

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة امحمد بوقرة بومرداس

Université M'hamed Bougara de Boumerdes



Faculté des Sciences

Département de Biologie

Mémoire de fin d'étude

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Biologie

Domaine : science de la nature et de la vie

Filière : Biotechnologie

Spécialité : Biotechnologie et pathologie moléculaire

Thème

**Etude épidémiologique descriptive chez les
patients diabétiques atteints du SARS-CoV-2
suivis au CHU' Nefissa HAMOUD '**

Présenté par : M^{me} OUACHEM NESRINE

M^{me} KHOUNI LYNDA

Le jury composé de :

M^{me} GUETTAF H.

MCB(UMBB)

Promotrice

M^{me} BELKACEMIE L.

Professeur (CHU Nefissa- Hamoud)

Co-Promotrice

M^{me} HAROUZ H.

MCB(UMBB)

présidente

M^{me} YSMAIL DAHLOUK L.

MCB(UMBB)

Examinatrice

Année universitaire: 2020-2021

Remerciement

On remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Au terme de ce travail, nous adressons nos remerciements les plus sincères à notre promotrice M^{me} **GUETTAF H.**, de nous avoir permis de bénéficier de sa pédagogie, ses compétences, sa modestie et son aide précieuse tout au long de ce projet.

Nous témoignons nos gratitude à l'ensemble de l'équipe du Chu NAFISSA HAMOUD d'Hussein Dey, service du Covid-19, professeur **BELKACEMI L.**, notre Co-promotrice.

Nous tenons également à remercier tous les membres de notre jury d'avoir acceptées d'évaluer Notre travail.

Nous remercions également M^{me} **HAROUZ H.** D'avoir accepté de présider notre jury de soutenance. Ainsi qu'à M^{me} **YASMAIL DAHLOUK L.** D'avoir accepté d'examiner ce travail.

MERCI.

Dédicace

*Avec l'aide de Dieu le tout puissant clément et miséricorde dieux, j'ai pu accomplir ce
Modeste travail que je dédie :*

*Le plus chère à mon cœur à ma **mère**, pour tous les sacrifices qu'elle me contente, toute la
Confiance qu'elle m'accorde et tout l'amour dont elle m'entoure, que **Dieu** la protège.*

*A mon père, Ta bonté envers-moi si est renouvelée chaque jour de ma vie. Tu as su
répondre à chacun de mes désirs selon ta volonté. Sois-en glorifié.*

*A mon cher mari, pour la patience et le soutien dont il a fait preuve pendant toute la durée de ce
travail, a mon exemple éternel, et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié
pour me voir réussir, que dieu te protège.*

A mes merveilleuses sœurs.

A mes très chers frères

A mon binôme lynda que dieu la protège

NESRINE

Dédicace

A ma très chère mère

*Merci maman, ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour
Mener à bien mes études. Merci pour tous les sacrifices que vous n'avez
Cessé de me donner depuis ma naissance. Qu'Allah, les tous puissants,
Vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur.*

A mon très cher père

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement
Et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Ce travail est le fruit de
Vos Sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation.*

A mon cher marie

*Pour la patience et le soutien dont il a fait preuve pendant toute la durée de ce travail ,
que dieu te protège .*

A mes très chères sœurs et à mes très chers frères .

*Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement,
L'amour que je porte pour vous.*

A tous les membres de ma famille,

Mon affection et ma tendresse les plus sincères.

A mon binôme Nesrine,

Puisse Dieu le tout puissant exhausser tous vos vœux.

A toutes mes amies et amis

A l'ensemble de mes enseignants

Aux étudiantes et aux étudiants de la promotion

De Biotechnologie et Pathologie Moléculaire 2020/2021.

LYNDA

Sommaire

Introduction.....	1
Chapitre I : Rappel sur le diabète	
I-Le diabète	
I-1-Anatomie de pancréas.....	2
I-2-Le diabète	2
I-2-1-Le diabète de type 1.....	2
I-2-2-Le diabète de type 2.....	2
I-2-1-a-Physiopathologie du diabète type 1.....	2
I-2-2-a-Physiopathologie du diabète type 2.....	3
I-2-2-a-a-Insulinorésistance	3
I-2-3-2-a-b-L'insulinodéficience	3
I-3-Diabète gestationnel	3
I-4-Mécanisme d'action de l'insuline	4
I-5-Comparaison entre diabète type 1 et diabète type 2.....	4-5
I-6-Les complications du diabète sucré	5
I-6-1-Complications métaboliques (aiguës)	5
I-6-1-a-L'acidocétose diabétique	5
I-6-1-b-Le coma hyperosmolaire non cétosique	6
I-6-1-c-L'hypoglycémie	6
I-6-2-Les complications chroniques (dégénératives) du diabète sucré	6
I-6-2-a-La néphropathie diabétique	6
I-7-Les facteurs de risques.....	6
I-7-1/ L'âge	6
I-7-2- Facteur de risque génétique	7
7-3- L'obésité	7
I-7-4-L'activité physique	7
I-7-5-Facteurs pathologiques	7
I-8-1-Infections	7
I-8-2- Défaut du système immunitaire	7
I-8-3-Un traumatisme physique	7

Sommaire

I-8-4-Médicaments.....	7
II-SARS COV 2 (COVID 19)	7
II-1-Généralité.....	7
II-2-Définition.....	8
II-3-Structure de SARS COV 2	8
II-3-1-	
Génome.....	8
II-3-2.Structure du virus SARS COV-2.....	8
II-4-Transmission.....	8
II-4-1- Gouttelettes.....	8
II-4-3- Autres voies de transmission.....	9
II-5-SARS COV 2	9
II-6-Récepteur du SARS COV-2	10
II-7- SARS- COV-2 ACE2 à l'échelle moléculaire.....	10
II-8-La réaction du SARS-COV-2 sur le corps humain.....	11
II-8-1-Physiopathologie du SARS-CoV-2 et réponse immunitaire innée.....	11
II-8-2- Réponse immunitaire adaptative	11
II-8-3-Réponse humorale quantitative et qualitative.....	11
II-8-4-Réponse immunitaire cellulaire	11
II-9-Rôle de la réponse immunitaire cellulaire dans la persistance de l'infection SARS-CoV-2..	12
II-10-Les symptômes	13
II-11-Cycle viral	14
II-11-1- Pénétration du virus dans la cellule hôte	14
II-11-2- Cycle de réplication	14
II-11-3-Inhibition de l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule.....	15
II-11-4 -Inhibition de la synthèse de l'ARN viral	15
II-11-5-Évasion virale et échappement au système immunitaire	15
II-12-Anticorps anti-SARS-COV-2	16
II-13-Le SARS COV 2 pourrait provoquer un diabète	16
II-14-Immunomodulation	17
II-15-Vaccination	17
II-1-1- La cible antigénique des vaccins contre la Covid-19 (Coronavirus disease 2019)	17

Sommaire

Π-15-1-1- les différents types de vaccins contre la Covid-19	17
Π-15-1-1-a-Les vaccins basés sur le virus entier.....	17
Π-15-1-1-b-Les vaccins basés sur une protéine virale (la protéine S) ou partie de la protéine..	18
Π-15-2-a-AstraZeneca	18
Π-1-2-b-Spoutnik	18
Π-15-2-c-Sinovac	18

Chapitre II : Matériels et méthodes

Π-1-L'objectif général	22
Π-2-L'objectif spécifique	22
Π-3-Le type d'étude	22
Π-4-Population étudiée.....	22
Π-5-Recueil des données.....	22
Π-6-3-La biologie	23
Π-6-4-Chimie urinaire	23
Π-6-5-Evolution.....	23
Π-7-Méthode de dosage des paramètres biologiques.....	23
Π-7-1-Dosage du glucose sanguin.....	23
Π-7-1-a-Principe	23
Π-7-2-Principe de dosage de La créatinine	24
Π-7-2-a-Le dosage de la créatinine	24
Π-7-3- Principe de dosage de l'urée.....	24
Π-7-3-a- Dosage de l'urée.....	24
Π-7-4-Le principe de test D-dimères	24
Π-7-4-a-Le dosage de D-dimères	25

Sommaire

Π-7-5-Le principe de CRP	25
Π -7-5-a-Dosage de la CRP sur l'analyseur	25
Π -7-5-b-Interpréter la valeur de CRP	25
Π -7-6-L'évaluation de l'activité enzymatique d'ALAT et d'ASAT.....	25
Π -7-6-a-Principe de dosage d'ALAT	26
Π-7-6-b- Principe de dosage d'ASAT	26
Π -7-7- Le principe de dosage des lymphocytes	26
Π -7-7- Le principe de dosage des lymphocytes	26
Π -7-7-a- Le dosage des lymphocytes	26
Π -7-8-Le principe de dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c).....	26
Π -7-8-a-Le dosage de l'HbA1c	26
Π -7-9-La PCR	27
Π -7-9-1-Définition de PCR.....	27
Π-7-9-2-Principe de PCR	27
Π -7-9-a-La première étape du test PCR : la dénaturation	27
Π -7-9-b-La deuxième étape du test PCR : l'hybridation.....	27
Π -7-9-c-La troisième étape du test PCR : l'élongation	27
Π-7-10-Le TDM.....	27
Π-7-10-a-Indications du scanner thoracique	27
Π -7-10-b-Aspects scanographiques observés en cas de COVID-19	28
Chapitre III : Résultats et discussion.	
III-1. Répartition des patients diabétiques atteints de la covid-19 selon les paramètres sociodémographiques.....	29

Sommaire

III-1-a. L'âge (ans)	29
III-1-b. Sexe	29
III-1-c. Répartition des patients diabétiques atteints de la covid-19 selon le sexe et le type de diabète	30
III-1-d. Répartition des patients diabétiques atteints de la covid-19 selon les antécédents (ATCDS)	31
III-2. La répartition des patients diabétiques qui atteints de la covid-19 en fonction des paramètres glucidiques.....	32
III-2-a. Répartition des patients selon le taux de glycémie (g/l)	32
III-2-b. Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c %)	33
III-3. Répartition des patients diabétiques atteints de la covid-19 selon les paramètres rénaux	34
III-3-a. Répartition des patients selon le taux de la créatinine (mg/l)	34
III-3-b. Répartition des patients selon le taux d'urée (g/l)	34
III-4. Répartition des patients diabétiques atteints de la covid -19 selon les signes cliniques	34
III-5- Répartition des patients diabétiques atteints de la covid-19 selon les signes biologiques	35
III-6- Répartition des patients diabétiques atteints de la covid-19 selon le Tomodensitométrie Thoracique (TDM)	36
III-7- Répartitions des patients diabétiques atteints de la covid-19 selon le nombre des décès	37
Conclusion.....	39
Références bibliographiques	
Annexes	

Liste des figures

Figure n°1: coupe histologique de pancréas	2
Figure n°2 :voies de signalisation intracellulaires du récepteur à l'insuline.....	4
Figure n°3 : Structure of SARS-CoV-2 virus. A—Schematic of SARS-CoV-2 virion, B—Schematic of SARS-CoV-2 genome structure. Reprinted with permission from ref. Copyright 2021 American Society for Microbiology-Journals Schéma . illustrant l'interaction entre le SARS-CoV-2 et le récepteur ACE2 présent à la surface des cellules cibles du coronavirus.....	10
Figure n°4 :Schéma illustrant l'interaction entre le SARS-CoV-2 et le récepteur ACE2 présent à la surface des cellules cibles du coronavirus	11
Figure n°5 : Mécanismes suspectés de la réaction immunitaire dans l'infection par le SARS-CoV-2.....	13
Figure n°6 : Les étapes du cycle viral du SARS-CoV-2 et les cibles thérapeutiques. TMPSS2 : protéase transmembranaire à sérine 2. ACE2 : enzyme de conversion de l'angiotensine 2...	16
Figure n°7 : Répartition des patients selon l'âge.....	28
Figure n°8 : Répartitions des patients selon le sexe.....	29
Figure n°9 : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine glyquée.....	33
Figure n°10 : Répartitions des patients selon le taux d'urée (g/l).....	34
Figure n°11 : Répartitions des patients selon le taux d'urée (g/l)	35
Figure n°12: Répartitions des patients selon la tomodensitométrie thoracique.....	37
Figure n°13 : Répartitions des patients selon le nombre des décès.....	38

Liste des tableaux

Tableau n°1 : Comparaison entre diabète type 1 et diabète type 2	4
Tableau n°2 :tableau récapitulatif entre les différents types de vaccin.....	20
Tableau n°3: Tableau croisé entre le sexe et le type de diabète.....	30
Tableau n°4 : Répartition des patients selon les ATCDS.....	30
Tableau n°5 : Répartitions des patients selon le taux de glycémie (g/l).....	31
Tableau n°6 : Répartition des patients selon le taux de la créatinine.....	33
Tableau n°7 : Répartitions des patients selon les signes biologiques.....	35

Abréviations

ACD : Acidocétose Diabétique

ADN :Acide DésoxyriboNucléique

ARN : Acide Ribonucléique

ALAT :l'Alanine Transaminase

ASAT : Aspartate Aminotransférase

ATCD : Antécédent

ACE2 : Angiotensine –converting Enzyme

CD : Cellule Dendritique

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

CRP : c –Réactive Protéine

DID : Diabète Insulino Dépendant

DNID : Diabète non Insulino Dépendant

DT1 : Diabète de Type 1

DT2 : Diabète de Type 2

DFG : Débit de Filtration glomérulaire

EIA : Enzyme Immunoassay

ECG : Electro Cardio Gramme

GAD : Acide Glutamique

GB : Globule Blanc

GOD : Glucose Oxydase

HbAnc : Hémoglobine Glycémie

HGPO : Acronyme d'Hyperglycémie provoqué par voie orale

HLA : Human Leukocytes Antigène

HTA : Hypertension Artérielle

IA2 : Anticorp Anti protéine Tyrosine Phosphatase

IGM : Immunoglobulines M

IGG : Immuoglobulines G

Abréviations

INR : International normalized ration

IRA : Insuffisance rénale aigue

IRC : Insuffisance rénale chronique

IRCT : Insuffisance rénale chronique terminale

INF γ : Interféron Gamma

INF α : Interféron Alpha

IL-2 : Interleukine 2

IL-4 : Interleukine 4

IL-5 : Interleukine 5

IL-13 : Interleukine 13

K $^{+}$: Potassium

LB : lymphocyte B

LT : Lymphocyte T

MERS- Cov : Corona virus du Syndrome respiratoire du moyen Orient

Mg $^{2+}$: Magnésium

Na $^{+}$: Sodium

NLR : Récepteur NOD –Like

OMS : Organisation Mondiale de la santé

ORF7 : Open Reading Frame 7

PCR : Polymérase Chain Réaction

PID 1 : Pelvic Inflammatory Disease

PRR : Pattern Recognition receptor

RBD : Récepteur Binding Domain

RIP-1 : Receptor-Interacting Protein

RTC : Complexe de Réplication – transcription

RTK : Récepteur à Activité Tyrosine kinase

SRAS : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère

Abréviations

SARS- Cov2 : severe Acute Resperatory Syndrome Corona Virus 2

SOCS3 : Suppression of Cytokine Signaling

SpO2 : Saturation Pulsée en oxygène

TA : tension Artérielle

Introduction

Introduction

Le diabète est un problème de santé répandue dans le monde entier, dont la prévalence est importante et en augmentation. L'OMS, (2011) estimait de 220 millions de diabétiques dans le monde et que leur nombre pourrait bien doubler d'ici 2030. La compréhension de la physiopathologie de cette maladie et l'identification précoce des sujets à risque, permettrait de limiter la progression et retarder son évolution (**Wolf, 2005**). Le diabète sucré est une pathologie non sans complications, dont les complications métaboliques aiguës et complications chroniques qui sont à la base d'un taux de mortalité très élevé.

Les différents types de diabète se manifestent tous cliniquement par une hyperglycémie, mais vont différer dans leurs manifestations aiguës ou chroniques, par leur sévérité et leur âge d'apparition. Ils ont été classés récemment en quatre grands groupes, dont les deux principaux sont les diabètes de type 1 et de type 2. Le diabète sucré (types 1 et 2) est une maladie d'une grande fréquence et progresse rapidement, il constitue un problème majeur de santé publique.

La pandémie de covid -19 est une crise sanitaire majeure provoquée par une maladie infectieuse émergente apparue fin de 2019 en chine continentale, la maladie à coronavirus 2019, dont l'agent pathogène est SARS-coV2. Ce virus est à l'origine d'une pandémie, déclarée le 11 mars 2020 par l'organisation mondiale de la santé. En Algérie, elle se propage à partir du 25 février 2020. Dans ce pays de 44 millions d'habitants il y a eu, au 7 aout 2021 selon les chiffres officiels, un total de 4510 décès. Le nouveau coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) causant un syndrome respiratoire aigu sévère, responsable de la pandémie mondiale actuelle, est le sujet de nombreuses interrogations, tant pour les patients que pour les soignants (**Mohamed et al.,2020**). Du fait de la rapidité de la propagation du virus, peu de données épidémiologiques sont actuellement disponibles. Certains articles scientifiques, majoritairement chinois, ont suggérés que le diabète était l'une des comorbidités les plus présentes parmi les patients atteints.¹⁻³ Le diabète avait précédemment été décrit comme un facteur de risque important d'évolution défavorable lors des deux précédentes infections à un coronavirus : le SRAS en 2002, qui avait affecté plus de 8000 personnes principalement en Asie, ainsi que le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) en 2012, lequel avait affecté plus de 2000 personnes, principalement en Arabie Saoudite(**Chow et al.,2019**). En raison du grand nombre de personnes qui ont contracté le virus corona chez des patients diabétique, nous voulions étudier dans cette recherche l'effet du virus covid-19 sur les patients diabétiques et à quel point il est dangereux et ses effets secondaires. Cette étude a été menée à l'hôpital Neffissa Hmoud Ex Parnet dans le service du covid -19 pendant la période mai -juillet 2021.

Chapitre I

Rappels bibliographiques

I-1-L'anatomie de pancréas

Le pancréas est un organe abdominal profond situé en arrière de l'estomac. Chez l'Homme il mesure environ 15cm de long pour une masse allant de 70 à 100g. Il est composé de trois parties distinctes : la tête qui s'insère dans le cadre du duodénum, le corps et la queue qui se prolongent jusqu'au bord du rat. Le pancréas est une glande amphicrine dont le tissu exocrine contribue à la fonction digestive libérant le suc pancréatique riche en proenzymes alors que le tissu endocrine sécrète dans la circulation systémique des hormones nécessaires aux métabolismes cellulaires et notamment celui des glucides. Les cellules de la portion exocrine sont regroupées en amas pour former des acini. Les enzymes les hormones indispensables au maintien de la glycémie. (Abate-Daga et al.,2010).

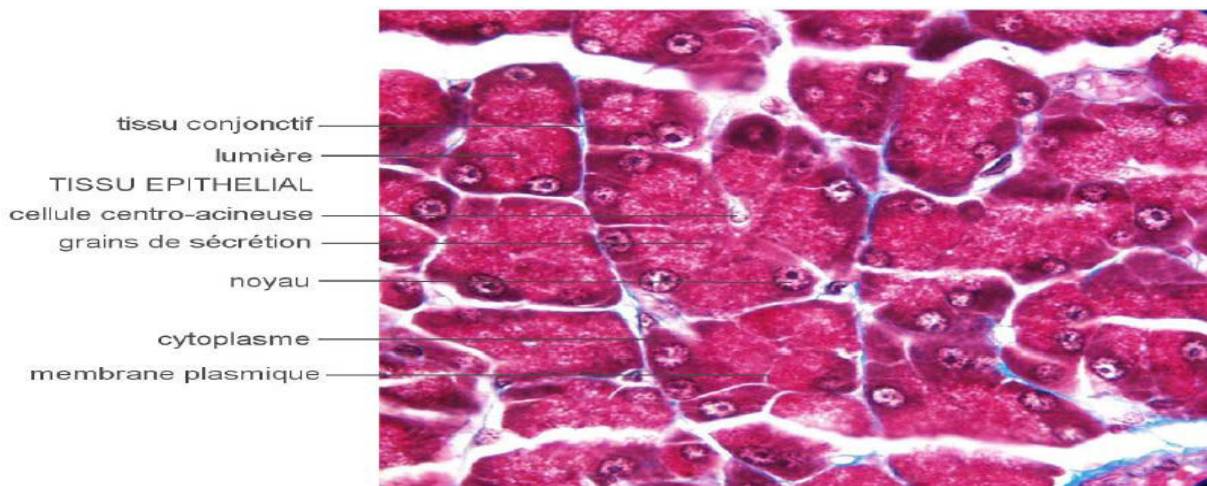


Figure1 : coupe histologique de pancréas.

I-2-Le diabète

Le diabète est une affection métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de la sécrétion de l'insuline et/ou de l'action de l'insuline (Gariani et al.,2009).

I-2-1-Le diabète de type 1

Anciennement diabète insulino-dépendant (DID), ce dernier correspond à la destruction des cellules β , que l'origine soit idiopathique ou auto-immune (Gourdi et al., 2010). La conséquence est un déficit en insuline. La destruction des cellules β est essentiellement due à une infiltration des îlots par des lymphocytes T CD4 Helper et des lymphocytes T CD8 Cytotoxiques. Ce processus se déroule en silence pendant plusieurs années et à ce moment, des auto-anticorps dirigés contre certains antigènes pancréatiques se produisent. Il touche environ 10% des diabétiques. (Grimaldi, 2000 ;Dubois, 2010).

I-2-2-Le diabète de type 2

Le DT2 est la forme de diabète la plus répandue dans le monde près de 90 % des diabètes. Il est découvert le plus souvent de façon fortuite, chez un sujet de plus de 45 ans, en surpoids ou ayant été obèse. On peut également retrouver un antécédent familial de diabète et une notion de diabète gestationnel ou d'enfants de poids de naissance > 4 kg chez la femme (**Buffet et Vazier, 2010**).

I-2-1-a-Physiopathologie du diabète type 1

Le diabète type 1 est dû à une réaction cellulaire auto-immune dirigée contre les cellules β des îlots de Langerhans. L'arrière-plan immunogénétique (caractéristiques HLA) joue un rôle central dans la prédisposition à la maladie. La présence d'auto-anticorps spécifiques anti-îlots et anti-cellules β (auto-anticorps anti- GAD et anti-IA2) signent la réaction auto-immune et dans les cas cliniquement peu clairs, leur détermination peut servir au diagnostic différentiel entre diabète de type 1 et diabète de type 2. Lorsque l'hyperglycémie est cliniquement manifeste, l'atteinte touche déjà 80% des cellules β . Pourtant, le trouble auto-immun de ces cellules débute déjà des années avant que le diabète ne soit manifeste (**Spinass et Ehman, 2001**).

I-2-2-a-Physiopathologie du diabète type 2

Donc nous avons deux anomalies principales du diabète :

I-2-2-a-a- Insulinorésistance

L'insulinorésistance est définie comme un état de diminution de l'insulinosensibilité (réponse cellulaire et tissulaire à l'insuline) en présence d'une concentration normale de celle-ci, ou comme une réponse normale malgré une insulïnémie élevée. Le syndrome d'insulinorésistance (également appelé syndrome métabolique) se traduit de manière biologique par une hyperinsulinémie et une altération de la tolérance au glucose. Cette altération peut être de type intolérance au glucose ou évoluer vers un diabète de type 2 quand les capacités sécrétoires des cellules β du pancréas sont dépassées. Le syndrome d'insulinorésistance est donc caractérisé par une interconnexion métabolique tissulaire très étroite entre les principaux tissus cibles (tissu adipeux, foie, muscles) et le pancréas endocrine (**Klein, 2009**).

I-2-3-2-a-b-L'insulinodéficience

L'insulinopénie se caractérise par un défaut d'insuline circulante. Cette déficience peut résulter d'un défaut de synthèse de novo ou d'excrétion (le stock d'insuline étant considérable). Dans un premier temps, un défaut de sécrétion insulinique est responsable de l'augmentation progressive de la glycémie. Plusieurs mécanismes peuvent être responsables

de cette insulino-pénie (**Klein, 2009**). Le diabète de type 2 donc est la résultante d'une insulino-résistance (insensibilité à l'insuline) associée à une insulino-pénie qui prédomine dans le type 1 elle y est même totale, mais une physiopathologie unique ne saurait expliquer cette maladie hétérogène. Le début serait marqué par une insulino-résistance des tissus périphériques qui prédomine dans le type 2 avant de faire secondairement le lit de l'insulino-pénie, elle pourrait être d'origine génétique, acquise, ou les deux à la fois (**Lange, 2004**).

I-3-Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel est une entité qui est définie par la présence d'un trouble quelconque de la glycorégulation pendant la grossesse. Cette définition est indépendante du devenir des anomalies de la glycorégulation après la grossesse. Certains de ces états peuvent disparaître, d'autres peuvent persister, voire même s'aggraver (**Monnier et Collette, 2010**).

Les femmes ayant présenté un diabète gestationnel ont un risque élevé de développer par la suite un DT2 (**Klein, 2009**).

On trouve également des formes rares de diabètes liés à une pathologie du système immunitaire (**Arbouche, 2007**). Par exemple la production d'anticorps dirigés contre les récepteurs insulino-iques peut conduire à des états diabétiques. Toutefois dans certains cas, ces anticorps peuvent conduire non pas à un diabète mais à des hypoglycémies (**Monnier et Collette, 2010**).

I-4-Mécanisme d'action de l'insuline

Les cellules susceptibles de répondre à l'insuline contiennent à leurs surfaces des récepteurs d'insuline qui possèdent une activité enzymatique RTK (Récepteur à activité Tyrosine Kinase). La fixation de l'insuline change la conformation de la sous unité réceptrice RTK et active sa tyrosine. Dès que le récepteur d'insuline est activé, les protéines IRS (substrat de récepteur d'insuline) phosphorylées servent de port d'attache à plusieurs protéines différentes possédant des ponts disulfures, chaque une pouvant activer une voie de transmission différente. Par conséquent, les messages que l'insuline a fixé sur les surfaces cellulaires peuvent irradier à travers celle – ci en suivant plusieurs voies aboutissant au transfert des transporteurs de glucose GLUT à la membrane plasmique où ils interviennent dans le prélèvement de glucose et à la stimulation de glycogène synthétase aboutissant à transformer le glucose en glycogène (**Karp et al., 2004**).

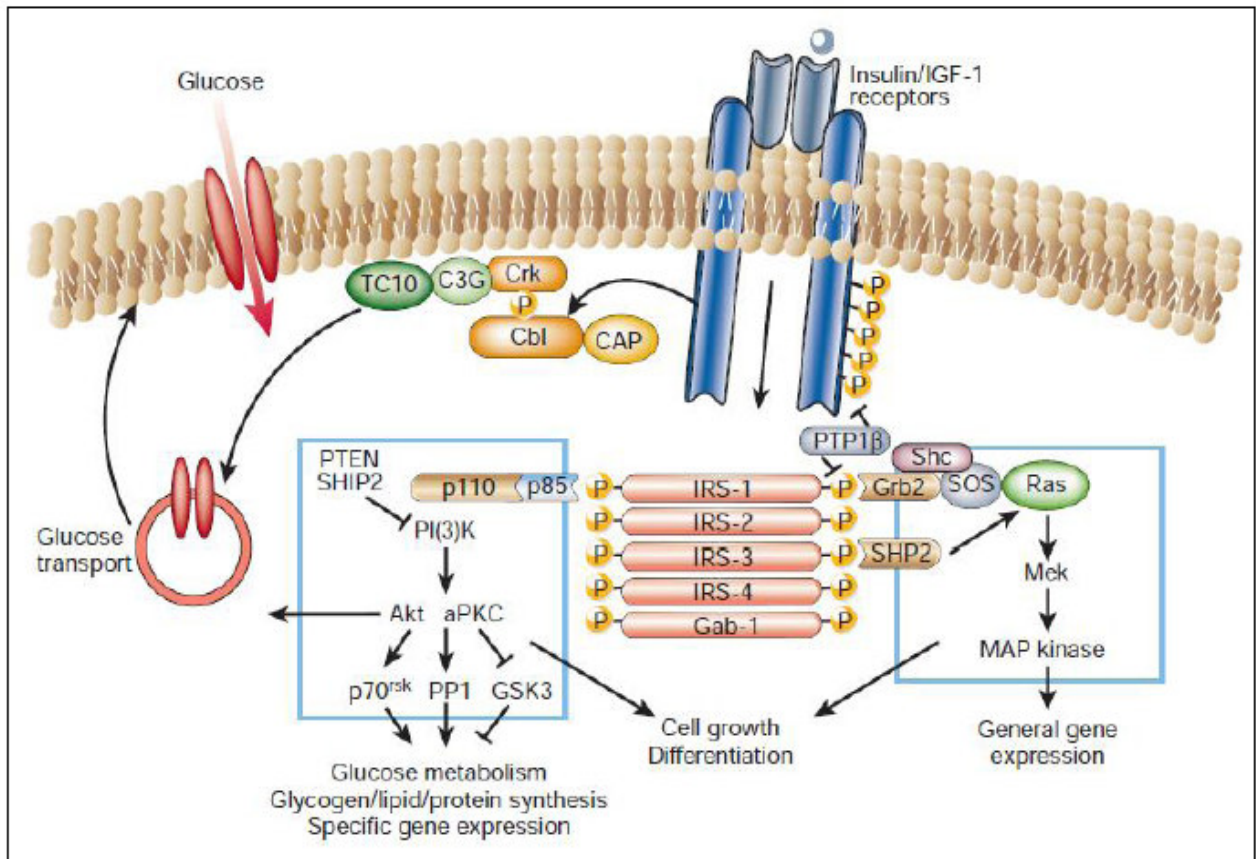


Figure 2 : voies de signalisation intracellulaires du récepteur à l'insuline (Saltiel et Kahn ,2001).

I-5-Comparaison entre diabète type 1 et diabète type 2 (Khelif ,2012)

	Diabète type 1	Diabète type 2
Autres appellations	Diabète insulino-dépendant (DID) Diabète juvénile Diabète maigre	Diabète non insulino-dépendant (DNID) Diabète de la maturité
Fréquence	Moins de 10% des cas	Plus de 90% des cas
Age de survenue	avant 35 ans	après 40 ans
Poids	normal ou maigre	obésité ou surcharge adipeuse abdominale
Hyperglycémie au diagnostic	majeure > 3 g/l	souvent < 2 g/l
Cétose	souvent ++ à ++++	le plus souvent 0
Complication dégénérative	absente	présente dans 50 % des cas au moment du diagnostic
Cause principale de mortalité	insuffisance rénale	Maladie cardiovasculaire

Rappels Bibliographiques

Injection d'insuline	Obligatoire	Nécessaire qu'après échec des mesures hygiéno-diététiques et des antidiabétiques oraux
Développement	Rapide et symptomatique	Progressif et asymptomatique
Mécanismes	Destruction de la cellule bêta du pancréas entraînant l'arrêt de la production d'insuline	Diminution de la production d'insuline et moindre efficacité (insulino-résistance)
complication aiguë	Acido-cétose diabétique	État hyperosmolaire: cétose, rarement avec infection ou de stress.
causes	Maladie auto-immune dirigée contre les cellules du pancréas	Maladie sous l'influence du mode de vie (alimentation, sédentarité,...) et de facteurs génétiques
Symptômes	Besoin fréquent d'uriner, une soif accrue, une faim extrême, perte de poids inexpliquée, fatigue extrême, troubles de la vision, de l'irritabilité, des nausées et des vomissements.	Tout les symptômes du type 1, plus: le gain de poids inexpliquée, des douleurs, des crampes, des fourmillements ou des engourdissements dans les pieds, somnolence inhabituelle, de fréquentes infections vaginales ou de la peau, peau sèche, démangeaisons et des plaies guérison lente.

I-6-Les complications du diabète sucré

I-6-1-Complications métaboliques (aiguës)

Les complications aiguës liées à une absence ou une mauvaise adaptation du traitement (coma acidocétosique, hyperosmolaire, hypoglycémique), l'hyperglycémie chronique s'accompagne de complications apparaissant au long cours et touchant de nombreux organes, particulièrement l'œil, le rein, les systèmes nerveux et cardiovasculaire. (**Chevenne et al., 2001**).

Les complications métaboliques aiguës du diabète sucré sont un motif fréquent de consultation aux urgences : acidocétose hyperglycémie hyperosmolaire hypoglycémie (**Orban et Ichai, 2008**).

I-6-1-a-L'acidocétose diabétique

Acidocétose diabétique (ACD) est une complication dangereuse, aiguë et est toujours une urgence médicale. Sur présentation à l'hôpital, le patient en ACD est généralement déshydraté

et respirant à la fois rapidement et fortement. La douleur abdominale est fréquente et peut être sévère (Susan et *al.*, 1993).

En situation de carence insulinique et d'activation des hormones de contre-régulation glycémique, la lipase hormonosensible est activée, augmentant la lipolyse. Il y a alors production de grandes quantités de glycérol et d'acides gras libres (Orban et *al.*, 2008).

I-6-1-b-Le coma hyperosmolaire non cétosique

Le coma hyperosmolaire, caractérisé par une hyperglycémie sévère sans cétose, accompagnée d'une déshydratation majeure reste une complication grave de par la fragilité du terrain sur lequel il survient, par ses complications ainsi que les conséquences d'une prise en charge inadaptée. L'état hyperosmolaire s'installe habituellement sur plusieurs jours à la faveur d'une carence insulinique, moins profonde que celle conduisant à l'acidocétose. L'activation des hormones contre régulatrices conduit au développement progressif d'une hyperglycémie, mais la céto-genèse reste modérée. L'hyperglycémie déclenche une polyurie osmotique et un mouvement d'eau du secteur intracellulaire vers le secteur extracellulaire (Blickle, 2010).

I-6-1-c-L'hypoglycémie

L'hypoglycémie, est une complication de plusieurs traitements contre le diabète. La conscience ne peut être modifiée. Dans les cas graves, une injection de glucagon (une hormone avec les effets opposés de l'insuline) ou une perfusion intraveineuse de glucose est utilisé pour le traitement, mais en général seulement si la personne est inconsciente (Taylor, 1999).

L'hypoglycémie est la plus fréquente des complications métaboliques du diabète. Elle touche aussi bien les diabétiques de type 1 que de type 2 traités par insuline, sulfonylurée ou plus rarement biguanide. L'incidence de l'hypoglycémie est différente suivant le type de diabète, le type de traitement et les objectifs glycémiques. Enfin, l'hypoglycémie est la plus fréquente des complications aiguës du diabète. Mais c'est aussi la moins grave en termes de mortalité (Orban et Ichai, 2008).

I-6-2-Les complications chroniques (dégénératives) du diabète sucré

Les la plupart des patients atteints de diabète sont susceptibles à un ensemble de complications médicales, la plupart des problèmes peuvent être attribués à une susceptibilité particulière aux dommages à l'œil (rétinopathie), les reins (néphropathie), les nerfs périphériques (neuropathie), et les vaisseaux sanguins (athérosclérose (Clément et *al.*, 1995).

I-6-2-a-La néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique représente une des principales causes d'insuffisance rénale terminale dans les pays industrialisés (Weekers et *al.*, 2003).

I-7-Les facteurs de risques

I-7-1/ L'âge

Quel que soit la population étudiée, la prévalence du diabète de type 2 augmente avec l'âge (French et *al.*, 1990), (Gourdy, 2001), (Hanis et *al.*, 1983).

I-7-2- Facteur de risque génétique

La présence d'un diabétique de type 2 dans une famille augmente le risque de survenue du diabète chez les autres membres de cette famille. Ce qui est en faveur d'une participation génétique dans l'apparition du diabète de type 2 (Newman, 1987).

7-3- L'obésité

Le niveau d'obésité est connu depuis de longue date pour être associé à une prévalence augmentée du diabète de type 2 (Bennett et *al.*, 1992). La durée de l'obésité est un facteur de risque additionnel à l'obésité.

I-7-4-L'activité physique

L'activité physique protège de la survenue du diabète de type 2. L'étude de (Helmrich et *al.*, 1991). Met en évidence, pour chaque augmentation de 500 kcal de dépense énergétique par semaine, une diminution de 10% du risque de diabète de type 2.

I-7-5-Facteurs pathologiques

I-8-1-Infections

Certains virus peuvent détruire les cellules β chez les personnes sensibles.

I-8-2- Défaut du système immunitaire

Il n'est pas la cause de diabète, mais de multiples facteurs qui peuvent déclencher le système immunitaire pour détruire les cellules β .

I-8-3-Un traumatisme physique

Un accident ou une blessure peut détruire le pancréas, où l'insuline est normalement produite.

I-8-4-Médicaments

Les médicaments prescrits pour une autre condition peuvent démasquer le diabète. (Cortisone médicaments et certains médicaments contre l'hypertension).

(Atallah, 2007).

II-SARS COV 2 (COVID 19)

II-1-Généralité

En décembre 2019, un nouveau coronavirus était identifié dans la ville de Wuhan, province de Hubei en Chine, chez des patients qui présentaient des pneumopathies sévères inexplicables. En février 2020. Le SARS-CoV-2, comme le SARS-CoV-1, utilise l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) comme récepteur cellulaire principal afin de pénétrer dans la cellule hôte. Après une incubation de cinq jours environ, 70 % des patients infectés développent une toux, de la fièvre, ou une dyspnée. Cette phase d'invasion virale est suivie, chez certains patients, d'une réaction immunitaire inadaptée marquée par l'aggravation de la symptomatologie respiratoire, et du syndrome inflammatoire, en général huit à dix jours après les premiers symptômes. Cette phase dysimmunitaire, parfois appelée orage cytokinique, peut être associée à une coagulopathie, l'ensemble correspondant, pour certains auteurs, à un sepsis viral (Bonny *et al.*, 2020).

II-2-Définition

Les coronavirus (CoVs), responsables d'infections respiratoires et digestives chez de nombreux mammifères et oiseaux, sont divisés en quatre genres (AlphaCoVs, BetaCoVs, GammaCoVs et

DeltaCoVs). Jusqu'en 2019, six étaient connus comme responsables d'infections humaines : deux alphacoronavirus et quatre betacoronavirus. En janvier 2020, un nouveau betacoronavirus, le SARS-CoV-2, est isolé en Chine chez des patients de la ville de Wuhan présentant un tableau de pneumonie virale sévère.

II-3-Structure de SARS COV 2

II-3-1- Génome

Le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé à ARN monocaténaire positivement polarisé de 29,9 kb. Les deux tiers du génome codent pour un vaste gène qui sera traduit en deux polyprotéines, par la suite clivées en seize protéines non structurales indispensables à la réplication virale. Le tiers restant du génome code essentiellement pour les protéines de structures du virus dont quatre glycoprotéines membranaires.

- la protéine Spike (S), l'Hémagglutinine-Estérase (HE) et les protéines de membrane (M) et d'enveloppe (E)—ainsi que la protéine de capsid (N) (Bonny *et al.*, 2020).

II-3-2. Structure du virus SARS COV-2

Le SARS-CoV-2 est un virus qui appartenant à la famille des Coronaviridae, sous-famille des β -coronavirinae. Virus à ARN linéaire non segmenté, grossièrement sphérique et enveloppé, portant à sa surface des spicules formées de la protéine de surface S disposées en couronne,

d'où le préfixe « corona ». Cette famille de virus contient un génome d'ARN simple brin relativement important, de sens positif. La nucléocapside, hélicoïdale, formée de la protéine de capsid (N) complexée à l'ARN viral, est protégée par une enveloppe phospholipidique dans laquelle sont enchâssées les glycoprotéines de surface (S, HE, M et E) (**Bonny et al., 2020**).

II-4-Transmission

II-4-1- Gouttelettes

Le SARS-CoV-2 se transmet essentiellement par l'émission de gouttelettes respiratoires. Ces gouttelettes chargées de particules virales pourraient infecter un sujet susceptible soit par contact direct avec une muqueuse (transmission directe) soit par contact avec une surface infectée par les muqueuses nasales, buccales ou conjonctivales (transmission indirecte). Elles peuvent être projetées à plusieurs mètres de distance mais ne persistent pas dans l'air. Bien que le virus puisse survivre au moins trois heures après aérosolisation expérimentale, il n'existe à ce jour aucune donnée montrant la transmission par aérosols du SARS-CoV-2. En revanche, le virus peut survivre plusieurs jours sur des surfaces inertes (**Van et al.,2020**).

II-4-2- Autres voies de transmission

En dehors des prélèvements respiratoires, l'ARN viral a également été détecté dans les selles (**Wolfet et al.,2020**) et le sang des patients infectés (**Zheng et al.,2020**). Si certains virus ont pu être cultivés vivants à partir des selles (**Wang et al.,2020**) et que le SARS-CoV-2 est capable d'infecter les entérocytes humains (**Lamers et al., 2020**), la transmission intra-utérine du virus reste à démontrer à ce jour, bien que quelques cas suspects aient été rapportés (**Dong et al.,2020**).

II-5-SARS COV 2

Le SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus-2*) appartient à la famille des *Coronaviridae*, genre *Betacoronavirus*, sous-genre *Sarbecovirus*. Six autres coronavirus peuvent d'infecter l'Homme : SARS-CoV-1, MERS-CoV, HKU1, OC43, NL63 et 229E. Le SARS-CoV-1 et le MERS-CoV sont proches phylogénétiquement du SARS-CoV-2, se répliquent au niveau du parenchyme pulmonaire et sont responsables comme lui d'une maladie avec atteinte pulmonaire potentiellement létale (**Jean et al.,2020**).

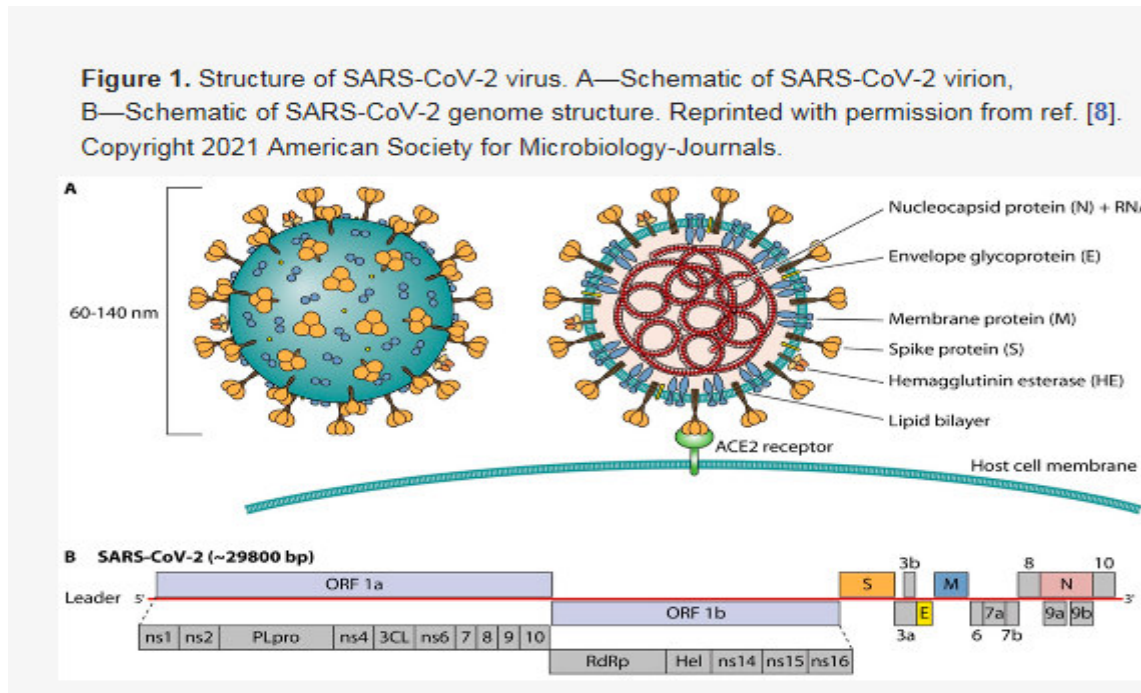


Figure 3: Structure de virus SARS-CoV-2. A—schéma de virion SARS-CoV-2 , B—Schéma de génome SARS-CoV-2. ref. Copyright 2021 American Society for Microbiology-Journals (Safiabadi et al.,2021).

II-6-Récepteur du SARS COV-2

Principal récepteur du SARS-CoV-2 est l'ACE2 (*angiotensin converting enzyme 2*) qui est très largement exprimé à la surface de différentes cellules de l'organisme humain. Il se trouve en effet à la surface des cellules de l'épithélium du nez, de la trachée, des bronches, des glandes séreuses bronchiques, des alvéoles pulmonaires, des monocytes et macrophages alvéolaires, des cellules endothéliales et des myocytes des vaisseaux sanguins, des entérocytes de l'intestin grêle, des cellules épithéliales des tubules rénaux et des neurones (Bonny et al.,2020).

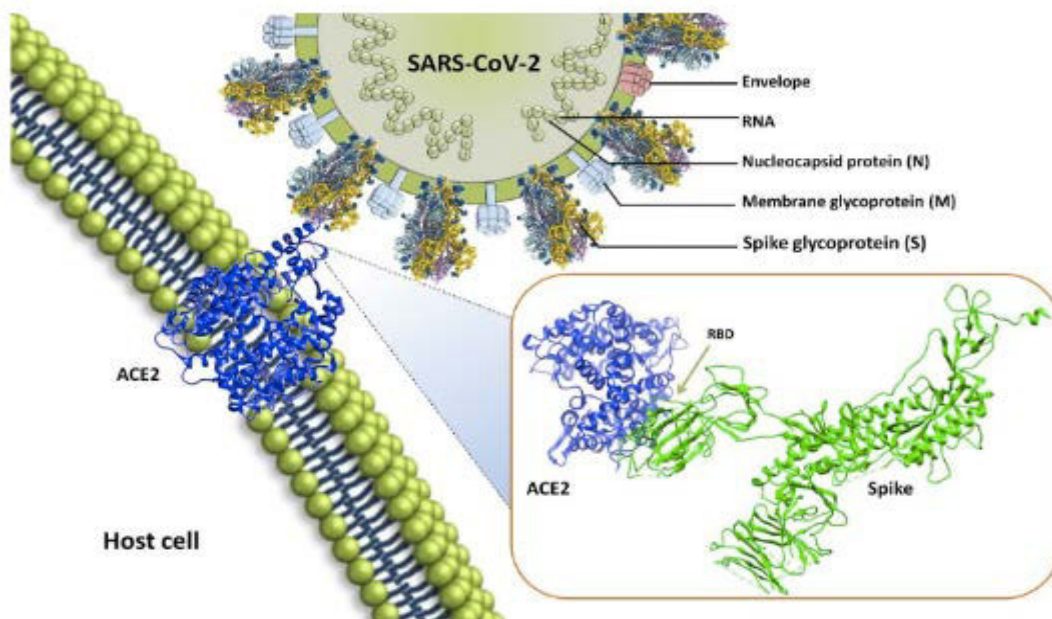


Figure 4 : Schéma illustrant l'interaction entre le SARS-CoV-2 et le récepteur ACE2 présent à la surface des cellules cibles du coronavirus (Saxena SK *et al.*, 2020).

II-7- SARS- COV-2 ACE2 à l'échelle moléculaire

le niveau d'expression de l'ACE2, mais aussi la fréquence des allèles varient selon les populations. Les caractéristiques du récepteur cellulaire ACE2 peuvent également expliquer les caractéristiques de la pathogénèse du SRAS-CoV-2. Il a été rapporté que la liaison de la protéine S virale à l'ACE 2 induit une boucle de rétroaction négative qui aboutit finalement à une régulation à la baisse de l'ACE 2. La diminution de l'ACE 2 dirige ensuite son substrat, l'angiotensine I, vers son enzyme apparentée, l'ACE. L'augmentation de l'activité de l'ACE entraîne par conséquent des niveaux élevés d'angiotensine II. Une fois que l'angiotensine II se lie à son récepteur, la perméabilité vasculaire pulmonaire est augmentée (Lamara *et al.*, 2020).

II-8-La réaction du SARS-COV-2 sur le corps humain

II-8-1-Physiopathologie du SARS-CoV-2 et réponse immunitaire innée

Les infections à coronavirus sont caractérisées notamment par l'apparition d'une inflammation excessive déclenchée par le virus qui est la traduction physiologique d'un « orage » de cytokines, commençant au site de l'infection et se propageant dans tout l'organisme *via* la circulation sanguine (Zhou *et al.*, 2020). Plus précisément, cette réponse est caractérisée par une libération exacerbée de cytokines -inflammatoires et par une faible production d'interférons de type I (IFN-I) (Hadjadj *et al.*, 2020). L'implication dans la gravité de la maladie de plusieurs populations de cellules immunitaires de la réponse innée a été

soulignée. Des données cliniques de plus en plus nombreuses indiquent que le rapport entre le nombre de neutrophiles et le nombre de lymphocytes (NLR) est un indicateur prédictif et pronostique puissant de la COVID-19 grave (**Liu et al.,2020**).

En effet, la neutrophilie, la lymphopénie et un NLR élevé sont associés à une infection virale plus grave. Les cellules présentatrices de l'antigène (CPA), comme les sous-populations de cellules dendritiques (CD) et les monocytes, contribuent à la reconnaissance et à l'élimination des agents pathogènes. Elles sont bien évidemment en premier ligne dans les défenses immunitaires contre le SARS-CoV-2. En particulier, les CD plasmacytoïdes sont des cellules hautement spécialisées dans l'immunité antivirale grâce à leur production de grandes quantités de tous les IFN de type I. Il a ainsi été montré que leur nombre dans la circulation sanguine était diminué lors de la COVID-19 (**Sanchez et al.,2020**).

II-8-2- Réponse immunitaire adaptative

La réponse immunitaire adaptative constitue la 2^{ème} ligne de défense antivirale, puis l'activation des lymphocytes LT et LB induit la génération des effecteurs favorisant l'élimination des Cellules infectées par le virus (**Lamara et al.,2020**).

II-8-3-Réponse humorale quantitative et qualitative

La réponse humorale quantitative anti-SARS-CoV-2 a été évaluée par différents tests. Toutefois, à l'heure actuelle, elle repose essentiellement sur la réalisation de tests de type EIA. Les antigènes viraux recommandés dans le cadre de tests sérologiques de dépistage de l'infection sont la protéine S (spike), ou la protéine N (protéine de la nucléocapside).

Cette réponse humorale est en général évaluée 4 semaines après la vaccination (**Ramasamy et al.,2020**).

II-8-4-Réponse immune cellulaire

La réponse lymphocytaire T anti-SARS-CoV-2 semble également importante pour contrôler l'infection, et en général évaluée 2 semaines après la vaccination (**Ramasamy et al.,2020**).

II-9-Rôle de la réponse immunitaire cellulaire dans la persistance de l'infection SARS-CoV-2

La réponse immunitaire cellulaire contribue à la persistance de l'infection à SARS-CoV-2 et le passage à la chronicité. L'activation chronique et persistante des LT induit des LT épuisés et non fonctionnels. Ce phénotype a été décrit dans de nombreuses infections virales chroniques et s'accompagne souvent d'une lymphopénie. Ces LT expriment le PD-1 et le TIM3. Une lymphopénie a été décrite chez des sujets atteints de l'infection COVID-19

notamment dans les formes sévères. De plus, une diminution du nombre de TCD8+ a été constatée au cours de l'infection à SARS-COV-2 (Lamara *et al.*,2020).

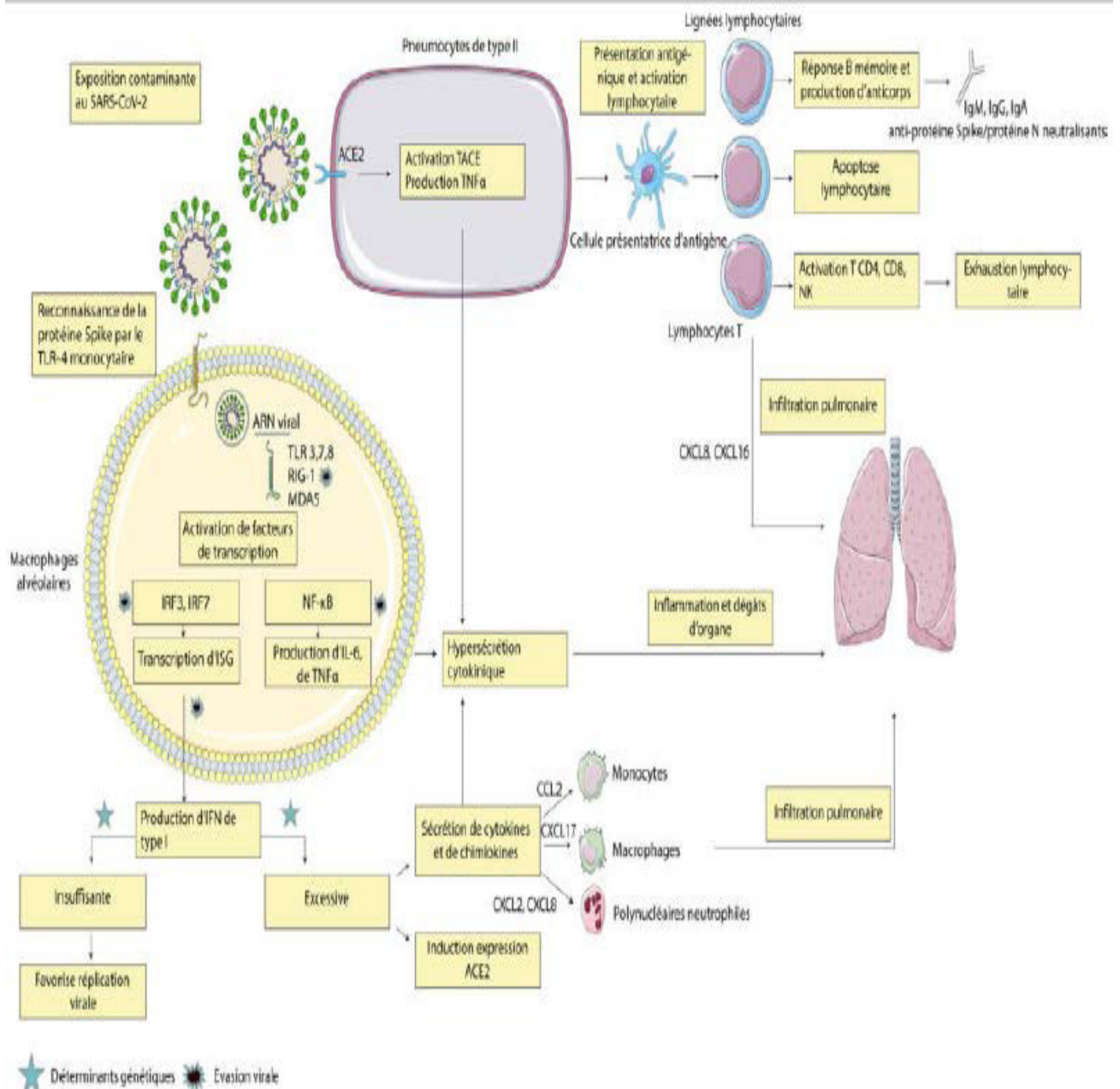


Figure 5 : Mécanismes suspects de la réaction immunitaire dans l'infection par le SARS-CoV-2. (Bonny *et al.*,2020).

II-10-Les symptômes

Symptômes les plus fréquents :

- fièvre
- Toux sèche
- Fatigue

- Symptômes moins fréquents :
- Courbatures
- Maux de gorge
- Diarrhée
- Conjonctivite
- Maux de tête
- Perte de l'odorat ou du goût
- Eruption cutané, ou décoloration des doigts ou des orteils
- Symptômes grave difficultés à respirer ou essoufflement Sensation d'oppression ou douleur au niveau de la poitrine
- Perte d'élocution ou de motricité (Josse et al.,2020).

II-11-Cycle viral

II-11-1- Pénétration du virus dans la cellule hôte

La protéine S du SARS-CoV-2 utilise le récepteur cellulaire ACE2 une métalloprotéase dont la fonction première est la dégradation de l'angiotensine II en angiotensine 1-7 - pour rentrer dans la cellule hôte (Zhou et al.,2020) et (Wang et al.,2020). Cette fusion nécessite l'activation de S par le clivage au niveau de la jonction S1/S2 et d'un autre site de S2, notamment réalisée par la protéase membranaire. (Hoffmann M et al.,2020). Dans le cas du SARS-CoV- 2, l'ajout d'un site de clivage furine (Coutard et al.,2020). Permet un clivage des sous-unités S1/S2 dès la biosynthèse virale (Walls AC et al.,2020) et pourrait majorer le potentiel infectant du virus (Wolfel et al.,2020). En dehors d'ACE2, le SARS-CoV-2 pourrait également utiliser d'autres récepteurs cellulaires de la protéine S pour infecter les cellules n'exprimant pas ACE2, ainsi que démontrée sur des lymphocytes T in vitro (Wang et al.,2020).

II-11-2- Cycle de réplication

Le cycle de réplication des coronavirus a été largement étudié. Après la fusion et le largage de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, la machinerie cellulaire traduit le gène de la réplicase en deux polyprotéines (pp1a et pp1ab) clivées en nombreuses protéines indispensables au cycle viral (notamment deux protéases virales et une ARN-polymerase ARN-dépendant) s'assemblant en un large complexe de transcription et de réplication (de Wilde et al.,2020) et (de Wit et al., 2020). Ce complexe permet d'une part de reproduire l'ARN viral et d'autre part, par le biais de la formation de petits brins d'ARN anti-sens appelés ARN sous-génomiques, la production de protéines de structure des nouveaux virions.

Finalement les brins d'ARN synthétisés sont combinés avec la protéine N pour former la nucléocapside et l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales (**de Wit et al., 2020**). La connaissance du cycle viral permet de déterminer les cibles thérapeutiques inhibant sa réplication.

II-11-3-Inhibition de l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule

La première stratégie vise à empêcher le virus de pénétrer dans la cellule en jouant sur les mécanismes nécessaires à la fixation du virus à son récepteur, son endocytose ou la fusion membranaire.

II-11-4 -Inhibition de la synthèse de l'ARN viral

L'inhibition de la synthèse du matériel génomique viral a été utilisée avec succès pour le traitement de nombreux virus. Dans le cas du SARS-CoV-2, plusieurs molécules se repositionnent comme des candidats prometteurs. Le favipiravir, pro-drogue d'un analogue inhibant l'ARN polymérase virale, est actif in vitro contre le SARS-CoV-2 (**Wang et al.,2020**). De même, le remdesivir, une pro-drogue métabolisée en analogue nucléosidique, inhibe la réplication du SARS-CoV-1 dans un modèle murin et de SARS-CoV-2 in vitro (**Wang et al.,2020**) et (**Agostini et al.,2020**) mais les essais dans la COVID-19 ne permettent pas de conclure (**Grein et al.,2020**). Enfin la ribavirine, un analogue de la guanine, inhibe l'ARN-polymérase de nombreux virus à ARN mais avec une efficacité in vitro limitée contre le SARS-CoV-2 (**Wang et al.,2020**).

II-11-5- Évasion virale et échappement au système immunitaire

L'existence de mécanismes d'évasion immunitaire n'a, à cette date, pas été prouvée pour le SARS CoV-2. Cependant, plusieurs virus de la famille des coronavirus ont développé des stratégies d'échappement au système immunitaire. Cette évasion virale repose sur plusieurs mécanismes :

- échappement à la reconnaissance antigénique via la production de vésicules à double membrane abritant le complexe de réplication viral (**Versteeg et al.,2020**) et (**Snijder et al.,2020**).
- diminution de la signalisation des PRR par liaison compétitive de la protéine N à TRIM25, bloquant ainsi la signalisation de RIG-1, ou encore par la protéine NSP16 qui prévient la reconnaissance de l'ARN viral (**Hu et al.,2020**) et (**Zust et al.,2020**).
- inhibition de l'induction de la voie des interférons par inhibition de la signalisation de STING

qui inhibent sa phosphorylation et sa translocation nucléaire) (Barber *et al.*, 2020) et (Yang *et al.*, 2020).

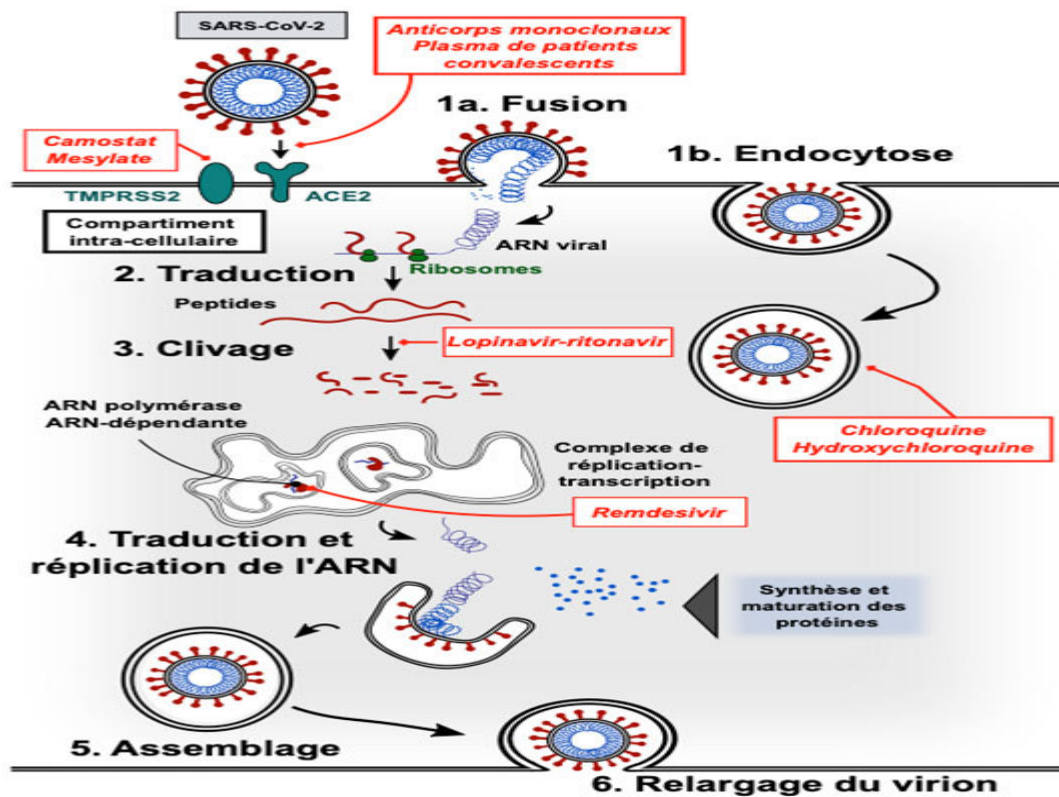


Figure 6 : Les étapes du cycle viral du SARS-CoV-2 et les cibles thérapeutiques. TMPSS2 : protéase transmembranaire à sérine 2. ACE2 : enzyme de conversion de l'angiotensine 2. (Park *et al.*, 2020) et (Zhang *et al.*, 2020).

II-12-Anticorps anti-SARS-COV-2

On ne dispose à ce jour que de peu d'études sur la cinétique des anticorps sériques anti-SARS-CoV-2 chez des patients COVID-19. La séroconversion s'accompagne d'un déclin de la charge virale, mais pas de l'élimination du virus. Chez les sujets avec des symptômes modérés, dans la moitié des cas, la séroconversion apparaît entre J7- J11 avec un pic à J14 après le début des symptômes. Selon certaines études, il semble que les patients ayant présenté une forme sévère développent des anticorps plus vite, avec des titres plus importants que ceux ayant eu des symptômes modérés. Il est admis que la détection d'IgM et/ou d'IgG est optimale chez tous les patients à partir de J15 en l'état actuel des connaissances (Lamara *et al.*, 2020).

II-13-Le SARS COV 2 pourrait provoquer un diabète

Une des hypothèses est que le pancréas et d'autres organes impliqués dans le contrôle de la glycémie sont riches en inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), protéine qui constitue une porte d'entrée du SARS-CoV-2. Le virus serait ensuite capable d'entraver la sécrétion d'insuline, voire détruire les cellules β -pancréatiques. Une autre possibilité est que le SARS-CoV-2 induise la production de chimiokines et de cytokines responsables d'une réponse immunitaire pouvant également entraîner une destruction cellulaire. Quoi qu'il en soit, plusieurs études suggèrent que ces diabètes de novo semblent associés à un moins bon pronostic de l'infection par le SARS-CoV-2, avec un taux plus élevé de complications et de décès, par comparaison avec les patients normo glycémiques, mais également ayant 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 la COVID-19/ou préexistante), sont associés à un pronostic plus défavorable que les individus normo glycémiques ainsi que ceux avec diabète préexistant et la COVID-19 (Singh *et al.*,2020).

II-14-Immunomodulation

Le principe des stratégies d'immunomodulation de l'infection à SARS-CoV-2 repose sur la conception d'une évolution de la maladie en deux phases : une phase de réplication virale initiale, suivie d'une phase inflammatoire. Plusieurs traitements immunomodulateurs sont en cours d'évaluation dans le cadre d'essais thérapeutiques randomisés. Parmi les molécules candidates :

- l'hydroxychloroquine, outre son activité antivirale, est utilisée dans des maladies auto-immunes pour ses capacités d'immunomodulation. (Sacre *et al.*,2020). Mais également de l'activation lymphocytaire T (Namiuchi *et al.*,2020) et (Goldman *et al.*,2020), et de la sécrétion de cytokines inflammatoires (Picot S *et al.*,2020). Son utilisation à la phase initiale de l'infection pourrait alors prévenir l'évolution vers la phase inflammatoire.

II-15-Vaccination

II-1-1- La cible antigénique des vaccins contre la Covid-19 (Coronavirus disease 2019)

La majorité des vaccins en développement ciblent la protéine spike du virus (« protéine spicule » ou « protéine S »). Cette protéine est permise de se fixer à un récepteur cellulaire, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 puis de pénétrer dans les cellules : son rôle dans l'infection est donc central. Diverses études ont montré que déclencher des anticorps

neutralisants contre cette protéine permettait de protéger contre l'infection : elle est donc la cible de la plupart des vaccins développés en 2020 (Jiang et al., 2020) et (Padron et al., 2020).

II-15-1-1- les différents types de vaccins contre la Covid-19

Différentes technologies (aussi appelées plateformes) vaccinales sont actuellement utilisées. On peut les répartir en deux catégories (Van et al., 2020) et (Trovato et al., 2020) :

II-15-1-1-a- Les vaccins basés sur le virus entier

Il peut s'agir d'un virus entier (SARS COV-2), inactivé développés par les entreprises Sinovac et Sinopharm Biotech ou d'un virus vivant mais atténué.

II-15-1-1-b- Les vaccins basés sur une protéine virale (la protéine S) ou partie de la protéine

Il s'agit des vaccins protéiques et particules pseudo-virales (molécules de protéines S agrégées), des vaccins à acide nucléique et des vaccins à des vecteurs viraux.

II-15-2-a-AstraZeneca

Institute de l'Université d'Oxford à développer un vaccin contre le SARS-CoV-2 avec ses deux chercheurs Adrian V. S. Hill et Sarah Gilbert (Marc, 2020). Le vaccin est dénommé AZD 1222, et utilise la technique dite du « vecteur viral » . Il utilise comme vecteur un adénovirus de chimpanzé. Lors de la phase I des tests, le vaccin montre une forte réponse immunitaire. Toutefois, selon Bruno Pitard il provoque des maux de tête et des douleurs musculaires chez un tiers des personnes vaccinées, ainsi que de faibles fièvres (Aline, 2020).

II-1-2-b-Sputnik

Est un vaccin viral à deux vecteurs basés sur deux adénovirus humains : un virus de rhume commun contenant le gène qui code le péplomère du SARS-COV-2 pour stimuler une réponse immunitaire (Audrey, 2021). Les adénovirus recombinants de types 26 et 5 sont tous deux utilisés comme vecteur dans le vaccin. Ils sont issus de la biotechnologie et contiennent l'ADNc de la protéine du SARS-COV-2. Le vaccin à base d'Ad26 est utilisé le premier jour et le vaccin Ad5 est utilisé le 21 -ème jour (Lan et al., 2021).

II-15-2-c-Sinovac

Sinovac Biotech développe un vaccin baptisé CoronaVac. L'entreprise réalise des essais cliniques de phases 1-2 sur 743 individus. Des essais de phase 3 sont prévus au Brésil à

l'institut Butantan de Sao Paulo^[1]. L'entreprise utilise la technologie traditionnelle du virus désactivé, ce qui rend la production plus lente (**Angus, 2020**).

Le 10 avril 2021, Gao Fu, directeur du centre chinois de contrôle et de prévention des maladies, indique que les vaccins chinois « n'ont pas des taux de protection très élevés ». Selon des chercheurs brésiliens le vaccin de Sinovac ne dépasserait pas 50,4 % d'efficacité contre 97 % pour le vaccin Pfizer-BioNTech (**Julien, 2021**).

II-15-3-Tableau récapitulatif entre les différents types de vaccins

Société	Type	Doses	Quelle efficacité	Conservation
 Oxford Uni-AstraZeneca	Vecteur viral (virus génétiquement modifié)	x2 	70.4%	2 à 8C (6 mois)
 Moderna	ARN (partie du code génétique du virus)	x2 	94.10%	-25 à 15C (7 mois)
  Pfizer-BioNTech	ARN	x2 	95%	de -80 à -60C (6 mois)
 Gamaleya (Spoutnik V)	Vecteur viral	x2 	91.4%*	-18.5C (forme liquide) 2 à 8°C (forme sèche)
 Sinovac (CoronaVac)	Virus inactivé (virus affaibli)	x2 	50.4 - 78%*	2 à 8C

(OMS,2020).

Chapitre II

Matériels et méthodes

II-1-L'objectif général

Décrire l'impact du covid-19 chez les patients atteints du diabète (type 1 et type 2) suivis en consultations au niveau de service covid-19 CHU Nafissa Hamoudi.

II-2-L'objectif spécifique

-Détermination de la fréquence de la pathologie covid-19 chez les sujets diabétiques au sien de consultation.

II-1-L'objectif général

Décrire l'impact du covid-19 chez les patients atteints du diabète (type 1 et type 2) suivis en consultations au niveau de service covid-19 CHU Nafissa Hamoudi.

II-2-L'objectif spécifique

-Détermination de la fréquence de la pathologie covid-19 chez les sujets diabétiques au sien de consultation.

II-3-Le type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective descriptive, mené dans la consultation de service covid-19, qui concerne toutes les maladies du diabète atteints le covid-19 ayant consulté durant la période : mars 2020 jusqu'à avril 2021.

II-4-Population étudiée

Le nombre total de malades recrutés était de 103 patients qui sont tous des diabétiques et atteints de covid -19 sans distinctions de sexe et d'âge.

II-5-Recueil des donnees :

Pour chaque patients une fiche d'exploitation a été établie comportant différents paramètres sociodémographique, cliniques, biologiques et thérapeutiques. Il s'agit d'un questionnaire pré testé et auto- administré.

II-6-Les bilans utilisés

II -6-1-Les antécédents personnels du patient

HTA.

Type de diabète.

Cardiopathie.

Insuffisance rénale chronique.

II-6-2-Les examens cliniques

La fièvre.

Signes respiratoires.

Les signes digestifs.

L'asthénie.

Céphalées.

II -6-3-La biologie

Glycémie.

HbA1c.

Lymphocytes >10000

Lymphocytes < 10000.

II -6-4-Chimie urinaire

Urée.

Créatinine.

Insuffisance rénale chronique
chronique terminal.

Insuffisance rénale aigu

Insuffisance rénale

ASAT/ ALAT.

II -6-5-Evolution

Déséquilibre glycémique.

Equilibre glycémique.

Décès.

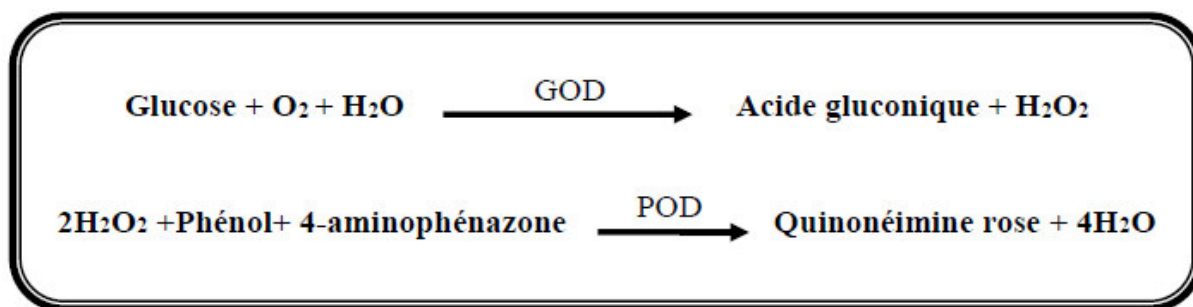
II-7-Méthode de dosage des paramètres biologiques

II-7-1-Dosage du glucose sanguin

Le glucose peut être dosé grâce à une prise de sang, effectué en général au pli du coude. C'est ce qu'on appelle la glycémie. Cet examen peut aussi être réalisé grâce à une goutte de sang obtenue par piqûre au bout du doigt. Le glucose peut également être dosé grâce à un échantillon d'urines (à partir d'une bandelette urinaire). C'est ce qu'on appelle la glycosurie.

II-7-1-a-Principe

La concentration du glucose dans le sang est dosé par la méthode enzymatique colorimétrique de TRINDER (1969). Cette méthode est basée sur la détection d'une couleur rose ou rouge suite à la transformation du glucose en quinonémine. La réaction se déroule en deux étapes ou dans un premier temps le glucose est transformé en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) sous l'action du glucose oxydase (GOD). Dans un deuxième temps le peroxyde d'hydrogène est transformé en présence du phénol et de 4-aminophénazone en quinonémine sous l'action de la peroxydase (POD) selon les réactions suivantes (Trender, 1969).



II-7-2-Principe de dosage de La créatinine

La créatinine sérique est utilisée comme marqueur biochimique de la fonction glomérulaire : la plus simple et la plus fiable, puisque sa valeur est utilisée dans le calcul du débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé, qui détermine le protocole thérapeutique à mettre en place pour le patient.

L'analyse de la créatinine sérique est obligatoire pour les sujets qui présentent :

- Des antécédents de diabète ;
- Des antécédents de problèmes cardiaques, notamment une coronaropathie, de l'hypertension, une valvulopathie ou une maladie congénitale ;
- Des antécédents des maladies du rein ou de la vessie (Dussol B et al.,2009) et (Dr Mehni MEH., 2015).

II -7-2-a-Le dosage de la créatinine

Le dosage de la créatinine s'obtient par un recueil des urines éliminées par le patient sur une période de 24 heures. On peut aussi mesurer le taux de créatinine dans le sang grâce à une prise de sang. C'est ce qu'on appelle la créatininémie.

II-7-3- Principe de dosage de l'urée

L'urée est un paramètre utilisé dans le cadre de l'exploration rénale ; néanmoins, elle ne devrait plus faire partie du bilan réalisé pour dépister une insuffisance rénale car elle est trop peu sensible et trop peu spécifique.

En revanche, une fois l'insuffisance rénale dépistée, son origine fonctionnelle (non liée au rein) ou organique (liée au parenchyme rénal) est renseignée par le rapport urée/créatinine et justifie son dosage en deuxième intention (Njikeutchi FN.,2003) et (Dussol B et al.,2009).

II-7-3-a- Dosage de l'urée

• **Méthodes à l'uréase** : Les méthodes à l'uréase demandent de grandes précautions d'utilisation, la concentration en uréase doit toujours être suffisante pour permettre la transformation complète de l'urée. Toute altération de l'enzyme peut conduire à des erreurs.⁸

II-7-4-Le principe de test D-dimères

La plupart des personnes infectées développent une forme légère à modérée de la maladie et guérissent sans hospitalisation. Les symptômes les plus courants sont : la fièvre, la fatigue et

la toux. La coagulopathie avec la COVID-19 est le résultat de la réponse inflammatoire à l'infection par le SARS-CoV-2 entraînant une thrombose. La coagulopathie initiale du COVID-19 est caractérisée par une élévation significative du D-dimère. Les D-dimères sont des produits de dégradation de la fibrine présents dans le sang et apparaissent, entre autres, lorsque des caillots se dissolvent. Notre objectif est de développer une méta-analyse pour évaluer la valeur pronostique du dosage des D-dimères chez les patients atteints par la COVID 19.

II -7-4-a-Le dosage de D-dimères

Le dosage sanguin des D-dimères se fait par **une simple** prise de sang. Il permet de suspecter fortement **le diagnostic d'embolie pulmonaire** et de thrombose veineuse profonde lorsqu'il est augmenté. Parmi les signes biologiques de l'infection par SARS COV2, on observe une augmentation des D-Dimères ($> 3 \mu\text{g/L}$), du fibrinogène ($> 8 \text{ g/L}$) et une thrombopénie.

II-7-5-Le principe de CRP

La protéine C réactive est un marqueur d'infection utilisé comme aide à la détection d'une infection et des trouble inflammatoires au laboratoire ou en biologie délocalisé.

Les résultats de dosage de la CRP sont utilisés dans l'évaluation des infections et des lésions tissulaires, ils fournissent des informations précieuses pour le diagnostic est le suivi.

Les causes associées à des concentrations élevées de CRP peuvent être ; des infections bactériennes, virales et fongiques.

II -7-5-a-Dosage de la CRP

Le dosage de la CRP peut être utilisé aussi bien au laboratoire qu'en biologie délocalisé, sans reconstitution des réactifs ou préparation de l'échantillon, permettant un résultat rapide et sans risque d'exposition au sang.

II -7-5-b-Interpréter la valeur de CRP

Une CRP $< 5 \text{ mg/L}$, indique un patient en bonne santé, aussi bien pour le sang total que le plasma. Les seuils cliniques sont souvent utilisés pour déterminer si l'infection est bactérienne ou virales. (Lee Ventola C.,2015).

II -7-6-L'évaluation de l'activité enzymatique d'ALAT et d'ASAT

II -7-6-a-Principe de dosage d'ALAT

L'alanine aminotransférase (ALAT) appelé aussi la transaminase glutamo-pyruvique (TGP), elle catalyse le transfert réversible d'un groupe aminé à partir de l'alanine au α -cétoglutarate

formant le glutamate et pyruvate. Le pyruvate est réduit au lactate par la lactate-déshydrogénase (LDH) et le NADH. Le taux de la diminution de la concentration en NADH+H⁺, mesuré par photométrie, il est proportionnel à l'activité catalytique du lactate déshydrogénase (Kara., 2018).

II-7-6-b- Principe de dosage d'ASAT

L'aspartate aminotransférase (ASAT) appelé aussi la transaminase glutamo-oxaloacétique (TGO), elle catalyse le transfert réversible d'un groupe aminé à partir de l'aspartate au α -cétooglutarate formant le glutamate et l'oxaloacétate est réduit au malate par le malate déshydrogénase (MDH) et le NADH+ H⁺. Le taux de la diminution de la concentration en NADH+ H⁺, mesuré par photométrie, il est proportionnel à l'activité catalytique de l'aspartate aminotransférase (Karmen et al.,1955).

II -7-7- Le principe de dosage des lymphocytes

Les lymphocytes représentent entre 20 et 40% des globules blancs circulants. Ils sont de petites tailles et sont issus des organes lymphoïdes, eux –mêmes séparés en deux groupes : les organes lymphoïdes primaires qui sont le thymus et la moelle osseuse et les organes lymphoïdes secondaires qui sont la rate et les ganglions lymphatiques, le rôle des lymphocytes dans la défense contre l'agression infectieuse est prépondérant.

II -7-7-a- Le dosage des lymphocytes

Le taux des lymphocytes est calculé à partir de la numération formule sanguine, par une simple prise de sang. Il s'agit soit d'un examen de routine soit d'un examen orienté par des signes infectieux.

II -7-8-Le principe de dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c)

L'HbA1c résulte de la fixation irréversible non enzymatique du glucose à l'extrémité N-terminale des chaînes β de l'hémoglobine A (MOTTE et al,2011). La quantité d'HbA1c dans le sang dépend de la durée de vie du de globule rouge (120 jours) et de la glycémie. Elle renseigne donc sur la qualité de l'équilibre glycémique des 120 jours précédant le dosage.

II -7-8-a-Le dosage de l'HbA1c

Le dosage de l'hémoglobine glyquée s'effectue par prise de sang dans un laboratoire d'analyse médicale. Il est préconisé à intervalles réguliers, tous les 2 à 3 mois environ (4 fois par an selon la Haute Autorité de Santé en France). Il n'est pas nécessaire d'être à jeun pour la prise de sang.

Le dosage de l'HbA1c est donné en pourcentage. Chez des personnes non diabétiques, ce pourcentage est compris entre 4 % et 6 %.

II -7-9-La PCR

II -7-9-1-Définition de PCR

L'amplification en chaîne par polymérase (ACP) ou réaction de polymérisation en chaîne (généralement siglé PCR (de l'anglais : *polymerase chain reaction*) ou encore test d'amplification des acides nucléiques (appelé TAN au Canada francophone) est une méthode de biologie moléculaire d'amplification génique *in vitro*.

II-7-9-2-Principe de PCR

La PCR est une technique basée sur une répétition de cycles de transition de température. Sauf pour certaines méthodologies (par exemple l'utilisation de sondes d'hydrolyse), chaque cycle contient trois étapes :

II -7-9-a-La première étape du test PCR : la dénaturation

Cette étape (généralement 0 à 1 minute à 95 °C) permet de déshybrider les ADN, de « décrocher » les polymérases qui seraient encore liées à une matrice et d'homogénéiser le milieu réactionnel.

II -7-9-b-La deuxième étape du test PCR : l'hybridation

Cette étape (généralement 2 à 60 secondes à 56–64 °C) permet aux amorces sens et anti-sens de s'hybrider aux ADN matrice grâce à une température qui leur est thermodynamiquement favorable. Peu de brins d'ADN matrice peuvent s'hybrider (se lier) avec leur brin complémentaire, ce qui empêcherait la fixation des amorces, car ces dernières sont bien plus courtes et en concentration bien plus importante. Expérimentalement, il est constaté que la PCR fonctionne même avec une phase d'hybridation avec une température supérieure de quelques degrés au T_m théorique des amorces, probablement parce qu'elles interagissent déjà avec les polymérases, qui stabiliseraient leur hybridation à l'ADN matrice.

II -7-9-c-La troisième étape du test PCR : l'élongation

Cette étape (généralement 4 à 120 secondes à 72 °C) permet aux polymérases de synthétiser le brin complémentaire de leur ADN matrice à une température qui leur est optimale. Ce brin est fabriqué à partir des dNTPs libres présents dans le milieu réactionnel. La durée de cette étape dépend normalement de la longueur de l'amplicon (Amara et al.,2020).

II-7-10-Le TDM

II-7-10-a-Indications du scanner thoracique

Lors du bilan initial, le scanner thoracique sans injection, en mode basse dose (50-100 mGy.cm), permet d'estimer la sévérité de l'atteinte pulmonaire ce qui peut aider à guider la prise en charge et l'orientation du patient.

Lors du bilan initial un scanner thoracique avec injection est indiqué en cas de :

- Discordance entre des lésions pulmonaires absentes ou minimales et un tableau clinique sévère compatible avec une embolie pulmonaire

- Des D-dimères très augmentés (risque d'embolie pulmonaire très important si D-dimères > 3000 µg/L)

II -7-10-b-Aspects scanographiques observés en cas de COVID-19

Les résultats scanographiques observés dans le cadre de la pneumonie COVID-19 peuvent revêtir un aspect caractéristique même s'il est nécessaire dans tous les cas d'avoir une confirmation virologique (**Bai HX et al., 2020**) et (**Bernheim A et al.,2020**).

Chapitre III

Resultats et discussions

III-1- Répartition des patients diabétiques atteints de la covid-19 selon les paramètres sociodémographiques :

III-1-a- L'âge (ans)

La moyenne d'âge des patients est de 68 ans $\pm$ 14,48 avec un âge minimum de 34 ans et maximum de 95 ans. L'histogramme de la **figure n°5** a montré les proportions suivantes:

- 1,90 % des patients atteints de covid-19 sont entre [31-40] ans.
- 9,70 % des patients sont entre [41- 50] ans.
- 19,40 % des patients sont entre [51-60] ans.
- 23,30 % des patients sont entre [61- 70] ans.
- 45,63 % des patients sont supérieure à 71 ans.

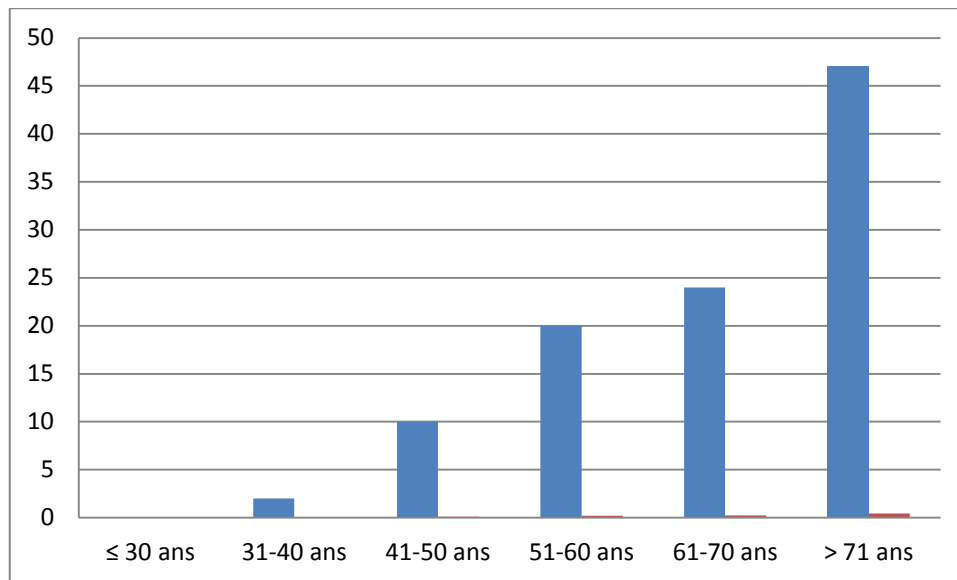


Figure n°6 : Répartition des patients selon l'âge.

Il s'avère que sur la population étudiée, la tranche d'âge située entre [31-40] ans est la moins touchée et que sont les patients âgés qui présentent un pourcentage élevé d'atteinte par le sars-cov2.

Les résultats de notre étude montrent que la tranche d'âge la plus touchée avec un pourcentage de 45,63 % est celle qui constitue les personnes âgées > 71 ans, avec une moyenne d'âge de 68 ans $\pm$ 14,48. Nos résultats concordent avec ceux de **Kadi et al., (2019)** dont l'âge moyen des patients diabétiques atteints de la covid-19 est de 65 ans avec des âges extrêmes entre 25 et 86 ans. La plupart des malades avaient plus de 50 ans (63%) . L'âge avancé est le facteur de risque le plus important dans l'épidémie de sars-cov-2 et le risque de forme grave de la maladie augmente progressivement avec l'âge.

III-1-b- Sexe

La population de notre étude est représentée par une prédominance du sexe masculin, avec un sexe-ration de 1,28.

Les résultats de notre population représentent des proportions de 56,3% pour les hommes et de 43,7 % pour les femmes (**Figure n°7**).

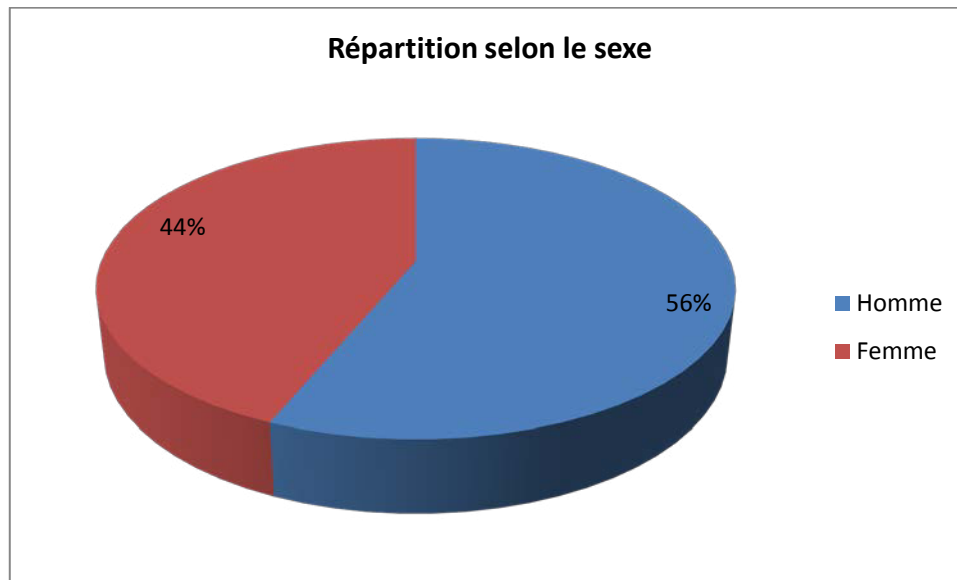


Figure n°7. : Répartitions des patients selon le sexe.

A la lumière des résultats trouvés, le sexe masculin est prédominant avec un pourcentage de 56,3 % par rapport au sexe féminin qui est de 43,7%. Pour **Bouhanick et al.,(2020)** la prédominance masculine varie de 56 % à 82% ; ce qui se rapproche de nos résultats et qui pourrait s'expliquer par les niveau d'ACE2 , la protéine impliquée dans l'attaque virale dans les SRAS et covid-19 . En effet, l'ACE2 a tendance à être plus élevés chez les hommes que chez les femmes ainsi que les patients atteints des maladies chroniques telles que le diabète.

III-1-c. Répartition des patients diabétiques atteints de la covid-19 selon le sexe et le type de diabète :

La population de notre étude montre que : (**Tableau n°2**)

- 90 patients dont 53 hommes et 37 femmes présentent le diabète non insulino-dépendant.
- 13 patients dont 5 hommes et 8 femmes présentent un diabète insulino-dépendant.

Tableau n°2 : Tableau croisé entre le sexe et le type de diabète.

	Diabète non insulinodépendant	Diabète insulinodépendant	Total
Homme	53	5	58
Femme	37	8	45
Total	90	13	103

Le diabète de type 2 est prédominant dans nos études dont 90 patients présentent un DNID et 13 patients présentent un DID, ce qui est en accord avec ceux de **Cariou *et al.*,(2021)**. Des recherches françaises décrivant le profil des patients vivants avec le diabète hospitalisés pour la covid-19 que sur 1300 patients :

- 89 % étaient atteints de DT2
- 3% étaient atteints de DT1

Les résultats de cette étude viennent confirmer que les risques d'hospitalisation pour la covid-19 seraient plus élevés chez les personnes vivant avec le DT2 que celles vivant avec le DT 1 et surtout si le patients est âgé, obèses, ou atteint de comorbidités.

III-1-d- Répartition des patients diabétiques atteints de la covid-19 selon les antécédents (ATCDS) :

Les résultats montrent que 100 % des patients étaient diabétiques ; dont 87,4% (DNID) et 12,6% (DID) et 58,3% des patients présentent du diabète associé à de l'hypertension artérielle.

Le covid-19 était présent dans 100% des cas (**Tableau n°3**).

Tableau n°3 : Répartition des patients selon les ATCDS.

ATCDS	Nombre de patients	Pourcentage
DNID	90	87,4%
DID	13	12,6%
Covid-19	103	100%
PCR positif	103	100%
HTA	60	58,3%
Cardiopathie	45	43,7%

IRA	8	7,8%
IRC	25	24,3%
IRCT	5	4,9%

HTA : hypertensions artérielle ; DNID : diabète non insulino-dépendant ; DID : diabète insulino-dépendant ; PCR : polymérase chain reaction ; covid-19 : corona virus disease -19 ; IRA : insuffisance rénale aiguë ; IRC: insuffisance rénale chronique ; IRCT : insuffisance rénale chronique terminale.

Les résultats de notre étude montrent que 100 % des patients étaient diabétiques ayant une PCR positive de la covid-19, dont les proportions sont de 87,4% pour les DNID et de 12,6% pour DID et 58,3% des patients présentant de diabète associé à de l'hypertension artérielle. Ces résultats concordent avec ceux de **Lihua *et al.*, (2020)** ; le diabète et l'hypertension artérielle sont les deux comorbidités les plus distinctives chez les cas documentés avec de la covid-19. Cela pourrait s'expliquer par le fait que les coronavirus pathogènes humains (SARS-CoV-2) se lient à leurs cellules cibles *via* l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA2), qui est exprimée par les cellules épithéliales du poumon, de l'intestin, du rein, et des vaisseaux sanguins. Or l'expression de l'ECA2 est considérablement augmentée chez les patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2, qui sont traités avec des inhibiteurs de l'ECA (Enzyme de conversion de l'angiotensine) et des bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II de type I. L'hypertension est également traitée avec des inhibiteurs de l'ECA et des ARA (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine), ce qui entraîne une régulation positive de l'ECA2.

III-2- La répartition des patients diabétiques qui atteints de la covid-19 en fonction des paramètres glucidiques :

III-2-a. Répartition des patients selon le taux de glycémie (g/l)

Chez 103 patients documentés, le taux moyen de la glycémie est de 2,39 g/l $\pm$ 0,01 avec un minimum de 1 g/l et un maximum de 6,83 g/l .

- 3,9 % des patients de notre étude avaient un taux de glycémie normal 1g/l .
- 90,29 des patients de notre étude avaient un taux de glycémie supérieur à la normal entre 2-4g /l.
- 5,82 % des patients de notre étude avaient un taux de glycémie supérieur à la normal entre 5-6 g/l (**Tableau n° 4**).

Tableau n° 4 : Répartitions des patients selon le taux de glycémie (g/l)

<i>Glycémie (g/l)</i>	<i>Nombre de patients</i>	<i>Pourcentage</i>
1 g/l	4	3,90 %
2-4 g/l	93	90,29 %
5-6 g/l	6	5,82 %

Nos résultats montrent que sur 103 patients, 99,29 % ont un taux de glycémie supérieur à la normal compris entre 2-4 g/l et 5,82 % ont un taux qui se situe entre 5-6 g/l et seulement 3,9 % des patients avaient un taux de glycémie normal , ce qui se rapproche des résultats de **Ouedrago et al., (2020)** dont 65,9 % des patients présentent une hyperglycémie.

La covid-19 sévère est associée à une augmentation de la glycémie., ce qui met en évidence la nécessité de surveiller efficacement la glycémie pour améliorer le pronostic chez les patients infectés par COVID-19 (**Chen et al ., 2020**). Et pour **Christophe et al .,(2020)** un diabète préexistant mal contrôlé peut favoriser des infections secondaires et entraîner des complications aiguës liées à l'hyperglycémie , elle-même aggravée par l'infection.

III-2-b- Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c %)

Chez 103 patients documentés, il est noté que 99% (99 patients) ont un taux d'hémoglobine glyquée élevé (> 6,5 %) et uniquement 1% (1 patient) qui présente un taux normal d'hémoglobine glyquée (<6,5 %) (**Figure n°8**).

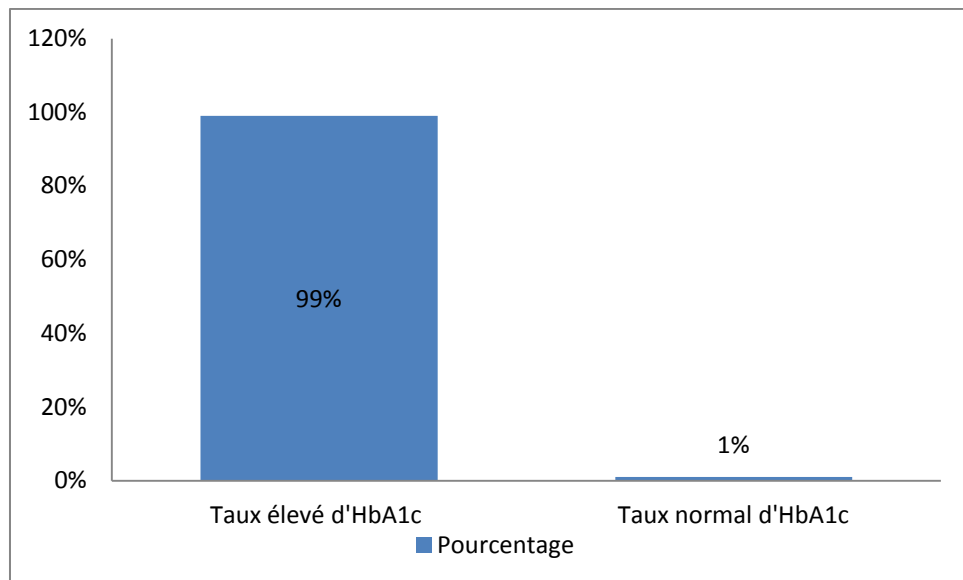


Figure n°8 : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine glyquée.

La proportion de nos patients diabétiques atteints de la covid-19 ayant un mauvais contrôle glycémique est de 89,3% avec un taux moyen de $2,39 \text{ g/l} \pm 1,20$ et une HbA1c supérieur à 6.5% est de 99 % ; ces résultats concordent avec ceux obtenus par **Fawaz et al .,(2020)**, la maladie covid-19 provoque l'élévation permanente de la glycémie qui peut altérer le système immunitaire et favoriser le risque de surinfection et pour **Ana et al .,(2020)** , le glucose élevé favorise directement la réplication virale et la production des cytokines dans l'infection par le sars-cov-2.

III-3-Répartition des patients diabétiques atteints de la covid-19 selon les paramètres rénaux

III-3-a- Répartition des patients selon le taux de la créatinine (mg/l)

Sur 103 patients, nous retrouvons un taux moyen de la créatinine qui est de $21,15 \text{ mg/l} \pm 9,01$ avec un maximum de 155 mg/l et un minimum de 8 mg/l (**Tableau n°5**).

Tableau n°6 : Répartition des patients selon le taux de la créatinine.

Paramètre	Nombre	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
Créatinine (mg/l)	103	8	155	21,15	9,01

Nos résultats sur 103 patients documentés montrent que 75% des patients ont un taux de créatinine élevé, ce qui se rapproche des résultats de **Lucie et al ., (2020)** dont 44% des patients admis pour infection à sars-cov-2 ont un taux de créatinine élevé.

III-3-b- Répartition des patients selon le taux d'urée (g/l)

Le taux moyen d'urée de nos patients est de $0,78 \text{ g/l} \pm 0,65$ avec un minimum de $0,37 \text{ g/l}$ et un maximum de $5,80 \text{ g/l}$ (**Figure n°9**).

Le pourcentage des patients ayant un taux inférieur à $0,5 \text{ g/l}$ est de $40,8\%$, alors que $59,2\%$ ont un taux supérieur à $0,5 \text{ g/l}$.

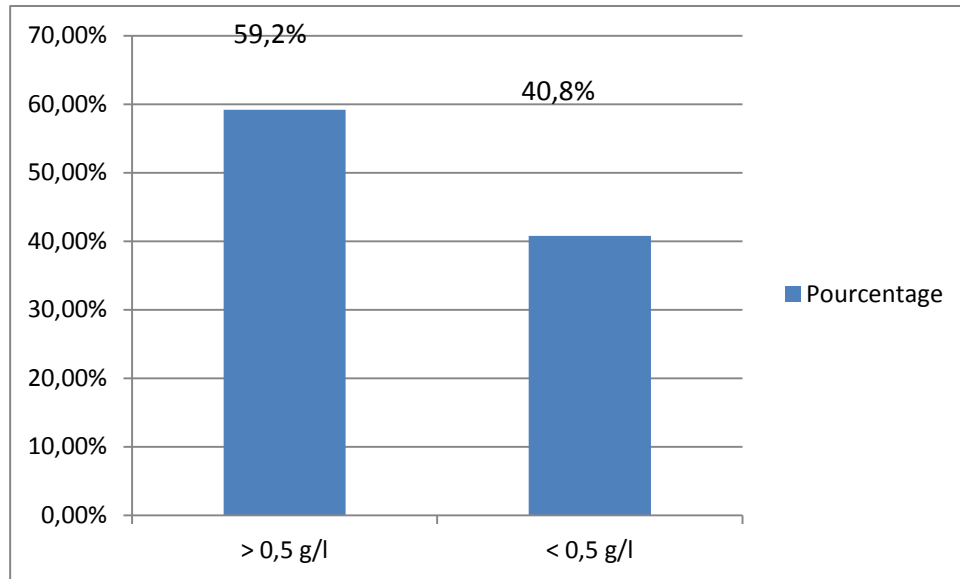


Figure n°10 : Répartitions des patients selon le taux d'urée (g/l) .

L'augmentation de taux d'urée sanguine retrouvé chez nos patient (59,2% avec des valeurs >0,5g/l) s'explique par un déficit de la fonction rénale. Lorsque la fonction des reins s'altère, l'urée s'accumule dans le sang et devient un facteur toxique ces résultats est en accord avec celui de **Abdelbassat et al., (2020)** dont 4,5 % patients présentes une hyper-urémie.

III-4- Répartition des patients diabétiques atteints de la covid -19 selon les signes cliniques :

Les résultats montre que 39,8 % des patients présentent des signes respiratoires, 31,1 % présentes des signes digestif, 16,5 % présentes de la fièvre, 9,7 % présentes de céphalées, 14,6 % présentes de l'asthénie (Figure n°11).

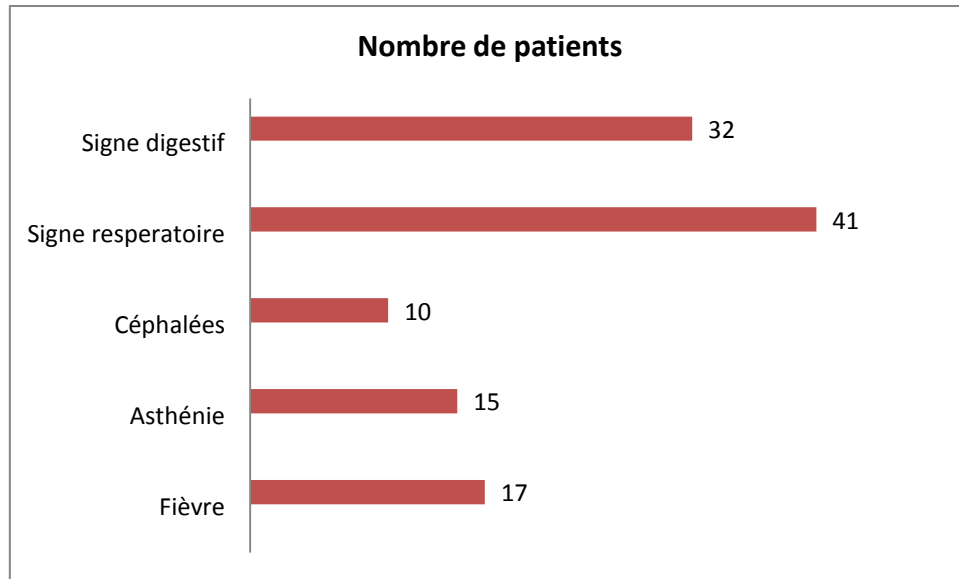


Figure n°11 : Répartitions des patients selon les signes cliniques.

Les résultats de notre étude sur 103 patients documentés montrent que les signes respiratoires (39,8%) et les signes digestifs (31,1%) sont les plus fréquentes chez nos patients. Ces résultats sont en accord avec ceux de **Chen *et al.*, (2020)**, sur 204 patients plus de la moitié (103 patients) ont présenté des symptômes respiratoires et digestifs.

III-5-Répartition des patients diabétiques atteints de la covid-19 selon les signes biologiques :

Nos résultats sur 45 patients montrent que :

- 12 (26,66 %) patients ont un taux de la CRP élevé
- 28 (62,22 %) patients ont un taux des ASAT/ALAT élevé
- 30 (66,66 %) patients ont un D-dimère élevé
- 20 (44,44 %) patients ont un taux des lymphocytes diminués (**Tableau n°7**)

Tableau n°7 : Répartitions des patients selon les signes biologiques.

Signes biologiques	Nombre	Pourcentage
Élévation de la CRP	12	26,66%
Élévation des ASAT/ALAT	28	62,22%

D-dimère	30	66,66%
Lymphopénie	20	44,44%

CRP : C réactive protéine ; ASAT : aspartate amino transférase ; ALAT : alanine amino transférase.

Les résultats de notre étude sur 45 patients documentés montrent que 26,66% ont un taux de CRP élevé , 62,22% ont un taux es ASAT/ALAT élevé, 66,66% ont les D-dimère élevé et 44,44% ont un taux des lymphocytes diminuées, ce qui en accord avec les données rapportées

par **Bouhanick et al.,(2020)** , les patients diabétiques sont à risque élevé de pneumonie sévère , ont une étape pro-inflammatoire et pro-thrombotique marqué . Les marqueurs de l'inflammation comme la protéine C réactive (CRP) , les D-dimères sont plus élevés et l'hypothèse d'un orage inflammatoire ou cytokiniques marqué . Pour **Chen et al .,(2020)** , le faible nombre de lymphocytes observés est un indicateur de la suppression immunitaire causée par le coronavirus , l'augmentations de la CRP en cas d'infection à la COVID-19 est la surproductions de cytokines inflammatoires , les cytokines combattent l'agent pathogène . Cependant, en cas d'hyperactivité du système , les tissus pulmonaires peuvent être endommagés, la production de CRP est causée par les cytokines et par destructions des tissus .

III-6- Répartition des patients diabétiques atteints de la covid-19 selon le Tomodensitométrie Thoracique (TDM) :

- Chez 103 patients, nous retrouvons les proportions suivantes (**Figure n°12**) :
- 3,9% des patients ont une atteinte parenchymateuse minime (< 10 %).
- 28,2% des patients ont une atteinte parenchymateuse modérée (10-25 %).
- 35,9% des patients ont une atteinte parenchymateuse étendue (25-50 %).
- 17,5% des patients ont une atteinte parenchymateuse sévère (50-75 %)
- 14,6 % des patients ont une atteinte parenchymateuse critique (> 75 %)

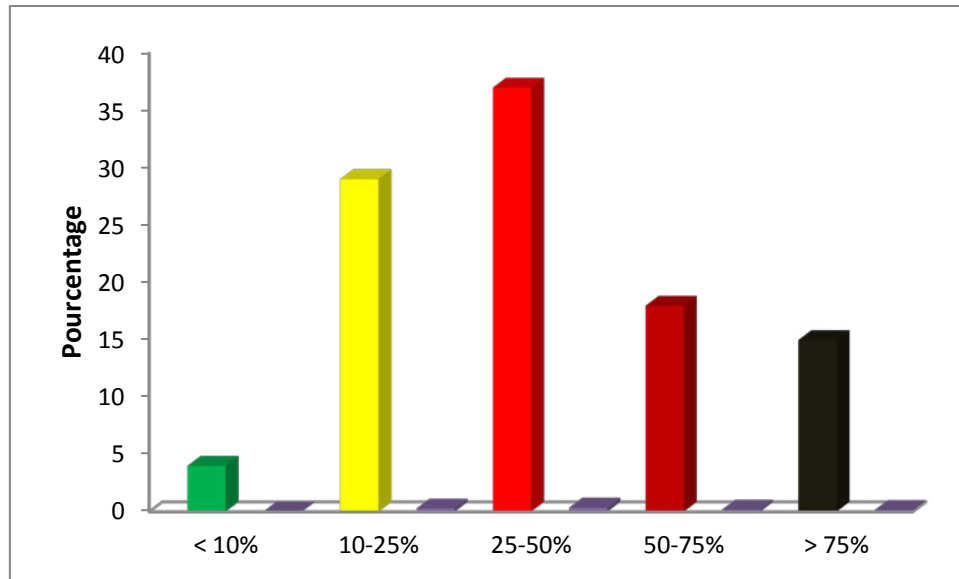


Figure n°12 : Répartitions des patients selon la tomodensitométrie thoracique.

Le Tomodensitométrie thoracique (TDM) à un triple intérêt (**Kadi *et al* .,2020**)

- Aide au diagnostic d'une infections à COVID-19
- Intérêt pronostic en estimant le pourcentage du parenchyme pulmonaire atteint.
- Mise en évidence de certaines complications : embolie pulmonaire, surinfection.

Le scanner thoracique joue un rôle pivot dans le triage des patients arrivant aux urgences, permettant de les hospitaliser en services COVID ou non-COVID (**Lodé *et al* .,2020**)

Les résultats de notre étude de recherche montrent que 35,9% des patients ont une atteintes parenchymateuse étendue (25- 50 %), ce qui se rapproche de résultats de **Kheloui *et al* ., (2020)** , soit 50 % des patients ayant une atteinte parenchymateuse étendue .

III-7- Répartitions des patients diabétiques atteints de la covid-19 selon le nombre des décès :

Sur 103 patients documentés 92 patients sont vivants et 11 patients sont décédés (**Figure n°13**)

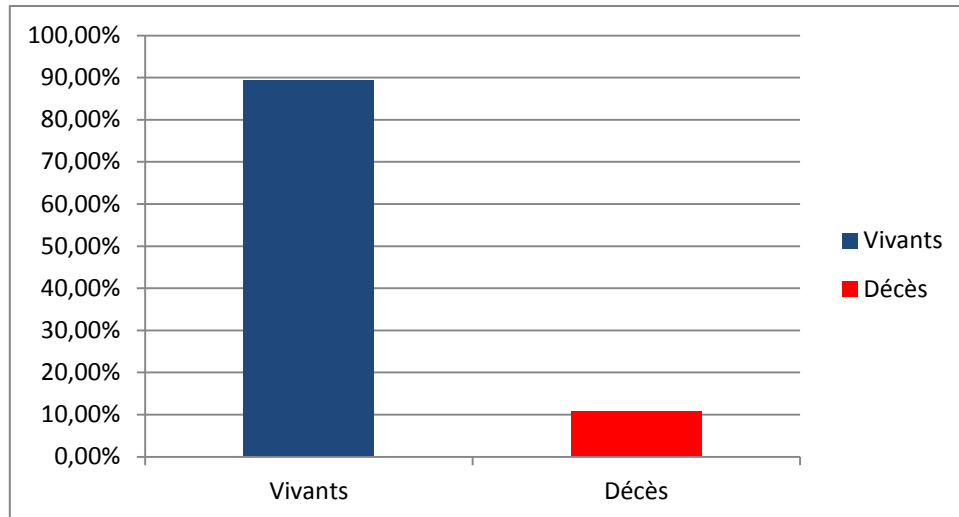


Figure n°13: Répartitions des patients selon le nombre des décès.

Nos résultats sur 103 patients documentés montrent que 10,70 % des patients sont décédés , ce qui se rapproche des résultats de **Cariou *et al* .,(2020)** dont 20,6% des patients diabétiques admis à l'hôpital décèdent de la covid-19. Et pour **Bouhanick *et al* ., (2020)**, en Italie , parmi les patients décédés , 35% d'entre eux sont diabétiques contre 20 % dans la populations générale , les diabétiques sont donc surreprésentés parmi les patients décédés.

Conclusion

Conclusion

Dès le début de l'épidémie de la maladies à coronavirus 2019 (covid-19) , le diabète est apparu comme une des principales comorbidités rencontrées dans les formes graves de la covid-19.

Notre étude était une étude prospective descriptive sur des patients diabétiques atteints de la covid-19 suivis en consultations au service de covid-19 de l'Hôpital Neffissa- Hamoud dans une période de 3 mois (Mai - Juillet) 2021 , dans le but de décrire les impacts de la maladies covid-19 chez ces patients et de préciser les principaux facteurs de risques associés.

La population de notre étude est composé de 103 patients diabétiques atteints de la covid-19 ayant consultés au service de covid-19 .cette affection touche les personnes âgées avec une moyenne de 68 ans dont le sexe masculin est prédominant (56,3 %) . Elle est liée essentiellement avec le diabète de type 2 (87,37 %) et de l'hypertensions artérielles (58,3%) avec de l'hyperglycémie dont l'hémoglobine glyquée est de (99 %) et le taux moyen de la glycémie est de 2,39 g/l , (39,80 %) ont présentés des signes respiratoires avec des lésions pulmonaires étendue (35,9 %) , des signes digestives chez (31 ,06 %) , la fièvre présentent chez (16,50 %) . les marqueurs de l'inflammation comme la protéine C réactive (CRP) et les D-dimères sont plus élevés , présence d'une lymphopénie chez (44,44 %) avec un taux de mortalité est de (10,7 %) .

Dans ce contexte, et comme perspectives de notre travail il serait intéressant de fournir :

- ✓ Contrôle glycémique strict, en particulier dans les formes sévères de l'infection.
- ✓ Il est essentiel de respecter le plus strictement possible les recommandations de confinement .
- ✓ Dépistage systématiques du (pré) diabète par le dosage de l'hémoglobine glyquée chez tout patient atteint de covid-19 .

**Références
Bibliographiques**

Références Bibliographique

Les références:

Abate-Daga, D., Garcia-Rodriguez, L., Sumoy, L. & Fillat, C. (2010). Cell cycle control pathways act as conditioning factors for TK/GCV sensitivity in pancreatic cancer cells. *Biochim Biophys Acta*, 1803, 1175-1185.

Ana Campos Codo, Gustavo Gastaño Davanzo, Luan de Brito Monteiro, Gabriela Fabiano de Souza, Stefanie Primon Muraro, João Victor Virgilio-da-Silva, Juliana Silveira Prodonoff, Victor Corasolla Carregari, Carlos Alberto Oliveira de Biagi Junior, Fernanda Crunfli Jeffersson, Leandro Jimenez Restrepo, Pedro Henrique Vendramini, Guilherme Reis-de-Oliveira, Karina Bispo dos Santos, Daniel A. Toledo-Teixeira, Carmo, Alexandre Borin, Larissa Durc, Coimbra, Vinícius O. Boldrini, Natalia S. Brunetti, Andre S. Vieira, Eli Mansour, Raissa G.

Ana F. Bernardes, Thyago A. Nunes, Luciana C. Ribeiro, Andre C. Palma. (2020). Elevated Glucose Levels Favor SARS-CoV-2 Infection and Monocyte Response through a HIF-1 α /Glycolysis-Dependent Axis., *Cell Metabolism* 32, 437–446.

Abdelbassat Ketfi, Omar Chabati, Samia Chemali, Mohamed Mahjoub, Merzak Gharnaout, Rama Touahri, Kamel Djenouhat, Fayçal Selatni, and Helmi Ben Saad. (2020). Profil clinique, biologique et radiologique des patients Algériens hospitalisés pour COVID-19: données préliminaires. *Pan Afr Med-J*. 2020 ;35(2) :77.

A.K. Singh, R. Singh. (2020). Hyperglycemia without diabetes and new-onset diabetes are both associated with poorer outcomes in COVID-19, *Diabetes Res Clin Pract*, 167, p. 108382.

Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. (2018). Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exonuclease. *mBio* 2018;9(2), e00221–18.

Aline Gérard. (10 septembre 2020). « Covid-19 : Astra Zeneca fait une pause dans les essais cliniques de son vaccin », *Le parisien*, n° 23647, 10 septembre 2020, p. 10 (rubrique Société). L'article est beaucoup plus complet dans la version *papier* du journal que dans la version à lire en ligne.

Angus Liu. (15 JUIN 2020). « China's Sinovac plots pivotal COVID-19 vaccine trial in Brazil after positive phase 2 », *Fierce Pharma*.

Références Bibliographique

ARBOUCHE.LZ. (2007). Les effets du traitement substitutif post ménopausique chez la diabétique de type 2, sur le métabolisme des lipoprotéines et le métabolisme glucidique. Thèse doctorat d'état en Médecine. Univ d'Alger, Algérie.16-23.

ATALLAH S. (2007). Metabolic Disturbance in Diabetic Patients with and without Urinary Ketone Bodies. Thèse de doctorat d'état en Biologie.Univ de Constantine.9-11.

Audrey Le Guellec.(25 JANVIER 2021).vaccin AstraZeneca :quelles différences avec ceux de Pfizer et Moderna,LCI.

Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, Halsey K, Choi JW, Tran TM, et al. (2020). Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from non-COVID-19 viral pneumonia at chest CT. Radiology 2020;296(2):E46–E54. <http://dx.doi.org/10.1148/ra-diol.2020200823> .

Barber GN, STING. (2015). infection, inflammation and cancer. Nat Rev Immunol 2015;15:760–70.

Béatrice Bouhanick, Jean-Luc Cracowski, Jean-Luc Faillie, et groupe de travail "médicaments et COVID-19" de la Société française de pharmacologie et thérapeutique, Diabète et covid-19 . Therapie. 2020; 395 :497-506.

Bennett PH., Bogardus C., Tuomilehto J., Zimmet P.(1992). Epidemiology and natural history of NIDDM: Non-obese and obese. In International Textbook of Diabetes, Alberti KGMM, Defonzo RA, Keen H, Zimmet P, eds. John Wiley & sons, Ltd. Chichester, England. P: 148-176.

-Bertrand Cariou, Pierre Gourdy , Samy Hadjad, Matthieu Pichelin , Matthieu Wargny .(2021). Diabète et COVID-19 : les leçons de CORONADO.Med Mal Metab ; 15 :15-23.

BLICKLE J. F. (2010). Complications métaboliques aiguës (comas chez le diabétique). Livre, Masson éd.292-296.

Bonny.V. Maillard. A ; Mousseaux.C ; Placais.L ; Richier.Q.(2020). Covid-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages.la revue médecine interne .375-389 ; p :11.

Références Bibliographique

- Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. (2020).** Chest CT findings in coronavirus disease 2019 (COVID-19): relationship to duration of infection. *Radiology* ;295(3) :685–91. <http://dx.doi.org/10.1148/ra-diolo.2020200463>
- Buffet, C. Vatie, C (2010).** Endocrinologie, diabétologie, nutrition. Issy-les-moulineaux : Elsevier Masson
- Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. (2020).** A trial of Lopinavir–Ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020 ;382(19) :1787–99.
- Chen J, Jiang Q, Xia X, Liu K, Yu Z, Tao W, et al.12 MARS.(2020).** Individual Variation of the SARS-CoV2 Receptor ACE2 Gene Expression Gene Expression and Regulation. [Cité 11 mai 2020]; Disponible sur: <https://www.preprints.org/manuscript/202003.0191/v>.
- Chevenne D ; Fonfrède M. (2007).** Actualités en diabétologie. Rev, Immuno-analyse et biologie spécialisée n°22 ; Masson ; éd .97 p
- CHEVENNE.D Clement S., and Torrens J. I. (1995).** Acute complications of diabetes mellitus. In: *Endocrine secrets*, ed by Michael T and Dermott Mc; Hanley, and Belfus, INC. Philadelphia. 13p.
- Choy K-T, Wong AY-L, Kaewpreedee P, Sia SF, Chen D, Hui KPY, et al.(2020).** Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Res* 2020; 178:104786.
- Christophe Kosinki , Anne Zanchi, Anne Wojtuscizyn .(2020).**Diabète et infections à Covid-19 .*Rev Med Suisse* ;16 :939-43.
- de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. (2016),** SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*; 14:523–34.
- de Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. (2018).** Host factors in coronavirus replication. *Curr Top Microbiol Immunol* ;419:1–42.
- Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. (2020).** Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA*2020: e204621, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4621>.

Références Bibliographique

Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. (2020). The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res* 2020 ; 176 :104742.

Dubois LD.(2010). Progrès physiopathologiques dans le diabète de type1. *Revue du Praticien*. Vol.60. P : 165-69.

Dussol B, Jourde-Chiche N. (2009). Fonction rénale : comment la mesurer ? Comment interpréter les mesures ? EMC, Traité de Médecine Akos ; 1-1224.

Dr Mehni MEH. 2015. Cours de rein. Université Mouloud Mammeri, Faculté de médecine.

French LR., Boen JR., Martinez AM., Bushouse SA., Sprafka JM., Goetz FC.

(1990). Population based study of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in Wadena, Minnesota. *Diabetes*, 39. P : 1131-1137.

Gariani, K. Hagon-traub, I. Philippe, J. (2009). Diabète de type 1 ou 2 ? ou autre ? *Revue médicale suisse*. 5: 1248-53.

Goldman FD, Gilman AL, Hollenback C, Kato RM, Premack BA, Rawlings DJ. (2000). Hydroxychloroquine inhibits calcium signals in T cells: a new mechanism to explain its immunomodulatory properties. *Blood*; 95:3460–6.

Gourdy P., Ruidavets JB., Ferriere J., Ducimetière P., Amouyel PH., Arveiler D. Gourdi P., Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. (2020). Compassionate Use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med*, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>

Grimaldi A., (2000). Questions d'internat, Diabétologie. Faculté de médecine Pierre Marie Curie Paris. France. P: 15-19.

Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, et al. (2020). Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*.

Hanis CL., Ferrel RE., Barton Sa., Aguilar L., Garza-Ibara A., Tulloch BR., Garcia CA., Schull WJ. (1983). Diabetes among Mexican Americans in StarrCounty, Texas. *Am J Epidemiol*. 118. P: 659-672.

Références Bibliographique

Helmrich SP., Ragland DR., Leung RW., Paffenbarger RS., Jr. (1991). Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med*, 325. P: 147-152.

Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* [S0092867420302294].

Hu Y, Li W, Gao T, Cui Y, Jin Y, Li P, et al. (2017). The severe acute respiratory syndrome coronavirus nucleocapsid inhibits type I interferon production by interfering TRIM25-mediated RIG-I ubiquitination. *J Virol* 2017 :91.

Imane Jamai.A; Zina.L; Mustapha.M.(2020). Covid19-virologie, épidémiologie et diagnostic biologique ;31(619) :17-19

Jean D; Agnés G; Karina P; Sophie T .(2020). Aspects Immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-COV-2. HAS 2021 ; p :13-8.

Jiang S, Hillyer C, Du L.(2020). Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses. *Trends Immunol* ;41 :355-9.

Josse E. (2020). Le corona virus pour les nuls, University of Lorraine, March 2020 ;p 3.

Julien Vattaire.(12 AVRIL 2021). Covid-19 : la Chine remet en cause l'efficacité de ses propres vaccins LCI.

Kadi. A, Kheliouen. A, Haddadou. L, Alihalassa. S, Bellal Baough L, Zidouni.N. A.R. (2020). Les caractéristiques des patients pris en charge pour une infection COVID-19 dans un service de pneumologie. *Algerian Journal of Allergology*. Vol. 01 Num. 05, 2543-3555.

Karp G., Wissocq Jc., Bouharmont J.(2004). Biologie Moléculaire Et Cellulaire. 2ème édition Paris : De Boeck, P : 648-649-650 (852).

KHELIF H. (2012). LA PREVENTION ET L'EDUCATION DES COMPLICATIONS DU DIABETE

Références Bibliographique

SUCRE. Mémoire professionnel en infirmier de santé publique. Ecole paramédical de M'Sila.22-23

KLEIN.M.(2009). Relations entre le diabète sucré de type 2 et l'amyloidose chez le. Thèse d'état en vitrine. Univ de Toulouse, France.17-88.

Lan Jones et Polly Roy. (2021). Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective.

LANGE Guillaume. (2004). L'âge moyen de découverte du diabète type. Thèse de doctorat en médecine. Univ ; Paris7, France. 9p.

Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, et al. (1999). The British Diabetic Association Cohort Study,I: all-cause mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. Diabet Med;16. pp: 459-65.

Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, Knoops K, Puschhof J, Breugem TI, et al. (2020).SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. Science 2020, <http://dx.doi.org/10.1126/science.abc1669>.

Lamara Mohamed ; Merah.F ; Allam.I ; Djidjik. R (2020). Mécanismes immunopathologiques au cours de l'infection au SARS-COV-2. Algérienne journal of allergologie. vol. 01 num.05(05 2020). 2543-3555; P 13-17.

Lee Ventola C.(2015). The antibiotic Resistance crisis part 1:causes and threats. P&T.40-4.

Liu Y, Du X, Chen J, et al.(2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. J Infect; 81: e6-e12.

Lodé, C. Jalaber, T. Orcl,T. Morcet-Delattre, N. Crespín, S. Voisin, F. Billard, S. Luzzi,T. Lapotre, P.-A. Lentz, M.-P. Revel, et M. Lederlin Im.(2020). agerie de la pneumonie COVID-19.Journal d'imagerie diagnostique et interventionnelle ;3 :294-258.

Lucie Darriverre, Fabienne Fieux, Christophe Jonquère. (2020). Covid-19 et insuffisance rénale aigue en réanimations .24(6) :388.

Marc Roche.(2 mai 2020).« Grâce au Jenner Institute, Oxford est à la pointe dans la course au vaccin », sur Le Point, (consulté le 21 avril 2021) .

Références Bibliographique

McFarlane P, Culleton B. (2008). La néphropathie chronique en présence de diabète. Dans : Association canadienne du diabète. Lignes directrices de pratique clinique 2008 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada. *Can J Diabètes* 2008 ; 32 (suppl. 1) : S139-47. Site Internet : www.diabetes.ca/documents/about-diabètes/CPG_FR.pdf (Date de consultation : avril 2010).

MONNIER.L ; COLETTE.C.(2010). Le diabète .Livre. Masson ;éd .France.37-45

Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. 1983.The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabètes* 1983 ; 32 (Suppl. 2) : 64-78.

Murray R .(2011).Alanine aminotransférase.GPT(ALT) ; NADH ;Kinetic UV ; IFCC rec .Fiche technique.Biomaghreb,Tunisie.1p.

Namiuchi S, Kumagai S, Imura H, Suginoshita T, Hattori T, Hirata F.(1984). Quinacrine inhibits the primary but not secondary proliferative response of human cytotoxic T cells to allogeneic non-T cell antigens. *J Immunol* 1984;132(3):1456–61.

Njikeutchi FN. (2003). Contribution à l'établissement des valeurs de référence de paramètres biologiques chez burkinabè adulte : Evaluation de cinq constituants biochimiques au service de chimie biologie du Centre Hospitalier National Yalgado Ouédraogo (C.H.N.Y.O) à Ouagadougou [thèse]. Ouagadougou : Université de Ouagadougou.

ORBAN J. C, ICHAI C. (2008). Complications métaboliques aiguës du diabète. Rev, Elsevier; n°17.761-766.

Padron-Regalado E.(2020). Vaccines for SARS-CoV-2: Lessons from Other Coronavirus Strains. *Infect Dis Ther* ;9:1-20.

Park M, Cook AR.Lim JT,Sun Y,Dickens BL.(2020). A Systematic Review of COVID-19 Epidemiology Based on current Evidence.*J clin Med* ;9 (4):967.

Picot S, Peyron F, Vuillez JP, Polack B, Ambroise-Thomas P.(1991). Chloroquine inhibits tumor necrosis factor production by human macrophages in vitro. *J Infect Dis* 1991; 164:830.

Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR, et al.(2020). Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a

Références Bibliographique

prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* 2020.

Sacre K, Criswell LA, McCune JM.(2012). Hydroxychloroquine is associated with impaired interferon-alpha and tumor necrosis factor-alpha production by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R155.

Safiabadi Tali, S.H.; LeBlanc, J.J.; Sadiq, Z.; Oyewunmi, O.D.; Camargo, C.; Nikpour, B.; Armanfard, N.; Sagan, S.M.; Jahanshahi-Anbuhi, S.(2021).Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 Detection. *Clin. Microbiol. Rev*, 34, e00228-20.

Saltiel A.R.,et Kahn C.R.,2001-Insuling signaling and regulation of glucose and lipid metabolism.Nature.414:799-806.

Saxena SK, et al. Virusdisease. (2020 Dec). Inventaire de mutations d’une région cruciale du SARS-CoV Safiabadi Tali, S.H.; LeBlanc, J.J.; Sadiq, Z.; Oyewunmi, O.D.; Camargo, C.; Nikpour, B.; Armanfard, N.; Sagan, S.M.; Jahanshahi-Anbuhi, S. Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 Detection. *Clin. Microbiol. Rev.* 2021, 34, e00228-20.

Snijder EJ, van der Meer Y, Zevenhoven-Dobbe J, Onderwater JJM, van der Meulen J, Koerten HK, et al. (2006). Ultrastructure and origin of membrane vesicles associated with the severe acute respiratory syndrome coronavirus replication complex. *J Virol* 2006;80:5927–40.

Song CY, Xu J, He JQ, Lu YQ. (2020). COVID-19 early warning score: a multi-parameter screening tool to identify highly suspected patients. *Infect Dis (except HIV/ AIDS)*. <https://doi.org/10.1101/2020.03.05.20031906>.

Sanchez-Cerrillo I, Landete P, Aldave B, et al. (2020). Differential redistribution of activated monocyte and dendritic cell subsets to the lung associates with severity of COVID-19. *Infect Dis (except HIV/AIDS)*. <https://doi.org/10.1101/2020.05.13.20100925>.

SPINAS G.A; LEHMANN R. (2001). Diabète sucré: Diagnostic, classification et pathogénèse.

Rev; Forum Med; No 20.520p.

Références Bibliographique

Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. (2006). SARS: systematic review of treatment effects. PLoS Med 2006;3(9): e343.

Susan A., Kecokes M.D. (1993). Diabetes Ketoacidosis Pediatric Clinics of North America., 40 (2) AprII (355-363).

Taylor S.I. (1999). Deconstructing type 2 diabetes. Cell., n°97:9-12.

Trovato M, Sartorius R, D'Apice L, Manco R, De Berardinis P. (2020). Viral emerging diseases: challenges in developing vaccination strategies. Front Immunol 2020; 11:2130

van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. (2020). Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med 2020;382(16):1564–7.

Van Riel D, de Wit E.(2020). Next-generation vaccine platforms for COVID-19. Nat Mater ;19:810-2.

Versteeg GA, Bredenbeek PJ, van den Worm SHE, Spaan WJM.(2007). Group 2 coronaviruses prevent immediate early interferon induction by protection of viral RNA from host cell recognition. Virology 2007; 361:18–26.

Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al.(2020). Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. Cell 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.045>.

Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D.(2020). Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike glycoprotein. Cell 2020;181(2).

Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. (2019). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res 2020 ;30 :269–71.

Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al.(2020).Detection of SARSCoV- 2 in different types of clinical specimens. JAMA 2020:e203786, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.3786>.

Références Bibliographique

Wang X, Xu W, Hu G, Xia S, Sun Z, Liu Z, et al.(2020).SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cell Mol Immunol* :1–3.

Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al.(2020). Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, doubleblind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020 :2–9.[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9).

- Weekers Laurent, Scheen André, Rorive Georges. (2003). Prévention de la néphropathie diabétique : de la microalbuminurie à l'insuffisance rénale terminale. *Revue médicale de Liège*. 58, 5, 297-306.

Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al.(2020).Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020, <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>.

Yang Y, Zhang L, Geng H, Deng Y, Huang B, Guo Y, et al.(2013). The structural and accessory proteins M, ORF 4a, ORF 4b, and ORF 5 of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) are potent interferon antagonists. *Protein Cell* 2013;4:951–61.

Y Wan J Shang R Graham RS Baric F.(2020). Li Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS 2020.

Zhang, J.J., Dong, X., Cao, Y.Y., Yuan, Y.D., Yang, Y.B., Yan, Y.Q., Akdis, C.A., and Gao, Y.D.19 Février. (2020). Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. Published online . <https://doi.org/10.1111/all.14238>

Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al.(2020). Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province,China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ* 2020:m1443.

Zhou F, Yu T, Du R, et al. (2020).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

Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al.(2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579(7798):270–3.

Références Bibliographique

Züst R, Cervantes-Barragan L, Habjan M, Maier R, Neuman BW, Ziebuhr J, et al.(2011).

Ribose 2'-O-methylation provides a molecular signature for the distinction of self and non-self mRNA dependent on the RNA sensor Mda5. Nat Immunol 2011;12:137–43.

amplification en chaîne par polymérase », *Le Grand Dictionnaire terminologique*, Office québécois de la langue française (consulté le 12 avril 2021).

Principe de la PCR (qualité et marche en avant) sur *YouTube*, 23 octobre 2016 (consulté le 12 avril 2021).

« *Comment fonctionnent les tests de dépistage du Covid-19 ?* », *Ens-paris-Saclay*, 7 avril 2020 (lire en ligne).

Annexes

Annexe 1 .

Les paramètres		Oui	Non
Nom			
Prénom			
Age			
Période d'admission	Première vague		
	Deuxième vague		
HTA/TA			
Type de diabète	Type 1		
	Type 2		
	Découverte fortuite inaugural		
Cardiopathie			
Insuffisance rénale chronique			
Covide 19	TDM :<10 %, 25-50%,50-75%,>75%.		
	PCR		
	fièvre		
	Signes respiratoires		
Clinique	Signes digestifs		
	Asthénie		
	céphalées		
Biologie			
	glycémie		
	HbAnc		
	GB<10000		
	GB>10000		
	Lymphocytes<1000		
Biologie	Lymphocytes>1000 ASAT ALAT CRP		
	Urée		
	Créatinine		
	IRC		
	IRA		
	IRCT		
Déséquilibre glycémique			
Evolution : équilibre glycémique			
Décès			
IRCTs			
D-dimères			