

COVID-19 ET DIABÈTE

PAQUOT N (1), RADERMECKER RP (1)

RÉSUMÉ : Le diabète est l'une des comorbidités les plus importantes liées à la gravité de l'infection causée par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2). La prévalence des patients diabétiques hospitalisés en unité de soins intensifs pour COVID-19 est deux à trois fois plus élevée que celle observée chez les patients non diabétiques et le risque d'évolution vers une forme critique ou mortelle de l'affection est multiplié par 3 à 4 chez les patients diabétiques. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer pourquoi le diabète constitue un facteur de risque de forme sévère de la COVID-19, certains sont liés intrinsèquement au diabète (comme l'hyperglycémie) et d'autres sont associés au diabète (comme la dysfonction immunitaire, l'obésité et l'hypertension artérielle). Optimiser le contrôle glycémique pour réduire le risque de COVID-19 sévère semble important, mais difficile et le meilleur choix de traitement antidiabétique reste à établir, même si l'introduction d'un traitement par insuline chez les patients diabétiques de type 2 atteints de COVID-19 est encouragée dès l'admission à l'hôpital. De nouvelles études, en particulier sur le plan clinique, demeurent indispensables pour améliorer la prise en charge et le pronostic de ces patients à très haut risque.

MOTS-CLÉS : *Obésité - Mortalité - HbA_{1c} - Sars-CoV-2 - Insuline - Contrôle glycémique*

COVID-19 AND DIABETES

SUMMARY : Diabetes is one of the most important comorbidities linked to the severity of infection caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2). The prevalence of diabetic patients hospitalized in intensive care units for COVID-19 is two-to-threefold higher than that observed in non-diabetic patients and a risk of progressing to critical or fatal disease is increased by a factor of 3 to 4 in patients with diabetes. Multiple mechanisms link diabetes as a risk factor of severe COVID-19, including both diabetes-related (such as hyperglycaemia) and diabetes-associated (such as immune dysfunction, obesity and hypertension) components. Optimising glycaemic control to reduce the risk of severe COVID-19 appears important but challenging and the best choice of antidiabetic treatment remains to be established, even if an early introduction of insulin in type 2 diabetes patients with COVID-19 is encouraged upon admission to the hospital. Future investigations are necessary to improve both the management and the prognosis in these very high risk patients.

KEYWORDS : *Obesity - Mortality - HbA_{1c} - Sars-CoV-2 - Insulin - Glucose control*

INTRODUCTION

La pandémie actuelle de Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) causée par le nouveau coronavirus SARS-CoV-2 affecte, de manière majeure, la vie quotidienne des individus dans le monde entier depuis le début de l'année 2020 (1). À côté du grand âge et du sexe masculin, différentes conditions médicales préexistantes, telles que l'hypertension artérielle, les maladies cardiovasculaires, le diabète ou l'atteinte de la fonction rénale, sont associées à un décours plus sévère de la COVID-19 (2).

Le patient diabétique présente un risque accru de développer certains types d'infection, principalement bactériennes et fongiques (3). Lors de la pandémie par le virus H1N1 en 2009 et, plus récemment, lors de l'épidémie liée au Middle East Respiratory Syndrome-related Coronavirus (MERS-CoV), le diabète s'est révélé être un risque majeur de mortalité (4, 5). Sans surprise dès lors, le diabète a rapidement été identifié comme une des comorbidités les plus prévalentes parmi les patients hospitalisés suite à la COVID-19. Dès le début de l'épidémie, les données chinoises en provenance des hôpitaux

de Wuhan, berceau de l'épidémie, ont indiqué que dans 25 % des décès liés au COVID-19, on retrouvait une histoire de diabète et que l'hyperglycémie et le diabète constituaient un facteur prédictif indépendant de morbidité et de mortalité chez les patients avec un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) (6). Les données ultérieures récoltées dans d'autres pays atteints par la COVID-19 ont confirmé que les patients diabétiques étaient plus à risque de développer des complications sévères ou de décéder (7-9). Une méta-analyse récente a bien démontré que le diabète est associé à un risque plus que doublé d'admission en unité de soins intensifs (USI) et plus que triplé de décès (10). Dès lors, les patients diabétiques sont considérés, à juste titre, par les autorités de santé et les sociétés savantes comme des sujets à haut risque des complications sévères dans le cadre de la pandémie à SARS-CoV-2 (11). Cependant, les caractéristiques précises des patients diabétiques hospitalisés n'étaient pas clairement mentionnées dans les premières études, de même que la relation entre le type de diabète et la sévérité de la COVID-19. À ce niveau, la publication récente de l'étude française CORONADO (Coronavirus SARS-CoV-2 and Diabetes Outcomes) a permis de préciser plusieurs aspects importants (12).

L'objet de cette revue est de faire le point concernant la relation entre diabète et COVID-19. Nous envisagerons successivement les données épidémiologiques, les mécanismes

(1) Liège Université, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.

sous-jacents et les aspects pratiques pour la prise en charge des patients diabétiques infectés.

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

La pandémie actuelle de COVID-19 est nouvelle et les connaissances à propos du virus restent parcellaires. Les données épidémiologiques recueillies au sein des populations atteintes plus précocement dans le temps que les nôtres sont donc d'un grand intérêt. Les premières données épidémiologiques, provenant de Chine, ont établi que le diabète représentait, après l'hypertension artérielle, la deuxième comorbidité la plus fréquente chez les patients atteints de formes sévères de COVID-19. Une méta-analyse récente retrouve une prévalence du diabète de l'ordre de 8 % chez les patients COVID-19, et celle-ci grimpe entre 10 et 20 % chez les patients hospitalisés (13-17).

Le diabète semble essentiellement être un facteur pronostic de la forme sévère de la maladie. Dans une étude menée chez 201 patients COVID-19, la prévalence du diabète était de 19 % chez les patients hospitalisés en USI pour une pneumopathie sévère contre 5, 1 % chez ceux ne nécessitant qu'une hospitalisation en unité non intensive (hasard ou HR : 2,34; $p = 0,02$) (17). Dans cette même étude, la prévalence du diabète était de 25 % chez les patients décédés. Au CHU de Liège, depuis le début de l'épidémie, 17 % des patients hospitalisés pour COVID-19 étaient diabétiques et, en USI, se chiffre atteignait 36 % (données non publiées). Globalement, les études sont concordantes pour retrouver une association positive entre la présence d'un diabète à l'admission à l'hôpital et le risque de mortalité.

Il est néanmoins important de différencier la notion de risque de s'infecter avec celle du risque de développer une forme sévère en cas d'infection, avec, comme corollaire, une augmentation de la mortalité dans la population diabétique infectée. A cet égard, une publication concernant la région italienne de Padoue, un des épicycles de l'épidémie, nous indique que 8, 9 % des patients infectés âgés en moyenne de 65 ans sont diabétiques, alors que la prévalence des patients diabétiques dans cette région pour la même classe d'âge est supérieure, environ 11 % (8). Le risque de s'infecter plus facilement si un individu est diabétique ne semble donc pas accru. En revanche, en cas d'infection, le risque de développer une forme sévère de la maladie apparaît bien réel. Précisément, une méta-ana-

lyse a montré un risque d'évolution vers une maladie critique ou mortelle augmenté d'un facteur 3 à 4 chez les patients diabétiques (OR = 3, 68,95 % CI 2,68-5,03; $P < 0, 00001$) (18).

Il est important de souligner que la majorité des données épidémiologiques ne mentionnent pas le type diabète concerné. Or, selon que l'on soit diabétique de type 1 (DT1) ou diabétique de type 2 (DT2), la situation ne serait pas tout à fait identique. A cet égard, une publication récente de l'équipe de la KULeuven mentionne qu'il n'existerait aucune augmentation du taux d'hospitalisation pour COVID-19 dans la population DT1 (19). Cette évaluation rétrospective porte néanmoins sur un nombre restreint de patients. *A contrario*, une analyse britannique émanant du National Health Service, disponible en ligne mais non encore publiée dans un journal scientifique, nuance un peu ces données. Dans ce travail, l'entièreté des données des registres médicaux du Royaume-Uni pendant la période dite de la « première vague » a été évaluée et l'analyse montrerait que le risque de décès hospitalier lié à une infection au SARS-CoV2 serait doublé dans la population DT1 par rapport à la population non diabétique (20). Dès lors, alors que dans la population DT2, surtout si le patient est âgé, obèse et/ou atteint de comorbidités, l'accroissement du risque de développer une forme sévère de l'infection semble bien établi, il convient de rester prudent actuellement concernant la population DT1, même si les données publiées apparaissent rassurantes.

Enfin, l'étude observationnelle française CORONADO, déjà citée, dont l'objectif principal était d'identifier les caractéristiques cliniques et biologiques associées à la sévérité de la maladie et à la mortalité chez les patients diabétiques hospitalisés pour COVID-19, a été récemment publiée (12). Le diabète représente, en effet, une population hautement hétérogène, en termes de type de diabète, de durée d'évolution de la maladie, de la présence de complications liées au diabète, de l'interférence avec d'autres comorbidités (hypertension artérielle ou obésité), et de type de traitements hypoglycémisants, entre autres variables. Les résultats intermédiaires, actuellement disponibles, démontrent dans une analyse multivariée un lien significatif entre l'indice de masse corporelle (IMC) et la nécessité d'assistance respiratoire. L'âge, les complications diabétiques micro- et macro-vasculaires préexistantes, les apnées du sommeil appareillées, certaines variables biologiques (la glycémie à l'admission, augmentation des transaminases hépatiques et du marqueur inflammatoire CRP, diminution de la fonction rénale et abaissement du nombre de plaquettes

à l'admission) sont indépendamment associés à un risque de mortalité précoce chez les patients diabétiques hospitalisés pour COVID-19. En revanche, ni l'équilibre glycémique à long terme (évalué par la mesure de l'hémoglobine glyquée ou HbA_{1c}), ni les autres traitements de routine (incluant les bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone et les inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4 connus sous le nom de gliptines) n'étaient pas associés à la sévérité de la COVID-19. Par ailleurs, l'impact du contrôle glycémique au cours de l'hospitalisation sur l'évolution des patients diabétiques avec COVID-19 n'a pas été évalué. Néanmoins, comme souligné dans une analyse critique de l'étude CORONADO, celle-ci apporte une pièce importante au puzzle complexe que représente cette pandémie et les résultats définitifs de cette étude sont attendus avec un grand intérêt (21).

Au vu de ces données épidémiologiques sans cesse croissantes, il convient de les analyser avec méthode, car cela devrait nous permettre de mieux comprendre les différents mécanismes sous-tendant le risque de développer une forme sévère de COVID-19 chez les patients diabétiques.

MÉCANISMES LIANT DIABÈTE ET COVID-19

Le risque accru des patients diabétiques d'évoluer vers une plus grande sévérité du COVID-19 est probablement d'origine multifactorielle (22). À côté des caractéristiques intrinsèques du diabète, d'autres mécanismes plus spécifiques à l'infection liée au SARS-CoV-2 expliquent cette évolution péjorative.

1) MÉCANISMES LIÉS AUX CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES DU DIABÈTE DE TYPE 2

Le diabète de type 2 est associé, dans plus de 80 %, des cas à un excès pondéral à disposition abdominale, voire à une obésité franche (23). Les risques spécifiques liés à l'obésité en relation avec l'infection par le SARS-CoV-2 sont abordés en détail dans un autre article de cette revue (24) et nous ne reprendrons ici que les éléments principaux. Dans l'étude observationnelle française CORONADO chez des patients diabétiques hospitalisés, l'IMC est indépendamment associé avec la sévérité de la COVID-19 en analyse multivariée (12). L'obésité altère les performances ventilatoires, ce qui est particulièrement préjudiciable chez les patients COVID-19 avec atteinte pulmonaire sévère. Les patients obèses avec syndrome d'apnées

hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) sont plus à risque d'avoir une issue défavorable en cas de COVID-19. Outre le diabète, l'obésité est souvent associée à d'autres pathologies telles que l'hypertension artérielle ou des maladies cardiovasculaires. L'hypertension artérielle augmente le risque de présenter une COVID-19 sévère et l'implication du système rénine-angiotensine est souvent avancée, même si elle est encore discutée (25). L'obésité favorise également la survenue de maladies athéromateuses et d'insuffisance cardiaque et il a été démontré que les patients avec pathologies cardiovasculaires préalables ont plus de risque d'évoluer vers un état critique ou fatal en cas d'infection par SARS-CoV-2 (26). Au niveau mécanistique, le caractère pro-inflammatoire du tissu adipeux intra-abdominal (27) jouerait un rôle important dans la sévérité de l'infection par le SARS-CoV-2 observé chez le sujet obèse (24).

Comme souligné ci-dessus, les sujets diabétiques sont à risque accru d'infection en raison d'anomalies de leur immunité innée et de leur immunité humorale et cellulaire (3). Bien que les mécanismes qui lient le diabète et les troubles de l'immunité sont probablement multiples et complexes, plusieurs études soulignent le rôle déterminant de la sévérité de l'hyperglycémie, basée sur la mesure de l'HbA_{1c} (28). Le phénomène de glycation inhibe la libération d'interleukine-10 (IL-10) et de tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) à partir des lymphocytes et des macrophages. On observe, également, des troubles de la phagocytose et de la chimiotaxie des neutrophiles. La glycation peut également altérer l'immunité cellulaire en supprimant l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité de classe 1 sur les cellules myéloïdes. Le délai d'activation des cellules TH1 qui modulent l'immunité cellulaire est retardé. Enfin, la glycation des immunoglobulines peut, également, entraver l'efficacité de l'immunité humorale (28).

En outre, la fréquence élevée de diabète observée dans les cas sévères COVID-19 pourrait également refléter la haute prévalence du DT2 chez les sujets âgés. De plus, le diabète chez les sujets âgés est associé aux maladies cardiovasculaires, qui pourraient, elles-mêmes, expliquer l'évolution défavorable du COVID-19 chez les patients diabétiques.

2) LIÉS À DES MÉCANISMES SPÉCIFIQUES

Pour pénétrer au sein des cellules cibles, le SARS-CoV-2 emprunte une voie endocrine qui joue un rôle majeur dans la régulation de la pression sanguine, du métabolisme et de l'inflammation (29). En effet, le SARS-CoV-2

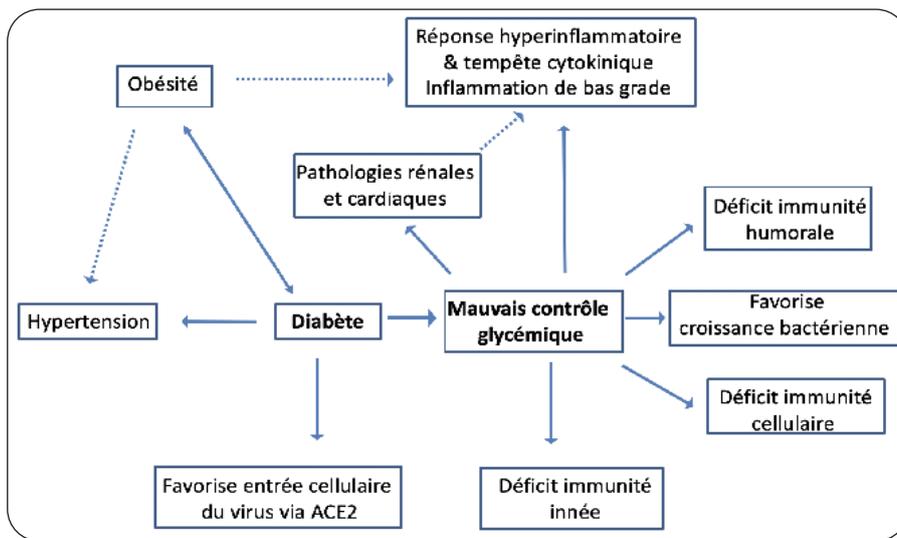


Figure 1. Résumé des mécanismes pouvant expliquer la relation entre la diabète et la susceptibilité à une infection sévère COVID-19 (lignes en pointillées: effets indirects liés au diabète et au mauvais contrôle glycémique).

(ACE2: Enzyme de conversion de l'angiotensine 2). Adapté de Barber TM (28)

utilise le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), enzyme exprimée au niveau de différents tissus (pancréas, rein, tissus insulinosensibles) et qui dégrade l'angiotensine II en angiotensine, ceci engendrant des effets protecteurs, notamment au niveau des reins et des poumons. De plus, ACE2 occupe, probablement, un rôle important dans l'homéostasie glucidique et différents éléments indiquent qu'il possède, également, un rôle protecteur dans le diabète. L'infection par le SARS-CoV-2 induirait une réduction de l'expression membranaire d'ACE2, engendrant une diminution de la sécrétion d'insuline et une aggravation de l'insulinorésistance. Une atteinte directe de la cellule B est renforcée par les cas rapportés d'acidocétose sévère à l'admission à l'hôpital chez des patients COVID-19 (30). Une autre observation, fréquemment relevée, est l'augmentation majeure des besoins en insuline au cours des évolutions sévères de la COVID-19 chez les patients diabétiques. L'augmentation de la résistance à l'insuline impliquée dans ce phénomène semble disproportionnée comparée à des situations critiques analogues causées par d'autres conditions pathologiques, ce qui renforce encore l'hypothèse d'une action spécifique délétère du SARS-CoV-2 sur les tissus insulinosensibles. Enfin, les anomalies rapportées ci-dessus suggèrent, également, que le diabète ne constituerait pas seulement un risque pour développer une forme sévère de COVID-19, mais aussi que l'infection pourrait, elle-même, induire de nouveaux cas de diabète (31).

Un second mécanisme potentiel qui pourrait expliquer le lien COVID-19 et diabète implique la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), qui constitue une cible pharmacologique courante dans

le traitement du DT2. L'enzyme DPP-4 est une glycoprotéine transmembranaire exprimée de façon ubiquitaire et a été identifiée comme un récepteur fonctionnel pour le coronavirus impliqué dans le MERS-CoV (32). Il reste à démontrer si ce mécanisme s'applique au COVID-19 et si le traitement par inhibiteur de la DPP-4, largement utilisé en clinique, influence le déroulement de l'infection (33).

Les différents mécanismes reliant diabète et COVID-19 sont résumés dans la **Figure 1**.

ASPECTS PRATIQUES

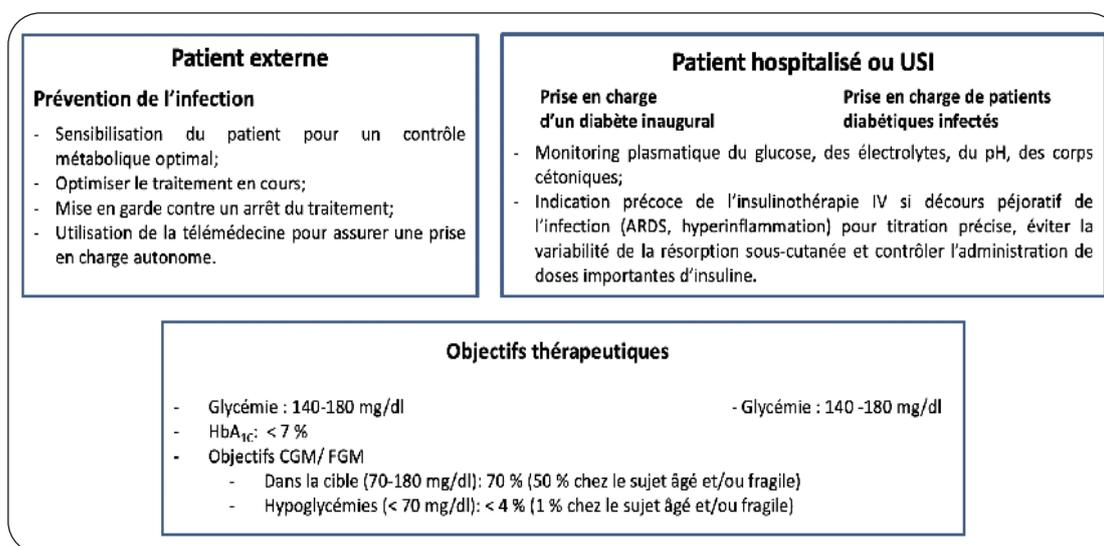
Compte tenu du risque accru d'évolution péjorative de la COVID-19 associée au diabète, différentes implications pratiques concernant la prise en charge clinique des patients diabétiques peuvent être proposées (28, 31, 34-36) (**Figure 2**).

CONTRÔLE GLYCÉMIQUE ET MÉTABOLIQUE

Les patients diabétiques non infectés par le SARS-CoV-2 devraient intensifier leur prise en charge, dans un cadre d'une prévention primaire de la COVID-19, ce qui contribuera à limiter le risque d'hospitalisation de ces patients au cours de la pandémie. De plus, les équipes de diabétologie peuvent utiliser cette période comme une opportunité pour développer des moyens alternatifs de suivi des patients, telle que la télémédecine grâce notamment aux techniques actuelles de monitoring glycémique. Cela ne dispensera évidemment pas d'une prise en charge aiguë si la situation le nécessite.

Les sujets non diabétiques, particulièrement ceux à haut risque métabolique, qui ont contracté l'infection doivent être suivis afin de

Figure 2. Résumé de la prise en charge du patient diabétique avec COVID-19.



Patient âgé : > 70 ans, ARDS : syndrome de détresse respiratoire aigu, CGM : mesure continue du glucose, FGM : mesure flash du glucose, HbA_{1c} : hémoglobine glyquée, USI : unité de soins intensifs. Adapté de Bornstein et coll. (31).

mettre en évidence un diabète inaugural qui pourrait être favorisé par le virus.

Le contrôle préventif des patients diabétiques implique également un contrôle strict de la pression artérielle et du bilan lipidique. Le traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et par bloqueurs des récepteurs à l'angiotensine 2 (sartans) pourrait accroître l'expression cellulaire de ACE2, accélérer l'entrée du virus dans la cellule et, dès lors, favoriser la gravité de l'infection. Cependant, il ne s'agit, à l'heure actuelle, que d'hypothèses qui ne sont pas supportées par des preuves cliniques (25). De plus, les traitements par IEC et sartans ont fait la preuve indiscutable de leur bénéfice cardiovasculaire, en particulier dans la population diabétique de type 2, et une interruption inappropriée à large échelle de ces traitements auraient des conséquences désastreuses. Actuellement, les différentes sociétés scientifiques recommandent formellement de ne pas interrompre le traitement par IEC et sartans chez les patients diabétiques (28, 31).

Concernant l'utilisation des statines, celles-ci pourraient favoriser une augmentation de l'expression d'ACE2. Cependant, un arrêt du traitement par statine pourrait favoriser un orage cytokinique (IL-6, IL-1 β) par effet rebond et, compte tenu du haut risque cardiovasculaire des patients diabétiques, il est recommandé d'assurer un bon contrôle des paramètres lipidiques chez les patients diabétiques COVID-19 (31).

PRISE EN CHARGE DE L'HYPERGLYCÉMIE

Tous les patients diabétiques atteints de la COVID-19 nécessitent un suivi très régulier de leur glycémie. En effet, la COVID-19 constitue une double menace pour l'équilibre glycémique. D'une part, par la survenue d'hyperglycémies majeures, confirmées par le risque accru de développer des épisodes d'acidocétose diabétique (ACD) (30) et, d'autre part, par la survenue fréquente d'hypoglycémies, en relation, notamment, avec un apport alimentaire réduit (21)

DIABÈTE DE TYPE 1

Les patients DT1 nécessitent une monitoring glycémique intensif en raison du risque de décompensation acido-cétosique élevé. L'augmentation de la prévalence d'ACD sévère chez les patients DT1 s'expliquerait, en partie, par un retard de la prise en charge hospitalière. Dès lors, il est nécessaire d'informer les patients quant à ce risque d'ACD en cas de COVID-19; (ré-) éducation par rapport aux signes cliniques typiques de l'ACD, recherche des corps cétoniques (dans le sang ou les urines), mesures immédiates à prendre face à cette situation, contact urgent avec un professionnel spécialisé; toutes ces actions constituent un ensemble déterminant pour limiter le risque d'ACD dans ces circonstances particulières.

DIABÈTE DE TYPE 2

Tout d'abord, les patients DT2 sont à très haut risque cardiovasculaire et l'infection par le SARS-CoV-2 peut précipiter un événement

aigu, tel qu'un infarctus du myocarde, des arythmies ou encore une décompensation cardiaque. A l'admission à l'hôpital, ces patients doivent bénéficier d'une évaluation en terme de facteurs de risque cardiometabolique. L'utilisation de biomarqueurs (CRP hautement sensible, D-dimères, BNP/NT-proBNP, troponine, cytokines inflammatoires) pourrait se révéler utile, mais ne fait pas, à l'heure actuelle, l'objet d'un consensus (36). Le contrôle de la pression artérielle est déterminant. Comme mentionné ci-dessus, l'utilisation des médicaments de la classe des IEC et des sartans doit être favorisée, et des données récentes indiquent même un bénéfice potentiel de ces traitement chez des patients diabétiques COVID-19 (36).

Un contrôle glycémique optimal représente un objectif important dans la prise en charge de ces patients. Le choix du traitement du patient DT2 s'est considérablement étoffé ces dernières années et des nouvelles recommandations ont été proposées (37). Néanmoins, l'infection par le SARS-CoV-2 impose certaines considérations spécifiques.

MÉDICAMENTS ANTI-DIABÉTIQUES ORAUX (ADO) ET INJECTABLES

La metformine demeure la thérapie de première ligne pour la majorité des patients, souvent associée à d'autres traitements, oraux ou injectables (37). En raison de son mécanisme d'action complexe, dont une activité anti-inflammatoire, la metformine pourrait réduire la survenue de formes sévères de COVID-19 et des données préliminaires d'analyses rétrospectives vont dans ce sens (38). Ceci demande toutefois à être confirmé. A l'heure actuelle, en cas de situation aiguë (incluant la COVID-19), en raison du risque de dégradation parfois sévère de la fonction rénale pouvant favoriser la survenue d'une acidose lactique, il est recommandé d'interrompre le traitement par metformine et d'envisager un thérapeutique alternative pour assurer un bon contrôle métabolique (28, 31). De même, l'utilisation des sulfamidés hypoglycémisants et des thiazolidinediones n'est pas recommandée chez le patient DT2 avec une forme aiguë COVID-19 (36).

L'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 pourrait être recommandée car ces médicaments sont habituellement bien tolérés. De plus, la pénétration cellulaire du SARS-Cov-2 apparaît indépendante du récepteur DPP-4 et il n'y a actuellement pas de données humaines publiées concernant DPP-4 et COVID-19; il n'existe, dès lors, pas de raison théorique pour modifier les traitements par inhibiteurs de la DPP-4 chez les patients DT2 (28, 33, 36)

L'utilisation des inhibiteurs du cotransporteur glucose/sodium de type 2 (SGLT2) dans le traitement du DT2 est en pleine expansion, suite à leur efficacité sur le contrôle glycémique, mais également en raison des bénéfices secondaires obtenus sur la perte de poids et la réduction de la pression artérielle systolique. De plus, des données récentes montrent également que leur utilisation réduit le risque cardiovasculaire et offre une protection rénale (39). Ces différentes actions pourraient, dès lors, influencer favorablement l'évolution des patients COVID-19 (40). Cependant, les inhibiteurs des SGLT2 augmentent le risque d'ACD et les recommandations actuelles proposent, par mesure de précaution, d'interrompre ces traitements lors de toutes pathologies aiguës, incluant l'infection par SARS-CoV-2 (31, 36). Une étude clinique est actuellement en cours chez des patients hospitalisés pour COVID-19, diabétiques ou non, présentant certains facteurs de risque (hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale de grade 3 ou 4, maladie cardiovasculaire athéromateuse), afin de comparer l'effet de la dapagliflozine versus placebo sur le risque de développer des complications sévères (41).

Les agonistes du récepteur au glucagon-like peptide-1 GLP-1 (ARGLP-1) sont largement utilisés dans la prise en charge du DT2. Comme les inhibiteurs des SGLT2, ils ont démontré leur efficacité sur le contrôle glycémique, mais également apportent des bénéfices secondaires, sur la perte de poids et la réduction de la pression artérielle systolique. De plus, certains parmi eux ont démontré offrir une protection cardiovasculaire (39). Il n'y pas de recommandation à interrompre cette classe thérapeutique dans le décours d'une pathologie aiguë et l'infection par SARS-CoV-2 n'apparaît pas être en elle-même une raison suffisante d'arrêt du traitement (31, 36).

TRAITEMENT PAR INSULINE

Chez les patients traités par insuline, le traitement doit bien entendu être poursuivi. Un contrôle régulier de la glycémie (toutes les 3 heures ou encore par un monitoring continu de la glycémie) doit être encouragé. Le traitement doit être ajusté afin de rencontrer les objectifs thérapeutiques en fonction des comorbidités et de l'état de santé du patient.

Chez le patient diabétique, toute infection détériore le contrôle glycémique, suite au stress engendré par celle-ci, et cette détérioration s'explique entre autres par l'augmentation de production de cortisol. Cette hyperglycémie cortico-induite peut être exacerbée par l'usage thé-

rapeutique de corticoïdes. Par ailleurs, le contrôle de l'hyperglycémie par l'insuline est crucial dans la prise en charge du patient agressé et une administration précoce d'insuline est associée à une meilleure évolution et une réduction du taux de mortalité chez ces patients (42). Dès lors, un traitement précoce par insuline chez le patient DT2 avec COVID-19 nécessitant une hospitalisation est recommandé (34). L'insuline exerce des effets immunomodulateurs indépendant du contrôle glycémique, en réduisant la production de facteurs proinflammatoires (TNFA, IL-6). De plus, l'insuline pourrait exercer une action protectrice contre le SARS-CoV-2 avec atteinte pulmonaire, en restaurant l'expression d'ACE2 à la surface cellulaire et en réduisant les niveaux d'angiotensine 2. Enfin, un traitement rapide par insuline réduit le risque de développer une ACD ou un état d'hyperosmolarité hyperglycémique chez les patients aigus (34). Un objectif d'une glycémie entre 140 et 180 mg/dl est à rechercher dans la majorité des cas.

Compte tenu des multiples problèmes associés au COVID-19, notamment la décompensation respiratoire, l'atteinte de la sécrétion d'insuline, l'aggravation de l'insulinorésistance, la survenue régulière de sepsis, les besoins en insuline sont habituellement élevés et, dès lors, le recours à une insulinothérapie intraveineuse (IV) est recommandé chez de nombreux patients diabétiques hospitalisés, et certainement chez les patients diabétiques en USI (31, 35, 36). En effet, l'administration sous-cutanée d'insuline s'accompagne d'une plus grande variabilité de la glycémie, notamment suite à une réponse glycémique plus lente, et à une résorption sous-cutanée qui peut être variable, surtout dans des conditions aiguës. L'administration d'insuline IV permet une titration régulière et précise de la dose d'insuline, ainsi que l'administration plus aisée d'une quantité élevée d'insuline, souvent nécessaire dans ces conditions. Néanmoins, même si l'insuline est administrée par voie IV, la variabilité glycémique est souvent importante, aggravant le pronostic de ces patients (43). Un monitoring strict de la glycémie, idéalement par mesure continue du glucose, est indispensable afin d'ajuster, de manière précise et très régulière, le traitement par insuline (35).

CONCLUSION

Le diabète représente une des plus importantes comorbidités liée à la sévérité de l'infection par le SARS-CoV-2 et la prise en charge de ces patients nécessite, dès lors, une attention spécifique. Néanmoins, beaucoup d'aspects

restent mal connus concernant les relations entre le diabète et la COVID-19, en particulier en ce qui concerne les traitements pharmacologiques susceptibles d'améliorer le pronostic de cette population à très haut risque.

BIBLIOGRAPHIE

1. Davenne E, Giot JB, Huynen P. Coronavirus et COVID-19 : le point sur une pandémie galopante. *Rev Med Liege* 2020;**75**:218-25.
2. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City : prospective cohort study. *BMJ* 2020;**369**:m1966.
3. Moutschen M, Scheen AJ, Lefebvre PJ. Impaired immune responses in diabetes mellitus : analysis of the factors and mechanisms involved. Relevance to the increased susceptibility of diabetic patients to specific infections. *Diabete Metab* 2005;**60**:541-4.
4. Yang JK, Feng Y, Yuan MY. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med* 2006;**23**:23-8.
5. Alqahtani FY, Aleanizy FS, Ali El Hadi Mohamed R, et al. Prevalence of comorbidities in cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus : a retrospective study. *Epidemiol Infect* 2018;**147**:1-5.
6. Xie J, Tong Z, Guan X, et al. Clinical characteristics of patients who died of coronavirus disease 2019 in China. *JAMA Netw Open* 2020;**3**:e205619.
7. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest* 2020;**43**:867-9.
8. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcome of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA* 2020;**323**:1574-81.
9. Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;**69**:458-64.
10. Roncon L, Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *J Clin Virol* 2020;**127**:104354.
11. Centers for Disease Control and Prevention (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): groups at higher risk for severe illness. Disponible : <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/need-extra-precautions/groups-at-higher-risk.html>. Dernière consultation le 1^{er} avril 2020.
12. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia* 2020;**63**:1500-15.
13. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;**395**:497-506.
14. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020;**75**:1730-41.
15. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;**323**:1061-9.
16. 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;**395**:1054-62.
17. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020;**180**:1-11.

18. Zhang JY, Lee KS, Ang LW, et al Risk factors for severe disease and efficacy of treatment in patients infected with COVID-19 : a systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *Clin Infect Dis* 2020;ciaa576. doi:10.1093/cid/ciaa576.
19. Vangoitsenhoven R, Martens PJ, van Nes F, et al. No evidence of increased hospitalization rate for COVID-19 in community-dwelling patients with Type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2020;dc201246. doi:10.2337/dc20-1246.
20. <https://www.england.nhs.uk/publication/type-1-and-type-2-diabetes-and-covid-19-related-mortality-in-england/>
21. Scheen AJ, Marre M, Thivolet C. Prognostic factors in patients with diabetes hospitalized for COVID-19 : findings from the CORONADO study and other recent reports. *Diabetes Metab* 2020;S1262-3636:30085-9.
22. Muniyappa R, Gubbi M. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020;318:E736-41.
23. Paquot N, Fery F. Ethiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. *Rev Med Liege* 2005;60:361-8.
24. Scheen AJ, DeFlines J. COVID-19 sévère, une nouvelle complication à ajouter aux nombreuses comorbidités associées à l'obésité. *Rev Med Liege* 2020;75 (Suppl):sous presse.
25. Valdes H, Jouret F, Vroonen L, et al. Système rénine-angiotensine-aldostérone : bref historique et questionnements face à la pandémie COVID-19. *Rev Med Liege* 2020;75 (Suppl):sous presse.
26. Zheng Z, Peng F, Xu B, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect* 2020;81:e16-e25.
27. Esser N, L'Homme L, De Roover A, et al. Obesity phenotype is related to NLRP3 inflammasome activity and immunological profile of visceral adipose tissue. *Diabetologia* 2013;56:2487-97.
28. Baber TM. COVID-19 and diabetes mellitus: implications for prognosis and clinical management. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2020;15:227-36.
29. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-COV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181:271-80.
30. Li J, Wang X, Chen J, et al. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab* 2020;10.1111/dom.14057
31. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:546-50.
32. Raj VS, Mou H, Smits SS, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature* 2013;495:251-4.
33. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: can DPP4 inhibition play a role ? *Diabetes Res Clin Pract* 2020;162:108125.
34. Nakhleh A, Shehadeh N. Glycemic control of diabetic patients with coronavirus disease during hospitalization: a proposal for early insulin therapy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020;318:E835-7.
35. Ceriello A, Standl E, Catrinou D, et al. Issues of cardiovascular risk management in people with diabetes in COVID-19 era. *Diabetes Care* 2020;43:1427-32.
36. Katulanda P, Dissanayake HA, Ranathunga I, et al. Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature. *Diabetologia* 2020;63:1440-52.
37. Scheen AJ, Paquot N. Prise en charge de l'hyperglycémie du diabète de type 2. Changement de paradigme selon le consensus ADA-EASD 2018. *Rev Med Liege* 2018;73:626-33.
38. Scheen AJ. Metformin and COVID-19: from cellular mechanisms to reduced mortality. *Diabetes Metabolism* 2020. In press.
39. Scheen AJ, Paquot N. Extension des indications pour les anti-diabétiques avec protection cardio-rénale dans les dernières recommandations internationales pour la prise en charge du patient diabétique de type 2 à risque. *Rev Med Liege* 2020;75:392-8.
40. Scheen AJ. SGLT2 inhibition during the COVID-19 epidemic: Friend or foe ? *Diabetes Metabolism* 2020. In press.
41. Dapagliflozin in respiratory failure in patients with COVID-19 (DARE-19) (2020). En ligne : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04350593>. Dernière consultation le 7 septembre 2020.
42. Honiden S, Schultz A, Im SA, et al. Early versus late intravenous insulin administration in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008;34:881-7.
43. Chao WC, Tseng CH, Wu CL, et al. Higher glycemic variability within the first day of ICU admission is associated with increased 30-day mortality in ICU patients with sepsis. *Ann Intensive Care* 2020;10:17.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr N. Paquot, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.
Email : nicolas.paquot@uliege.be