher, A., Reinhold, D., Quigley, L., Gado, A., Tresser, N., Izikson, L., Born, I., Faust, J., Neubert, K., Martin, R., Ansorge, S. and Brocke, S., 2001. Targeting Dipeptidyl Peptidase IV (CD26) Suppresses Autoimmune Encephalomyelitis and Up-Regulates TGF- β 1 Secretion In Vivo. *The Journal of Immunology*, 166(3), p.2041-2048.
- Stump, C., Short, K., Bigelow, M., Schimke, J. and Nair, K., 2003. Effect of insulin on human skeletal muscle mitochondrial ATP production, protein synthesis, and mRNA transcripts. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(13), p.7996-8001.
- Sugihara, S., Sasaki, N., Kohno, H., Amemiya, S., Tanaka, T. and Matsuura, N., 2005. Survey of Current Medical Treatments for Childhood-Onset Type 2 Diabetes Mellitus in Japan. *Clinical Pediatric Endocrinology*, 14(2), p.65-75.
- Suleyman, G., Fadel, R., Malette, K., Hammond, C., Abdulla, H., Entz, A., Demertzis, Z., Hanna, Z., Failla, A., Dagher, C., Chaudhry, Z., Vahia, A., Abreu Lanfranco, O., Ramesh, M., Zervos, M., Alangaden, G., Miller, J. and Brar, I., 2020. Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Network Open*, 3(6).
- Tellaa, C.(2016) ENQUETE ETHNOBOTANIQUE A PROPOS DES PLANTES MEDICINALES UTILISEES DANS LE TRAITEMENT TRADITIONNEL DU DIABETE DE TYPE II DANS LA REGION DE CONSTANTINE.
- Toots, M., Yoon, J., Cox, R., Hart, M., Sticher, Z., Makhsous, N., Plesker, R., Barrena, A., Reddy, P., Mitchell, D., Shean, R., Bluemling, G., Kolykhalov, A., Greninger, A., Natchus, M., Painter, G. and Plemper, R., 2019. Characterization of orally efficacious influenza drug with high resistance barrier in ferrets and human airway epithelia. *Science Translational Medicine*, 11(515), p.5866.
- Van de Laar, F., Lucassen, P., Akkermans, R., van de Lisdonk, E., Rutten, G. and van Weel, C., 2004. -Glucosidase Inhibitors for Patients With Type 2 Diabetes : Results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 28(1), p.154-163.
- Vermeulen, I., Weets, I., Asanghanwa, M., Ruige, J., Van Gaal, L., Mathieu, C., Keymeulen, B.,

- Lampasona, V., Wenzlau, J., Hutton, J., Pipeleers, D. and Gorus, F., 2011. Contribution of Antibodies Against IA-2 β and Zinc Transporter 8 to Classification of Diabetes Diagnosed Under 40 Years of Age. *Diabetes Care*, 34(8), p.1760-1765.
- Wan, Y., Shang, J., Graham, R., Baric, R. and Li, F., 2020. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan : An Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *Journal of Virology*, 94(7).
- Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., Shi, Z., Hu, Z., Zhong, W. and Xiao, G., 2020. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*, 30(3), p.269-271.
- Wang, W., Tang, J. and Wei, F., 2020. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *Journal of Medical Virology*, 92(4), p.441-447.
- Wang, X., Fang, X., Cai, Z., Wu, X., Gao, X., Min, J. and Wang, F., 2020. Comorbid Chronic Diseases and Acute Organ Injuries Are Strongly Correlated with Disease Severity and Mortality among COVID-19 Patients : A Systemic Review and Meta-Analysis. *Research*, 2020, p.1-17.
- Wiernsperger, N., 2007. Review : 50 years later : Is metformin a vascular drug with antidiabetic properties?. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, 7(5), p.204-210.
- Willemsen, M., Mantel-Teeuwisse, A., Straus, S., Meyboom, R., Egberts, T. and Leufkens, H., 2011. Use of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and the Reporting of Infections : A Disproportionality Analysis in the World Health Organization VigiBase. *Diabetes Care*, 34(2), p.369-374.
- Wu, Z. and McGoogan, J., 2020. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA*, 323(13), p.1239.
- Yang, W., Cai, X., Han, X. and Ji, L., 2015. DPP-4 inhibitors and risk of infections : A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 32(4), p.391-404.
- Zhang, J., Dong, X., Cao, Y., Yuan, Y., Yang, Y., Yan, Y., Akdis, C. and Gao, Y., 2020. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*, 75(7), p.1730-1741.
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan,

L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H. and Cao, B., 2020. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China : A retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), p.1054-1062.

Zhu, L., She, Z., Cheng, X., Qin, J., Zhang, X., Cai, J., Lei, F., Wang, H., Xie, J., Wang, W., Li, H., Zhang, P., Song, X., Chen, X., Xiang, M., Zhang, C., Bai, L., Xiang, D., Chen, M., Liu, Y., Yan, Y., Liu, M., Mao, W., Zou, J., Liu, L., Chen, G., Luo, P., Xiao, B., Zhang, C., Zhang, Z., Lu, Z., Wang, J., Lu, H., Xia, X., Wang, D., Liao, X., Peng, G., Ye, P., Yang, J., Yuan, Y., Huang, X., Guo, J., Zhang, B. and Li, H., 2020. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metabolism*, 31(6), p.1068-1077.