Diabète sucré et COVID-19

Diabetes mellitus and COVID-19

Rachid Malek

Faculté de médecine, Université
Ferhat Abbas. Sétif 1 - Algérie

Correspondance à :
Rachid MALEK
rmalekdz@gmail.com

DOI : <https://doi.org/10.48087/BJMStf.2020.S715>

Historique de l'article :

Reçu le 16 août 2020
Accepté le 19 août 2020
Publié le 26 août 2020

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License ([CC BY 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

RÉSUMÉ

On retrouve dans la majorité des données de la littérature que l'infection COVID-19 chez les patients diabétiques n'est pas plus prévalente par rapport à la population non diabétique. Cependant, l'infection COVID sera plus sévère. Les complications métaboliques aiguës telles que l'acidocétose diabétique ou l'hyperosmolarité sont fréquentes soit chez des nouveaux cas de diabète soit chez des diabétiques connus. Parmi les facteurs influençant le pronostic de l'infection, le mauvais équilibre glycémique aggravé par l'insulinorésistance induite par la COVID-19, les comorbidités telles que l'obésité, l'hypertension artérielle et la présence de complications cardiovasculaires et rénales. Par ailleurs, « l'orage cytokinique » peut induire une défaillance multi viscérale, chez les diabétiques de type 1 (DT1) ou diabétiques de type 2 (DT2). L'insulinothérapie devrait être le traitement de choix des patients en état grave ou critique. Il ne faut pas oublier le rôle de l'éducation et bien informer les patients et les praticiens sur les règles universelles de prévention de l'infection COVID-19 ainsi que sur certains conseils spécifiques au diabète sucré (bon équilibre glycémique, renforcement de l'auto-surveillance glycémique, maintien du suivi et disponibilité du traitement).

Mots-clés : Diabète sucré ; infection ; COVID-19 ; pronostic.

ABSTRACT

The majority of data indicate that COVID-19 infection in diabetic patients is no more prevalent than in the non-diabetic population. Acute metabolic complications such as diabetic ketoacidosis or hyperosmolality are common either in onset of new cases of type 2 diabetes or in preexisting diabetes. Factors influencing the prognosis of infection include advanced age, poor glycemic control aggravated by COVID19 induced by insulin resistance, co-morbidities such as obesity, hypertension, cardiovascular and renal complications. Furthermore, the "cytokine storm" can induce multi-visceral failure, in type 1 diabetics (T1DM) or type 2 diabetics (T2DM). Insulin therapy should be the treatment for patients with severe or critical conditions. The role of education should not be overlooked and patients and practitioners should be well informed about the universal COVID-19 infection prevention rules as well as some advice specific to diabetes mellitus (good glycemic control, increased self-monitoring of blood glucose, maintenance of monitoring and availability of treatment).

Keywords: Diabetes Mellitus ; infection ; COVID-19 ; prognosis.

Abréviations

SARS-COV-2	Le Sars-CoV-2 est le nom officiel du nouveau coronavirus identifié le 9 janvier 2020 dans la ville de Wuhan, chef-lieu de la province du Hubei en Chine
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
WHO- CDC	WHO- Centers for Disease Control and Prevention
HTA	Hypertension artérielle
FID	Fédération internationale du diabète
Cellules NF	Cellules Natural Killer
NKG2D+	Natural killer cell activating receptor group 2D (NKG2D)
NKp46+	Natural Cytotoxicity Receptor (NCR) NKp46
ACE2	Angiotensine converting Enzyme 2
IL-6	Interleukine 6
TNF alpha	Tumor Necrosis Factor alpha
TLR 4	Le TollLikeReceptor 4, ou TLR 4, parfois également nommé CD284 (Cluster de différenciation 284),
H1N1	Virus de la grippe porcine. Le sous-type H1N1 du virus de la grippe A fait référence aux types de deux antigènes présents à la surface du virus : l'hémagglutinine de type 1 et la neuraminidase de type 1
CMV	Cytomégalovirus
DT2	Diabète de type 2
DT1	Diabète de type 1
SaO2	Saturation en oxygène
CFR	Case Fatality Rate (CRF). Taux de létalité
OMS	Organisation mondiale de la santé
ADO	Antidiabétiques oraux
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aigue
IRA	Insuffisance rénale aigue
IDM	Infarctus du myocarde
ASG	Autosurveillance glycémique
CGM	Continuos Glucose Monitoring
CV	Cardio-vasculaire
IV	Intra-veineux
HR	Hazard ratio

Pour citer l'article :

Malek R. Diabète sucré et COVID-19. Batna J Med Sci 2020;7(S1):S18-S25. <https://doi.org/10.48087/BJMStf.2020.S715>

INTRODUCTION

Si les premiers cas de la COVID-19 ont été décrits en Chine vers le mois de décembre 2019, la transformation de l'épidémie et sa transformation en pandémie s'est vite confirmée en début de l'année 2020 [1,2]. En effet c'est en décembre 2019, qu'un groupe d'affections respiratoires aiguës, maintenant baptisées sous le nom de pneumonie dues à un nouveau coronavirus s'est produite à Wuhan, Chine [3-7]. À partir de la fin du mois de janvier 2020, un total de 9692 cas en Chine a été confirmé. À l'échelle internationale, des cas ont été signalés dans 24 pays et 5 continents [8]. Si au début de l'épidémie on s'est plutôt intéressé à la symptomatologie et au degré de gravité de l'infection [9,10], on s'est vite rendu compte qu'en plus de l'âge avancé [11], certaines comorbidités telles que l'obésité, l'hypertension artérielle, le diabète sucré et les maladies cardiovasculaires, jouaient un rôle déterminant dans le devenir de l'infection COVID-19. Le diabète sucré occupe une place importante dans les maladies chroniques non transmissibles, tant dans la fréquence que dans les retombées socioéconomiques [13-15]. Parmi les conséquences de cette maladie, le risque infectieux est toujours à craindre compte tenu de l'atteinte de l'immunité chez les patients diabétiques et notamment ceux en déséquilibre chronique [16].

Cette mise au point concernant l'association diabète sucré et COVID-19 a pour objectifs de relater la fréquence de l'association, les mécanismes et relations probables entre le diabète sucré et la COVID-19, les facteurs pronostiques déterminants liés au diabète sucré et les moyens de prise en charge et de prévention.

LES PATIENTS DIABÉTIQUES FONT-ILS PLUS D'INFECTION COVID-19 PAR RAPPORT À LA POPULATION GÉNÉRALE ?

Les comorbidités liées au COVID-19 les plus fréquentes étaient l'hypertension artérielle (HTA) (21,1 %, IC à 95 % : 13,0 à 27,2 %), le diabète sucré (9,7 %, 95 % IC : 7,2 à 12,2 %), les maladies cardiovasculaires (8,4 %, IC à 95 % : 3,8–13,8%) et les maladies du système respiratoire (1,5%, IC à 95 % : 0,9–2,1%). Cependant, les personnes atteintes de diabète sucré sont associées à une augmentation de la sévérité et de

la mortalité de l'infection par rapport aux personnes sans diabète : 2,12 fois de mortalité, 2,45 fois de COVID-19 sévère, 4,64 fois de SDRA et 3,33 fois de progression de la maladie [17].

Ce que nous savons c'est qu'il existe des données précliniques dans des modèles animaux qui prouvent un dysfonctionnement du système immunitaire (humoral et cellulaire) et un état inflammatoire anormal chez les patients souffrant de diabète sucré et/ou d'hyperglycémie. Les patients diabétiques sont plus susceptibles d'avoir une infection. L'hyperglycémie est un facteur important pour les patients atteints de diabète sucré qui influence l'incidence et le pronostic du sepsis. Par ailleurs, l'hypoglycémie est un facteur de mauvais pronostic pour les patients gravement malades. Si l'immunité humorale semble relativement peu affectée, les diabétiques présentent une phagocytose altérée pour les neutrophiles, les macrophages et les monocytes, un chimiotactisme et une activité bactéricide des neutrophiles altérée, ainsi qu'une immunité innée à médiation cellulaire altérée. Alors que la mortalité globale liée aux maladies cardiovasculaires continue de diminuer chez les diabétiques, la pneumonie est devenue une cause de plus en plus importante de décès chez les diabétiques, avec différents agents pathogènes qui y contribuent [18].

Le risque infectieux existe autant chez le diabète sucré de type 1 (DT1) que le diabète de type 2 (DT2) [19, 20]. Selon les premières données en Chine et sur les 24712 patients COVID-19, un total de 20812 cas ont été inclus avec les comorbidités dont le diabète sucré représente une moyenne de 12,63 % [9,21-26]. Les pourcentages de patients diabétiques ainsi que les autres comorbidités sont répertoriés dans le tableau 1.

Une méta analyse plus récente portant sur 8 études avec 46.248 patients COVID-19 a montré que les comorbidités les plus prévalentes sont représentées par l'hypertension artérielle 17±7 (95 % IC 14-22 %), le diabète sucré 8 ±6 (95 % IC 6-11 %), les maladies cardiovasculaires 5±4 (95 % IC 4-7 %) et les maladies du système respiratoire 2±0 (95 % IC 1-3 %)[17].

Sur la base de certaines données actuelles, nous concluons que le diabète sucré n'augmente pas le risque d'infection par le SARS-coV-2, mais peut aggraver l'évolution et le pronostic de l'infection. Les résultats d'études sont compatibles avec l'association entre le diabète sucré et l'excès la mortalité due

Tableau 1. Prévalence des comorbidités associées au COVID-19 (tiré de la référence 1).

	CMJ Hubei MC ²	Lancet Wuhan SC ²	Lancet Wuhan DC ²	Lancet Wuhan SC	Lancet Severe Cases	NEJM 552 Hospitals	Pre-print Hospitals	Lancet Wuhan DC	JAMA Wuhan SC	Allergy Wuhan SC
Follow-up time	12.30~1.24	~1.2	12.20~1.23	1.2~1.25	12.24~1.26	12.11~1.31	12.21~1.31	12.29~1.31	1.1~2.3	1.16~2.3
Number of cases	137	41	81	99	52	1099	1590	191	138	140
Severe	137 (100%)	13(32%)	/	/	52 (100%)	173 (15.74%)	254 (16%)	119 (62.3%)	36(26%)	58 (41.4%)
Died	16 (11.7%)	/	3 (4%)	11 (11%)	32 (61.5%)	15 (1.4%)	/	54 (28.3%)	6 (4.3%)	/
Chronic medical illness	27 (19.7%)	13 (32%)	21(26%)	50 (51%)	21 (40%)	261 (23.7%)	399 (25.1%)	91 (48%)	64 (46.4%)	90 (64.3%)
Cardiovascular & cerebrovascular diseases ³	>13 (>9.5%)	>6 (>15%)	>12 (>15%)	40 (40%)	>7 (>13.5%)	>165 (>15%)	>269 (>16.9%)	>58 (>30%)	>43 (>31.2%)	>42 (>30%)
Diabetes	14 (10.02%)	8 (20%)	10 (12%)	12 (12%)	9 (17%)	81 (7.4%)	130 (8.2%)	36 (19%)	14 (10.1%)	17 (12.1%)
Digestive & endocrine system disease ³	/	/	/	>13 (13%)	/	/	/	/	/	>13 (9.3%)
Carcinoma	2(1.5%)	1 (2%)	4 (5%)	1 (1%)	2 (4%)	10 (0.9%)	130(8.2%)	2 (1%)	10 (7.2%)	/
Chronic lung disease	2(1.5%)	1 (2%)	9 (11%)	1 (1%)	4 (8%)	12 (1.1%)	24 (1.5%)	6 (3%)	4 (2.9%)	/
Chronic kidney disease	/	/	7 (9%)	/	/	23 (2.1%)	28 (1.8%)	2 (1%)	4 (2.9%)	8 (5.7%)
Chronic liver disease	/	1 (2%)	3 (4%)	/	/	8 (0.7%)	21 (1.3%)	/	4 (2.9%)	2 (1.4%)

à toute affection aiguë et chronique, y compris l'infection [27, 28]. Une étude rétrospective réalisée par Y Zang a montré les patients atteints de covid-19 diabétiques avaient un plus mauvais pronostic par rapport aux non diabétiques. Des données sur 1099 patients avec Covid-19 confirmés en Chine au 29 Janvier 2020 montrent que la coexistence d'un diabète sucré est plus fréquente chez les patients COVID-19 et avec maladie grave que non-grave (16,2 % vs. 5,7 %). Les patients diabétiques admis en unités de soins intensifs représentent également un nombre plus important [25,29].

Pour la fédération internationale du diabète (FID), l'épidémie de COVID-19 a été déclarée une urgence sanitaire internationale. Quand les personnes atteintes de diabètes contractent une infection virale, celle-ci peut-être plus difficile à traiter en raison des fluctuations des taux de glycémie, et, éventuellement de complications liées au diabète sucré [30].

DIABÈTE, IMMUNITÉ ET CONSÉQUENCES DU COVID-19

Rappel sur l'immunité générale chez le patient diabétique

L'altération du système immunitaire dans le diabète sucré a été décrite depuis longtemps. Il a été décrit comme principales conséquences le déficit de la réponse immunitaire, l'inflammation vasculaire (microcirculation et retard de la cicatrisation (tableau 2)). [31,32]. L'altération de la fonction bactéricide des neutrophiles est associée à un mauvais contrôle de la glycémie et que cette dernière s'améliorera à mesure que le contrôle de la glycémie s'améliorera [33]. Par ailleurs, certains lymphocytes impliqués dans l'élimination des agents infectieux et des cellules tumorales (cellules NK « Natural Killer » sont déficients. Les cellules NK (NKG2D+ et NKp46+) sont sous-représentés et moins fonctionnelles. La dégranulation ne se fait pas correctement, avec une moindre libération d'enzymes destinées à éliminer les cellules cibles ». La diminution des NK influencée par le niveau de glycémie élevé est un lien de cause à effet entre la maladie et l'altération du système immunitaire. En conséquence, le risque septique est plus élevé en cas de diabète sucré déséquilibré ou d'hyperglycémie aiguë [34].

Dans une autre étude publiée dans le New England journal of Medicine en 2011, et sur 97 études prospectives portant sur 820.902 patients (40116 diabétiques et 674945 non diabétiques, le taux de décès chez les diabétiques était de 123205 (mortalité toute cause HR : 1,80). L'HR sur le total des infections chez les diabétiques était de 2,39 (IC 95 %, 1,95-2,93) [20].

Effet du SARS-CoV-2 sur le métabolisme glucidique et mécanismes diabétogènes possibles du COVID-19

Le SARS-CoV-2 peut utiliser efficacement l'Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) humain comme récepteur pour entrer dans la cellule, ce qui potentiellement faciliterait la contamination interhumaine [35]. Une immunocoloration ACE2 a été mise en évidence dans les poumons, les reins, le cœur, les îlots de pancréas, mais pas dans les hépatocytes. L'expression de l'ACE2 au niveau des tissus pancréatiques exocrine et endocrine est une possibilité que le SRAS-CoV-2 pourrait causer des lésions dans les îlots du pancréas [36].

Tableau 2. Réponses immunitaires chez le diabétique. Adaptée de [31].

Réponse leucocytaire	Les leucocytes, monocytes et lymphocyte. les polymorphonucléaires présentent une diminution de l'adhérence, du chimiotactisme et de la destruction intracellulaire
Immunité à médiation cellulaire	Les réponses immunitaires à médiation cellulaire sont réduites, avec une diminution de la réponse proliférative à la phytohémagglutinine. Cellule polymorphonucléaire altérée et chimiotaxisme des e du neutrophiles Diminution de la réponse proliférative des lymphocytes aux pathogènes, y compris Staphylococcus aureus.
Réponses d'hypersensibilité de type retardé	Réponses anormales
Immunité humorale	L'immunité humorale reste relativement intacte. Diminution des taux de complément C4. Augmentation relative du taux de facteur de nécrose tumorale - α , interleukine-6 et interleukine-8 avec une réponse altérée à la stimulation.
Niveaux d'immunoglobulines:	aucune modification documentée

Le SRAS-CoV-2 provoquerait le diabète sucré par lésions graves des îlots du pancréas et/ou entraînerait des fluctuations glycémiques susceptibles d'aggraver le pronostic.

Les patients diabétiques de type 2 ont un haut risque de vulnérabilité vis-à-vis du SARS-CoV-2 à cause de leur dysfonction immunitaire. Les taux élevés de cytokines inflammatoires comme IL-6 et TNF-alpha retrouvés chez les diabétiques et dans les modèles animaux suggèrent que le diabète sucré favorise la production de TLR4-induite par l'IL-6.

L'ouragan de cytokines (essentiellement d'IL-6, du TNF-a et autres cytokines inflammatoires) semble une des causes principales de mortalité par pneumonie due à SRAS-CoV-2 [37]. Le coronavirus (SRAS) entraîne une forte activation des TLR3 and TLR4 avec emballage de la réponse immunitaire, un ouragan de cytokines (IL-6) (rôle majeur dans la mortalité par pneumonie à coronavirus [12,38-41] (figure 1).

Figure 1. Mécanismes possibles du risque de formes graves/décès chez les patients diabétiques. Suractivation de la signalisation par TLR4 dans le diabète contribue peut-être à la progression de la maladie à un stade grave ou même le décès [40].

Facteurs influençant le mauvais pronostic de l'infection COVID-19 chez le diabétique

Le diabétique est une population hétérogène. C'est une maladie chronique dont il faut savoir apprécier sa complexité, sa morbidité unique, ses comorbidités associées (obésité, HTA, maladies cardiovasculaires), sa difficulté de prise en charge, du suivi et de l'équilibre glycémique, de l'éducation thérapeutique et des complications. Tous ses aspects sont étroitement impliqués dans la COVID-19 et son pronostic. En prenant par exemple l'obésité fortement associée au DT2, le tissu adipeux est une cible pour le virus H1N1, l'influenza A, l'adénovirus 36. Une affinité également du fibroblaste pour l'adénovirus 36, le CMV, les cellules endothéliales pour le SARS-CoV et les macrophages pour l'influenza A, le SARS-CoV, l'adénovirus 36 et le VIH. C'est une source de perturbations du système rénine-angiotensine/déplétion et dysfonction de l'ACE-2 (vasodilatateur), dont le récepteur sert à l'entrée du virus dans les cellules [42]. Une étude réalisée chez 9,663 patients diagnostiqués COVID-19 et admis dans 19 hôpitaux dans la province de Hubei, Chine du 30 décembre au 20 mars 2020, a étudié l'impact du contrôle de la glycémie sur la mortalité chez les patients DT2 atteints de COVID-19. Sur 7337 cas, dont 952 avaient un DT2 préexistant, il a été constaté que les sujets atteints de DT2 avaient besoin de plus d'interventions médicales, une mortalité significativement plus élevée (7,8% contre 2,7% ; rapport de risque ajusté [HR], 1,49) et des lésions d'organes multiples par rapport à des patients non diabétiques. De plus, la glycémie [(entre 3,9 et 10,0 mmol / L (70-180 mg/dl)] était associée à une mortalité nettement inférieure par rapport à individus dont la glycémie était mal contrôlée (limite supérieure de la variabilité glycémique supérieure à 10,0 mmol / L (180 mg/dl) (HR ajusté, 0,14) pendant l'hospitalisation. Ces résultats fournissent des preuves cliniques corrélant un meilleur contrôle glycémique avec de meilleurs résultats chez les patients atteints de COVID-19 et chez des DT2 avec un diabète préexistant.

Dans une étude publiée dans Diabetes Research Clinical and Practice, il a été mis en évidence que parmi les facteurs influençant l'infection COVID-19 et son évolution, le taux d'HbA1c est déterminant. En effet, un taux d'HbA1c élevé est associé à une inflammation, une hypercoagulabilité et une faible SaO₂ chez les patients atteints de COVID-19, et le taux de mortalité (27,7 %) est plus élevé chez les patients diabétiques. La détermination du niveau d'HbA1c après l'hospitalisation est donc utile pour évaluer l'inflammation, l'hypercoagulabilité et le pronostic des patients COVID-19[43].

Une revue récente de la littérature [44] s'est intéressée à la relation entre la gravité du virus chez le patient diabétique et entre l'ACE2 comme lien entre le SRAS-CoV-2 et les cellules cibles. L'hyperglycémie, l'HbA1c, dont le niveau a été associé dans l'une des études à des marqueurs inflammatoires, la synthèse et la clairance lipidique dysrégulée qui compromet le système immunitaire, l'acidité métabolique qui a été donnée comme facteur de protection du corps contre l'infection du nouveau coronavirus et « l'orage cytokinique » sont les facteurs qui ressortent le plus [44].

Risque infectieux selon l'équilibre du diabète de type 2

Deux groupes de patients ont été comparés dont l'un de 34278 diabétiques et l'autre de 613052 patients sans diabète sucré dont le statut glycémique avec des HbA1C : < 7%, 7% - > 8,5% ; > 8,5%. L'équilibre du diabète de type 2 a bien un effet sur l'incidence des infections. Pour toutes infections confondues, l'odds ratio est de 1,50 (p < 0,001) [16].

Le diabète sucré est un facteur de risque de mortalité par COVID-19 dont l'acidocétose diabétique comme une cause importante de mortalité [45]. La mortalité des patients diabétiques était significativement plus forte comparativement aux non diabétiques (10 % vs 2,5 % P<0,001 [25]. Le taux de mortalité sans comorbidités était de 0,9%, alors que chez ceux avec comorbidités il est de 7,3% pour le diabète. L'OMS a noté une mortalité pour les comorbidités de 1,4 % contre 9,2 % pour le diabète sucré [46].

En plus, les sources de fluctuations glycémiques chez les patients diabétiques infectés par COVID-19 sont très nombreuses et ne facilitent pas la prise en charge. Il s'agit de l'alimentation irrégulière, d'une activité physique réduite, de signes gastro-intestinaux, de la peur et l'anxiété, d'une stimulation de la production des glucocorticoïdes responsable de stress et d'aggravation de l'infection, d'irrégularité dans le traitement et le suivi avec interruption des antidiabétiques oraux (ADO) dans les unités d'isolement, d'usage des traitements glucocorticoïdes et/ou de poly médication (interactions médicamenteuses) et enfin du COVID-19 qui peut provoquer l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires, favorisant un stress extrême chez les patients graves ou critiques.

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Traitement du diabète sucré infecté par le COVID-19

Il est possible que le SARS-Cov-2 provoque également une destruction des îlots pancréatiques ce qui peut provoquer un diabète sucré (chez personnes à risque - obèses ou prédisposition génétique) ou aggraver un diabète sucré (grande instabilité glycémique via l'insulinorésistance). De nouvelles preuves démontrent que la prise en charge correcte du diabète sucré chez les patients infectés par le SRAS-CoV-2 est de la plus haute importance [47].

Le SARS-Cov-2 induit un choc cytokinique (médié via l'IL-6) qui provoque un état inflammatoire dévastateur chez certains patients (avec comorbidités comme MCV, diabète) responsable de pneumopathie, de SDRA, d'IRA, d'IDM (souvent négligé), pouvant aboutir au décès des patients. Les personnes diabétiques sont plus à risques de complications sévères et de décès (CFR : 7,3 %) que les personnes non diabétiques (CFR : 0,9 %), et ce d'autant plus qu'elles sont âgées et qu'elles ont des facteurs de risque CV associés. L'acidocétose diabétique est fréquemment retrouvée comme source de mortalité chez ces patients diabétiques [48] (Figure 2a,b).

Le suivi CV et rénal est très important chez ces patients diabétiques en cas de suspicion d'infection (un IDM peut être facilement méconnu dans le tableau clinique général de détresse respiratoire)

Stratification des objectifs glycémiques

Pour les patients jeunes avec une infection COVID-19 bénigne ou modeste, gardez des objectifs glycémiques stricts.

Pour les patients âgés avec infection bénigne ou modeste, ou les patients sous glucocorticoïdes, passez à des objectifs glycémiques intermédiaires ou restreints.

Figure 2. a. En haut, Chez les patients diabétiques, comprendre les raisons d'un mauvais pronostic. b. En bas, interactions COVID-19 et diabète.

Pour les patients âgés graves ou critiques, les patients à risque d'hypoglycémie sévère ou les patients avec une atteinte d'organe ou une maladie cardiovasculaire ou cérébro-vasculaire sévère, ayez un objectif glycémique restreint [49] (voir Tableau 3).

Tableau 3: objectifs glycémiques en cas d'infection COVID-19 (adaptée [49]).

	Stricts	Intermédiaires	Restreints
Glycémie à jeun/ pré prandiale (g/L)/ (mmol/l)	0,80-1,10 (4.4-6.1)	1,10-1,40 (6.1-7.8)	1,40-1,80 (7.8-10.0)
Post prandiale 2 heures (g/L)/ (mmol/l)	1,10-1,40 (6.1-7.8)	1,40-1,80 (7.8-10.0)	1,40-2,53 (7.8-13.9)
Catégories de patients COVID-19	Patients jeunes, infection bénigne ou modeste	Patients âgés avec infection bénigne ou modeste, ou les patients sous glucocorticoïdes	Patients âgés avec infection graves ou critiques, les patients à risque d'hypoglycémie sévère, ou les patients avec une atteinte d'organe ou une maladie cardiovasculaire ou cérébro-vasculaire sévère

Objectifs glycémiques pour les patients hospitalisés

Il faut éviter les hypoglycémies chez les patients infectés par COVID-19 et les traiter à temps.

Il est recommandé aux personnes diabétiques de réaliser au moins 7 ASG/j. L'utilisation de CGM serait idéale chez toutes les personnes infectées (ou à risque CV élevé/très élevé)

Les doses d'insuline augmentant pendant une infection (insulinorésistance), prévoyez des stocks plus importants que d'habitude d'insuline et de bandelettes d'ASG et aussi des jus de fruits/boissons sucrées en cas d'hypoglycémie mineure et 1-2 glucagon en cas d'hypoglycémie sévère.

L'insulinothérapie [49].

- Chez les DT2

Les DT2 insulinés suivent les mêmes règles que les DT1 pour les doses d'insuline sauf qu'ils sont en général obèses donc insulinorésistants et infectés. Donc il ne faut pas hésiter à augmenter les doses de la basale (0,5 à 1,0 UI/kg/jour) et répartir les doses de la basale au-delà de 60 UI.

En cas d'infection modeste avec des augmentations mineures de la glycémie, on maintient les antidiabétiques autres que l'insuline.

Chez les patients fébriles ou sous glucocorticoïdes, l'insulinothérapie est en première ligne chez les patients en état critique, l'insulinothérapie I.V. en utilisant 2-4 g glucose pour 1 U d'insuline. L'insulinothérapie reste le traitement de choix en cas de diabète sucré avec infection grave. Pour les patients non-critiques, l'insulinothérapie en sous-cutanée est recommandée, et les doses initiales peuvent être basées sur celles utilisées précédemment en ambulatoire. S'il existe une hyperglycémie avec troubles hydroélectrolytiques et/ou acido-basiques, l'insulinothérapie I.V. est recommandée, en association avec une réhydratation intensifiée.

Pour les patients sous insuline, selon les possibilités et souhaits du patient et son traitement actuel, proposez un schéma basal-bolus (3-5 inj/j) ou un schéma simple en 2 insulines prémix. L'utilisation de CGM est recommandée, sinon réalisez au minimum 7 ASG/j.

- Chez les patients DT1

Le schéma basal-bolus est à promouvoir pour tous et de préférence la pompe à insuline sous cutanée (SC).

Tous les patients devraient être mis sous CGM sinon au min 7 ASG/j. Il faut surveiller le risque de survenue de coma acido-cétosique et d'infection chez les patients traités par IEC/ARA2. Pour tous les patients hospitalisés en réanimation passez à la pompe IV (pousse-seringue) avec les modalités suivantes :

- Mettre 40 unités (soit 0,4 ml) d'insuline rapide dans une seringue BD de 50 cc.
- Compléter avec du sérum physiologique jusqu'à 40cc. Donc 40 UI dans 40 mL
- Le passage de l'insuline sous-cutanée à la voie I.V. se fait comme suit : prendre la dose totale et la diviser par 24 heures.

Le passage d'une insulinothérapie par voie intraveineuse à la voie sous cutanée se fait à la première injection sous-cutanée au moins 4 heures avant d'arrêter l'insuline I.V. (la demi-vie de l'insuline I.V. est de 4 min) avec baisse de 20 %. La dose totale d'insuline I.V. administrée sur les dernières 24 heures (schéma préférable est le basale/bolus).

Si le sujet s'alimente on met au moins 60 % de la dose totale calculée sous forme de basale et le reste en bolus. Si on passe à deux Premix, on répartit la dose totale en 50-60 % le matin et 40-50 % le soir.

Chez les patients sous corticoïdes, il est important de surveiller la glycémie après le déjeuner et avant le dîner. L'insulinothérapie est l'option de 1^{er} choix (2-4 G glucose pour 1U d'insuline). Il faut faire attention aux fluctuations glycémiques et ajuster les doses d'insuline selon la glycémie au moment de la réduction des corticoïdes (glycémie 7 fois par jour).

Les antidiabétiques oraux chez les patients DT2 [49].

La metformine : elle n'est pas recommandée chez les patients graves /critiques ; avec des symptômes gastro-intestinaux ou en hypoxie ou en cas d'altération de la fonction rénale, de déshydratation, d'une chirurgie d'urgence ou des signes de gravité. Attention aux doses d'insuline à l'arrêt de la metformine car elle réduit les besoins en insuline de 20 %. La glycémie à jeun doit rester inférieure à 1,40 g/l.

Les sécrétagogues : on limite en général l'utilisation des sulfamides hypoglycémisants. Chez les patients aux stades bénin/modéré ou sous glucocorticoïdes, il faut d'abord les agents d'action rapide ; aux stades avancés, agents d'action intermédiaire/longue si les glycémies à jeun /postprandiale augmentent. Dès que les objectifs glycémiques sont dépassés, passez à l'insuline.

Les inhibiteurs des alpha glucosidases qui agissent sur la glycémie postprandiale ne sont pas recommandés pour les patients graves/critiques ; avec des symptômes gastro-intestinaux

Les inhibiteurs des SGLT2 ne sont pas recommandés en raison des stress multiples.

Les récepteurs de l'ACE2 et DPP4 sont des récepteurs de coronavirus. Ils contrôlent l'inflammation et la physiologie cardiometabolique. Les DPP4 est un récepteur MERS-CoV mais pas un récepteur SARS-Cov-2. Les inhibiteurs de la DPP4 ne modifient pas de manière significative la réponse immunitaire chez les l'Homme.

L'insuline est le traitement hypoglycémiant de choix pour les maladies aiguës liées au coronavirus à l'hôpital.

En cas d'HTA, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion comme antihypertenseurs restent recommandés [50].

En pratique pour les patients diabétiques COVID-19 en Algérie.

Patients DT2

- Maintenir la metformine,
- Limiter l'utilisation de sulfamides hypoglycémisants,
- L'utilisation de GLP-1 et/ou d'insuline basale seule (surtout pendant Ramadan) reste possible.
- Pour les patients sous insuline, selon les possibilités et souhaits du patient et son traitement actuel, proposez un schéma basal-bolus (3-5 inj/j) ou un schéma simple en 2 insulines prémix
- Proposer une ASG optimale (7 /jour) et si possible le free style libre ou le CGM pour les patients qui en disposent.

Patients DT1

- Le schéma basal-bolus est à promouvoir pour tous. La pompe à insuline SC est encore mieux ou le pousse-seringue à l'hôpital.

Surveiller le risque de survenue de coma acido-cétosique et d'infection chez les patients traités par IEC/ARA2.

Pour tous patients hospitalisés en réanimation passez à la pompe IV

Traitement de l'infection COVID-19 chez les diabétiques

Mécanisme d'action antivirale de la chloroquine (CQ) et l'hydroxychloroquine (HCQ).

La CQ et l'HCQ rentrent en interférence avec la glycosylation de l'ACE2 entraînant une réduction de la liaison entre ACE2 et les cellules hôtes ainsi que la protéine de pointe S à la surface du coronavirus, avec augmentation du Ph des endosomes et des lysosomes par lesquels le processus de fusion du virus avec les cellules hôtes et par conséquent prévient la réplication virale. Il perturbe l'interaction de l'ADN/ARN avec les TLRs et le capteur d'acide nucléique c GAS et donc la transcription de gènes pro-inflammatoires ne peut pas être stimulée [51]. Les patients traités par hydroxychloroquine doivent être informés de ce risque et des symptômes associés. Le taux de glucose sanguin devra être contrôlé et si nécessaire le traitement sera revu devant des symptômes cliniques évocateurs d'une hypoglycémie

Il est recommandé d'ajuster les doses des traitements anti diabétiques (réduction de 20 % de la dose d'insuline) car l'hydroxychloroquine inhibe la dégradation de l'insuline

Il existe un risque d'aggravation d'une rétinopathie existante, principalement de l'œdème maculaire, surtout en cas d'utilisation au long court. Des signes comme le flou visuel ou gêne à la lumière doivent faire un examen du fond d'œil en urgence.

Le reste du traitement en fonction des formes et les différentes étapes du traitement sont détaillés dans le plan de préparation et de riposte à la menace de l'infection coronavirus Covid-19 du ministère de la santé de la population et de la réforme hospitalière [52].

RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES DIABÈTE SUCRÉ COVID-19 (ADA, FID, SFD)

Toutes les recommandations insistent sur le fait que l'infection COVID-19 chez les patients diabétiques n'est pas plus prévalente par rapport à la population non diabétiques mais que l'infection et le pronostic sera plus grave d'autant plus chez les patients diabétiques compliqués ou ayant des comorbidités et aussi dont le déséquilibre glycémique est notable [53,49, 54]] (encadré 1)

CONCLUSION

Environ 10% des patients infectés par le coronavirus ont un diabète sucré en comorbidité. Il semble que le diabète sucré n'augmente pas le risque d'infection par SRAS-CoV-2, mais plutôt aggrave l'atteinte des patients infectés par COVID-19. L'infection COVID-19 survient chez les 2 types du diabète). Il ne faut pas omettre l'observance médicamenteuse et les interactions médicamenteuses possibles. Le diabète sucré avec COVID-19 semble beaucoup plus instable, nécessitant un renforcement de la surveillance glycémique. L'insulinothérapie I.V. devrait être le traitement de choix des patients en état grave ou critique. Il faut bien informer les patients et les praticiens sur la conduite à tenir et les règles universelles de prévention et spécifiques dans le diabète sucré (équilibre, ASG, type de traitement).

Déclaration d'intérêts : l'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

Encadré : recommandations de l'IDF sur le COVID-19 et le diabète [30]

L'épidémie de COVID-19 a été déclarée une urgence sanitaire internationale. Les personnes atteintes de diabète sucré pourraient être plus vulnérables aux conséquences aiguës du virus.

Quand les personnes atteintes de diabète contractent une infection virale, celle-ci peut-être plus difficile à traiter en raison des fluctuations des taux de glycémie, et, éventuellement, de complications liées au diabète.

Que peuvent faire les personnes atteintes de diabète sucré et leurs proches ?

Soyez préparés à une éventuelle contamination.

Assurez-vous de connaître tous les numéros utiles dans le cas où ils venaient à vous être utiles.

Apportez une attention toute particulière à votre contrôle glycémique.

Si vous présentez des symptômes grippaux (température élevée, toux, difficulté à respirer), veuillez consulter un professionnel de la santé. Si vous expectorez, cela peut être le signe d'une infection. Dans ce cas, il est essentiel de solliciter immédiatement une aide médicale ainsi qu'un traitement.

Si vous êtes atteint de diabète sucré.

Toute infection a pour conséquence une élévation de votre taux de glycémie, et elle augmente votre besoin en fluides. Assurez-vous d'avoir à disposition une réserve suffisante d'eau.

Assurez-vous d'avoir à disposition une réserve suffisante de médicaments dont vous avez besoin. Réfléchissez à ce dont vous pourriez avoir besoin s'il fallait que vous restiez en quarantaine pendant quelques semaines.

Assurez-vous d'avoir à disposition une réserve suffisante de produits alimentaires.

Assurez-vous de pouvoir corriger la situation si votre taux de glycémie venait à chuter de manière soudaine. Si vous vivez seul, assurez-vous qu'une personne de confiance sache que vous êtes atteint de diabète. Vous pourriez avoir besoin d'assistance si vous tombiez malade.

RÉFÉRENCES

1. Wu ZY et al. JAMA. 2020 Feb 24. doi:10.1001/jama.2020.2648.
2. WHO, CDC, National Health Commission of the People's Republic of China, Local governments; 2020 Mar 10).
3. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China: the mystery and the miracle [published January 16, 2020]. J Med Virol. 2020. doi:10.1002/jmv.25678.
4. Hui DS, I Azhar E, Madani TA, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health: the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China [published January 14, 2020]. Int J Infect Dis. 2020; 91:264-266. doi:10.1016/j.ijid.2020.01.009.
5. Wuhan Municipal Health Commission. Report of novel coronavirus-infected pneumonia in China. Published January 20, 2020. Accessed January 31, 2020. <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2020012009077>.
6. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections more than just the common cold [published January 23, 2020]. JAMA. doi:10.1001/jama.2020.0757.
7. Wuhan Municipal Health Commission. Report of clustering pneumonia of unknown etiology in Wuhan City. Published December 31, 2019. Accessed January 31, 2020. <http://wjw.wuhan.gov>.
8. World Health Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV): situation report—15. Accessed February 5, 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situationreports/20200204-sitrep-15-ncov.pdf>). cn/front/web/showDetail/2019123108989.
9. Wang D, et al. JAMA. 2020 Feb. doi 10.1001/jama.2020.1585.
10. International Journal of Antimicrobial Agents. Available online 19 March 2020, 105948. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)
11. Diagnosis and Treatment of COVID-19.(version 7) According to the official report China CDC Weekly, 2020, 2(8): 113-122).
12. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020 DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
13. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet, 2016; 388(10053):1659-1724.
14. Lamri L, Gripiotis Ee, and Ferrario A. Diabetes in Algeria and challenges for health policy: a literature review of prevalence, cost, management and outcomes of diabetes and its complications, Lamri et al. Globalization and Health 2014, 10:11 <http://www.globalizationandhealth.com/content/10/1/11>.
15. Malek R. Épidémiologie du diabète en Algérie : revue des données, analyse et perspectives. Médecine des maladies Métaboliques Mai 2008 - Vol. 2 - N°3.
16. Hine JL, et al. Association between glycemic control and common infections in people with type 2 diabetes: a corent study. Diabet Med 2017; 34:551-7).
17. J. Jing Yanga, Ya Zhenga, Xi Goua, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis, International Journal of Infectious Diseases 94 (2020) 91–95.
18. Wu H, Lau ESH, Ma RCW, et al. Secular trends in all-cause and cause-specific mortality rates in people with diabetes in Hong Kong, 2001–2016: a retrospective cohort study. Diabetologia 2020; 63: 757–766).
19. Iain M. Careyfl, Julia A. Critchley, Stephen DeWilde, et al. Risk of Infection in Type 1 and Type 2 Diabetes Compared With the General Population: A Matched Cohort Study. Diabetes Care 2018 Mar; 41(3): 513-521.https://doi.org/10.2337/dc17-2131.
20. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death. *N engl j med 364;9 nejm.org march 3, 2011.
21. KuiLiu, Yuan-Yuan Fang, Yan Deng, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province . Chinese Medical Journal 2020;Vol(No) www.cmj.org.
22. Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. www.the lancet.com Vol 395 March 28, 2020.
23. Huang C, et al. Lancet 2020; 395: 497–506.
24. Chen NS, et al. Lancet 2020; 395: 507–13, 5 ShiHS , et al. Lancet Infect Dis 2020 online.
25. GuanWJ , et al. NEJM, 2020 Feb 28, DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
26. China CDC Weekly, 2020, 2(8): 113-122).
27. Zoppini G, et all, (2018) Mortality from infectious diseases in diabetes. NutrMetabCardiovasc Dis 28:444–450.
28. Fadini G. P, Morieri1 M. L, Longato E et al. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2 Journal of Endocrinological Investigation <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01236-2>).

29. Yan Zhang, Yanhui Cui, Minxue Shen, et al. Comorbid Diabetes Mellitus was Associated with Poorer Prognosis in Patients with COVID-19: A Retrospective Cohort Study. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042358>.
30. <https://diabetesvoice.org/fr/nouvelles-en-bref/le-covid-19-et-le-diabete>.
31. ShobitaRajagopalan. Serious Infections in Elderly Patients with Diabetes Mellitus. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 40, Issue 7, 1 April 2005, Pages 990–996.
32. Nirma/ Joshi, MD, FACP. Infection and Diabetes *DIABETIC MEDICINE*, 1995; 12: 916-920.
33. Dr. Gallacher S.J., Thomson G., Fraser W.D., et al. Neutrophil Bactericidal Function in Diabetes Mellitus: Evidence for Association with Blood Glucose Control. First published: October 1995, <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.1995.tb00396.x>.
34. Berrou J, et al. Natural Killer cell function, an important target for infection and tumor protection, is impaired in type 2 diabetes. *PLoS One*. Avril 2013, vol. 8 (4), e62418).
35. Fan Wu, Su Zhao, Bin Yu, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* | Vol 579 | 12 March 2020.
36. Jin-Kui Yang, A Shan-Shan Lin, A Xiu-Juan, et al. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes *ActaDiabetol*. 2010;47(3):193-199.
37. Expert suggestions on blood glucose management for diabetes mellitus complicated with COVID-19. *J Clin Med*. 2020 Mar; 37(3).
38. Reza F, et al. *Cytokine*, 2019, 125 (2020) 154832.
39. Travis B. Nielsen, Paul Pantapalangkoor, Jun Yan, Brian M., et al. Diabetes Exacerbates Infection via Hyperinflammation by Signaling through TLR4 and RAGE. * *mbio.asm.org*. July/August 2017 Volume 8 Issue 4 e00818-17
40. Allison L. Tatura, Alan Whitmore, SudhakarAgnihotram, et al. Toll-Like Receptor 3 Signaling via TRIF Contributes to a Protective Innate Immune Response to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection *mBio*, 2015, 3:e00638-15.
41. Alshaikh A, AlsifriS ,AlhozaliA et al. Saudi Scientific Diabetes Society Position Statement: Management of Diabetes Mellitus in the Pandemic of COVID-19. *International Journal of Clinical Medicine*, 2020, 11, 199-206 <https://www.scrip.org/journal/ijcm>.
42. Paul MacDaragh Ryan ,Is Adipose Tissue a Reservoir for Viral Spread, Immune Activation and Cytokine Amplification in COVID-19. <https://doi.org/10.1002/oby.22843>.
43. Z Wang, Z Du, F Zhu Glycosylated Hemoglobin Is Associated With Systemic Inflammation, Hypercoagulability, and Prognosis of COVID-19 Patients. *DiabetesRes. Clin. Pract.* 2020 Jun 01.
44. Anna Lucy Tavares de Oliveira,1 Luiz Felipe et al. COVID-19 and diabetes: a review literature. *Int Phys Med Rehab J*. 2020;5(4):168–170.
45. Zhang BC, et al. medRxivpreprint , 2020 online.
46. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19, 2020).
47. CecíliaCristelo ,ClaudiaAzevedo , Joana Moreira Marques, et al. SARS-CoV-2 and diabetes: New challenges for the disease. *Diabetes Research And Clinical Practice* 164 (2020) 108228.
48. Nina Goldman , Douglas Fink , James Cai, et al. High prevalence of COVID-19-associated diabetic ketoacidosis in UK secondary care. *Diabetes Research and Clinical Practice* 166 (2020) 108291.
49. Expert Recommendation on Glucose Management Strategies of Diabetes Combine with COVID-19. *J Clin Intern Med*. 2020 Mar;37(3):215-219
50. Daniel J. Drucker Coronavirus Infections and Type 2 Diabetes— Shared Pathways with Therapeutic Implications doi: 10.1210/edrev/bnaa011.
51. Md Abdul Alim Al-Bari 1. Chloroquine analogues in drug discovery: new directions of uses, mechanisms of actions and toxic manifestations from malaria to multifarious diseases. *J AntimicrobChemother* 2015; 70: 1608–1621.
52. Ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière. Algérie. Plan de préparation et de riposte a la menace de l'infection coronavirus Covid-19. <http://www.sante.gov.dz/images/Prevention/coronavirus/Plan-de-prparation.pdf>.
53. Jamie Hartmann-Boyce,1 Elizabeth Morris, Clare Goyder, et al. ADA ; Diabetes and COVID-19: Risks, Management, and Learnings From Other National Disasters. *Diabetes Care Publish Ahead of Print*, published online June 16, 2020 <https://doi.org/10.2337/dc20-1192>.
54. Société francophone du diabète sucré .<https://www.sfdiabete.org/actualites/medical-paramedical/covid-19-et-diabete-etat-des-lieux>.

Cet article a été publié dans le « *Batna Journal of Medical Sciences* » **BJMS**, l'organe officiel de « l'association de la Recherche Pharmaceutique – Batna »

Le contenu de la Revue est ouvert « Open Access » et permet au lecteur de télécharger, d'utiliser le contenu dans un but personnel ou d'enseignement, sans demander l'autorisation de l'éditeur/auteur.

Avantages à publier dans **BJMS** :

- *Open access* : une fois publié, votre article est disponible gratuitement au téléchargement
- Soumission gratuite : pas de frais de soumission, contrairement à la plupart des revues « Open Access »
- Possibilité de publier dans 3 langues : français, anglais, arabe
- Qualité de la relecture : des relecteurs/reviewers indépendants géographiquement, respectant l'anonymat, pour garantir la neutralité et la qualité des manuscrits.

Pour plus d'informations, contacter BatnaJMS@gmail.com ou connectez-vous sur le site de la revue : www.batnajms.net