

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département de Biochimie et Biologie
Cellulaire et Moléculaire

قسم الكيمياء الحيوية
البيولوجيا الخلوية و الجزيئية

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Physiologie Cellulaire et Physiopathologie

Intitulé :

Diabète et COVID-19

Présentée et soutenue par :

- ZIBOUCHE Amina
- MEDJOUJ Somia

Jury d'évaluation :

Présidente :	Mme ROUABAH Leila	(Pr. UFM Constantine).
Rapporteur :	Mme ABED Nousseiba	(MCA UFM Constantine).
Examineur :	Mme DAHMANI Ines	(MAB UFM Constantine).

Année universitaire
2020 – 2021

SOMMAIRE

RESUME

ABSTRACT

ملخص

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

INTRODUCTION

1

CHAPITRE. 1: ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Diabète.....	2
1.1. Définition.....	2
1.2. Prévalence du diabète	2
1.3. Classification du diabète.....	3
1.3.1. Diabète de type 1.....	3
1.3.2. Diabète de type 2.....	3
1.3.3. Diabète gestationnel.....	3
1.4. Physiopathologie.....	4
1.4.1. Diabète de type 1.....	4
1.4.2. Diabète de type 2.....	5
1.4.3. Diabètes gestationnel.....	6
1.5. Les facteurs de risques de DNID.....	7
1.6. Complication du diabète	8
1.6.1. Complication chroniques.....	8
1.6.2. Complication aiguës.....	8
1.7. Prévention et prise en charge du diabète.....	9
2. La COVID-19.....	11
2.1. Définition.....	11
2.2. Mode de transmission.....	12
2.3. Période d'incubation	13
2.4. Physiopathologie.....	13
2.5. Contagiosité.....	16
2.6. Présentations cliniques.....	16

2.6.1. Manifestation ORL : Anosmie et agueusie.....	17
2.6.2. Symptômes et complications cardiovasculaires.....	17
2.6.3. Symptômes digestifs.....	18
2.6.4. Symptômes neurologiques	18
2.7. Immunité et réinfection.....	19
2.8. Traitement.....	19
2.8.1. Le traitement symptomatique	20
2.8.2. L'antibiothérapie	20
2.8.3. Traitement des phénomènes thrombotiques	20
2.8.4. Les antiviraux	20
2.8.5. Le remdésivir.....	21
2.8.6. Le lopinavir.....	21
2.8.7. La chloroquine et l'hydroxychloroquine.....	21
2.8.8. Les agents immuns modulateurs	22
2.8.9. Les anti-interleukines.....	22
2.8.10. Le plasma convalescent.....	22
2.8.12. Les immunoglobulines polyvalentes	22
2.8.13. Les IFN.....	23
2.8.14. Les corticoïdes.....	23
2.8.15. Vitamine C (Acide ascorbique).....	23
2.8.16. ZINC.....	23
2.8.17. Vitamine D.....	23
2.9. Vaccins.....	24
CHAPITRE. 2: MATERIEL ET METHODES	
1. Type d'étude	25
2. Population d'étude	25
2.1. Critères d'inclusion.....	25
2.2. Critères d'exclusion.....	25
3. Difficultés de l'étude	26
4. Recueil et exploration des données	26
5. Analyse statistique	26
CHAPITRE. 3 : RÉSULTATS	
1. Caractéristiques de l'échantillon.....	27

1.1. Distribution des malades selon le sexe.....	27
1.2. Distribution des malades selon l'âge.....	27
1.3. Fréquences des diabétiques dans la population échantillonnée.....	28
1.4. Distribution des malades selon la durée d'hospitalisation.....	29
1.5. Répartition des malades selon les résultats de la PCR.....	29
1.6. Distribution des malades selon l'atteinte parenchymateuse.....	30
1.7. Répartition des malades selon la saturation en oxygène.....	31
1.8. Distribution des patients selon l'issue clinique.....	33
2. Relation des paramètres biologiques avec le diabète.....	33
2.1. Glycémie et diabète.....	33
2.2. Taux d'hémoglobine et diabète.....	34
2.3. Taux de globules blancs et diabète	35
2.4. Taux des lymphocytes et diabète.....	35
2.5. Taux des D-dimère et diabète.....	36
2.6. Taux de plaquettes et diabète.....	36
2.7. Taux de TP et diabète.....	37
2.8. Taux de TGO et diabète.....	38
2.9. Taux de TGP et diabète.....	39
2.10. Taux de CRP et diabète.....	39
2.11. Taux d'urée et diabète.....	40
2.12. Taux de créatinine et diabète.....	41
2.13. Taux de natrémie et diabète.....	41
2.14. Taux de kaliémie et diabète.....	42
3. Relation du diabète avec la sévérité de la maladie.....	43
3.1. Corrélation entre le terrain « diabétique ou non » et l'issue clinique.....	43
3.2. Valeurs des paramètres biologiques selon l'existence d'un diabète ou non...	44
CHAPITRE. 4: DISCUSSION.....	45
CONCLUSION.....	50
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	

REMERCIEMENTS

On tient à remercier Dieu le tout puissant de nous avoir donné la volonté, la force et le courage pour élaborer ce travail,

On tient à exprimer nos remerciements aux membres du jury :

A Mme ROUABAH présidente du jury ; d'avoir accepter de présider cette soutenance,

A Mme ABED, notre encadrante ; d'avoir mis à notre disposition son savoir, son aide et orientations sur le terrain,

A Mme DAHMANI d'avoir pris le temps d'examiner ce travail,

On remercie particulièrement, ma tante GOUMEIDANE Soraya médecin spécialiste en infectiologie a EPH de Khenchela pour son inconditionnel aide et pour son soutien interminable, pour la disponibilité dont elle a fait preuve malgré ses engagements professionnels, on n'aura jamais pu finaliser ce travail sans son aide précieuse.

DEDICACES

Je dédie ce travail à :

Ma maman chérie Rym et mon très cher papa Abdelaziz ,

A le plus adorable papi qui puisse exister sur terre med lakhdar GOUMEIDANE ,

A mon tres cher frère Mehdi, mes sœurs Ismahene & ikram ,

A mes adorables tantes Soraya et Aicha baya ,

A mes amies Somia , hanine , Rawnak ,halla , rania, rayane

Mina

DEDICACES

Je dédie ce travail à :

A Ma maman chérie Houria et mon très cher papa Driss,

A mes très chers frères Adem , younes ,et Mouhamed Elhadi

A mes amies Mina, hanine, Rawnak, halla , rania,

Bouchra,Ikram zibouche

*Et enfin je remercie Allah pour notre réussite, et la plus belle
patiente collègue du monde d'avoir pris en charge le travail
avec moi, malgré ma nervosité excessive Minoucha.*

و الحمد لله دائما و ابدا...

Somia

Objectifs

Le but de cette étude est de ressortir les particularités biologiques des patients diabétiques atteints par la COVID-19 et d'estimer le risque de mortalité chez ces malades.

Matériel et Méthodes

Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur 285 patients atteints de la COVID-19 hospitalisés durant l'année 2020 au niveau du service d'Infectiologie au sein de l'Établissement Public Hospitalier Ali Boushaba de Khenchela.

Résultats

Dans la population échantillonnée l'âge moyen des patients atteints par la COVID-19 est de 62,53 + 16,65 ans. Par ailleurs nous avons noté une prédominance masculine avec un sexe ratio Hommes / Femmes de l'ordre de 1,29. La fréquence des diabétiques est de 48,80% des patients de notre échantillon. Chez les diabétiques, la PCR s'est révélée positive dans 87 % des cas, la désaturation en oxygène est à 67,70% et l'atteinte pulmonaire était étendue dans 67,60% des cas. Parmi les diabétiques nous avons enregistré une variété de perturbations biologiques, principalement un taux de 64% d'hyperglycémie ; 24,5 % d'anémie ; 26,6% d'hyperleucocytose ; 56% de cas d'augmentation des D-dimères ; 18% d'hypothrombopénie ; 21,6% d'hypoprothrombinémie. Nous avons également noté des taux élevés de TGO et de TGP chez 28,80% et 26,60% des malades respectivement ; une CRP élevé chez 95,7% des patients ; un taux élevé de l'urée dans 36,70% des cas ; une hypo-créatinémie chez 12 % des sujets. Nous avons enregistré une fréquence de mortalité de l'ordre de 22,3% chez les diabétiques. Statiquement les différences entre les pourcentages de ces paramètres selon l'existence du diabète sont non significatives à l'exception de la glycémie et de TGP. Par ailleurs le diabète n'est pas corrélé avec et l'issue clinique des malades.

Conclusion

Vu la majoration des atteintes, les perturbations biologiques et le nombre de décès chez les diabétiques atteints par la COVID19, la prise en charge de ces malades est primordiale, pour réduire les taux de morbidité et de mortalité.

Mots-clés : Diabète, COVID-19, Hyperglycémie, Bilans biologiques, Mortalité.

Objective

The aim of this study is to highlight the biological peculiarities of diabetic patients with COVID-19 and to estimate the risk of mortality in these patients.

Material and methods

We carried out a retrospective study of 285 patients with COVID-19 hospitalized during the year 2020 at the level of the Infectious Disease department of the Ali Boushaba Public Hospital in Khenchela.

Results

In the sampled population, the average age of patients with COVID-19 is $62,53 \pm 16,65$ years. We also noted a male predominance with a male / female sex ratio of around 1.29. The frequency of diabetics is 48.80% of the patients in our sample. In diabetics, PCR was positive in 87% of cases, oxygen desaturation was 67,70% and pulmonary involvement was extensive in 67,60% of cases. Among diabetics we recorded rates of 64% hyperglycemia; 24,5% anemia; 26,6% hyperleukocytosis; 56% cases of increased D-dimers; 18% hypothrombocytopenia; 21,6% hypoprothrombinemia. We also noted elevated TGO and TGP levels in 28,80% and 26.60% of patients respectively; high CRP in 95.7% of patients; a high level of urea in 36.70% of cases; hypo-creatinemia in 12% of subjects. Hyponatremia and hypokalaemia were noted in 46,80% and 7,9 respectively. We recorded a mortality rate of around 22,3% in diabetics. Statically the differences between the percentages of these parameters according to the existence of diabetes are not significant except for blood sugar and TGP. Moreover, diabetes is not correlated with and the clinical outcome of patients.

Conclusion

The management of diabetics affected by COVID19 is essential, given the increase in attacks, biological disturbances and the number of deaths.

Keywords: Diabetes, COVID-19, Hyperglycemia, Laboratory tests, Mortality.

الهدف

الهدف من هذه الدراسة هو تسليط الضوء على الخصائص البيولوجية لمرضى السكري المصابين ب فيروس كوفيد-19 وتقدير مخاطر الوفاة لدى هؤلاء المرضى.

الموضوع و الطريقة

أجرينا دراسة بأثر رجعي على 285 مريضاً بفيروس كورونا 19 تم نقلهم إلى المستشفى خلال عام 2020 على مستوى قسم الأمراض المعدية بمستشفى علي بوسحابة العام في خنشلة.

النتائج

بلغ متوسط عمر المرضى المصابين بفيروس كورونا في عينة الدراسة $16.65 + 62.53$ سنة . لاحظنا أيضاً غلبة للذكور بنسبة ذكر / أنثى تبلغ حوالي 1.29. معدل تكرار مرضى السكر هو 48.80% من المرضى في عينتنا. بالنسبة لمرضى السكر ، كان تفاعل البوليميراز المتسلسل إيجابياً في 87% من الحالات ، وكان تشبع الأكسجين 67.70% ، وكانت إصابة الرئة واسعة النطاق في 67.60% من الحالات. بين مرضى السكر سجلنا معدلات ارتفاع السكر في الدم 64%؛ ؛ 18% نقص الصفائح. 21.6% نقص D 24.5% فقر الدم 26.6% فرط الكريات البيض. 56% حالات زيادة ثنائيات في 28.80% و 26.60% من المرضى على التوالي ؛ TGP و TGO بروثروميين الدم. لاحظنا أيضاً ارتفاع مستويات نسبة عالية من بروتين سي التفاعلي في 95.7% من المرضى ؛ نسبة عالية من اليوريا في 36.70% من الحالات ؛ نقص كريات الدم في 12% من الحالات ، نقص صوديوم الدم ونقص بوتاسيوم الدم لوحظ في 46.80% و 7.9 على التوالي. سجلنا معدل وفيات يقارب 22.3% في مرضى السكر. إحصائياً الفروق بين النسب المئوية لهذه المعلمات وفقاً لوجود مرض علاوة على ذلك ، لا يرتبط مرض السكري بالنتائج السريرية TGP. السكري ليست كبيرة باستثناء نسبة السكر في الدم و للمرضى.

استنتاج

تعد إدارة مرضى السكر المصابين بفيروس كورونا أمراً ضرورياً ، نظراً لتزايد الضرر والاضطرابات البيولوجية وعدد الوفيات.

الكلمات المفتاحية السكري ، كوفيد-19 ، ارتفاع السكر في الدم ، الفحوصات المخبرية ، الوفيات.

LISTE DES ABREVIATIONS

229E	Human Corona virus 229E
ACE2	Enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2
AINS	Anti-inflammatoire Non Stéroïdien
COVID-19	Corona Virus Disease 2019
CRP	C-reactive Protein
DG	Diabète Gestationnel
DNID	Diabète Non Insulinodépendant
DT1	Diabète de Type 1
DT2	Diabète de Type 2
FiO₂	Fraction inspirée Oxygène
FID	Fédération International du Diabète
GAD65	Acide Glutamique Décarboxylases
Gb	Globule blanc
HCoV-NL63	Human Corona Virus
HGPO	Hyperglycémie Provoqué par voie Orale
HIP14	Human Interacting Protein
HKU1	Human Corona Virus
HLA	Human Leukocyte Antigen
IA2	Anti-corps anti-tyrosine
Il6	Interleukin 6
MERS-CoV	Middel East Respiratory Syndrome

OC43	Beta Corona virus
PCR	Polymerase Chain Reaction
PTPN22	Protéine Tyrosine Phosphatase Non récepteur type 22
SARS	Syndrome Respiratoire Aigue Sévère
SNP	Signal Nucléotide Polymorphisme
STAT3	Signal Transducer and Activator of Transcription 3
TGO	Glutamate Oxaloacetate Transaminase
TGP	Glutamate Pyruvate Tranaminase
TMPRSS22	Protein Transmembranaire a Serine 2
TNF	Tumor Necrosis Factor
TNFAIP3	TNF Alpha Induced Protein 3
TP	Prothrombine

LISTE DES FIGURES

Figure. 1 : Physiopathologie de diabète de type 1.....	5
Figure. 2 : Altération des cellules beta pancréatiques.....	6
Figure. 3 : Facteurs de risque de diabète.....	7
Figure. 4 : Les complications du diabète.....	9
Figure. 5 : Aspect des particules infectieuses des coronavirus.....	11
Figure. 6 : Le cycle viral du SARS-CoV 2 et les cibles thérapeutiques à l'étude.....	15
Figure. 7 : Niveaux de contagiosité.....	16
Figure. 8 : Distribution des malades selon le sexe.....	27
Figure. 9 : Taux des diabétiques dans l'échantillon.....	28
Figure. 10 : Répartition des malades selon les résultats de la PCR.....	29
Figure. 11 : Distribution des résultats de la PCR selon le terrain.....	30
Figure. 12 : Distribution des malades selon l'atteinte parenchymateuse	30
Figure. 13 : Distribution des niveaux de l'atteinte parenchymateuse selon le terrain.....	31
Figure. 14 : Répartition des malades selon la saturation en oxygène.....	32
Figure. 15 : Distribution des taux de saturation en oxygène selon le terrain	32
Figure. 16 : Distribution des valeurs de glycémie selon le terrain.....	34
Figure. 17 : Distribution des valeurs d'hémoglobines selon le terrain.....	34
Figure. 18 : Distribution des valeurs de globules blancs selon le terrain.....	35
Figure. 19 : Distribution des taux de lymphocytes selon le terrain	36
Figure. 20 : Distribution des valeurs de D-dimère selon l terrain.....	36
Figure. 21 : Distribution des valeurs de plaquettes selon le terrain.....	37
Figure. 22 : Distribution des valeurs de TP selon le terrain.....	38
Figure. 23 : Distribution des valeurs de TGO selon le terrain.....	38
Figure. 24 : Distribution des valeurs de TGP selon le terrain.....	39
Figure. 25 : Distribution des valeurs de CRP selon le terrain.....	40
Figure. 26 : Distribution des valeurs de l'urée selon le terrain.....	40
Figure. 27 : Distribution des valeurs de créatinine selon le terrain.....	41
Figure. 28 : Distribution des valeurs de natrémie selon le terrain.....	42
Figure. 29 : Distribution des valeurs de kaliémie selon le terrain.....	43

LISTE DES TABLEAUX

Tableau. 1 : Répartition des malades selon l'âge.....	28
Tableau. 2 : Répartition des malades selon la durée d'hospitalisation.....	29
Tableau. 3 : Répartition des malades selon leur évolution.....	33
Tableau. 4 : Test de chi-deux entre l'existence du diabète et l'évolution des malades	43
Tableau. 5 : Moyennes des paramètres biologiques selon le terrain.....	44

INTRODUCTION

En décembre 2019, la ville de Wuhan, capitale de la province du Hubei en Chine, est devenue le centre d'une épidémie de pneumonie de cause inconnue. Le 7 janvier 2020, des scientifiques chinois avaient isolé un nouveau coronavirus, nommé « SARS-CoV-2 » auparavant connu sous le nom de « 2019-nCoV », qui a ensuite été désigné « COVID-19 » par l'OMS en février 2020. Cette pandémie exponentielle, qui a touché l'Algérie en mars 2020 est responsable de pneumopathie sévères, de formes graves nécessitant une assistance respiratoire et de mortalité (Zhou et *al.*, 2020).

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

Le patient diabétique présente un risque accru de développer certains types d'infection, principalement bactérienne et fongique (Yang, 2018). Certains articles scientifiques, majoritairement chinois, ont suggérés que le diabète était l'une des comorbidités les plus présentes parmi les patients atteints par la COVID-19. Cette maladie pouvant toucher à la fois les sujets ayant un diabète de type 1 ou de type 2 sans différence de risque. Le pourcentage de formes graves en fonction du type de diabète n'est pas connu. Le diabète avait précédemment été décrit comme un facteur de risque important d'évolution défavorable lors des deux précédentes infections à un coronavirus : le SARS 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 (Christophe et *al.*, 2020)

L'objectif de notre étude est de ressortir les particularités biologiques des patients diabétiques hospitalisés pour la COVID-19 dans l'Établissement Public Hospitalier Ali Boushaba de Khenchela, et d'estimer le risque de mortalité chez ces malades.

CHAPITRE. 1 : ANALYSE
BIBLIOGRAPHIQUE

1. Diabète

1.1. Définition

Le diabète est une maladie chronique grave qui se déclare lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline (hormone qui régule la concentration de sucre dans le sang, ou glycémie), ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser correctement l'insuline qu'il produit. Le diabète est un important problème de santé publique, et il est l'une des quatre maladies non transmissibles prioritaires ciblées par les dirigeants mondiaux (OMS,2016).

Selon les critères actuels, le diabète sucré est défini par une glycémie plasmatique à jeun $1,26 \text{ g/L}$ ou $> 2 \text{ g/L}$ quelque soit l'heure du prélèvement en présence de symptômes cliniques. Ce diagnostic peut également être posé devant une valeur 2 g/L à la 120ème minute d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO). La découverte d'une valeur pathologique doit toujours être confirmée sauf si le diagnostic de diabète repose sur la clinique et une biologie non équivoques. Le diagnostic biologique de routine du diabète sucré repose dorénavant sur la mesure de la glycémie à jeun et non sur l'HGPO qui est moins physiologique, peu reproductible et plus coûteuse. Une glycémie à jeun modérément augmentée ($1,1 \text{ g/L}$ mais $< 1,26 \text{ g/L}$) correspond à une (glycémie à jeun anormale) ; (impairedfastingglycemia), état qui indique un trouble de l'homéostasie glucidique. Cette catégorie est, grosso modo, équivalente à la classique intolérance au glucose définie par une glycémie $1,4 \text{ g/L}$ mais $< 2 \text{ g/L}$ à la 120ème minute de l'HGPO (Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique,2001).

1.2. Prévalence du diabète

Selon la Fédération Internationale du Diabète (FID), l'épidémie mondiale du diabète a explosé pour toucher en 2013, 382 millions de personnes, soit 8,3 % de la population adulte. Si cette tendance se poursuit, 550 millions de personnes environ, soit un adulte sur 10, seront atteintes de diabète d'ici 2030, ce qui représente près de 10 millions de nouveaux cas par an. Notons de plus que la proportion de personnes atteintes du diabète mais non diagnostiquées est estimé à près de 46% soit environ 175 millions(Fédération International du Diabète, 2013). En Europe Occidentale, on compte aujourd'hui 33 millions de diabétiques, avec une prévision de 50 millions en 2030.

Environ 80 % des diabétiques vivent dans des pays à faible et moyen revenus et la prévalence est supérieure dans les zones urbaines par rapport aux zones rurales, avec une

atteinte plus grande des groupes sociaux défavorisés. Les principaux éléments responsables de l'augmentation du diabète sont les changements de style de vie et le vieillissement des populations. En 2011, la tranche d'âge la plus touchée par le diabète, est représentée par les [40-59]ans qui totalisent 179 millions de personnes (FID, 2013).

1.3. Classification du diabète

1.3.1. Diabète de type 1

Le diabète de type 1 (DT1) représente moins de 10 % des diabètes répertoriés. L'hyperglycémie est la conséquence d'une insulino-pénie absolue résultante de la destruction progressive des cellules sécrétrices d'insuline induite par une réaction auto-immune. Dans la chronologie de la pathologie, la production d'anticorps reconnaissant des antigènes de la cellule bêta pancréatique (ex : GAD65, Insuline, IA2) précède la destruction des cellules bêta et l'apparition de la maladie entraînant progressivement l'insulite et l'insulino-pénie (Tenenbaum*et al.*, 2018).

1.3.2. Diabète de type 2

Le diabète de type 2 (DT2) est la forme la plus répandue, représentant près de 90 % des formes diagnostiquées de diabètes. L'étiologie de la maladie est complexe, impliquant à la fois, les facteurs génétiques et environnementaux. L'obésité est le premier facteur de risque de diabète ainsi que l'âge. La maladie surviendrait suite à une production insuffisante en insuline face à une demande accrue de l'organisme causée, augmentation de la résistance à l'insuline des tissus cibles de l'insuline tels que le foie, les muscles et le tissu adipeux (Tenenbaum *et al.*, 2018).

1.3.3. Diabète gestationnel

Selon l'OMS, le diabète gestationnel se définit comme un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour première fois pendant la grossesse, quels que soient le traitement nécessaire et l'évolution post-partum (WHO, 1999).

Le diabète réellement apparu au cours de la grossesse, généralement au deuxième trimestre, et disparaissant dans le post-partum, avec une proportion importante de résurgence sous forme de diabète de type 2 plus tard dans la vie.

Le diabète préexistant à la grossesse (en grande majorité de type 2) mais méconnu jusque-là, qui est découvert à l'occasion de la grossesse et qui persiste donc après l'accouchement. (Wendland, 2012).

1.4. Physiopathologie

1.4.1. Diabète de type 1

Le diabète de type 1 (DT1) représente moins de 10% des diabètes répertoriés. L'hyperglycémie est la conséquence d'une insulino-pénie absolue résultante de la destruction progressive et drastique (> 80 %) des cellules sécrétrices d'insuline induite par une réaction auto-immune (Figure 1). Dans la chronologie de la pathologie, la production d'anticorps reconnaissant des antigènes de la cellule bêta pancréatique (ex : GAD65, Insuline, IA2) précède la destruction des cellules bêta et l'apparition de la maladie. Il est ensuite supposé que la réponse inflammatoire entraîne progressivement l'insulite et l'insulino-pénie. Les facteurs environnementaux jouent un rôle central dans le développement de la maladie, comme le souligne la prévalence annuelle de la maladie (> 3,5 %). Les virus, en particulier, les entérovirus comme le Coxsackie B4, comptent parmi les principaux suspects à pouvoir induire le DT1. (Tenenbaum et *al.*, 2018).

Le terrain génétique accroît aussi le risque de développer un DT1. Les polymorphismes nucléotidiques (SNP) du DT1 les plus connus sont ceux localisés dans les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité. Les porteurs des variations sur ces gènes (HLA-DR3 et HLA-DR4) ont un risque > 20 % de développer ce type de diabète. Ce risque peut être potentialisé par la présence d'autres SNP. Plus de 50 SNP sur plus de 50 gènes différents ont été découverts chez des patients diabétiques, Certains gènes tels que PTPN22 et STAT3 codent des protéines impliquées dans la réponse immunitaire. D'autres, comme HIP14, GLIS3 et TNFAIP3, jouent un rôle dans le contrôle de la survie de la cellule bêta pancréatique. (Tenenbaum et *al.*, 2018).

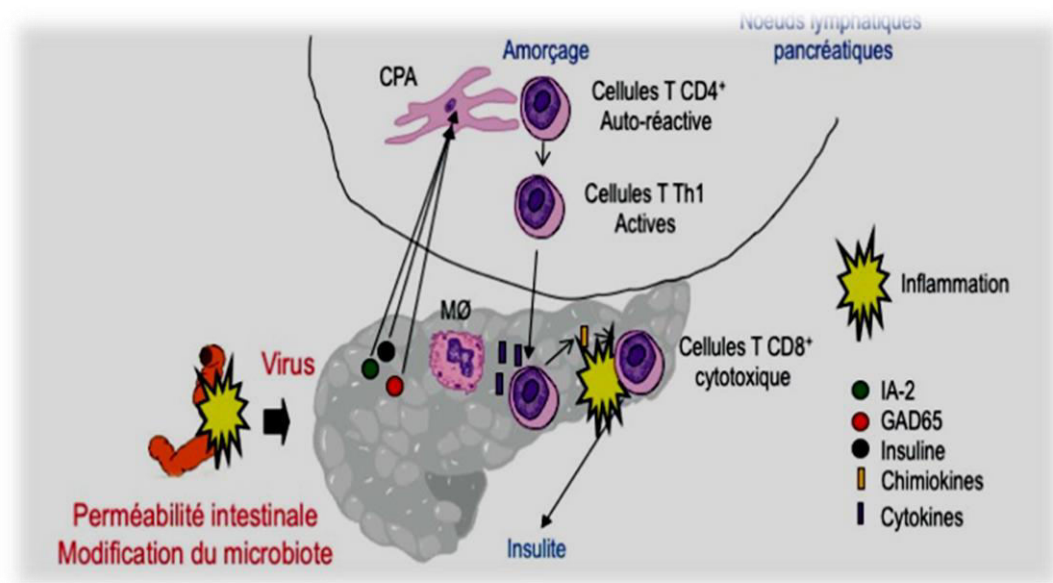


Figure.1 : Physiopathologie de diabètes de type 1 (Tenenbaum et *al.*,2018).

1.4.2. Diabète de type 2

Il est du suite à un dysfonctionnement pancréatique au niveau des cellules bêta par un manque de sécrétion d'insuline. L'insulinopénie est d'abord la conséquence d'une incapacité des cellules bêta à sécréter de l'insuline en réponse au glucose. Dans l'histoire de la maladie, la perte relative ou absolue de la sensibilité de l'insuline précède le dysfonctionnement des cellules bêta pancréatiques. Ce défaut fonctionnel serait ensuite accompagné par une réduction de la masse totale des cellules bêta, ce qui participerait au développement de la maladie. En effet, une réduction de 65% de la masse totale des cellules bêta pancréatiques est associée avec le DT2. Ce dysfonctionnement des cellules bêta pancréatiques pourrait être favorisé par des facteurs génétiques. En effet, l'héritabilité du DT2 a été estimée à plus de 40%. Les études d'association pan-génomiques ont révélé de nombreux gènes de susceptibilité du DT2 (> 100), dont la majorité d'entre eux jouent un rôle dans la sécrétion de l'insuline et la survie des cellules bêta. L'excès d'apport lipidique et l'insulino-résistance systémique, associés avec l'obésité, joueraient un rôle clé dans le déclin de la masse et de la fonction des cellules bêta (Figure 2) (Tenenbaum et *al.*,2018).

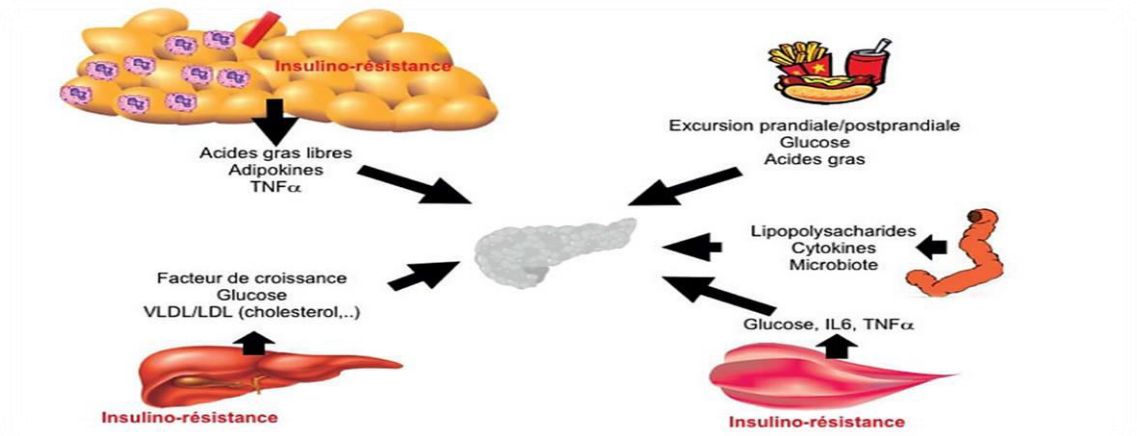


Figure.2 : Altération des cellules beta pancréatiques dans le diabète de type 2 (Tenenbaum et *al.*, 2018).

1.4.3. Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel (DG) est défini par une intolérance au glucose apparaissant au cours de la grossesse. Il se caractérise par une hyperglycémie aux valeurs supérieures à la normale, mais inférieures à celles posant le diagnostic de diabète. Les femmes développant un DG ont un risque plus élevé (x7) de développer un DT2. Par ailleurs, les femmes ayant un DG ont un risque accru de complications pendant la grossesse et à l'accouchement (Schaefer-Graf et *al.*, 2018).

Les descendants de femmes développant un DG encourent aussi des risques tels que la macrosomie et le développement d'un DT2 (Schaefer-Graf *et al.*, 2018).

Le DG est en général dépisté au 2e trimestre de grossesse (entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée ou absence de règles), même si un dépistage peut être proposé au premier trimestre de la grossesse, voire avant la conception, dans le cadre du dépistage d'un éventuel diabète encore non diagnostiqué. Durant cette période, chez la femme enceinte non diabétique, l'insulino-résistance est en principe palliée par un pancréas qui s'adapte en produisant plus d'insuline. En revanche, chez les femmes avec un DG, l'insulino-résistance n'est plus du tout compensée par le pancréas qui n'arrive plus à adapter la production d'insuline nécessaire, d'où l'apparition d'une hyperglycémie chronique. Cette perte de fonction pourrait être corrélée avec une incapacité des cellules à augmenter leur masse par la néogénèse ou prolifération (Baeyens et *al.*, 2016).

En effet, les données actuelles indiquent que cette perte de masse n'est pas causée par la mort des cellules béta (Kenna *et al.*, 2016). Comme pour le DT2, la génétique est une composante

du développement de la maladie. D’ailleurs, il a été montré que le DG et le DT2, présentent des similitudes. (Lowe *et al.*, 2016).

1.5. Les facteurs de risques du DNID

Plusieurs facteurs interviennent dans l’étiopathogénie du diabète non insulino-dépendant (DNID) : terrain génétique et facteurs environnementaux, il est probable qu’un individu hérite la susceptibilité de développer un DNID et qu’un ou plusieurs facteurs environnementaux soient déterminants pour en favoriser l’expression clinique. Les facteurs génétiques jouent un rôle majeur dans l’apparition du DNID. L’étude des familles de diabétiques est en faveur d’un mode de transmission autosomique dominant. Les études de jumeaux monozygotes ont montré du facteur héréditaire ou dans une paire de jumeaux, si l’un présente un DNID dans 90% des cas, l’autre aussi est diabétique ou le deviendra, d’autre part, 26% des frères ou sœurs d’un diabétique de type 2 sont seront diabétiques. Parmi les facteurs environnementaux on peut citer l’obésité, la sédentarité, l’alimentation hypercalorique et le stress (Perlmutter *et al.*, 2006 ; Romli, 2016) (Figure3).

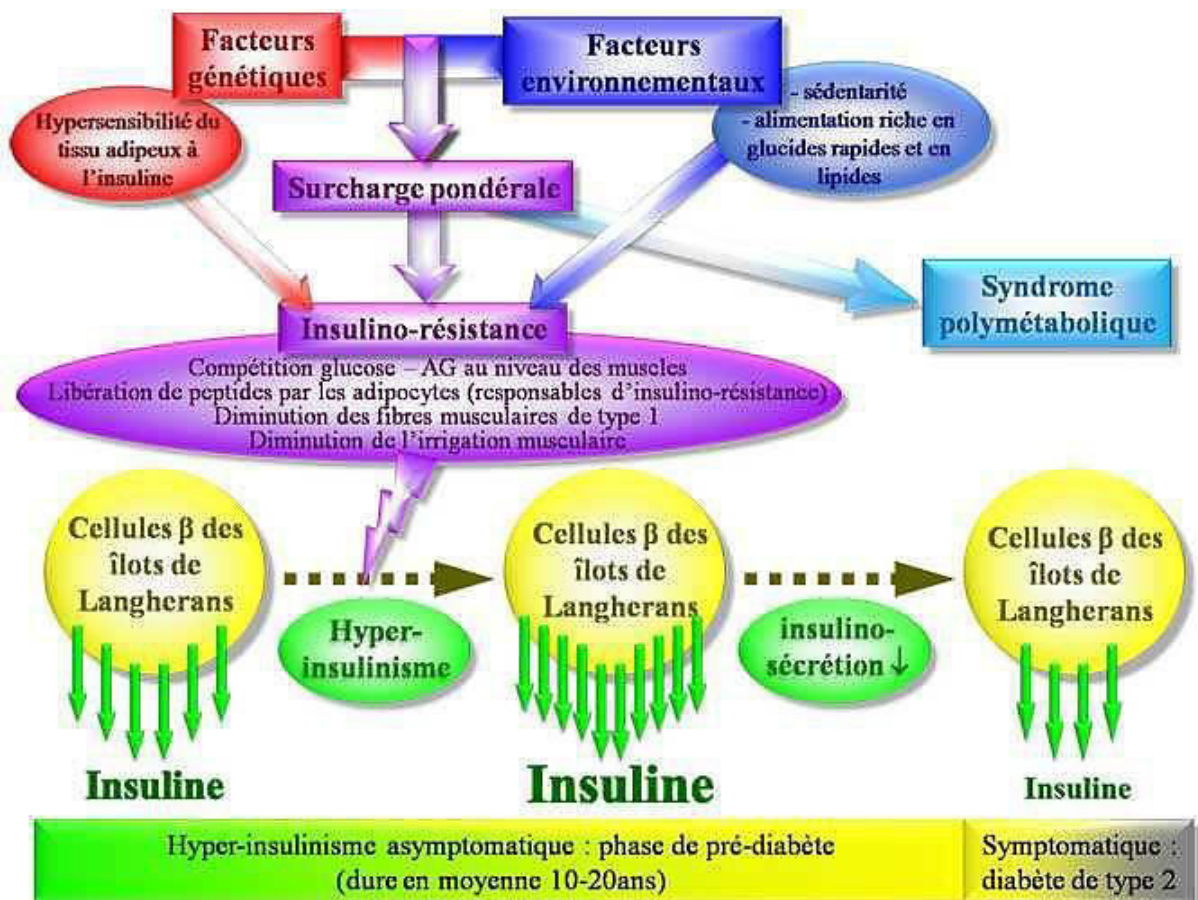


Figure. 3 :Facteurs de risque du diabète(Romli, 2016).

1.6.Complication du diabète

1.6.1. Complications chroniques

Les complications à long terme du diabète sont classiquement divisées en deux catégories : **les complications microangiopathiques** : neuropathie, néphropathie et rétinopathie dont le facteur de risque majeur est l'hyperglycémie chronique (figure.4).

les complications macroangiopathiques : maladies cardiovasculaires dont les facteurs de risque sont l'hyperglycémie, l'insulinorésistance, des carences en insuline, une dyslipidémie, l'hypertension, l'hyperlipidémie et l'inflammation (Monnier *et al.*,2007).

1.6.2. Complications aiguës

L'hypoglycémie : C'est une complication fréquente et désagréable survenant le plus souvent chez les diabétiques de type 1 et qui peut, provoquer un coma hypoglycémique. (SFE, 2013).

L'acidose : L'acidocétose diabétique est une des complications aiguës les plus sévères du diabète, pouvant aboutir au coma voire à la mort du patient, c'est la conséquence d'une carence profonde en insuline, elle induit une accumulation de substances chimiques toxiques pour l'organisme, les corps cétoniques, qui vont être responsables d'une acidification métabolique (baisse du pH sanguin) à l'origine des signes cliniques(SFE, 2016).

Le coma hyperosmolaire : Le coma hyperosmolaire, forme grave de décompensation du diabète, survient majoritairement chez le sujet âgé atteint de diabète de type 2. Malgré une prise en charge adaptée, la mortalité du coma hyperosmolaire reste encore élevée : entre 20 et 40 % en raison des complications et du terrain largement dominé par les sujets âgés (Carlier A *et al.*, 2018).

L'acidose lactique : L'acidose lactique est définie par un tableau clinique et métabolique d'acidose sévère consécutif à une accumulation d'acides lactiques dans l'organisme. C'est une complication rare mais de pronostic sévère avec une mortalité évaluée à 50 % (Orban *et al.*,2003).

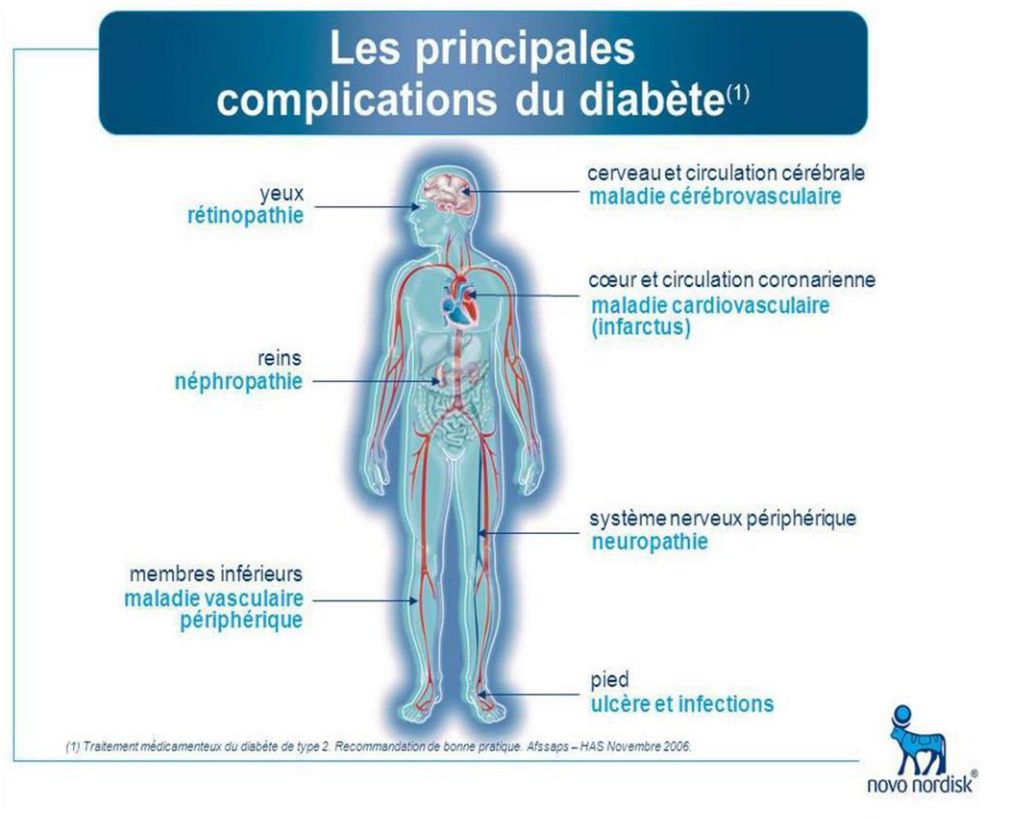


Figure. 4 : Les complications du diabète(FID, 2006).

1.7. Prévention et prise en charge du diabète

Chez les patients diabétiques à risque podologique, il est essentiel d'examiner les pieds et les chaussures à chaque consultation. Tout patient diabétique doit avoir chaque année un test au mono- filament. Si le patient ne ressent pas à 2 reprises la pression du mono-filament, il est à risque de plaie (Martini, 2008).

Les patients à risque podologique élevé sont :

- Les diabétiques artéritiques (pouls abolis ou faibles)
- Les diabétiques ayant un trouble de la statique du pied
- Les diabétiques ayant des troubles de la sensibilité algique, vibratoire, thermique et/ou profonde.
- Tout diabétique ayant des antécédents d'ulcération au niveau des pieds En plus du contrôle régulier de la glycémie une hygiène soignée du pied est toujours indispensable pour prévenir et prendre en charge les symptômes du pied diabétique (Bordier et *al.*, 2007).

Le pronostic des pieds diabétiques est globalement mauvais, les plaies récidivent souvent. Les mesures préventives concernent les patients à risque de pied diabétique, autrement dit ceux souffrant d'une obstruction des artères de la jambe et du pied (artérite des membres inférieurs) et ceux souffrant de neuropathie car celle-ci altère les sensations de douleur et modifie la sensibilité (Amouyalet *al.*, 2017).

Tout patient diabétique à risque podologique doit bénéficier d'un programme d'éducation thérapeutique pour recevoir une éducation spécifique pour la prévention des plaies du pied : (Bouillet et *al.*, 2020).

2. La COVID-19

2.1. Définition

Les coronavirus appartiennent à la famille des coronaviridae et apparaissent juste comme des anneaux à pointes lorsqu'on les observe au microscope électronique, La surface ressemble à diverses pointes qui sont utiles pour attaquer et lier les cellules vivantes. Ce sont les virus qui causent la simple maladie du rhume à des maladies graves comme le syndrome respiratoire aigu sévère SARS-CoV, La source de ces virus est certains animaux ; y compris les chauves-souris (Figure.5) (Ali et *al.*,2020).

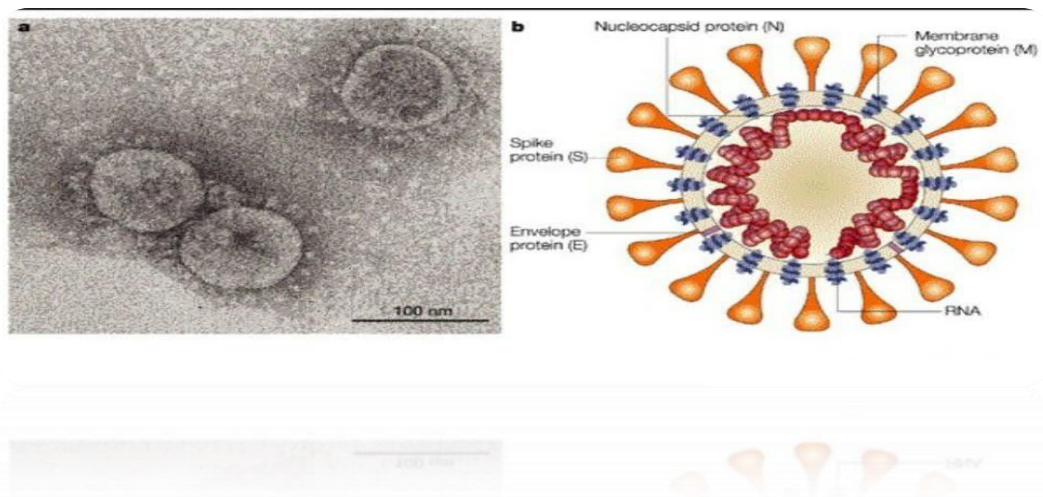


Figure.5 : Aspect des particules infectieuses des coronavirus(Andrea, 2020).

Le mot coronavirus est un dérivé du latin corona ; qui signifie couronne ou d'une couronne solaire autour des virions ; Ces virus ont un génome à ARN simple brin de sens positif 27 à 34 kilo bases et une nucléocapside à symétrie hélicoïdale (Su et *al.*, 2016 ; Sexton et *al.*, 2016). Typiquement les coronavirus sont de taille 20nm drapés avec un grand aspect de surface en forme de pétale ou de massue, Le premier coronavirus a été découvert en 1937 chez les oiseaux et plus tard dans les années 1960 chez l'homme ; Les différents types de virus capables d'infecter les êtres humains sont 229E ; OC43 ; HCoV-NL63 ;SARS-CoV ; MERS-CoV ; HKU1 et SARS-CoV-2 (Ali et *al.*, 2020).

Il y a plusieurs épidémies dues à ces virus. Les épidémies les moins graves ont eu lieu en 2003 ; 2012 ; 2015 et en 2018 avec respectivement 774 ; 400 ; 36 et 42 décès. L'épidémie de 2019 ; 2020 a commencé à Wuhan ; dans la province du Hubei en Chine ;

en décembre 2019. Lorsqu'une nouvelle souche de virus corona a été détectée le 31 décembre 2019 l'Organisation mondiale de la santé OMS a donné à ce virus le nom de 2019-nCoV qui a ensuite été renommé « severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 : SARS-CoV-2 » par le comité international de taxonomie des virus. Les maladies causées par ce virus sont appelées maladie à coronavirus 2019 et abrégée en COVID-19 ; Ce virus s'est avéré avoir une ressemblance à 86,9% avec un coronavirus de chauve-souris (lu et *al.*, 2020 ; zhu et *al.*, 2020).

Ce virus est éclaté dans une maladie de type pneumonie avec des problèmes respiratoires ; entraînant la mort par insuffisance respiratoire. Environ 210 pays et territoires ont été signalés comme infectés par des épidémies majeures aux États-Unis ; en Chine ; en Corée du sud ; en Italie ; en Iran ; en Japon etc....., faisant environ 2,2 millions de patients avec plus de 0,15 million de décès dans le monde (Ali et *al.*, 2020).

2.2. Mode de transmission

Au cours des dernières décennies ; il a été observé que les coronavirus peuvent infecter les rats ; les souris ; les chiens ; les chats ; les chevaux ; les bovins ; les dindes ; et les porcs. Occasionnellement ces animaux peuvent communiquer des coronavirus aux humains. Le coronavirus se propage par les éternuements ; les gouttelettes des toux et le contact. Normalement ce virus pénètre dans le corps par la bouche ; le nez et les yeux. Il a été rapporté que les virus peuvent infecter une personne à une distance d'environ 1.8mde rayon. Le virus peut survive de 2h à quelques jours dans des gouttelettes de toux et d'éternuement se trouvant à la surface ou au sol. Une infection peut se produire en touchant un objet ou une surface qui continent déjà un virus. Ce virus a été détecté dans les selles des patients mais aucune infection via les selles n'a été rapportée (Ali et *al.*, 2020).

Le modèle d'infection cellulaire est très similaire au SARS-CoV. La cible principale de ce virus est les poumons et les pointes virales (domaines de liaison) se fixent aux récepteurs cellulaires des poumons. Ceux-ci sont connus sous le nom de récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 ; ACE2 (james et *al.*, 2020 ; wan et *al.*, 2020).

On rapporte qu'un clivage protéolytique se produit au niveau de la protéine SARS-CoV S à la position S2 intercédant la fusion membranaire et l'infection virale. Les risques d'infection peuvent survenir si une personne entre en contact avec la personne infectée. Maintenant selon le rapport de L'OMS la COVID-19 est devenue une pandémie (Ali et al., 2020).

2.3. Période d'incubation

La durée moyenne d'incubation est de 5 jours avec une durée maximale de 12-14 jours (JDF, 2020).

Les auteurs d'une analyse de 181 cas confirmés de COVID-19, ont estimé que 97,5% de ceux qui développent des symptômes le feront dans les 11 jours (8 à 16 jours) suivant l'infection. Moins de 2,5% des personnes infectées présenteront des symptômes dans les 2 jours. Cependant, ces estimations impliquent que, selon des hypothèses prudentes 1 % des cas développeront des symptômes après 14 jours de surveillance. Une autre analyse de 158 cas confirmés à l'extérieur de Wuhan a estimé une période d'incubation médiane similaire de 5 jours, avec une plage de 2 à 14 jours (Linton, 2020). Dans l'ensemble, la période d'incubation d'environ 4 à 6 jours correspond à celle d'autres coronavirus responsables du SARS ou du MERS (Virlogeux, 2016). Il convient de noter que le délai entre l'exposition et le début de l'infection peut être plus court. La transmission du SARS-CoV-2 pendant la période d'incubation tardive est possible (Li, 2020). Cependant, la proportion dans laquelle les personnes pré symptomatiques peuvent transmettre le SARS-CoV-2 est encore débattue. Dans une étude longitudinale, la charge virale était élevée 2 à 3 jours avant le début des symptômes, et le pic était même atteint 0,7 jour avant le début des symptômes (He, 2020).

2.4. Physiopathologie

La surface du virus SARS-CoV-2 est recouverte d'un grand nombre de protéines Spike, qui sont essentielles pour que le virus pénètre à l'intérieur des cellules hôtes. Chaque protéine Spike se compose de deux sous-unités, S1 et S2. La sous-unité S1, à l'extrémité du spicule, contient le domaine de liaison au récepteur (DLR) qui se lie à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2, ACE2), le récepteur des cellules hôtes, tandis que la sous-unité S2, située sur la tige du spicule, sert de médiateur à la fusion des membranes du virus et des cellules hôtes nécessaire à l'entrée du virus. Pour qu'une fusion membranaire survienne, les sous-unités S1 et S2 doivent être fendues par la protéase transmembranaire à sérine 2 (TMPRSS2-1) (Matthew, 2021).

L'ACE2, identifiée pour la première fois en 2000, est une enzyme attachée à la surface des cellules hôtes et constitue le point d'entrée du SARS-CoV-2. L'ACE2 est largement présente dans tout l'organisme, et elle est notamment exprimée en grande quantité sur les cellules épithéliales nasales, les cellules épithéliales alvéolaires des poumons et les anthérocytes de l'intestin grêle. L'ACE2 est également exprimée dans l'endothélium des lits vasculaires de nombreux organes dans tout l'organisme, ainsi que dans les cellules musculaires lisses artérielles dans de nombreux organes évalués. Dans les reins, l'ACE2 est exprimée au niveau des bordures en brosse apicales des tubules proximaux, ainsi que dans les podocytes glomérulaires, mais pas dans les cellules endothéliales. La large distribution des récepteurs de l'ACE2 dans tout l'organisme explique probablement les effets multisystémiques du COVID-19 (Matthew, 2021).

L'ACE2 régule le système rénine-angiotensine en favorisant l'hydrolyse de l'octapeptide angiotensine II (un vasoconstricteur) en heptapeptide angiotensine 1-7 (un vasodilatateur). L'Ang1-7 s'oppose également à la stimulation par l'Ang II de la production de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-6. Il a été démontré que l'ACE2 a une fonction protectrice dans les poumons, le système cardiovasculaire et d'autres organes, et elle a été évaluée lors d'essais cliniques dans le cadre du traitement du syndrome de détresse respiratoire aiguë. L'épuisement de l'ACE2 qui survient après l'infection des cellules hôtes ne permet plus la régulation de la stimulation pro-inflammatoire d'Ang II et donc la prévention des lésions des poumons et d'autres organes (Figure.6) (Matthew, 2021).

L'infection virale de l'endothélium entraîne des lésions des cellules endothéliales, ce qui déclenche la libération de cytokines pro-inflammatoires et des dysfonctionnements microcirculatoires dans les poumons, le cœur et le foie. L'une des conséquences supposées de ce phénomène est un état d'hypercoagulabilité qui entraîne une thrombose micro-vasculaire. Lorsqu'elle survient dans les poumons, la thrombose micro-vasculaire peut altérer l'échange d'oxygène ; lorsqu'elle survient dans les veines, elle peut entraîner une thrombose veineuse profonde et une embolie pulmonaire, et lorsqu'elle survient dans les artères, un accident vasculaire cérébral ischémique, une ischémie des membres et un infarctus du myocarde peuvent survenir. Des saignements excessifs peuvent survenir chez les patients atteints de COVID-19, mais ils sont beaucoup moins fréquents que les problèmes de coagulation (Matthew, 2021).

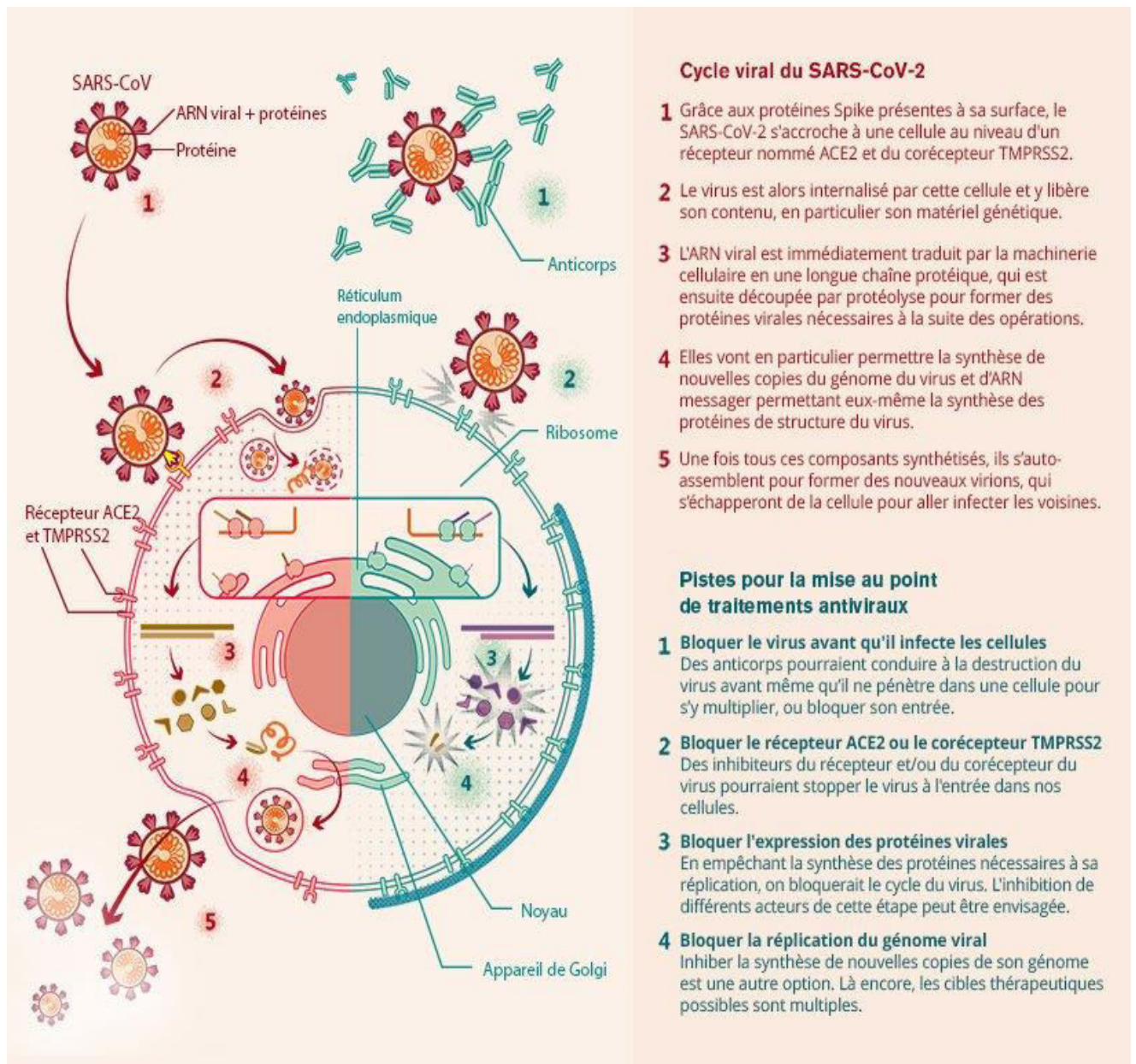


Figure.6 : Le cycle viral du SARS-CoV-2 et les cibles thérapeutiques à l'étude (Camille Henry, 2020).

2.5. Contagiosité

Il se déroule en moyenne 5 à 8 jours entre l'infection par le virus et la possibilité de le transmettre à un tiers, que l'on développe des symptômes ou non. Le risque de transmission est maximal à l'apparition de ces symptômes, mais il débute en moyenne 2 à 3 jours avant. Ce risque diminue ensuite progressivement à partir du 7^e jour suivant l'apparition des symptômes. Il devient limité au-delà de 10 jours et exceptionnel après 14 jours, Ces durées ne sont que des moyennes et peuvent varier selon la lignée du virus considéré. Globalement, plus les symptômes sont sévères et persistent, plus la possibilité de transmettre le virus se prolonge (Figure.7) (Bruno, 2021).

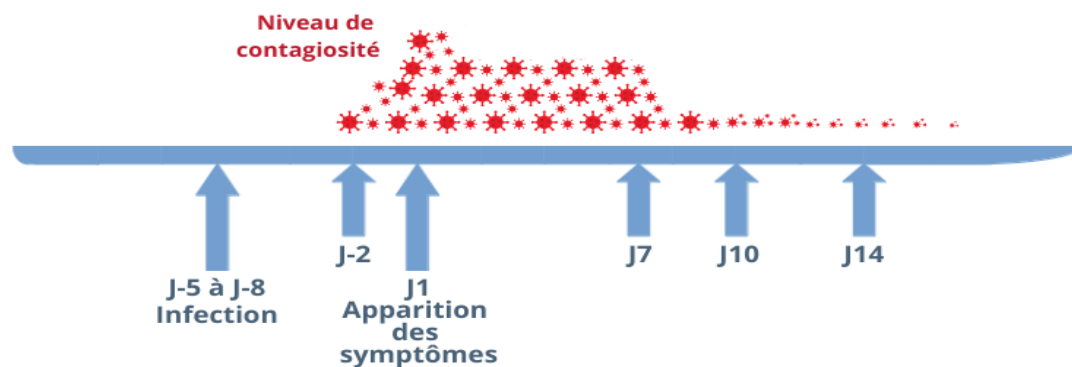


Figure. 7 : Niveaux de contagiosité (Bruno, 2021).

2.6. Présentations cliniques

Après un temps d'incubation moyen d'environ 5 jours (intervalle : 2-14 jours), une infection typique au COVID-19 commence par une toux sèche et une fièvre légère (38,1 à 39°C), souvent accompagnée d'une diminution de l'odorat et du goût. Chez la plupart des patients, la COVID-19 reste léger ou modéré et les symptômes disparaissent en une semaine et les patients se rétablissent généralement à la maison. Environ 10 % des patients restent symptomatiques jusqu'à la deuxième semaine. Plus les symptômes ne persistent, plus le risque de développer une COVID-19 plus sévère et élevée, nécessitant une hospitalisation, des soins intensifs et une ventilation invasive. L'issue de la COVID-19 est souvent imprévisible, en particulier chez les patients âgés présentant des comorbidités (Alvarado, 2020).

Une liste importante de symptômes a été rapportée, indiquant clairement que la COVID-19 est une maladie complexe, qui ne consiste en aucune manière uniquement en une infection respiratoire. Bien que les symptômes ne soient pas spécifiques, de sorte que le diagnostic différentiel englobe un large éventail d'infections, de maladies respiratoires et autres, un examen attentif du patient doit néanmoins être effectué. Les symptômes sont brièvement décrits ci-dessous (Alvarado, 2020).

2.6.1 Manifestations ORL : Anosmie et agueusie

Bien que les symptômes des voies respiratoires supérieures tels que rhinorrhée, congestion nasale, éternuements et maux de gorge soient relativement inhabituels, plusieurs équipes ont récemment signalé l'anosmie et l'hyposmie comme signe précoce (Luers, 2020 ; Gane, 2020).

Une étude européenne rapporte que parmi 417 patients provenant de 12 hôpitaux européens, présentant des signes de COVID-19 légers à modérés, 86% et 88% ont signalé des dysfonctionnements olfactifs et gustatifs, respectivement (Lechien, 2020). La grande majorité était anosmique (une hyposmie, une parosmie, une fantosmie ont également été décrites) et le taux de guérison des signes olfactifs précoces était de 44%. Les femmes étaient plus touchées que les hommes.

2.6.2. Symptômes et complications cardiovasculaires

Il existe de plus en plus de preuves d'effets directs et indirects du SARS-CoV-2 sur le cœur, en particulier chez les patients atteints de maladies cardiaques préexistantes (Bonow, 2020). Le SARS-CoV-2 a le potentiel d'infecter les cardiomyocytes, les péricytes et les fibroblastes via la voie ACE2 conduisant à une lésion myocardique directe, mais cette séquence physiopathologique reste encore à démontrer (Hendren, 2020). Une deuxième hypothèse pour expliquer les lésions myocardiques liées au COVID-19 se base sur l'élévation des taux de cytokines ou sur les mécanismes médiés par les anticorps. Cliniquement, la COVID-19 peut se manifester par un syndrome cardiovasculaire aigu (appelé «AcovCS»), décrit, non seulement avec des syndromes thoraciques typiques, mais aussi avec des manifestations cardiovasculaires diverses (Bangalore, 2020).

2.6.3. Symptômes digestifs

Dans les études chinoises, des symptômes gastro-intestinaux étaient rarement observés. Dans une méta-analyse de 60 études comprenant 4243 patients, la prévalence groupée des symptômes gastro-intestinaux était de 18% (IC 95%, 12% -25%); en Chine, cette prévalence était plus faible que dans d'autres pays. Parmi les 393 premiers patients admis dans deux hôpitaux de New York, la diarrhée (24%), les nausées et vomissements (19%) étaient plus fréquents que dans les séries chinoises (Goyal, 2020). L'ARN viral a été détecté plus fréquemment dans les selles chez les personnes souffrant de diarrhée, Cependant, il reste difficile de savoir si cette différence reflète une variation géographique ou une notification différentielle (Cheung, 2020).

2.6.4. Symptômes neurologiques

Le tropisme neurologique a été montré comme une caractéristique commune des coronavirus humains. Ces virus peuvent envahir le tronc cérébral à partir des poumons et des voies respiratoires par l'intermédiaire des voies articulées aux synapses. En ce qui concerne le SARS-CoV-2, les signes précoces comme les symptômes olfactifs devraient être davantage envisagés comme signe d'une atteinte du système nerveux central. Des complications neurologiques tardives potentielles chez les patients traités pour COVID-19 sont observées (Baig, 2020). Une série d'observations rétrospectives a trouvé des manifestations neurologiques chez 78 patients sur 214 (36%), allant de symptômes assez spécifiques (perte de l'odorat ou du goût, myopathie ou accident vasculaire cérébral) à des symptômes moins typiques (maux de tête, troubles de la conscience, étourdissements ou convulsions) (Mao, 2020).

Dans une série d'observation de 58 patients, le syndrome de détresse respiratoire aigue était associé à une encéphalopathie, une agitation et une confusion importantes et des signes témoignant d'une atteinte cortico-spinale. On ne sait toujours pas lesquelles de ces manifestations étaient dues à une encéphalopathie liée à une maladie grave, ou liées aux cytokines ou aux traitements médicamenteux, et quels symptômes pourraient être spécifiques de l'infection par le SARS-CoV-2 (Helms, 2020).

2.7. Immunité et réinfection

Des chercheurs ont suivi une cohorte de 25661 personnes, du personnel d'hôpitaux publics de toutes les régions d'Angleterre, afin de mesurer leur taux d'anticorps durant 7 mois, et d'évaluer leur taux d'exposition au virus et leurs symptômes via des questionnaires. La cohorte était divisée en deux catégories : une dite positive, constituée de personnes déjà infectées par le coronavirus, et l'autre dite négative, avec des personnes qui ne possèdent pas d'anticorps Covid-19 lors du début de l'étude en juin 2020. Lorsqu'une personne est positive à un test PCR, elle est transférée dans la cohorte positive 21 jours après le test (ou lorsque les anticorps apparaissent, ce que l'on appelle le phénomène de séroconversion). Ces personnes ont été suivies jusqu'en décembre 2020, et l'analyse des résultats en a déduit qu'une infection au Covid-19 offrirait une immunité efficace contre de nouvelles infections, pour une durée médiane de 7 mois. La médiane est une alternative moins biaisée que la moyenne pour avoir une idée de la durée la plus probable : 50% des personnes ont eu une immunité plus courte, 50% une immunité plus longue (Zoë Hyde, 2021).

155 personnes de la cohorte positive ont été réinfectées, ce qui a permis d'estimer la durée médiane de la protection immunitaire.

Plusieurs études ont démontré que certaines personnes infectées par le coronavirus continuaient de porter le virus des semaines, voire des mois après l'infection (sans être nécessairement symptomatiques ni contagieuses). Sans symptômes, il est donc parfois difficile de savoir s'il s'agit d'une vraie réinfection lorsqu'un test PCR est positif un certain temps après une première infection (Zoë Hyde, 2021).

2.8. Traitement

La course pour trouver un traitement contre la Covid-19 mobilise les chercheurs du monde entier dans un climat d'incertitude sur l'évolution de la pandémie. Malgré les nombreux essais cliniques lancés dans des délais extrêmement courts, au début de l'été, aucun traitement spécifique n'avait prouvé son efficacité sur une diminution de la mortalité. La prise en charge reste actuellement non spécifique (Matusiket *al.*, 2020).

Quelque traitement utilisé pour réduire la sévérité de la maladie :

2.8.1. Le traitement symptomatique

Repose tout d'abord sur la prise en charge de l'hyperthermie par du paracétamol et une surveillance de l'hydratation. Une récente synthèse des données de pharmacovigilance a mis en évidence que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pourraient aggraver les atteintes infectieuses et provoquer des complications graves, notamment dans le cadre d'infections respiratoires. Rien n'est démontré pour le SARS-CoV-2, mais le principe de précaution s'applique : les AINS doivent être évités (en dehors de ceux utilisés dans le traitement. (Matusik, É. et al. 2020).

2.8.2.L'antibiothérapie

N'est pas nécessaire pour un cas de Covid-19 simple sans critère de gravité ou de comorbidité, les coinfections bactériennes étant rares. Elle ne sera envisagée qu'en présence d'une pneumopathie nécessitant une prise en charge en réanimation (Matusik et *al.*, 2020).

L'azithromycine est un antibiotique connu pour ses effets immunomodulateurs, semblant être liés à l'induction d'IFN. Elle est parfois utilisée pour ces propriétés en traitement au long cours dans certaines affections respiratoires. Elle semble avoir des effets antiviraux *in vitro*, qui n'ont encore jamais été prouvés *in vivo* (Matusik et *al.*, 2020).

2.8.3. Traitement des phénomènes thrombotiques

Particulièrement fréquents ont été rapportés chez les patients atteints de la Covid-19, notamment placés en soins intensifs. Cela a conduit les sociétés savantes à préconiser une thromboprophylaxie systématique chez les personnes hospitalisées. Devant l'instabilité de ces patients en phase aiguë, en lien avec de potentielles interactions médicamenteuses avec les médicaments expérimentaux, un relais des anticoagulants oraux vers une héparinothérapie a été préconisé (Matusik et *al.*, 2020).

2.8.4.Les antiviraux

Les antiviraux pourraient être intéressants pour stopper une des étapes du cycle viral, notamment au cours de la phase précoce de la maladie.

2.8.5. Le remdésivir

Le remdésivir est un analogue nucléosidique de l'adénosine interférant avec l'ARN polymérase permettant la réplication du SARS-CoV-2, qui a été initialement développé contre le virus Ébola. Il a très vite fait partie des médicaments les plus prometteurs, avec une efficacité *in vitro* supérieure à celle d'autres antiviraux potentiels sur le SARS-CoV-2 et une activité *in vivo* chez l'animal sur d'autres coronavirus (Middle East Respiratory Syndrome [MERS] et SARS-CoV-1).

Les principaux effets indésirables relevés sont des hypotensions parfois sévères, ainsi que des atteintes rénales et hépatiques. Il n'est actuellement disponible en France que dans le cadre des essais cliniques (Matusik et *al.*, 2020).

2.8.6. Le lopinavir

Un effet antiviral a été rapporté *in vitro* sur le SARS-CoV-2 pour le lopinavir, avec une concentration efficace médiane néanmoins élevée ou juste compatible avec une concentration plasmatique atteignable chez l'homme (Matusik et *al.*, 2020).

2.8.7. La chloroquine et l'hydroxychloroquine

Les mécanismes d'action de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine seraient multiples, notamment une alcalisation lysosomiale induisant une inhibition de la fusion du virus à la surface cellulaire, un blocage de la réplication virale, une modification de glycosylation des protéines (notamment de l'ACE2) et un effet immun-modulation. La chloroquine est un médicament à marge thérapeutique étroite utilisé dans le cadre des accès palustres. L'hydroxychloroquine est, quant à elle, indiquée dans le lupus et la polyarthrite rhumatoïde.

Ces médicaments inhibent la réplication du SARS-CoV-2 *in vitro* à des concentrations difficilement atteignables dans le plasma humain, mais qui le sont possiblement dans le compartiment intracellulaire où se réplique le virus et où il se concentre, avec de plus une accumulation pulmonaire (Matusik et *al.*, 2020).

2.8.8. Les agents immuns modulateurs

Les agents immunomodulateurs auraient plutôt un intérêt dans la phase secondaire de l'infection, en particulier lors de l'état hyperinflammatoire induit par le virus (Matusik et *al.*, 2020).

2.8.9. Les anti-interleukines

Les anti-interleukines sont des anticorps utilisés dans le traitement de maladies inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde. Le tocilizumab et le sarilumab sont dirigés contre le récepteur de l'interleukine (IL) 6, tandis que l'anakinra cible le récepteur de l'IL-1. Les patients sévères atteints de Covid-19 semblent développer une réponse immunitaire et inflammatoire excessive et dérégulée, dans laquelle l'IL-6 jouerait un rôle essentiel. Il a été montré que sa concentration était corrélée à la sévérité de la maladie. Inhiber les cytokines inflammatoires pourrait donc permettre d'atténuer cette réaction (Matusik et *al.*, 2020).

2.8.10. Le plasma convalescent

Le plasma convalescent est issu de patients guéris de la Covid-19. Il a été suggéré qu'il pourrait permettre une immunité passive par la transfusion d'anticorps dirigés contre le virus SARS-CoV-2. Il a déjà été utilisé dans le cadre d'autres infections respiratoires sévères virales (SARS, grippe H1N1 et H5N1, etc.) (Matusik et *al.*, 2020).

2.8.11. Les immunoglobulines polyvalentes

Les immunoglobulines polyvalentes sont des anticorps issus de dons de plasma. Elles sont essentiellement composées d'immunoglobulines (Ig) G reconnaissant une large variété d'antigènes. En plus de leur effet neutralisant, elles ont aussi des propriétés immunorégulatrices via leur action sur les récepteurs aux Ig sur les surfaces cellulaires. Seules quelques expériences de leur utilisation ont été pour le moment décrites dans le cadre de la Covid-19 et une unique étude rétrospective a été publiée (Matusik et *al.*, 2020).

2.8.12. Les IFN

Les IFN sont les premières cytokines produites lors d'une infection virale, ils agissent sur l'immunité innée et adaptative. Les IFN recombinants ont été utilisés en association avec la ribavirine chez les patients atteints de MERS et de SARS. Les données *in vitro* sur le

SARS-CoV-1 et le MERS-CoV suggèrent une meilleure activité des IFN- β , actuellement indiqués dans la sclérose en plaques, par rapport aux IFN- α , qui ont été recommandés sous la forme inhalée par les autorités chinoises dans le cadre de la lutte contre la Covid-19 (Matusik et *al.*, 2020).

2.8.13. Les corticoïdes

Les corticoïdes ont des propriétés anti-inflammatoires qui pourraient être utiles lors de l'inflammation systémique dérégulée. Cependant, des craintes existent quant à une aggravation de l'infection et à une clairance virale retardée, en lien avec leurs effets immunosuppresseurs. Ils sont à ce titre contre-indiqués pour le traitement des symptômes de la Covid-19 (Matusik et *al.*, 2020).

2.8.14. Vitamine C (Acide ascorbique)

C'est une vitamine hydrosoluble avec des propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires, qui influence l'immunité cellulaire et l'intégrité vasculaire ; elle constitue un cofacteur dans la génération de catécholamines endogènes (Aranowe, 2011).

La supplémentation en vitamine C a été évaluée dans de nombreux états pathologiques, notamment les infections graves et la septicémie (Lu, 2018). Son indication peut être plus adaptée aux formes graves de COVID-19 (stress oxydatif et inflammation sévère) ; d'autres études sont en cours.

2.8.15. ZINC

L'apport alimentaire recommandé pour le zinc élémentaire est de 11 mg par jour pour les hommes et 8 mg pour les femmes non enceintes (IN, 2020).

Il a également été démontré que la chloroquine améliore l'absorption intracellulaire du zinc *in vitro* (Calder, 2020).

2.8.16. Vitamine D

Dans les études d'observation, la faible teneur en vitamine D a été associée à un risque accru de pneumonie communautaire chez les personnes âgées et les enfants (LD, 2018 ; Maguine, 2013).

La justification de l'utilisation de la vitamine D repose en grande partie sur ses effets immuno-modulateurs qui pourraient protéger contre l'infection COVID-19 ou réduire la gravité de la maladie (LD, 2018).

2.9. Vaccins

Tous les espoirs d'une immunisation sur le long terme reposent sur un vaccin contre le SARS-CoV-2, clé d'un déconfinement total en toute sécurité. La publication de la séquence génétique de la protéine S, cible potentielle pour le développement d'un vaccin, en janvier 2020, a lancé la recherche à travers le monde (Wrapp, 2020).

La publication par les autorités chinoises de la séquence génétique du nouveau coronavirus SARS-Cov-2, le 11 janvier 2020, lance la course au développement d'un vaccin efficace et sans danger contre la COVID-19. Deux stratégies de prophylaxie vaccinale occupent les chercheurs à travers le monde. La première consiste à l'utilisation nouvelle de vaccins déjà existants, notamment les vaccins vivants atténués que sont le Vaccin antituberculeux BCG (bacille de Calmette Guérin) et le vaccin antipoliomyélitique oral (VPO). Ces vaccins sont connus depuis quelques années pour stimuler l'immunité innée dite non spécifique ; ce qui protégerait contre les maladies virales dont les maladies respiratoires (Gauthier et *al.*, 2020).

De son côté, l'OMS a rendu publique le « targetproduct profile » des vaccins COVID-19, reprenant les caractéristiques (l'idéal et le minimum acceptable) que devront avoir les vaccins à utiliser dans un contexte d'épidémie et/ou sur des catégories de la population à risque. Il comprend l'indication, la contre-indication, la population cible, le rapport sécurité/réactogénicité, le niveau d'efficacité et nombre de doses (Gauthier et *al.*, 2020)

CHAPITRE.2 :

MATERIEL ET METHODE

1. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur 285 patients atteints de la Covid-19 hospitalisés durant l'année 2020 au niveau du service d'Infectiologie au sein de l'Établissement Public Hospitalier Ali Boushaba de Khenchela. Pour la réalisation pratique de cette étude, il a fallu d'abord avoir une autorisation du chef de service pour avoir des données des malades atteints de la Covid-19.

2. Population d'étude

Cette étude est fondée sur les données des patients hospitalisés suite à une atteinte par la COVID-19 avec comme antécédent, un terrain particulier qui est le diabète. Et pour mettre en œuvre cette étude, nous avons pris comme référence les dossiers médicaux des patients cités ci-dessus, incluant des examens paracliniques qui se présentent majoritairement dans des données biologiques (bilan d'admission et suivi) ainsi que des données radiologiques (tomodensitométrie).

Pour les critères d'exclusion, on s'est limitée par les antécédents des patients (autre terrain que le diabète, HTA, insuffisance rénale...) ainsi que le manque de documents nécessaires pour une étude épargnée de subjectivité et bien précise.

2.1. Critères d'inclusion

Nous avons appliqué, pour réaliser cette étude, comme critères d'inclusion : Patients adultes, des deux sexes qui ont été hospitalisés pour COVID-19 (diagnostic confirmé par un test de PCR positif et/ou des signes radiologiques spécifiques au scanner thoracique) à l'Établissement Public Hospitalier Ali Boushaba de Khenchla.

2.2. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient:

- Tout patients testés négatifs à la COVID-19.
- Patients présentant la COVID-19 et dont les dossiers médicaux étaient incomplets.
- Malades dont l'âge est inférieur à 18 ans.
- Tout patients avec des antécédents autre que le diabète.

3. Difficulté de l'étude

Le risque de contamination représente la difficulté principale à laquelle nous avons été confronté durant la réalisation de cette étude, ainsi que l'hétérogénéité des antécédents des patients, ce fut difficile de collecter les 285 patients sur une cohorte de 1011 patients

4. Recueil et exploration des données

Le recueil des données a été réalisé à l'aide d'une fiche d'exploitation comportant les informations suivantes :

- Sexe.
- Age.
- Antécédents.
- Durée d'hospitalisation.
- Saturation en oxygène.
- TDM.
- PCR.
- Glycémie.
- FNS.
- Bilan hépatique.
- Bilan rénal.
- CRP.
- D-dimères.
- Ionogramme.

5. Analyse statistique

Toutes les données et les renseignements consignés sur les fiches d'exploitation ont été transposés et analysés à l'aide du logiciel « IBM SPSS statistiques 20 et Microsoft Excel 2007 afin de réaliser les statistiques descriptives. Nous avons réalisé le teste Chi-deux pour étudier la corrélation entre le terrain « diabétique ou non » et l'issue clinique des patients et le test d'analyse de la variance à un critère pour comparer les valeurs moyennes des paramètres biologiques en existence de diabète ou non. Lors de l'interprétation des résultats des tests statistiques, un seuil de signification « $p < 0,05$ » a été retenu.

CHAPITRE. 3 : RESULTATS

1. Caractéristiques de l'échantillon

1.1. Distribution des malades selon le sexe

La population échantillonnée est constituée de 56,30 % (160) sujets de sexe masculin et de 43,70% (124) de sexe féminin Le sexe ratio Hommes / Femmes obtenu est de 1,29 (Figure.8).

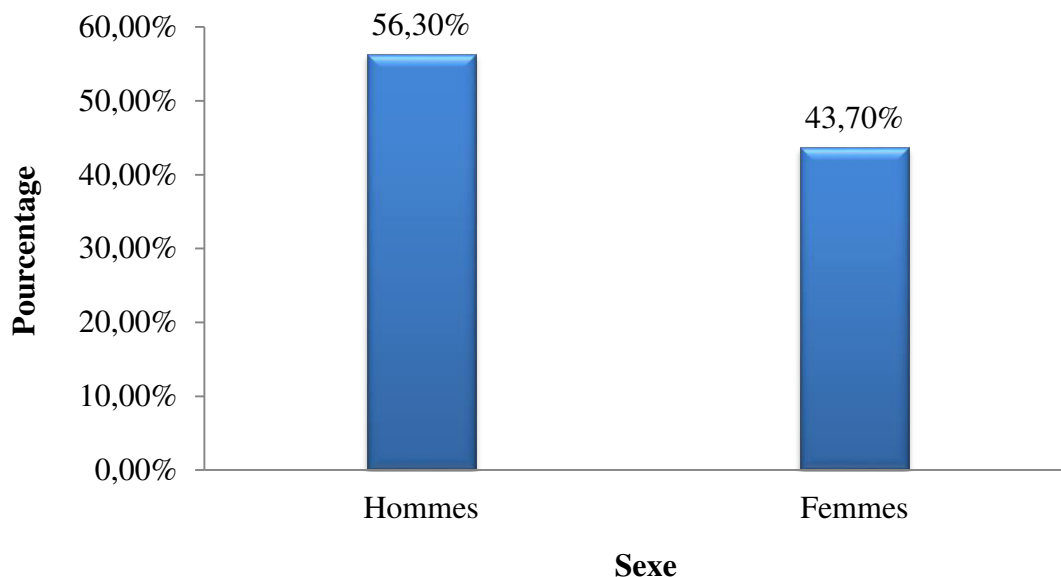


Figure. 8 : Distribution des malades selon le sexe.

1.2. Distribution des malades selon l'âge

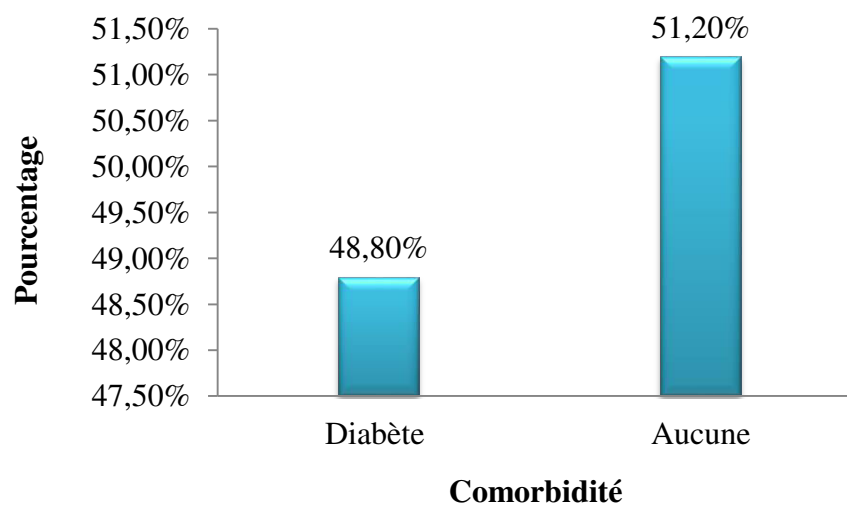
Dans cette série de patients, la moyenne d'âge notée est de 62,53 + 16,65 ans. L'atteinte la plus importante par la COVID-19 est dans la tranche d'âge [64-74[ans avec un pourcentage de 28,80%. cette maladie atteint la tranche de [74-84[ans avec une fréquence de 16,10%, par contre les sujets âgés de [24-34[ans sont presque épargnés ainsi que les sujets âgés de [94-105[ans avec des taux de 5,30% et 1,80% respectivement (Tableau.1).

Tableau.1 : Répartition des malades selon l'âge

Tranche d'âge (ans)	Effectif	Pourcentage
[24-34[15	5,30%
[34-44[31	10,90%
[44-54[39	13,70%
[54-64[44	15,40%
[64-74[82	28,80%
[74-84[46	16,10%
[84-94[23	8,10%
[94-105[5	1,80%

1.3. Fréquence des diabétiques dans la population échantillonnée

On constate que presque la moitié (48,80%) des patients dans notre échantillon présentaient un diabète, et 51,20% ne présentaient aucune comorbidité (Figure.9).

**Figure. 9:** Taux des diabétiques dans l'échantillon.

1.4. Distribution des malades selon la durée d'hospitalisation

La durée d'hospitalisation moyenne des malades est de l'ordre de 30 ± 20 jours. La majorité des patients ont été hospitalisé pendant une durée entre [1-10[jours soit un taux de 71,20% (203) (Tableau.2).

Durée d'hospitalisation_ (J)	[1-10[[10-20[[20-30[[30-40[[40-50[
Effectif	203	59	20	2	1
%	71,20%	20,70%	7%	0,70%	0,40%

Tableau.2 : Répartition des malades selon la durée d'hospitalisation.

1.5. Répartition des malades selon les résultats de la PCR

L'analyse des résultats de la PCR (Réaction en chaîne par polymérase) révèle que ce teste était positif dans 87 % des cas (248) (Figure.10).

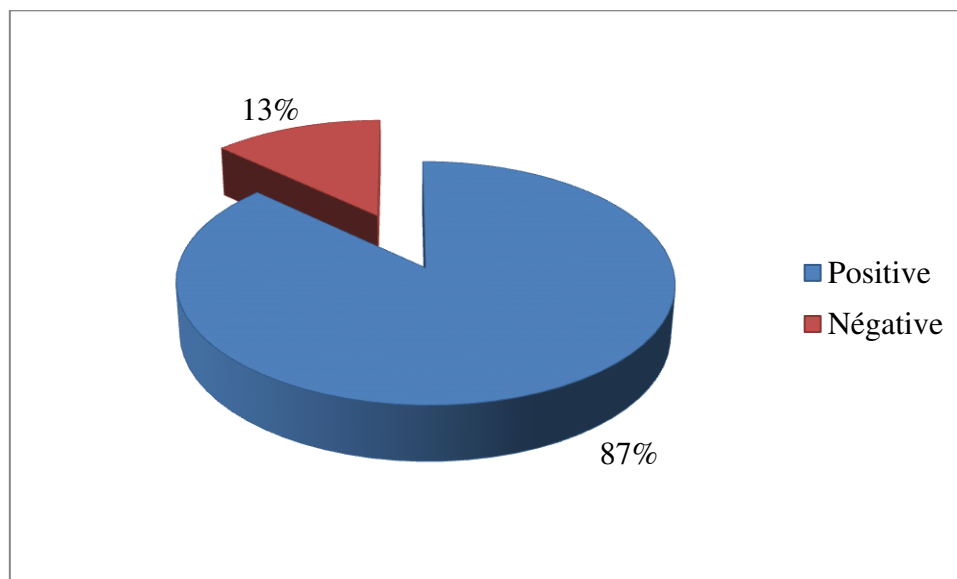
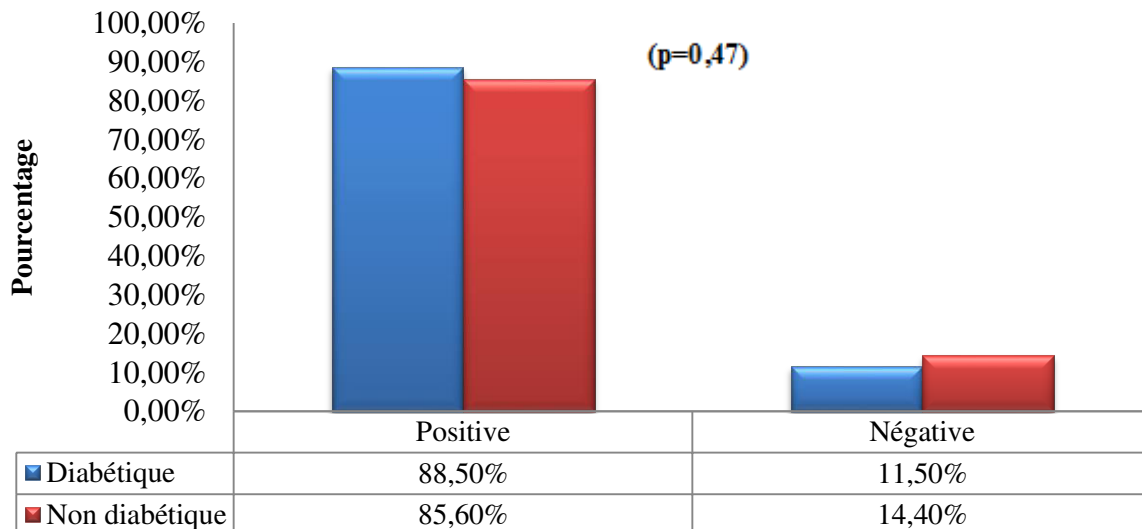


Figure.10 : Répartition des malades selon les résultats de la PCR

On constate que 88,50% des diabétiques ont eu une PCR positive. Chez les non diabétiques le taux de positivité est de 85,60%. La différence statistique selon l'existence ou non du diabète est non significative (Figure.11).



Résultats de la PCR

Figure.11 : Distribution des résultats de la PCR selon le terrain

1.6. Distribution des malades selon l’atteinte parenchymateuse

Selon l’examen de la Tomodensitométrie thoracique (TDM) 67,70% (193) des patients ont présenté des lésions parenchymateuses étendues entre 25% et 50%, alors que seulement 18,20% (52) malades ont eu une atteinte supérieure à 50%. Pour les atteintes minimales un pourcentage de 14% a été constaté (Figure.12).

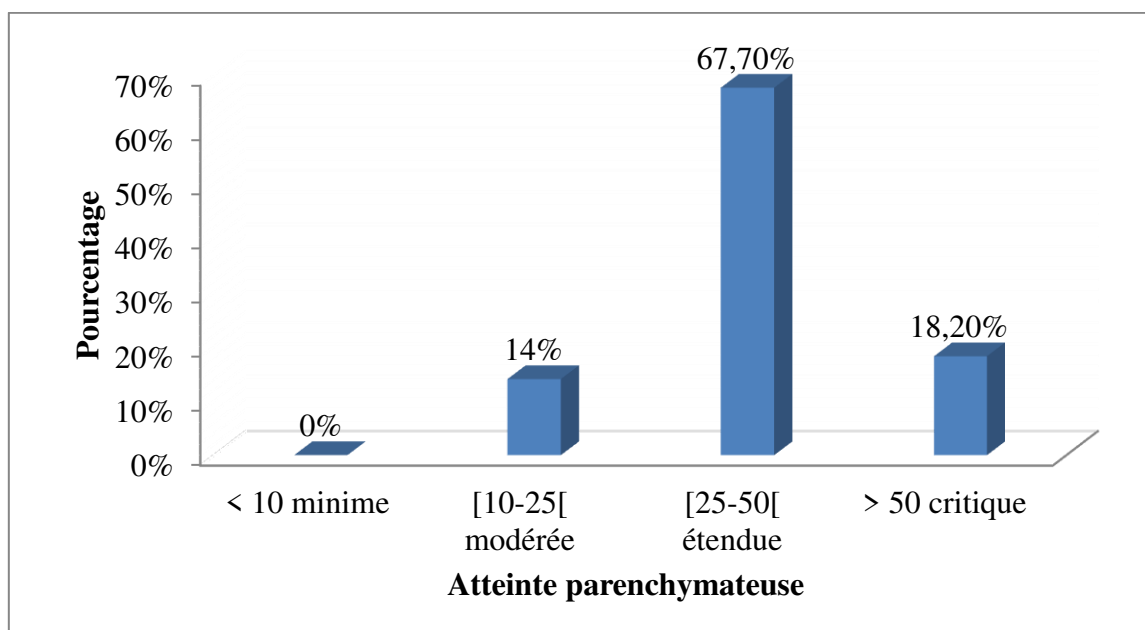


Figure.12 : Distribution des malades selon l’atteinte parenchymateuse.

Pour l’atteinte parenchymateuse des diabétiques et des non diabétiques ; l’étude a révélé que le pourcentage de l’atteinte dans les deux catégories était presque le même, pour l’atteinte modérée on a eu une valeur de 14%, et 67% pour l’atteinte étendue, tandis que sur l’intervalle critique on a eu un pourcentage de 18,25%. Les différences observées sont statistiquement non significatives ($p=0,29$) (Figure.13).

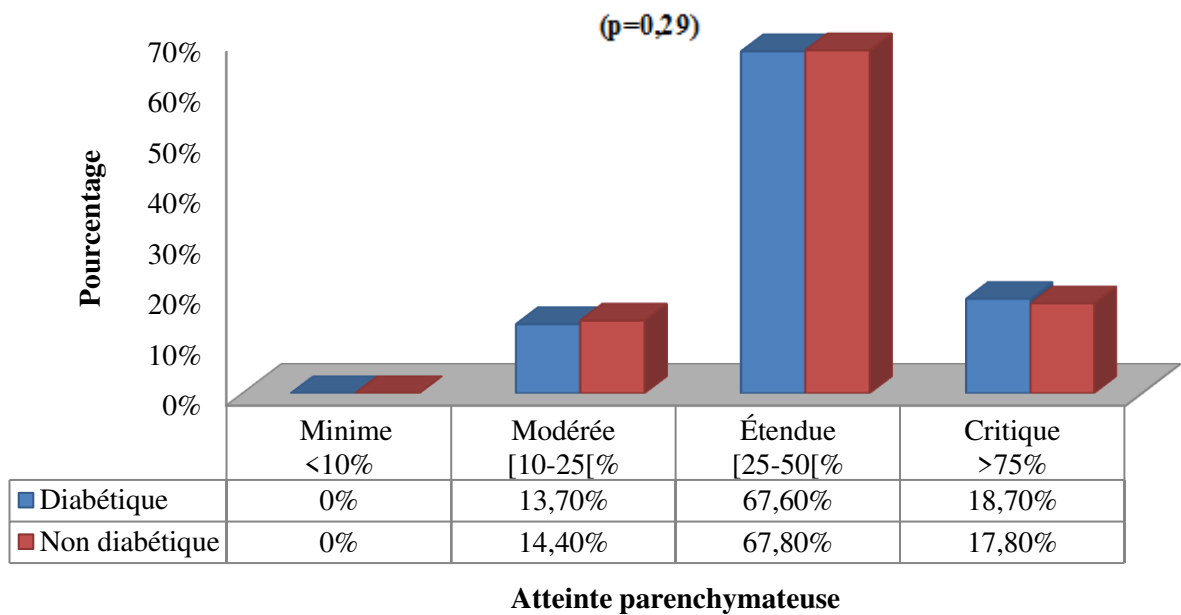


Figure.13 : Distribution des niveaux de l’atteinte parenchymateuse selon le terrain.

1.7. Répartition des malades selon la saturation en oxygène

La majorité des patients 67,40% ont eu une saturation en oxygène (SaO_2) inférieure à 90%. Un taux entre 90 et 94 % était noté dans 29,10% des cas (Figure.14).

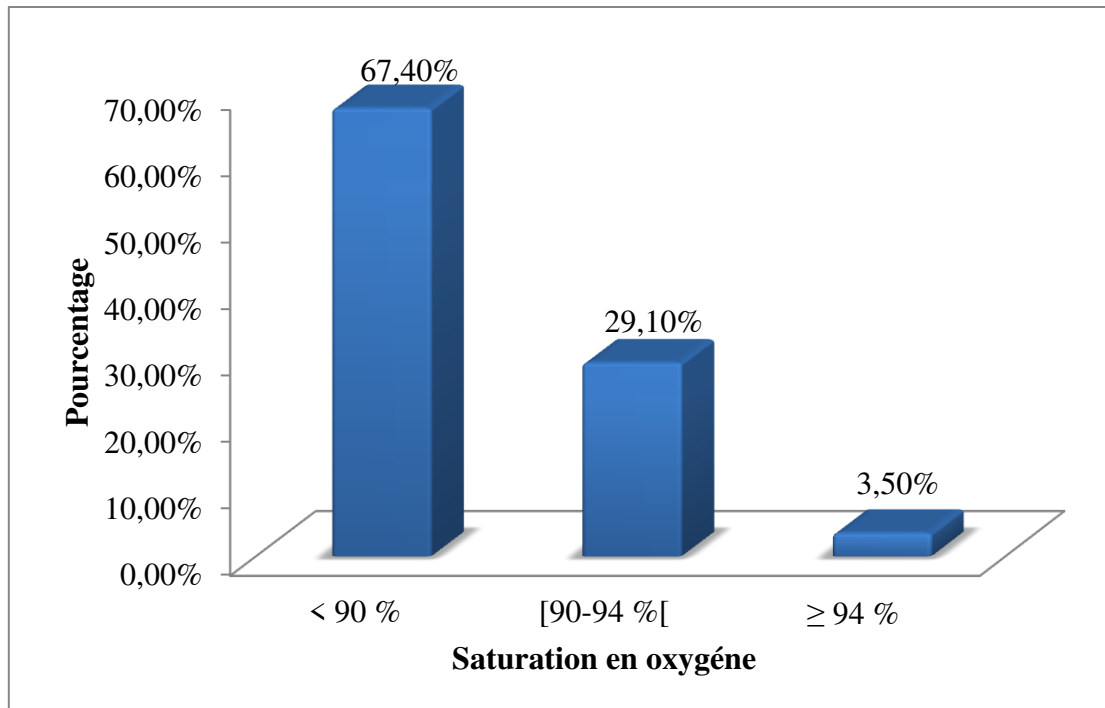


Figure.14 : Répartition des malades selon la saturation en oxygène.

On constate que la majorité des patients ont une saturation en oxygène inférieure à 90%, chez les diabétiques elle est à 67,70% et à 69,90% chez les non diabétiques. Toutefois, la différence statistique est non significative ($p=0,06$) (Figure.15).

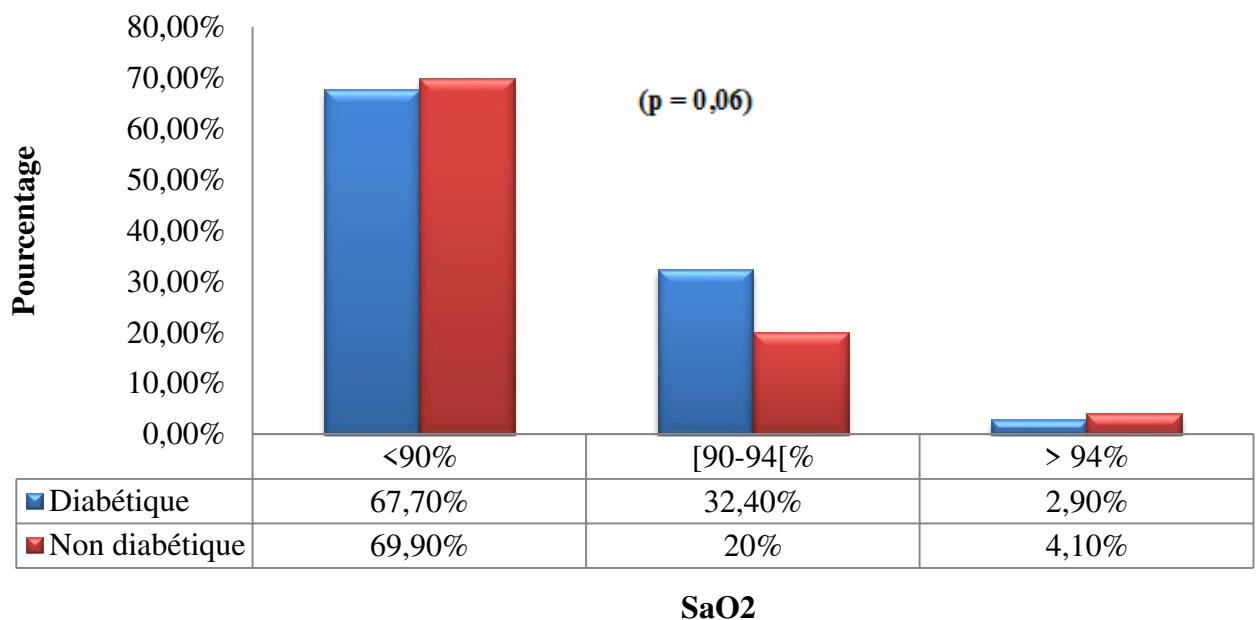


Figure.15 : Distribution des taux de saturation en oxygène selon le terrain

1.8. Distribution des patients selon l'issue clinique

On constate que 31 patients diabétiques et 28 des non diabétiques sont décédés, contrairement aux autres malades qui se sont rétablis, dont le taux des diabétiques est de 77,7%, et 80,8% des non diabétiques (Tableau.3).

Tableau. 3 : Répartition des patients selon l'issue clinique

Évolution		Guérison	Décès
Diabétiques	Effectif	108	31
	%	77,7%	22,3%
Non diabétiques	Effectif	118	28
	%	80,8%	19,2%

2. Relation des paramètres biologiques avec le diabète**2.1. Glycémie et diabète**

Les sujets diabétiques atteints de la covid-19 n'ont pas présenté d'hypoglycémie, par contre nous avons noté 64% de cas d'hyperglycémie. Parmi les malades non diabétiques 2,7% ont fait une hypoglycémie et le restant la moitié des patients ont gardé une glycémie équilibrée et l'autre moitié ont présentait une hyperglycémie (Figure.16).

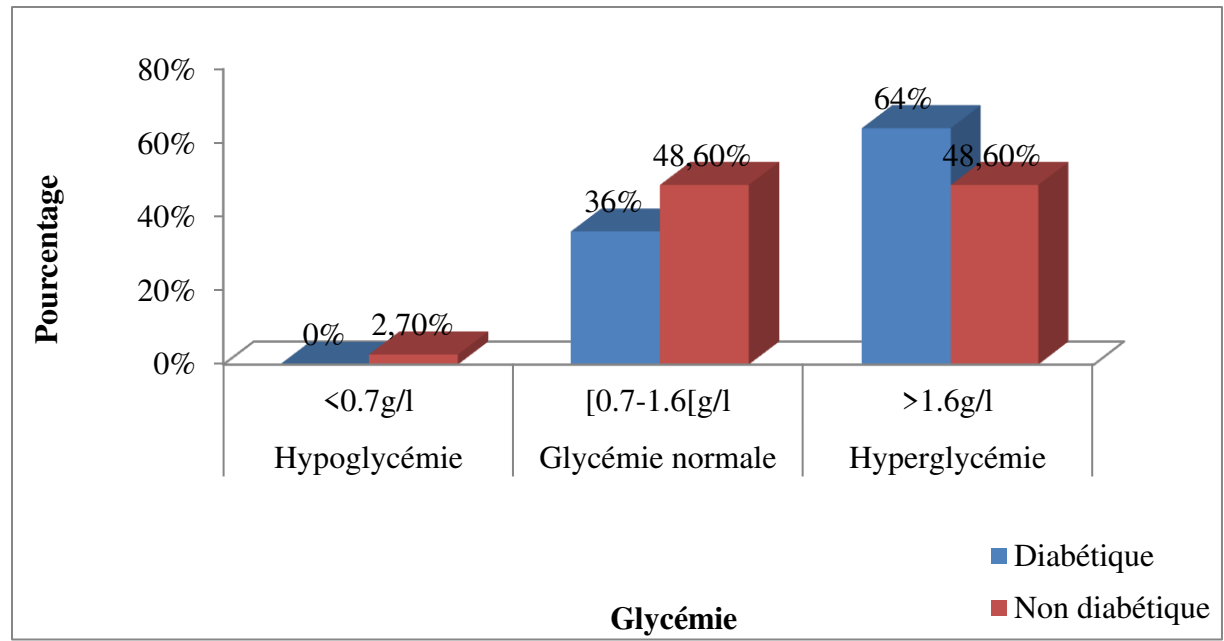


Figure.16 : Distribution des valeurs de glycémie selon le terrain.

2.2. Taux d’hémoglobine et diabète

En analysant les niveaux d’hémoglobine chez les patients atteints de la COVID-19, soit en association avec le diabète ou non, on note presque les mêmes valeurs d’anémie, des taux normaux et de polyglobulie (Figure.17).

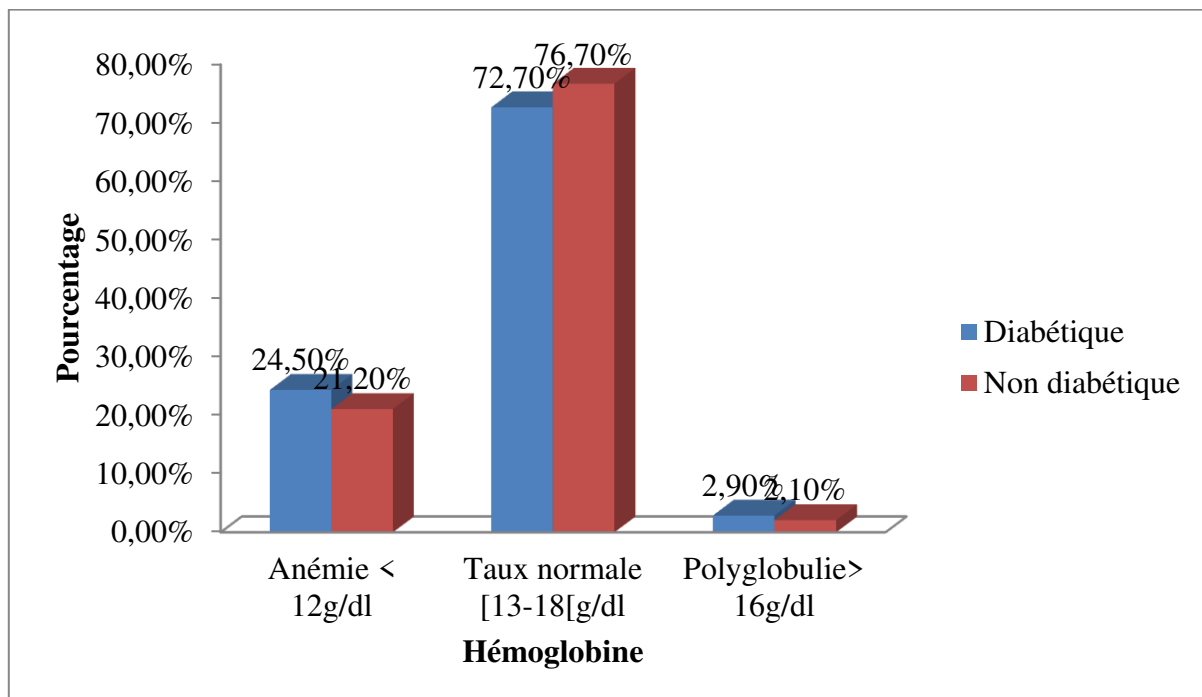


Figure.17 : Distribution des valeurs d’hémoglobine selon le terrain.

2.3. Taux de globules blancs et diabète

Bien que 26,60% des diabétiques et 33,60% des non diabétiques ont présenté une hyperleucocytose. On constate que la variation des globules blancs chez les diabétiques et les non diabétiques a gardé des valeurs normales dans 64% et 56,80% des cas respectivement (Figure.18).

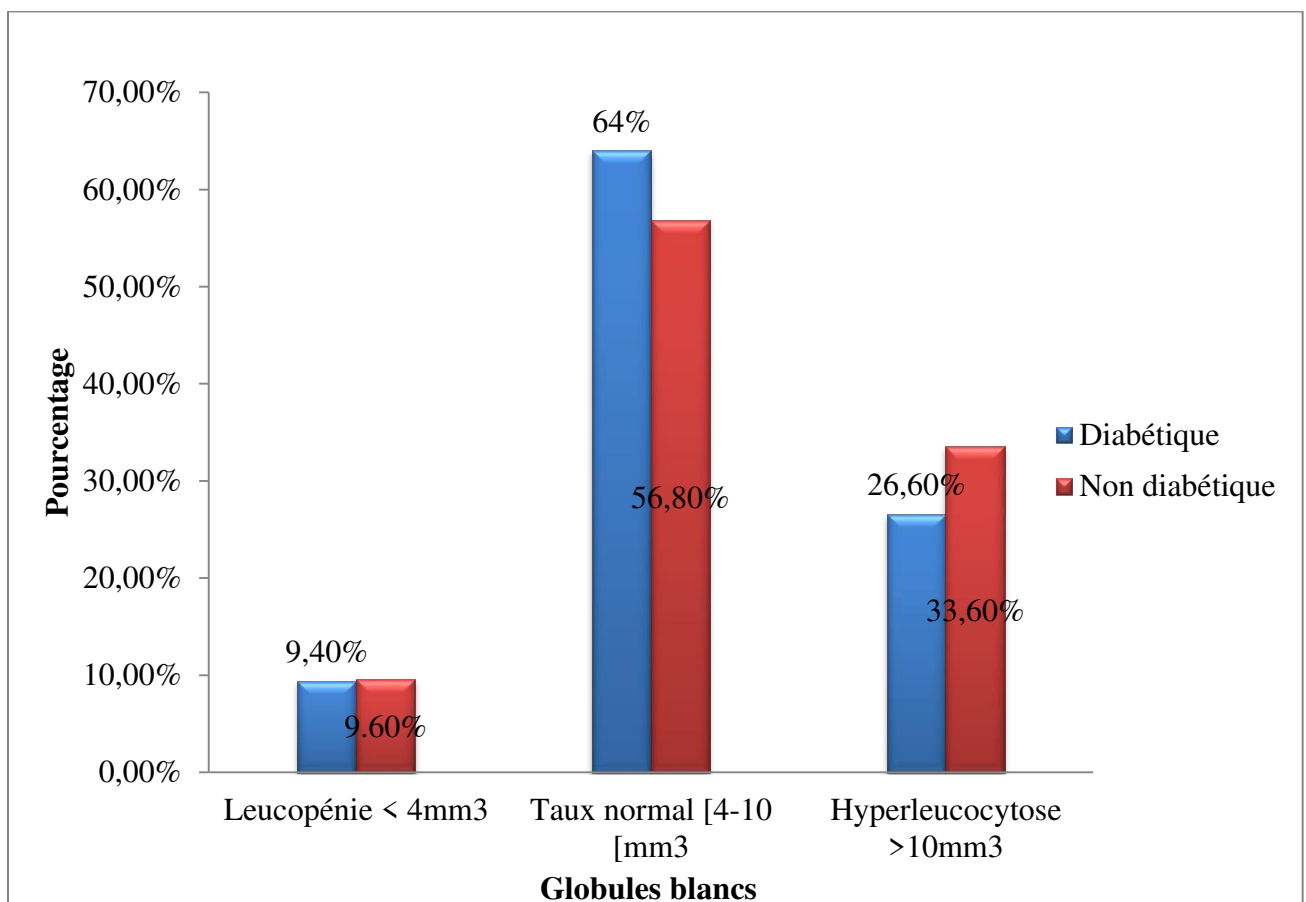


Figure.18 : Distribution des valeurs de globules blancs selon le terrain.

2.4. Taux des lymphocytes et diabète

L'analyse des données révèle que 60,30% des non diabétiques et 48,90% des diabétiques ont présenté une lymphopénie. Une hyper-lymphocytose est notée parmi les diabétiques et les non diabétiques dans 21,60% et 17,10% respectivement (Figure.19).

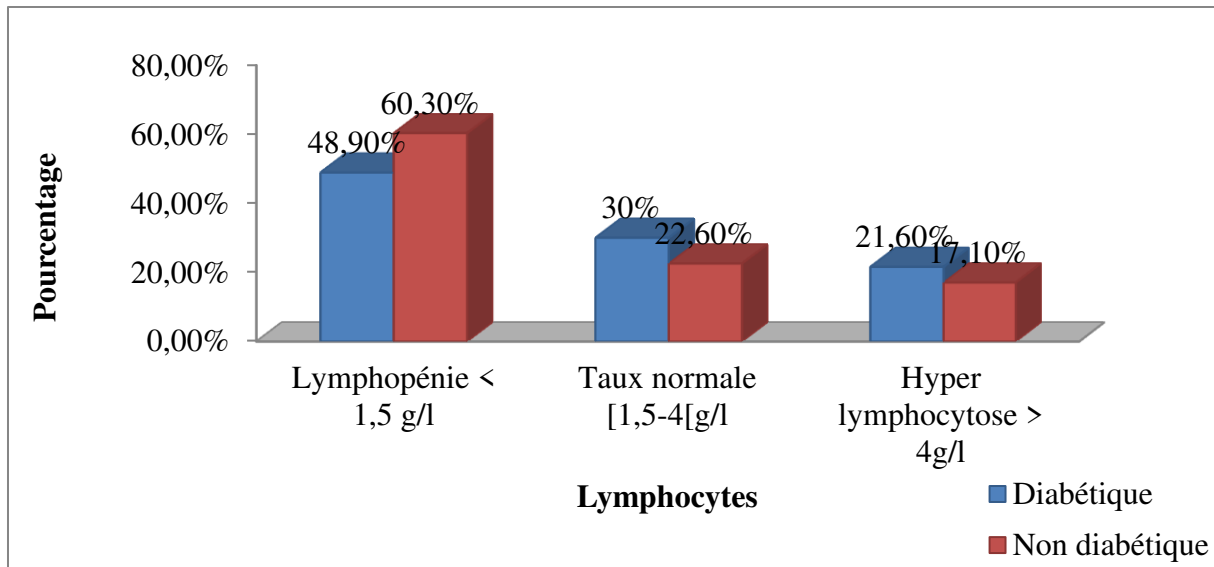


Figure.19 : Distribution des taux de lymphocytes selon le terrain.

2.5. Taux des D-dimère et diabète

Chez presque la moitié des patients COVID-19, diabétiques ou non, on constate que le taux des D-dimère est supérieur à la valeur normale (Figure.20).

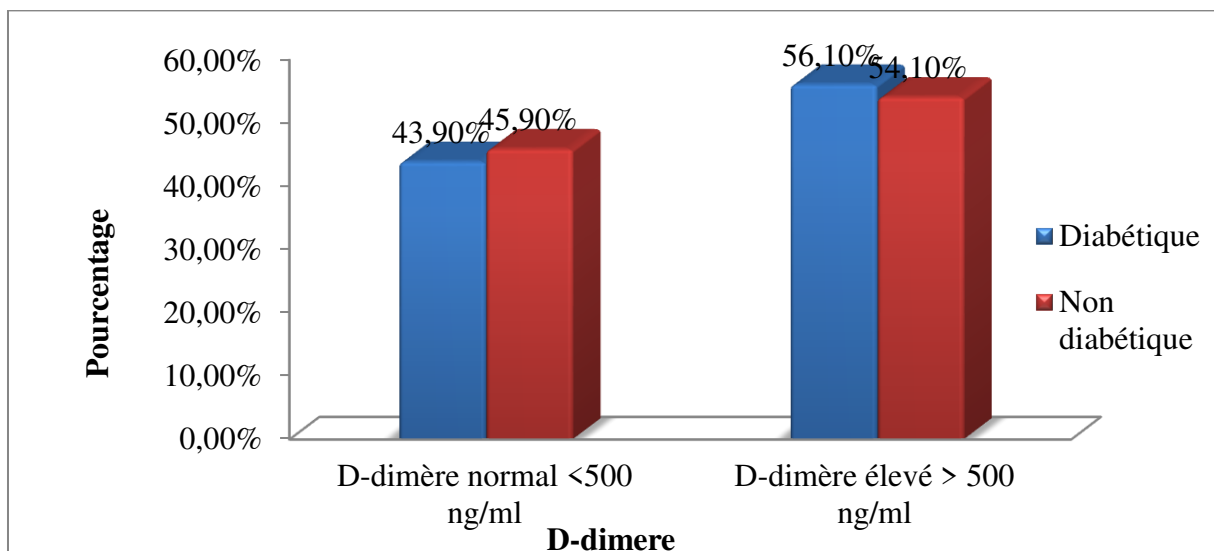


Figure. 20 : Distribution des valeurs de D-dimère selon le terrain.

2.6. Taux des plaquettes et diabète

La majorité des malades, atteints de diabète ou non, ont gardé un taux normal de plaquettes. Des fréquences de 18% et de 15,80% de cas parmi les diabétiques et les non diabétiques respectivement ont présenté une thrombopénie (Figure.21).

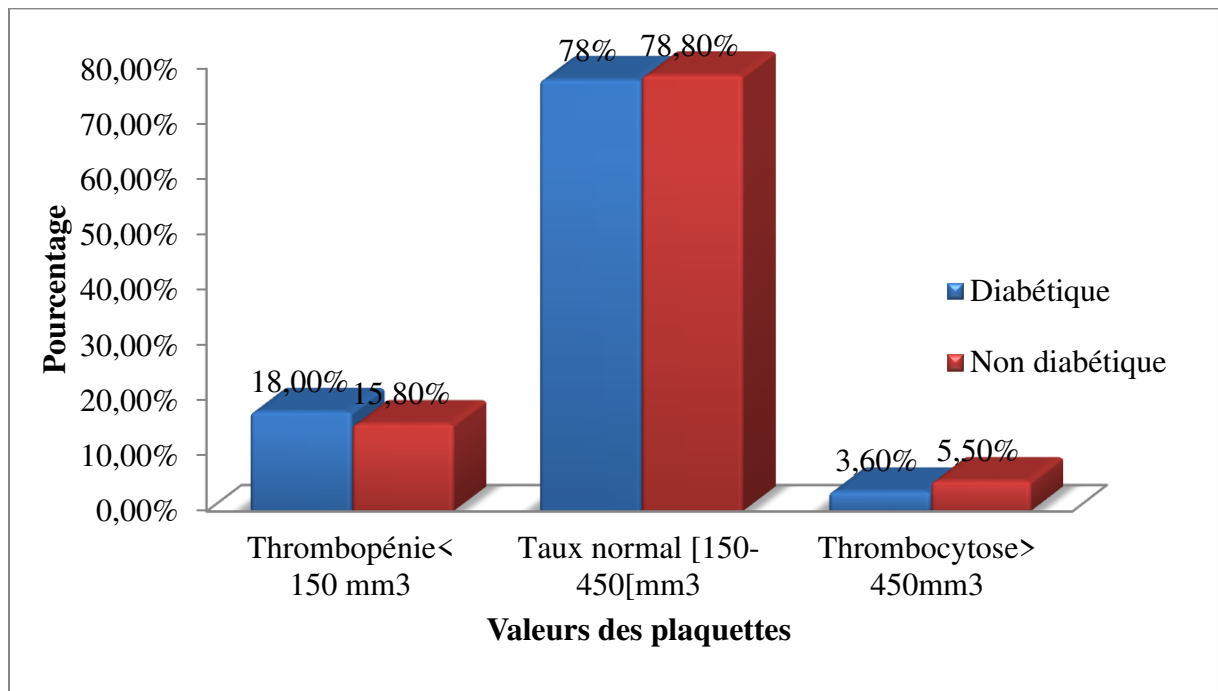


Figure.21 : Distribution des valeurs de plaquettes selon le terrain.

2.7. Taux de TP et diabète

On constate que la valeur de TP (prothrombine) est identique chez les diabétiques et les non diabétiques (Figure.22).

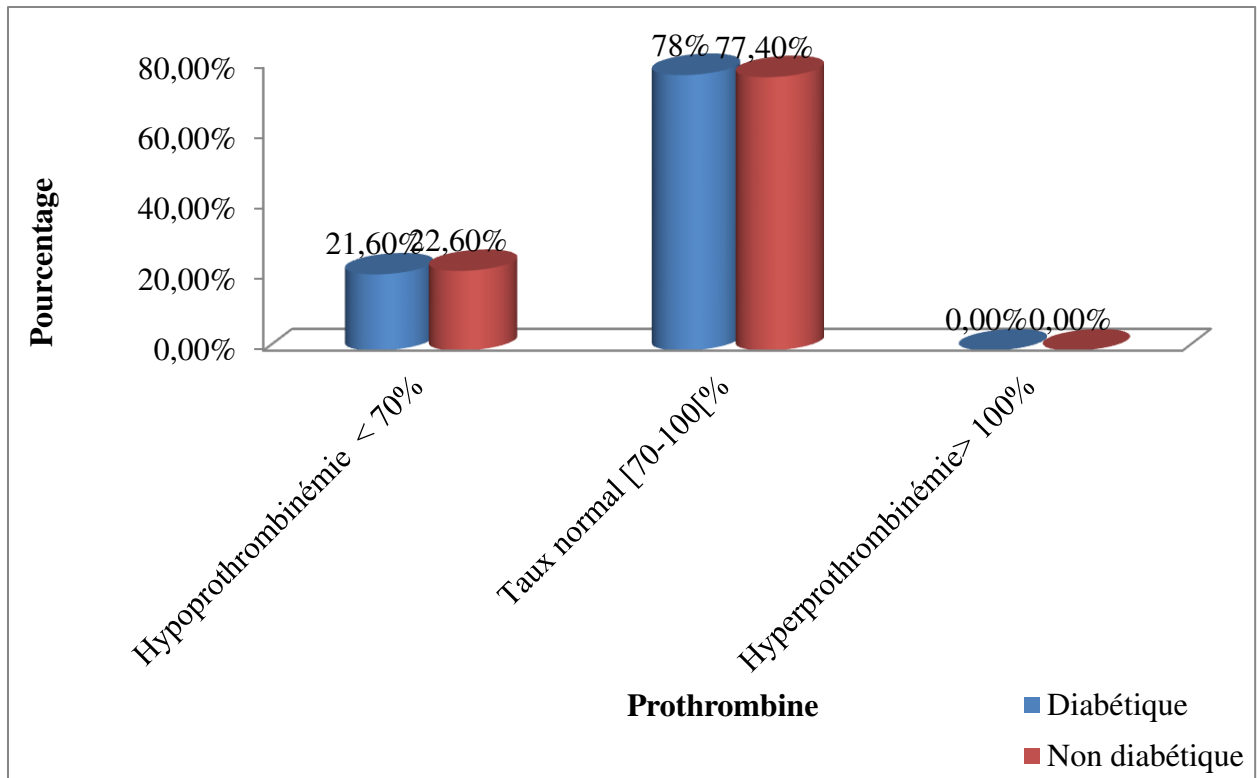


Figure.22 : Distribution des valeurs de TP selon le terrain.

2.8. Taux de TGO et diabète

Nous avons enregistré des pourcentages rapprochés de TGO élevée et normale soit en existence du diabète ou non (Figure.23).

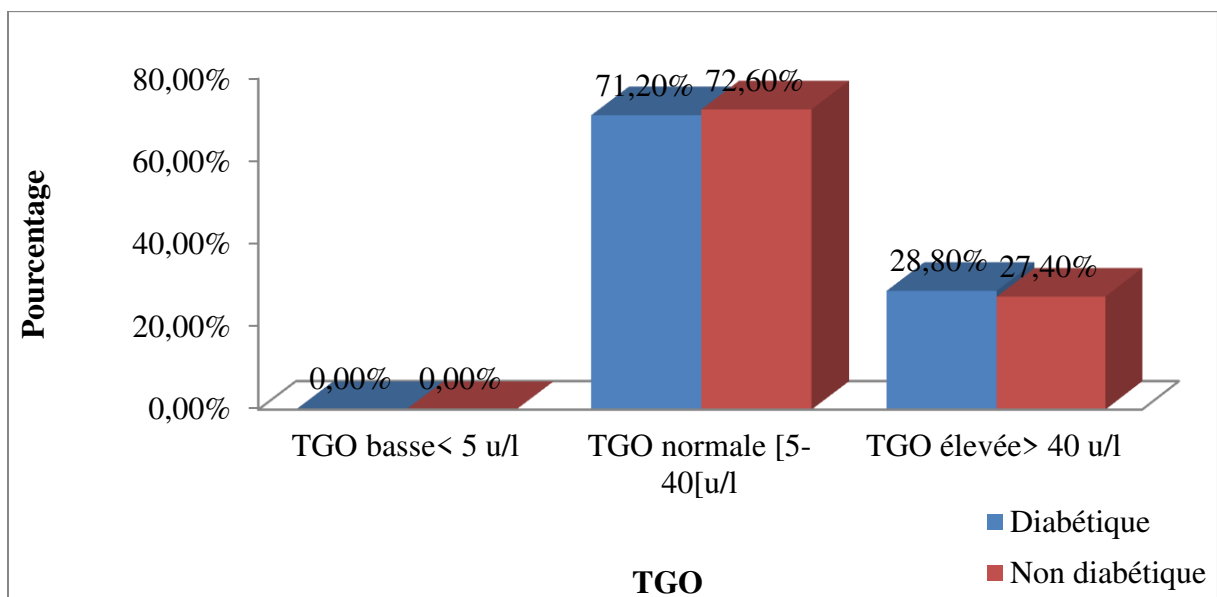


Figure.23 : Distribution des valeurs de TGO selon le terrain.

2.9. Taux de TGP et diabète

On remarque que chez les diabétiques 3,60% ont eu une TGP basse, le taux normal a 69,8% et 26,60% ont eu une TGP élevée. Cependant chez les non diabétiques le pourcentage de la TGP basse est nul, on a signalée dans 68,50% des cas une TGP normale (Figure.24).

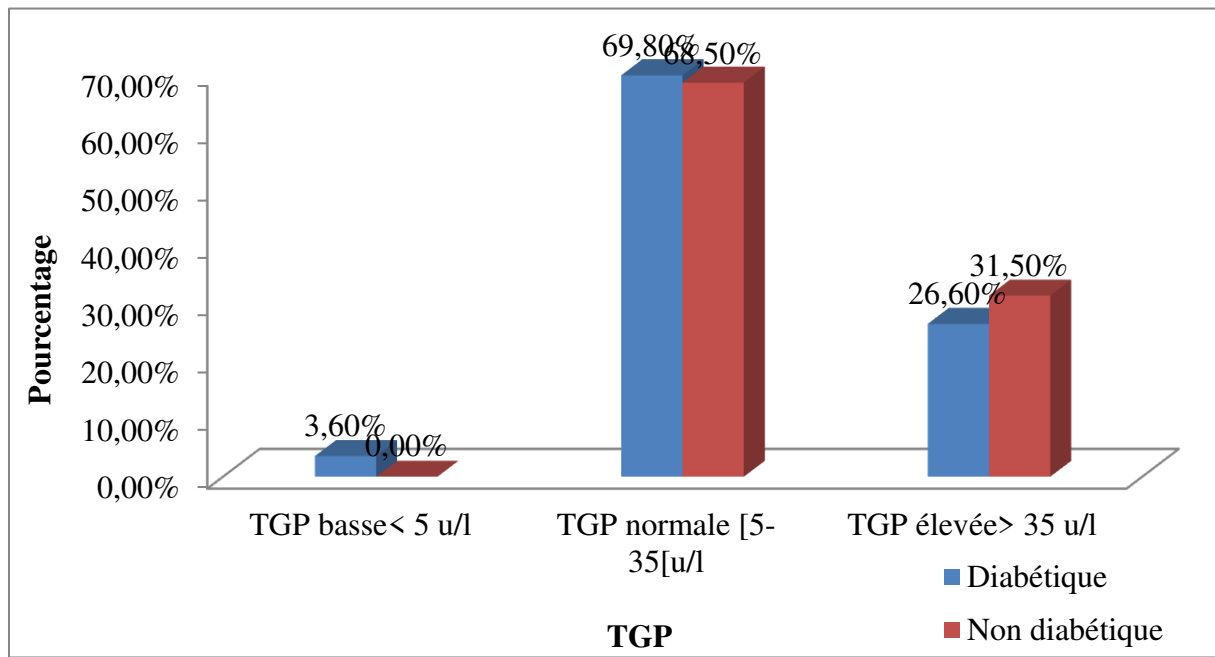


Figure.24 : Distribution des valeurs de TGP selon l'existence ou non du diabète.

2.10. Taux de CRP et diabète

Les patients diabétiques et non diabétiques ont eu une CRP (protéine C réactive) élevée avec une fréquence de 95,7% et 95,20% successivement. Par contre 4,3% des diabétiques et 4,8% des non diabétiques ont eu une CRP normale (Figure.25).

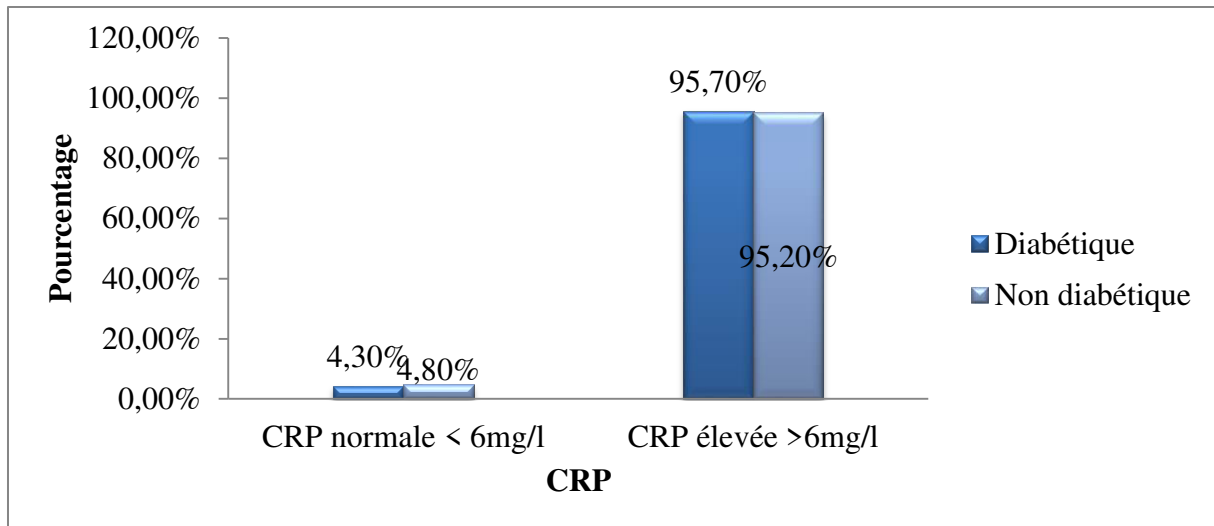


Figure.25 : Distribution des valeurs de CRP selon le terrain.

2.11. Taux d'urée et diabète

On constate que chez les diabétiques et les non diabétiques le taux de l'urée est normal chez 61,9% et 57,50% respectivement. Cependant il est augmenté chez 40,40% et 36,70% (Figure.26).

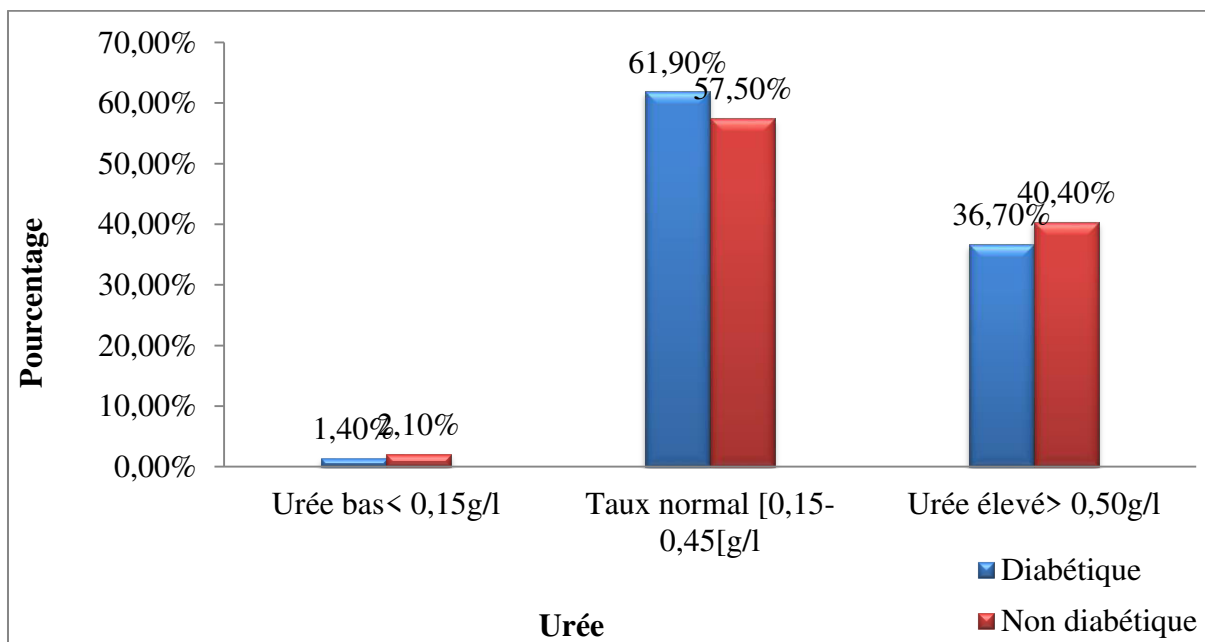


Figure.26 : Distribution des valeurs de l'urée selon le terrain.

2.12. Taux de créatinine et diabète

La figure 27 ci-dessous indique que les valeurs de la créatinine ont été normales dans 74% des cas, seulement 12 % ont présenté une hypo-créatinémie et 13% une hyper-créatinémie, diabétiques et non diabétiques confluentes (Figure.27).

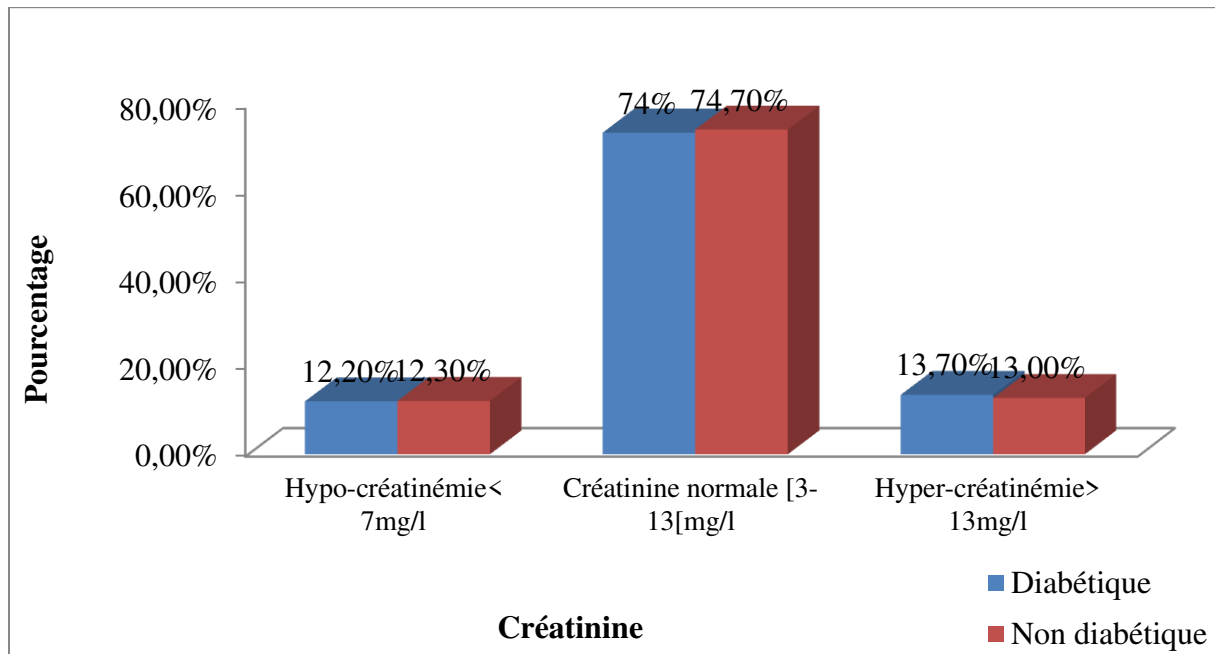


Figure.27 : Distribution des valeurs de Créatinine selon le terrain.

2.13. Taux de natrémie et diabète

On a constaté que chez les diabétiques la moitié des patients ont fait une hyponatrémie contrairement aux restes qui ont gardé des valeurs normales. Chez les non diabétiques on a observé une variation moins importante que les précédentes car 57,50% des patients ont gardé une natrémie normale et 39,70 ont eu une hyponatrémie et 2,70% ont eu une hyper-natrémie (Figure.28).

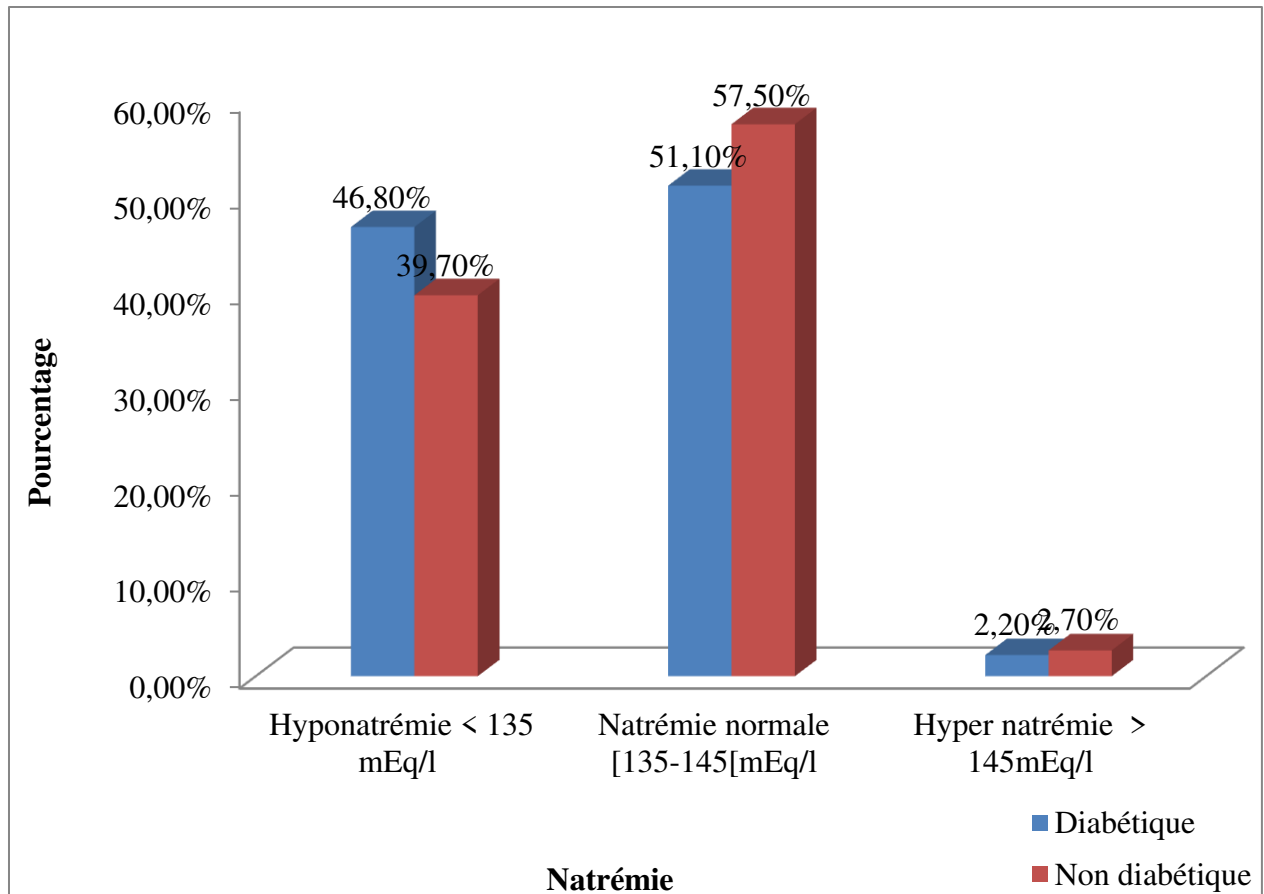


Figure.28 : Distribution des valeurs de natrimie selon le terrain.

2.14. Taux de kaliémie et diabète

La variation du taux de la kaliémie chez les diabétiques et les non diabétiques n'a pas été flagrante car on a constaté, dans les deux groupes de malades, seulement 11,60% et 7,90% de patients respectivement avec une hypokaliémie, et la majorité ont eu une kaliémie normale. Et en hyper-kaliémie on a distingué des valeurs minimales chez les diabétiques et les non diabétiques soient 5% et 4,80% successivement (Figure.29).

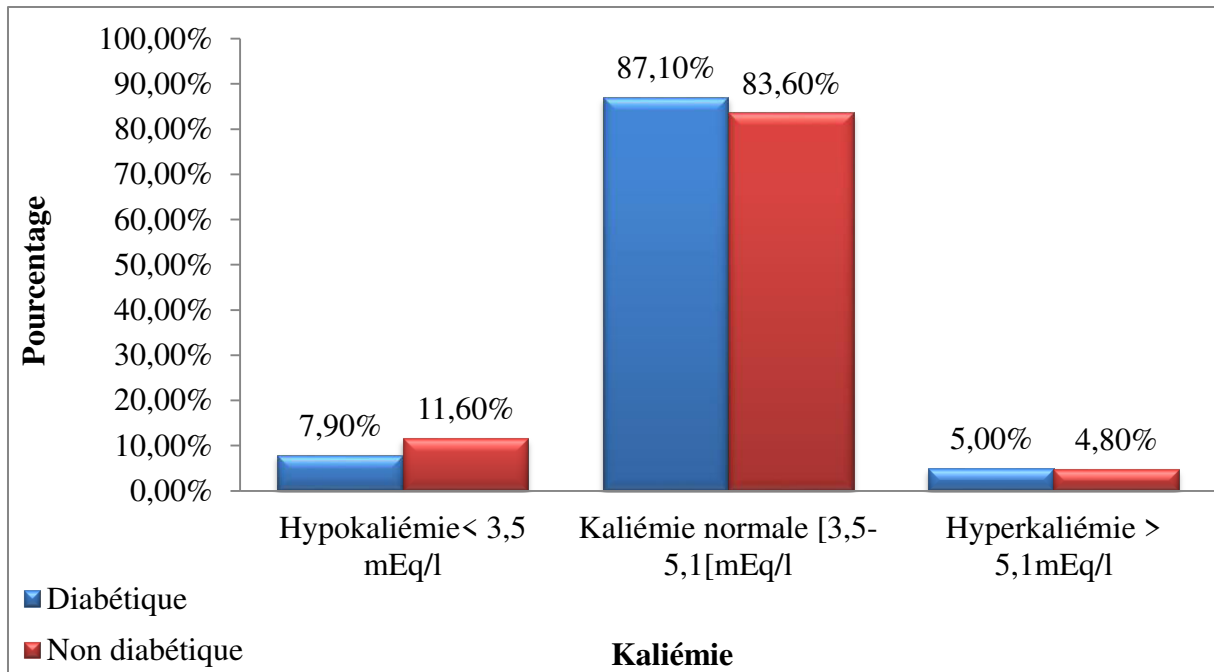


Figure.29 : Distribution des valeurs de kaliémie selon le terrain.

3. Relation du diabète avec la sévérité de la maladie

3.1. Corrélation entre le terrain « diabétique ou non » et l'issue clinique

Nous avons réalisé le test de Chi-deux pour étudier la corrélation entre le terrain diabétique ou non et l'évolution de l'état de santé des malades. Les résultats de ce test révèlent que cette relation est statistiquement non significative (Tableau.4).

Tableau. 4 : Test de Chi-deux entre l'existence du diabète et l'issue clinique

Variables	Valeur	df	P
Évolution – Diabète	0,423	1	0,515

p : probabilité de commettre l'erreur alpha ;

NS : Valeur de $p > 0,05$: Corrélation non significative.

3.2. Valeurs des paramètres biologiques selon l'existence d'un diabète ou non

En comparant les valeurs moyennes des taux des bilans biologiques, on remarque que chez les diabétiques nous avons noté une hyperglycémie, une leucopénie, une thrombopénie, une élévation de la CRP et des D-dimères plus importantes par rapport aux valeurs enregistrées chez les non diabétiques. Cependant les différences entre les moyennes de la glycémie et de la TGP uniquement sont statistiquement significatives (Tableau.5).

Tableau. 5 : Moyennes des paramètres biologiques selon le terrain

Paramètres	Diabétiques	Non diabétiques	P
Glycémie (g/l)	2,49 ± 1,30	1,96±1,14	0,00 *
Hémoglobine (g/dl)	13,68±6,94	13,47±4,95	0,77NS
Globules blancs (mm ³)	9 ,14±6,23	10,24±8,08	0,20NS
Lymphocytes (g/l)	4,44±7,90	3,60±6,28	0,31NS
D-dimères (g/l)	1087,86±1738,32	888,62±1250,54	0,26 NS
Plaquettes (mm ³)	234,06±106,37	250,38±121,93	0,23NS
TP (%)	82,07±18,19	82,11±18,30	0,98NS
TGO (u/l)	32,97±19,83	39,63±55,15	0,18NS
TGP (u/l)	29,21±26,66	44,20±71,10	0,02 *
CRP (mg/l)	70,91±89,62	60,97±52,36	0,25NS
Urée (g/l)	0,68±1,95	0,64±1,23	0,82NS
Créatinine (mg/l)	11,10±7,22	11,69±11,27	0,60NS
Na (mEq/l)	134,47±12,53	135,18±12,29	0,62NS
K (mEq/l)	4,12±0,81	4,07±0,85	0,60NS

p : probabilité de commettre l'erreur alpha selon le teste d'analyse de la variance à un facteur.

* : Valeur de p<0,05 : Différence significative.

NS : Valeur de p>0,05 : Différence non significative.

CHAPITRE. 4 : DISCUSSION

L'infection par SARS-CoV-2 (pour severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), responsable de la maladie coronavirus 2019 (COVID-19), elle a été rapportée pour la première fois à Wuhan en Chine, en décembre 2019, avant de s'étendre rapidement à travers le monde. Le taux de mortalité de la COVID-19 est estimée à 0,5– 1,0 % en France (Salje et *al.*, 2020).

Très rapidement, des facteurs de mauvais pronostic de la COVID-19 ont été identifiés : sujet âgé, sexe masculin, comorbidités dont, les maladies cardiovasculaires, l'obésité et/ou le diabète (Zhou et *al.*, 2020) avec, dans les formes sévères, un syndrome inflammatoire, un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), une défaillance multiviscérale et un état de choc (Wu et *al.*, 2019).

Plusieurs revues systématiques et méta-analyses sur le diabète et le pronostic COVID-19 ont observé un risque de mortalité environ deux à trois fois plus élevé dû au COVID-19 pour les personnes diabétiques par rapport aux personnes non diabétiques (Guo et *al.*, 2020). Ces constatations et beaucoup d'articles récemment publiés dans le monde entier, démontrent bien que le diabète est désormais bien reconnue comme une comorbidité majeure fréquemment associée et aussi comme un facteur de risque de mauvais pronostic de l'infection par la COVID-19 (Shaw et *al.*, 2021).

C'est dans ce contexte que nous voulons ressortir les particularités biologiques d'une série de patients diabétiques atteints par la COVID-19 et estimer le risque de mortalité dans cette population de malades.

L'âge moyennes patients de notre étude était de 62,53 + 16,65 ans ans. La tranche d'âge de [64-74]ans est majoritaire dans notre échantillon, ce qui est comparable au taux rapporté par une étude Italienne qui était au tour de 78,5 ans (Luigi et *al.*, 2020). Ces résultats ne se rapprochent pas aux données d'autres études. Guan et *al.*, (2020) ont trouvé un âge moyen de 47 ans , ainsi que Zhou et *al.*, (2020) ; wang et *al.*, (2020) qui ont noté un âge moyen de 56 ans. Pareillement dans une étude menée à Wuhan qui ont montré une moyenne d'âge de 55,5 ans (Chen et *al.*, 2019).

Le taux des sujets de sexe masculin dans notre étude est de l'ordre de 56,30%. D'autres études ont rapporté des fréquences très proches. A savoir 58,1 % dans la série de Guan, (Guan et *al.*, 2020) ; 54,3 % dans la série de Wang (Wang et *al.*, 2020) et 62 % dans la série de Zhou

(Zhou et al.,2020). Un pourcentage de 70,06 % a été enregistré dans la série italienne, (Luigi et al., 2020).

La réaction de polymérisation en chaîne par transcription inverse (RT-PCR) est une technique qui détecte l'ARN du coronavirus, dans notre étude on a constaté que 87,50% des diabétiques ont eu une PCR positive pareillement aux résultats de l'étude chinoise (Wang et al., 2020), qui ont démontré que la PCR réalisée sur 1070 patients a été positive dans 93%. Données qui mettent en évidence la fiabilité de cet examen dans le diagnostic de la COVID-19 s'il a été bien réalisé.

Dans notre étude, parmi les diabétiques, l'atteinte pulmonaire était étendue dans 67,60 % des cas; Le même pourcentage d'atteinte signalé dans l'étude de Kadi sur 51 patients (78,47%) (Kadi et al., 2020). Dans une étude qui a été réalisée à Tlemcen, ont noté une atteinte pulmonaire étendue chez 40% des diabétiques atteints par la COVID-1 (Lounici et al.,2021).

Le pourcentage de la saturation en oxygène des diabétiques inférieur a 90% obtenu dans notre étude est de 67,70% tandis que le pourcentage obtenu par Lounici est de 76% (Lounici et al.,2021).

A propos de la glycémie, qui est un paramètre important dans notre étude, on a trouvé que 64% des diabétiques ont présentés une hyperglycémie avec une moyenne de $2,49 \pm 1,30$ g/l ainsi que chez les non diabétiques, avec un pourcentage de 48,60% et avec une moyenne de $1,96 \pm 1,14$ g/l. Nos résultats sont comparables aux données de l'étude de Tlemcen qui a rapporté une moyenne de $2,3 \pm 1$ g/L (Lounici et al.,2021).

Une étude observationnelle française CORONADO «CORONA virus and DiabetesOutcomes », dont l'objectif principal était d'identifier les caractéristiques cliniques et biologiques associées à la sévérité de la maladie et à la mortalité chez les patients diabétiques hospitalisés pour COVID-19, a été publiée (Cariou et al., 2020). Selon cette étude, le diabète représente, en effet, une population hautement hétérogène, en termes de type de diabète, de durée d'évolution de la maladie, de la présence de complications liées au diabète, de l'interférence avec d'autres comorbidités (hypertension artérielle ou obésité), et de type de traitements hypoglycémiant, entre autres variables. Les résultats, actuellement disponibles, démontrent dans une analyse multi-variée un lien significatif entre l'indice de masse corporelle (IMC) et la nécessité d'assistance respiratoire. L'âge, les complications diabétiques micro- et macro-vasculaires préexistantes, les apnées du sommeil appareillées, certaines

variables biologiques (la glycémie à l'admission, augmentation des transaminases hépatiques et du marqueur inflammatoire CRP, diminution de la fonction rénale et abaissement du nombre de plaquettes à l'admission) sont indépendamment associés à un risque de mortalité précoce chez les patients diabétiques hospitalisés pour COVID-19 (Scheen et al., 2020).

Les données de la littérature ont rapporté chez les diabétiques atteints par la COVID-19, une élévation de la CRP, une élévation des transaminases hépatiques et une lymphopénie (Malik et al 2021).

En effet, dans notre étude, une élévation de la valeur de la CRP a été constatée chez 95,70% et 95,20% parmi les diabétiques et les non diabétiques respectivement. Cette différence observée entre les valeurs de la CRP est statistiquement non significative ($p > 0,05$). Selon trois revues effectuées à partir d'un modèle à effets aléatoires, regroupant majoritairement des études menées en Chine chez les patients atteints par la COVID-19, une augmentation du niveau de CRP a été mise en évidence chez environ 60% des patients hospitalisés : 58,3% (Rodriguez-et al., 2020), 68,6% (Fu et al., 2020) et 73,6% (Zhu et al., 2020). En comparant avec une autre étude obtenue par Guo et al sur 175 patients ; dont le pourcentage de la CRP élevée était de 32,8 % chez les diabétiques et un pourcentage de 16,3 % chez les non diabétiques avec une valeur de $p = 6$ (Guo et al., 2020). Une augmentation accrue serait associée à une évolution défavorable de la maladie et elle est associée à un taux de mortalité accru (Luo et al., 2020 ; Ruan et al., 2020).

Pour les enzymes hépatiques on a noté durant notre étude, des fréquences de TGO élevées chez les diabétiques avec une moyenne de $32,97 \pm 19,83$ u/let chez les non diabétiques la moyenne était à $39,63 \pm 55,15$ u/l. Dans l'étude de Tlemcen, ils ont constaté une moyenne de $45,7 \pm 44$ u/l (Lounici et al., 2021).

A propos de la TGP nous avons enregistré une moyenne de $29,21 \pm 26,66$ u/l chez les diabétiques et une moyenne de $44,20 \pm 71,10$ u/l chez les non diabétiques. Également dans une étude similaire, ils ont trouvé une moyenne de $45,6 \pm 44$ u/l (LOUNICI et al., 2021).

Concernant le taux des lymphocytes on a remarqué que 48,90% des diabétiques ont présenté une lymphopénie avec une moyenne de $4,44 \pm 7,90$ g/let chez les non diabétiques, la lymphopénie était à 60,3% avec une moyenne de $3,60 \pm 6,28$ g/l et une valeur de $p = 0,31$.

Selon les résultats de trois revues systématiques, incluant principalement des études menées en Chine, une lymphopénie a été mise en évidence chez environ 50% des patients hospitalisés sur un nombre de 511 malades (Rodriguez et *al.*, 2020). En voyant une autre étude d'Alzaid qui a été menée à partir d'une cohorte de 45 patients COVID-19. Parmi eux, 30 étaient diabétiques et ils ont décrit une lymphopénie (Alzaid et *al.*, 2020). En dépit des résultats qui semblent converger, ces derniers doivent néanmoins être interprétés avec prudence.

La dérégulation de la réponse immunitaire, en particulier des lymphocytes T, semble être fortement impliquée dans le processus pathologique lié à la COVID-19 (Qin et *al.*, 2019). En fait, le SARS-CoV-2 semble infecter directement les lymphocytes, entraînant leur destruction ou leur dysfonctionnement avec un déclin aigu (Gao et *al.*, 2020) (Tan et *al.*, 2020). D'ailleurs, les lymphocytes expriment le récepteur ACE2, ce qui les rend une cible directe du virus, donc leur altération (Xu et *al.*, 2020) et représenterait un facteur important d'exacerbation des symptômes de l'infection. La lymphopénie peut ainsi être considérée (Diao et *al.*, 2019).

Pour l'hémoglobine Selon les résultats obtenus dans notre étude on a eu parmi les diabétiques une moyenne de $13,68 \pm 6,94$ g/dl et $13,47 \pm 4,95$ g/dl des non diabétiques avec une valeur de $p > 0,77$. Guo *et al* ont trouvé une moyenne de $13,52 \pm 5,23$ g/dl chez les diabétiques et $12,61 \pm 5,80$ g/dl chez les non diabétiques avec une valeur de p inférieure à 0,1. (Guo et *al.*, 2020).

Dans notre étude on a enregistré le dosage de l'urée et de la créatinine. En ce qui concerne l'urée chez les diabétiques on a trouvé une moyenne de $0,68 \pm 1,95$ mg/l et une moyenne de $0,64 \pm 1,23$ mg/l chez les non diabétiques avec une valeur de $p > 0,82$. Pour la créatinine on a eu une moyenne de $11,10 \pm 7,22$ mg/l chez les diabétiques et $11,69 \pm 11,27$ mg/l chez les non diabétiques avec une valeur de $p > 0,60$.

Les perturbations de la coagulation ont été fréquemment observées dans notre étude sur les patients atteints de la COVID-19 ainsi que les événements cliniques thrombotiques.

Dans notre étude, on a constaté une élévation des D-dimères dans 56% chez les patients diabétiques avec une moyenne de $1087,86 \pm 1738,32$ g/l et un pourcentage de 54% et une moyenne de $888,62 \pm 1250,54$ g/l chez les non diabétiques avec une valeur de $p > 0,26$, une fréquence supérieure à celle notée par une étude néerlandaise (Klok et *al.*, 2020). Une étude chinoise a noté un pourcentage de 36 % sur 99 patients. (Chen et *al.*, 2020) et une seconde

étude chinoise a signalé une augmentation des D dimère dans près de 37% des cas (Zhou et *al.*, 2020).

Des modifications du taux de prothrombine (TP) on été, également noté durant notre étude avec un pourcentage de 21,60%, une valeur inférieure à celle retrouvée dans l'étude chinoise de Wuhan avec une valeur de 30% (Chen et *al.*,2020) et l'étude néerlandaise qui a marqué un taux de 38% d'hypoprothrombinémie (Klok et *al.*,2020).

Dans le contexte de l'évolution des malades atteint de la maladie SARS COV-2, on a constaté que sur 285 patients on a eu un pourcentage de 20,75 % de décès et il est de 22,3% en présence de diabète. Selon une autre étude, parmi 44 672 patients infectés, le taux de mortalité rapporté en Chine est de 2,3 % ; il est de 7,3 % en présence d'un diabète (Wu et *al.*,2019) En Italie, parmi les patients décédés, 35 % d'entre eux sont diabétiques contre 20 % dans la population générale pour cette tranche d'âge.(Fadini et *al.*, 2020).

CONCLUSION

Le SARS COV-2 est une pathologie complexe, notamment sur le plan immunologique et biologique avec des phénomènes à première vue paradoxaux, et qui intriquent des mécanismes infectieux et inflammatoires.

Les résultats de notre étude confirment les données de la littérature qui rapporte l'âge avancé et le sexe masculin comme facteurs de mauvais pronostic de la COVID-19.

Le diabète représente une des plus importantes comorbidités liée à la sévérité de l'infection par le SARS-CoV-2. Chez les patients diabétiques l'atteinte pulmonaire était étendue dans la majorité des cas ce qui démontre qu'en s'association avec le diabète, l'évolution des malades devient plus sévère et défavorable, ceci est dû aux variations biologiques majoritairement. En effet les caractéristiques biologiques de notre série de patients diabétiques atteints par la COVID-19 sont principalement une hyperglycémie significativement supérieure de celle notée chez les non diabétiques, une augmentation des transaminases hépatiques et du marqueur inflammatoire CRP, une diminution de l'hémoglobine, une lymphopénie, une diminution de la fonction rénale, une élévation des D-dimères, un abaissement du nombre de plaquettes, une hypoprothrombinémie, une hyponatrémie et une hypokaliémie. Cependant les différences entre les fréquences de ces perturbations biologiques selon l'existence du diabète sont non significatives. Le risque de mortalité dû au COVID-19 est légèrement et non significativement plus élevé pour les malades diabétiques par rapport aux sujets non diabétiques.

Une prise en charge des malades atteints par la COVID19 associée au diabète est primordiale afin de prévenir les comorbidités et réduire les taux de morbidité et de mortalité.

A

A.Kadi, A.Kheliouen, L.Hadadou, S.Alihalassa, A.R.Bellal,L.Baough, N.Zidoun Service de pneumophtisiologie A, CHU Issad Hassani, Béni messous.2020

Ali, I., &Alharbi, O. M. L. (2020). COVID-19: Disease, management, treatment, and social impact. *Science of The Total Environment*, 138861. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.138.

Ali LOUNICI1 , Abdelghani BENMEKKI1 , Amina GHENOU1 , Selma TAHIR1 , Amel BELMIMOUNE1 , Soumia ZINI1 , Ahmed Ismail DIB1 , Nawel BRIKCI NIGASSA 2021 Laboratory of Research on Diabetes, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University AboubekrBelkaid, Tlemcen, Algeria 2 Department of Biochemistry, Faculty of Medicine,University Aboubekr Belkaid, Tlemcen, Algeria

Alvarado GR, Pierson BC, Teemer ES, Gama HJ, Cole RD, Jang SS. Caractérisation des symptômes et résultats des marins isolés après une épidémie de COVID-19 sur un porte-avions américain. *JAMA Netw Open.* 1er octobre 2020 ; 3(10) : e2020981. PubMed : <https://pubmed.gov/33001200> . Texteintégral : <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.20981>.

A. Combes, D. Hajage, G. Capellier, A. Demoule, S. Lavoué, C. Guervilly, D. Silva, L. Zafrani et P. Tirot, «Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome,» *New England Journal of Medicine*, vol. 378, n° 121, pp. 1965-1975, **2018**

Alzaid F; Julla J.B;Diedisheim M Monocytopenia, monocyte morphological anomalies and hyperinflammation characterize sever COVID-19 in type 2 diabetes. *EMBO Mol MED* 2020;12:e113038.Article PMC gratuit;PubMed Google Schomar.

Aranow C. Vitamin D and the immune system. J Investig Med. 2011;59(6):881-886. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21527855>.

Accili D, Talchai SC, Kim-Muller JY, et al. When -cells fail: lessons from dedifferentiation. *Diabetes Obes Metab* 2016;18 Suppl 1:117–22.

Admiraal, W. M., van Valkengoed, I. G. M., L de Muntert, J. S., Stronkst, K., Hoekstra,

Alberti, K. G. M. M. 2010. The Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. Dans

Holt, R. I. G., Cockram, C. S., Flyvbjerg, A., & Goldstein, B. I. (Éds), Textbook of Diabetes (4e éd., pp. 24-30). Blackwell Publishing Ltd.

Amouyal C., Martini J., Dumont I., Jolie L., Salem J-E., Hartemann A. Parcours de soin des patients diabétiques avec une plaie de pied avant l'arrivée en centre expert, 157 Diabetes & Metabolism, Elsevier Masson, Volume 43, Issue 2, 2017, Pages A31-A32. [DOI : 10.1016/S1262-3636(17)30195-7].

Autier, J. 2005. Maladies et grands syndromes. Issy-les-Moulineaux : Éditions Estem

B

Baeyens L, Hindi S, Sorenson RL, et al. beta-Cell adaptation in pregnancy. Diabetes Obes Metab 2016;18 Suppl 1:63-70.

Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, et al. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 – A Case Series. N Engl J Med. 2020 Apr 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32302081>. Fulltext: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009020>

Baig AM. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. CNS Neurosci Ther. 2020 Apr 7. PubMed: <https://pubmed.gov/32266761>. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/cns.13372>

Bonow RO, Fonarow GC, O’Gara PT, Yancy CW. Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality. JAMA Cardiol. 2020 Mar 27. pii: 2763844. PubMed: <https://pubmed.gov/32219362>. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1105>

BELHADJ M ; MALEK R. BOUDIBA A ; LEZZAR E ; ROULA D ; SEKKAL F ; ZINAI S ; 2010 . Épidémiologie, coûts et organisation des soins .Rev, Diab Care Algérie ; N°1 ; Vol 4.89 p

Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, et al. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. The Lancet 2009;373:1773-9

Berchtold LA, Størling ZM, Ortis F, et al. Huntingtin-interacting protein 14 is a type 1 diabetes candidate protein regulating insulin secretion and beta-cell apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:E681-8.

Bergholdt R, Brorsson C, Palleja A, et al. Identification of novel type 1 diabetes candidate genes by integrating genome-wide association data, protein-protein interactions, and human pancreatic islet gene expression. *Diabetes* 2012;61:954-62

Bessire, N. 2000. Acidocétose diabétique et grossesse.

Beyan H, Wen L, Leslie RD. Guts, germs, and meals: the origin of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep* 2012;12:456-62

Bouillet B., Guillaumat J., Meloni M., Ahluwalia R., Manu C., Ludemann C. et al. Un parcours de soins primaires pour améliorer la prise en charge et le pronostic des patients diabétiques avec une plaie de pied, *Médecine des Maladies Métaboliques*, Elsevier Masson, 2020. [DOI : 10.1016/j.mmm.2020.10.014].

Bonifacio E, Warncke K, Winkler C, et al. Cesarean section and interferon-induced helicase gene polymorphisms combine to increase childhood type 1 diabetes risk. *Diabetes* 2011;60:3300-6

Bordier L., Garcia C., Masclet-Bertrand C., Delahaye C., Dupuy O, Mayaudon H., Bauduceau B. Le pied diabétique : un exemple de la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire, *Médecine et Chirurgie du Pied*, Springer, Volume 23, Issue 3, 2007, Pages 94-103. [DOI : 10.1007/s10243-007-0128-1].

Boles JM, Bollaert PE, Jaeger A, Offenstadt G, Saulnier F, Wolff M, Zeni F. *Réanimation Médicale*, Elsevier Masson, 2009, 1143-1450. [ISBN : 978-2-294-08855-1].

Bril V., Perkins B., Toth C. Neuropathie, *Canadian Journal of Diabetes*, Elsevier Masson, Volume 37, Supplément 5, 2013, Pages 518-521. [DOI : 10.1016/j.jcjd.2013.07.028].

Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:102-10

Buyschaert, M. 2006. Diabétologie clinique. De Boeck.

Carlier A., Amouyal C. Coma hyperosmolaire, *Endocrinologie-Nutrition*, Elsevier Masson, 2018, 15(4) :1-7. [DOI : 10.1016/S1155-1941(18)79593-0].

Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia* 2020;63:1500-15.

Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggersdorfer M. Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. *Nutrients*.2020;12(4). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32340216>.

Cheung KS, Hung IF, Chan PP, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from the Hong Kong Cohort and Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020 Apr 3. pii: S0016-5085(20)30448-0. PubMed: <https://pubmed.gov/32251668>. Fulltext: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065>

Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Lond Engl*. 2020;395(10223):507–513. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

Coronavirus et Covid-19 Du simple rhume au syndrome respiratoire aigu sévère.2021. l'institut national de la santé et de la recherche médicale. INSERN.FR. Dossier réalisé en collaboration avec Eric D'Ortenzio (REACTing), Yazdan Yazdanpanah (unité Inserm 1137, Université Paris-Diderot, service des Maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Bichat-Claude-Bernard, Paris) et Bruno Lina (CIRI, Centre International de Recherche en Infectiologie, Inserm U1111, CNRS, UCBL1 UMR5308, ENS de Lyon)

Cosson E ; Valensi P ; 2010. Complications cardiovasculaires macroangiopathiques et insuffisance cardiaque chez le diabétique. Rev ; Elsevier ; Masson ; éd .250p

Complications et suivi du diabète : l'InVS réalise un bilan à partir des données de 3 millions de patients traités, vidal.fr, 11/ 2015.

D

Dayeh T, Ling C. Does epigenetic dysregulation of pancreatic islets contribute to impaired insulin secretion and type 2 diabetes? *Biochem Cell Biol Biochim Biol Cell* 2015;93:511-21.

Diabetes Genetics Initiative of Broad Institute of Harvard and MIT, Lund University, and Novartis Institutes of BioMedical Research, **Saxena R, Voight BF, et al.** Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science* 2007;316:1331-6.

Delyfer M.N., Delcourt C. Épidémiologie de la rétinopathie diabétique dans les données internationales et françaises, *Médecine des Maladies Métaboliques*, Elsevier Masson, Volume 12, Issue 7, 2018, Pages 553-558. [DOI : 10.1016/S1957-2557(18)30149-4].

Diabète de type 2 : prise en charge initiale, Vidal Recos, 10/2017

Diabète de type 2 : suivi au long cours, Vidal Recos, 10/2017

Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) *Front Immunol.* 2020;11:827. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

Ding L, Wang L, Ma W, He H. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort study. *Crit Care.* 2020;24(1):28. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32000806>. 24. Caputo ND, Strayer RJ, Levitan R. Early self-prone

Drs Christophe Kosinski, Anne Zanchi et Pr Anne Wojtusciszyn. Diabète et infection à COVID-19. *Rev Med Suisse* 2020 ; 16 :939-43

Dr Zoë Hyde April 12, 2021 Immunité naturelle et réinfections au Covid-19 : que disent les études sur la question ?

E

Eguchi K, Nagai R. Islet inflammation in type 2 diabetes and physiology. *J Clin Invest* 2017;127:14-23.

Enjuanes L, Sola I, Almazan F, et al .Coronavirus derived expression systems. *J Biotechnol* 2001; 88: 183-204.Google Scholar

F

Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2 *J Endocrinom Invest* 2020. Doi:10.1007/s40618-020-01236-2

Fédération International du Diabète. Atlas du Diabète 6ème Edition. 2013. http://www.idf.org/sites/default/files/FR_6E_Atlas_full.pdf.

Ferdaoussi M, Abdelli S, Yang J-Y, et al. Exendin-4 protects betacells from interleukin-1 beta-induced apoptosis by interfering with the c-Jun NH2-terminal kinase pathway. *Diabetes* 2008;57:1205-15.

Fisher SA, Rahimzadeh M, Brierley C, et al. The role of vitamin D in increasing circulating T regulatory cell numbers and modulating T regulatory cell phenotypes in patients with inflammatory disease or in healthy volunteers: a systematic review. *PLoS One*.2019;14(9):e0222313.Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31550254>.

Fiche technique II Coronavirus COVID-19 et Diabète : quels sont les risques? " Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière : 02 pages.

Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, et al. The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19. *Circulation*. 2020 Apr 3. PubMed: <https://pubmed.gov/32243205>. Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164>

Flanagan SE, Haapaniemi E, Russell MA, et al. Activating germline mutations in STAT3 cause early-onset multi-organ autoimmune disease. *Nat Genet* 2014;46:812-4.

Fogelholm, M. 2009. Physical activity, fitness and fatness: relations to mortality, morbidity and disease risk factors. A systematic review. *Obesity Reviews*, 11(3), 202-221.

Frioui, M., Bouraoui, I., Hannachi, R., Azzouz, M., & Boudiba, A. 2012. P132 Diabète secondaire : Hémochromatose génétique. *Diabetes & Metabolism*, 38, Supplement

2(0), A62-A63.

Fougere E. La rétinopathie diabétique, *Actualités Pharmaceutiques*, Elsevier Masson, Volume 59, Issue 592, 2020, Pages 57-58, [DOI : 10.1016/j.actpha.2019.12.006].

F. Galtier. Définitions, épidémiologie, facteurs de risque. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 1684, no 18002 (décembre 2010) : S1. [DOI : 10.1016/S0368-2315(10)70044-2].

Fu, L., B., Yuan, T., Chen, X., Ao, Y., Fitzpatrickk T... and Luo, G. (2020). Clinical characteristics of corona virus disease 2019 COVID19 in china: a systematic review and meta analysis. *journal of infection*.

G

Gallice M., Chiquet C., Romanet J-P., Halimi S. Rétinopathie diabétique et hypertension artérielle, *Médecine des Maladies Métaboliques*, Elsevier Masson, Volume 3877, Issue 3, 06/2012, Pages 181-256. [DOI : MM-06-2012-6-3-1957-2557-101019-201202484].

German C et al. Diabète de type 2 : Prise en charge initiale, VIDAL Recos Recommandations en pratique 2014, 5ème éd. Issy-Les-Moulineaux : Vidal, 2013. p. 2600. [ISBN : 9782850912047].

Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med.* 2020 Apr 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32302078>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419>

Grimaldi A. Les lésions vasculaires des diabétiques, *Journal des Maladies Vasculaires*, Elsevier Masson, Volume 1158, Issue 5, 12/2002, Pages 260-320 [DOI : JMV-12-2002-27- 5-0398-0499-101019-ART4].

Gillies, C. L., Abrams, K. R, Lambert, P. C., Cooper, N. J., Sutton, A. J., Hsu, R T., & Khunti, K. 2007. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and metaanalysis. *British Medical Journal*, 334(7588), 299-302.

Guan et al. for the China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. *The new england journal of medicine.* 101,056/NEJMoa2002032.

Guo W, Li M, Dong Y, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36:e3319. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3319>

Guo L, Shi Z, Zhang Y, Wang C, Do Vale Moreira NC, Zuo H, et al. Comorbidity diabetes and the risk of disease severity or death among 8807 COVID-19 patients in China: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 May 1];166. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108346>

H

Hänninen A, Toivonen R, Pöysti S, et al. *Akkermansia muciniphila* induces gut microbiota remodelling and controls islet autoimmunity in NOD mice. *Gut* 2017

Ha Van G., Hartemann-Heurtier A., Gautier F., Haddad J., Bensimon Y., Ponseau W., Baillot J., Fourniols E., Koskas F., Grimaldi A. Pied diabétique, *Endocrinologie Nutrition*, Elsevier Masson, Volume 8, 2011, Pages 1-14. [DOI : 10.1016/S1155-1941(11)51218-1].

Hennen, G. 2001. *Endocrinologie*. Bruxelles : DeBoeck université.

Hernández EÁ, Kahl S, Seelig A, et al. Acute dietary fat intake initiates alterations in energy metabolism and insulin resistance. *J Clin Invest* 2017;127:695-708.

He X, Lau EHY, Wu P, et al. **Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19.** *Nat Med.* 2020 Apr 15. pii: 10.1038/s41591-020-0869-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32296168>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>

Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 2020 Apr 15. PubMed: <https://pubmed.gov/32294339>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597>

Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT Jr. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation.* 2020 Apr 16. PubMed: <https://pubmed.gov/32297796>. Fulltext: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349>

J

Juan-Mateu J, Alvelos MI, Turatsinze J-V, et al. SRp55 Regulates a Splicing Network that Controls Human Pancreatic Beta Cell Function and Survival. *Diabetes* 2017.

K

Karaca M, Magnan C, Kargar C. Functional pancreatic beta-cell mass: involvement in type 2 diabetes and therapeutic intervention. *Diabetes Metab* 2009;35:77-84.

Kebieche, M. 2009. Activité biochimique des extraits flavonoïdiques de la plante *Ranunculus repens* L : effet sur le diabète expérimental et l'hépatotoxicité induite par l'Epirubicine. Mentouri Constantine

Kenna LA, Olsen JA, Spelios MG, et al. beta-Cell death is decreased in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* 2016;8:60

Khadraoui E., Fendi O., Gaigi I., Trabelsi N., Trimech A., Ben Mami F. Facteurs favorisant les lésions des pieds chez le diabétique, *Diabetes & Metabolism*, Elsevier Masson, Volume 38, Supplément 2, 2012, Page A115. [DOI : 10.1016/S1262- 3636(12)71458-1].

Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers DAMPJ, Kant K.M. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *ThrombRes.* 2020;191:145147. [S0049384820301201] [ArticlePMCgratuit] [PubMed] [Google Scholar]

Kumar N. Copper deficiency myelopathy (human swayback). *Mayo Clin Proc.* 2006;81(10):1371-1384. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17036563>.

L

Larger E. Dans quelle mesure l'HbA1c permet de prévoir le risque des complications de microangiopathie dans le diabète, *Médecine des Maladies Métaboliques*, Elsevier Masson, Vol **Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al.** The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020 Mar 10. pii: 2762808. PubMed: <https://pubmed.gov/32150748>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-0504>

Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, et al. Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data. *J Clin Med.* 2020 Feb 17;9(2). pii: jcm9020538. PubMed: <https://pubmed.gov/32079150>. Full-text: <https://doi.org/10.3390/jcm9020538>

Li P, Fu JB, Li KF, et al. Transmission of COVID-19 in the terminal stage of incubation period: a familial cluster. *Int J Infect Dis.* 2020 Mar 16. pii: S1201-9712(20)301466. PubMed: <https://pubmed.gov/32194239>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.027>

Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020 Apr 6. pii: 10.1007/s00405-020-05965-1. PubMed: <https://pubmed.gov/32253535>. Fulltext: <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>

Luers JC, Klussmann JP, Guntinas-Lichius O. [The Covid-19 pandemic and otolaryngology: What it comes down to?] *Laryngorhinootologie.* 2020 Mar 26. PubMed: <https://pubmed.gov/32215896>. Full-text: <https://doi.org/10.1055/a-1095-2344>

Lu D, Zhang J, Ma C, et al. Link between community-acquired pneumonia and vitamin D levels in older patients. *Z Gerontol Geriatr.* 2018;51(4):435-439. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28477055>.

ume 11, Issue 5, 2017, Pages 438-443. [DOI : 10.1016/S1957-2557(17)30102-5].

Lee YS, Wollam J, Olefsky JM. An Integrated View of Immunometabolism. *Cell* 2018;172:22-40.

Lepeut M., Labourot L., Basuyaux O., Caillon F., Dumont I. La décharge du pied diabétique, *Médecine des Maladies Métaboliques*, Elsevier Masson, Volume 10, Issue 6, 2016, Pages 527-536. [DOI : 10.1016/S1957-2557(16)30166-3]

Lönnrot M, Korpela K, Knip M et al. Enterovirus infection as a risk factor for beta-cell autoimmunity in a prospectively observed birth cohort: the Finnish Diabetes Prediction and Prevention Study. *Diabetes* 2000;49:1314-8.

Lowe WL, Scholtens DM, Sandler V, et al. Genetics of Gestational Diabetes Mellitus and Maternal Metabolism. *Curr Diab Rep* 2016;16:15.

Lermusiaux P., Ferreira-Maldent N., Maillot F., Guilmot J-L. Angiopathies diabétiques, *Angéiologie*, Elsevier Masson, Volume 1, 2006, Pages 1-10. [DOI : 10.1016/S1290-0176(06)37359-0].

Lemoine S., Buron F., Fauvel J-P. Néphropathie diabétique, Endocrinologie-Nutrition, Elsevier Masson, 2017, Pages 17. [DOI : 10.1016/S1155-1941(17)40783-9].

Leutenegger M., Bertin E. Diabète sucré et athérosclérose. Physiopathologie de la macroangiopathie diabétique, La Revue de Médecine Interne, Elsevier Masson, Volume 16, Issue 1, 1995, Pages 31-42. [DOI : 10.1016/0248-8663(96)80662-X]

Luigi Palmieri, Xanthi Andrianou et al. Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy Report based on available data on March 20th, 2020.

Luo. X, Zhou W, Guo T, Wang B, Xia H, et al. Prognostic value of C-reactive proeyin in patients with COVID-19 medRxiv 2020; Massachusettes General Hospital. Massachusettes General hospital COVID-19 treatment: guidance.2020.

M

Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. BMJ Evidence- Based Med [Internet]. 2020 Sep 15 [cited 2021 May 1];0:bmjebm-2020-111536. Available from: <http://ebm.bmj.com/>

Mariño E, Richards JL, McLeod KH, et al. Gut microbial metabolites limit the frequency of autoimmune T cells and protect against type 1 diabetes. Nat Immunol 2017;18:552–62

Marshall, W. J., Bangert, S. K., & Raynaud, É. 2005. Biochimie médicale : physiopathologie et diagnostic : Elsevier.asson.

Massin P. Traitements ophtalmologiques de la rétinopathie diabétique, Médecine des Maladies Métaboliques, Elsevier Masson, Volume 12, Issue 7, 2018, Pages 584-588. [DOI : 0.1016/S1957-2557(18)30153-6.].

Mathie Tenenbaum¹, Amélie Bonnefond², Philippe Froguel², Amar Abderrahmani^{2,*} volume 2018 ,issue 502, May 2018,Pages 16-32 .

Maladie covid-19 : définition, durée, évolution, traitements .sante.journale des femme.fr 23/07/2021 JDF.

Matthew E. Levison, docteur en médecine, professeur adjoint en médecine, Faculté de médecine de l'Université Drexel (DrexelUniversityCollege of Medicine)**15/02/2021** le manuel MSD .

Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020 Apr 10. pii: 2764549. PubMed: <https://pubmed.gov/32275288>. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.117>

Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017;356:i6583. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28202713>.

Matusik, É., Ayadi, M., & Picard, N. (2020). Covid-19, prise en charge, pistes thérapeutiques et vaccinales. *Actualités Pharmaceutiques.* doi:10.1016/j.actpha.2020.08.007

Martini J. Le pied diabétique : dépistage et prévention, *La Revue de Médecine Interne*, Elsevier Masson, Volume 29, Supplément 2, 2008, Pages S260-S263 [DOI : 10.1016/S0248-8663(08)73954-7].

Myint ZW, Oo TH, Thein KZ, Tun AM, Saeed H. Copper deficiency anemia: review article. *Ann Hematol.* 2018;97(9):1527-1534. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29959467>

Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique - 2001 - vol.25 - n°2 : définition et classification du diabète).

Mesia, G. K., Muena, T., Bodjick, M., Tona, G. L., & Mesia, G. K. (2020). Vaccins et traitements de la pandémie à Coronavirus SARS-CoV-2: évidences scientifiques, dangers et essais cliniques Vaccines and treatments for the Coronavirus SARS-CoV-2 pandemic: scientific evidence, dangers, and clinical trials. *Ann. Afr. Med.*, 13(3), e3713.

Monnier L, Thuan J-F. [Type 1 diabetes of the child and the adult. Type 2 diabetes of the adult. Complications of diabetes]. *Rev Prat* 2007; 57: 653–64

MédicoSport Santé 2017, Commission médicale du Comité national olympique et sportif français, 04/2017

Mokkala K, Houttu N, Vahlberg T, et al. Gut microbiota aberrations precede diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2017;54:1147-9.

Moritz F., Bonmarchand G., Tamion F. Complications métaboliques aiguës du diabète, Collège National Des Enseignants De Réanimation Médicale, Elsevier Masson, 2009, 1450. [ISBN : 978-2-294-08855-1].

N

Ndiaye FK, Ortalli A, Canouil M, et al. Expression and functional assessment of candidate type 2 diabetes susceptibility genes identify four new genes contributing to human insulin secretion. *Mol Metab* 2017;6:459-70.

Needell JC, Ir D, Robertson CE, et al. Maternal treatment with shortchain fatty acids modulates the intestinal microbiota and immunity and ameliorates type 1 diabetes in the offspring. *PloS One* 2017;12:e0183786

Niinistö S, Takkinen H-M, Uusitalo L, et al. Maternal intake of fatty acids and their food sources during lactation and the risk of preclinical and clinical type 1 diabetes in the offspring. *Acta Diabetol* 2015; 52:763-72.

Nejmeddine K., Bensouda M., Salhi H., El Ouahabi H. Neuropathie diabétique douloureuse : fréquence et facteurs de risque, *Annales d'Endocrinologie*, Elsevier Masson, Volume 81, Issue 4, 2020, Page 436. [DOI : 10.1016/j.ando.2020.07.840].

O

Orban J-C., Giunti C., Levraut J., Grimaud D., Ichai C. L'acidose lactique reste une complication grave du traitement par metformine. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, Volume 22, Issue 5, 2003, Pages 461-465. [DOI : 10.1016/S0750-7658(03)00067-4]

Orban J-C., Ghaddab A., Chatti O., Ichai C. Acidose lactique et metformine, *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, Volume 25, Issue 10, 2006, Pages 1046-1052. [DOI : 10.1016/j.annfar.2006.05.009].

OMS rapport mondial sur le diabète

P

Perlemuter, L., de L'Hortet, G. C., & Sélam, J.L. 2000. Diabète et maladies métaboliques : Masson.

Plaisance V, Brajkovic S, Tenenbaum M, et al. Endoplasmic Reticulum Stress Links Oxidative Stress to Impaired Pancreatic Beta-Cell Function Caused by Human Oxidized LDL. *PloS One* 2016;11:e0163046.

Petre V., Thomas J-L., Bouillanne O. Traitement et prévention du syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire du sujet âgé hospitalisé ou en institution, *NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie*, Volume 18, Issue 108, 2018, p. 343-347. [DOI : 10.1016/j.npg.2018.06.001.].

Philip Carlucci and coll. Hydroxychloroquine and azithromycin plus zinc vs hydroxychloroquine and azithromycin alone: outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *medRxiv*. 2020; Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.02.20080036v1>.

Pillon F., Buxeraud J. Acidose lactique sous metformine, un risque à ne pas négliger, *Actualités Pharmaceutiques*, Volume 52, Issue 524, 2013, Pages 36-37. [DOI : 10.1016/j.actpha.2012.12.006.].

Pung R, Chiew CJ, Young BE, et al. Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore: implications for surveillance and response measures. *Lancet*. 2020 Mar 16. pii: S0140-6736(20)30528-6. PubMed: <https://pubmed.gov/32192580>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30528-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30528-6)

Q

Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):762–8. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

R

Raccach D. Epidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré, *Endocrinologie*, Elsevier Masson, Volume 1, Issue 1, 2004, Pages 29-42. [DOI : 10.1016/j.emcend.2003.10.003].

Rodriguez-Morales, A.J., Cardona-Ospina, J.A., Gutiérrez-Ocampo, E., Villamizar-Pena, R., Holuin-Rivera, Y., Escalera-Antezana, J.P., ... and Paniz-Mondomfi, A. (2020).

Clinical laboratory and imaging feature of COVID-19 A systematic review and meta-analysis
Travel medicine and infectious disease,101623.

Romli H (2016). Prise en charge et traitement Du diabète de type 2. Thèse de Doctorat en Pharmacie «Université Mohammed V Rabat », Maroc, 194 p.

Roussel R. Histoire naturelle de la néphropathie diabétique, Médecine des Maladies Métaboliques, Elsevier Masson, Volume 5, Supplément 1, 2011, Pages S8-S13. [DOI : 10.1016/S1957-2557(11)70053-0]

Richard J-L., Schuldiner S. Épidémiologie du pied diabétique, La Revue de Médecine Interne, Volume 29, Supplément 2, 2008, Pages S222-S230 [DOI : 10.1016/S0248-8663(08)73949-3].

Ruan Qk Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive care medicine* 2020:1-3.

S

Sato J, Kanazawa A, Watada H. Type 2 Diabetes and Bacteremia. *Ann Nutr Metab* 2017;71 Suppl 1:17-22.

Salje H, Tran Kiem C, Lefrancq N, et al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. *Science* 2020;369:208–11 [Erratum in: *Science* 2020; 368:eabd4246].

Schaefer-Graf U, Napoli A, Nolan CJ, Diabetic Pregnancy Study Group. Diabetes in preg
Scaravilli V, Grasselli G, Castagna L, et al. Prone positioning improves oxygenation in spontaneously breathing nonintubated patients with hypoxemic acute respiratory failure: A retrospective study. *J Crit Care.* 2015;30(6):1390-1394. Available

Science M, Maguire JL, Russell ML, Smieja M, Walter SD, Loeb M. Low serum
 nancy: a new decade of challenges ahead. *Diabetologia* 2018.

Scheen AJ, Marre M, Thivolet C. Prognostic factors in patients with diabetes hospitalized for COVID-19 : findings from the CORONADO study and other recent reports. *Diabetes Metab* 2020:**S1262-3636**:30085-9.

Shaw K. The significance of hyperglycaemia and other comorbidities during the COVID-19 pandemic. *Pract Diabetes* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 14];37(5):157–69. Available from: <https://wchh.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/pdi.2291>

Størling J, Pociot F. Type 1 Diabetes Candidate Genes Linked to Pancreatic Islet Cell Inflammation and Beta-Cell Apoptosis. *Genes* 2017;8.

SFE. Hypoglycémie chez l'adulte. Recommandations, Société Française d'Endocrinologie, 2013. [Disponible en ligne : <http://sfendocrino.org/article/1022/item238-ndash-ue-8-ndash-hypoglycemie>] (cité le 21/01/2021).

SFE. Diabète sucré de types 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte. Complications, Société Française d'Endocrinologie, 2016. [Disponible en ligne : <http://www.sfendocrino.org/article/826/poly2016-item-245-ndash-ue-8-diabete-sucre-de-types-1-et-2-de-l-enfant-et-de-l-adulte-complications>] (cité le 21/01/2021).

Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2, HAS, 01/2013

T

Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther.* 2020 May 27;5(1):33. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

Tenenbaum.M , Bonnefond.A, Froguel.P, Abderrahmani.A, (2018)- Physiopathologie du diabète, *Revue francophone des laboratoires*, 504(2018), 26-32

Todd JA. Etiology of type 1 diabetes. *Immunity* 2010;32:457-67

V

Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoSPathog.* 2010;6(11):e1001176. Availableat:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21079686>.

Virlogeux V, Fang VJ, Park M, Wu JT, Cowling BJ. Comparison of incubation period distribution of human infections with MERS-CoV in South Korea and Saudi Arabia. *Sci Rep.*

2016 Oct 24;6:35839. PubMed: <https://pubmed.gov/27775012>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/srep35839>

Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012;143:913-6.e7.

W

Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020.

Wang D., Hu B., Hu C. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

Wendland EM, Torloni MR, Falavigna M, Trujillo J, Dode MA, Campos MA, et al. Gestational diabetes and pregnancy outcomes: a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2012 ;12:(1)23. [DOI : 10.1186/1471-2393-12-23].

WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus, Geneva, World Health Organization, 1999. [Disponible en ligne : https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66040/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf] (cité le 21/01/2021).

Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323:1239–42

Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the corona virus disease COVID-19 outbreak in China: summary of report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.2648

X

Xue J, Moyer A, Peng B, Wu J, Hannafon BN, Ding WQ. Chloroquine is a zinc ionophore. PLoS one. 2014;9(10):e109180. Availab at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25271834>.

Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. Int J Oral Sci. 2020 Feb 24;12(1):8. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

Y

Yeung W-CG, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. BMJ 2011;342:d35.

YOUSOUF.DD ; 2007. Complications métaboliques aiguës du diabète en milieu de réanimation au point «G». Thèse doctorat d'état en Médecine .Univ de Bamako, Mali.25-48

Z

Zheng J, Xiao X, Zhang Q, et al. The Placental Microbiota Is Altered among Subjects with Gestational Diabetes Mellitus: A Pilot Study. Front Physiol 2017;8:675

Zheng W, She J-X. Genetic association between a lymphoid tyrosine phosphatase (PTPN22) and type 1 diabetes. Diabetes 2005;54:906-8.

Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and riskfactors for mortality of adultinpatientswith COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020 Mar28;395(10229):1054–62.

Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020;395:1054–62 [Erratum in: Lancet 2020; 395:1038].

Zhu, Ji.,P., COVID-19 patients : a meta-analysis. Journal of Medical Virology

Noms et prénom : Zibouche Amina

Medjoudj Somia

Date de soutenance : le / 09 / 2021

Titre : Diabète et COVID-19

Objectifs : Le but de cette étude est de ressortir les particularités biologiques des patients diabétiques atteints par la COVID-19 et d'estimer le risque de mortalité chez ces malades.

Matériel et méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur 285 patients atteints de la COVID-19 hospitalisés durant l'année 2020 au niveau du service d'Infectiologie au sein de l'Établissement Public Hospitalier Ali Boushaba de Khenchela.

Résultats : Dans la population échantillonnée l'âge moyen des patients atteints par la COVID-19 est de 62,53 + 16,65 ans. Par ailleurs nous avons noté une prédominance masculine avec un sexe ratio Hommes / Femmes de l'ordre de 1,29. La fréquence des diabétiques est de 48,80% des patients de notre échantillon. Chez les diabétiques, la PCR s'est révélée positive dans 87 % des cas, la désaturation en oxygène est à 67,70% et l'atteinte pulmonaire était étendue dans 67,60% des cas. Parmi les diabétiques nous avons enregistré les taux de 64% d'hyperglycémie; 24,5 % d'anémie ; 26,6% d'hyperleucocytose; 56% de cas d'augmentation des D-dimères; 18% d'hypothrombopénie; 21,6% d'hypoprothrombinémie. Nous avons noté également des taux de TGO et de TGP élevés chez 28,80% et 26,60% des malades respectivement ; une CRP élevée chez 95,7% des patients ; un taux élevé de l'urée dans 36,70% des cas ; une hypo-créatinémie chez 12 % des sujets. Nous avons enregistré une fréquence de mortalité de l'ordre de 22,3% chez les diabétiques. Statiquement les différences entre les pourcentages de ces paramètres selon l'existence du diabète sont non significatives à l'exception de la glycémie et de TGP. Par ailleurs le diabète n'est pas corrélé avec et l'issue clinique des malades.

Conclusion : Vu la majoration des atteintes, les perturbations biologiques et le nombre de décès chez les diabétiques atteints par la COVID19, la prise en charge de ces malades est primordiale, pour réduire les taux de morbidité et de mortalité.

Mots clés : Diabète, COVID-19, Hyperglycémie, Bilans biologiques, Mortalité.