

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biochimie et Biologie
Moléculaire et Cellulaire

كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم الكيمياء الحيوية والبيولوجيا

الخلوية والجزيئية

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biochimie

Spécialité : Biochimie appliquée

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

**Étude épidémiologique de la maladie de diabète
associée au COVID-19**

Présenté par : Mlle. Namous Imene

Le 26/06/2022

Mlle. Messili Aya

Jury d'évaluation :

Encadreur : Mr. BOUANIMBA NOUR (MCA - Université Frères Mentouri,
Constantine 1).

Examineur 1 : Mr. KITOUNI RACHID (MCB - Université Frères Mentouri,
Constantine 1).

Examineur 2 : Mme. LAID NASSIMA (MCA - Université Frères Mentouri,
Constantine 1).

Année universitaire 2021 - 2022

Résumé

La pneumonie COVID-19 est une maladie récemment découverte qui se propage rapidement dans le monde et cause de nombreux handicaps et décès. Certaines maladies, comme le diabète, continuent d'être identifiées comme des facteurs de risque de gravité et de mortalité de la COVID-19. Ainsi on a ciblé dans cette étude les caractères phénotypiques et biologiques des patients diabétiques infectés par la COVID-19 avec une comparaison des résultats obtenus avec ceux rapportés par d'autres études.

Cette étude rétrospective est rapportée sur 58 patients hospitalisés au niveau d'EPH Frères Tobal durant aout 2020 jusqu'à janvier 2021. Ce travail est réalisé au niveau du service de la médecine préventive de la clinique multiservices de Sanawa la wilaya de Mila. La collecte des données était faite a partir des dossiers médicaux, et le contacte des médecins du service.

L'étude a montré que la prévalence des diabétiques hospitalisés pour COVID-19 était plus élevée chez les hommes avec un pourcentage de 57%, ainsi les résultats présentent que les personnes âgées avaient plus de risque d'être infecté par la COVID-19, cependant, 59% des patients avaient un diabète de type 2. On a remarqué aussi que les patients développent des symptômes remontés en 7 à 15 jours tel que l'asthénie (31%), la dyspnée (17%), la fièvre (21%), la toux (13%), la céphalée (2%), courbature et diarrhée (4%), hyperglycémie et anorexie (3%). Par ailleurs, les moyens de diagnostic utilisés à l'admission sont : PCR er TDM, sérologie positive et l'installation des symptômes. Les comorbidités étant associées à un diabète sont : HTA (61%), cardiopathie (11%), l'hypothyroïdie (6%), la dyslipidémie, l'IRC (4%), la cétose et la leucémie (2%).

Au terme de cette étude toutes les personnes atteintes de diabète ne présentent pas le même risque de développer une forme sévère de la Covid-19, même si le diabète reste un facteur de risque important. Le diabète représente une des plus importantes comorbidités liées à la sévérité de l'infection par le SARS-CoV-2.

Mots-clés : SARS-CoV-2, COVID-19, diabète, syndrome respiratoire, coronavirus.

Summary

COVID-19 pneumonia is a newly discovered disease that is spreading rapidly around the world and causing many disabilities and deaths. Certain diseases, such as diabetes, continue to be identified as risk factors for COVID-19 severity and mortality. Thus, in this study, we targeted the phenotypic and biological characteristics of diabetic patients infected with COVID-19 with a comparison of the results obtained with those reported by other studies.

This retrospective study is reported on 58 patients hospitalized at EPH Frères Tobal during August 2020 until January 2021. This work is carried out at the level of the preventive medicine department of the multi-service clinic of Sanawa in the wilaya of Mila. The collection of data was made from medical records, and the contact of doctors in the service.

The study showed that the prevalence of diabetics hospitalized for COVID-19 was higher in men with a percentage of 57%, thus the results show that the elderly had a higher risk of being infected with COVID-19, however, 59% of patients had type 2 diabetes. It was also noted that patients develop escalating symptoms within 7 to 15 days such as asthenia (31%), dyspnea (17%), fever (21 %), cough (13%), headache (2%), body aches and diarrhea (4%), hyperglycemia and anorexia (3%). In addition, the diagnostic means used on admission are: PCR and CT, positive serology and the onset of symptoms. The comorbidities associated with diabetes are: hypertension (61%), heart disease (11%), hypothyroidism (6%), dyslipidemia, IRC (4%), ketosis and leukemia (2%).

At the end of this study, not all people with diabetes have the same risk of developing a severe form of Covid-19, even if diabetes remains a major risk factor. Diabetes is one of the most important comorbidities linked to the severity of SARS-CoV-2 infection.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, diabetes, respiratory syndrome, coronavirus.

ملخص

يعد الالتهاب الرئوي COVID-19 مرضًا تم اكتشافه حديثًا وينتشر بسرعة في جميع أنحاء العالم ويسبب العديد من الإعاقات والوفيات. يستمر تحديد بعض الأمراض ، مثل مرض السكري ، كعوامل خطر لشدة COVID-19 والوفاة. وهكذا ، في هذه الدراسة ، استهدفنا الخصائص المظهرية والبيولوجية لمرضى السكري المصابين بـ COVID-19 ومقارنة النتائج التي تم الحصول عليها مع تلك المذكورة في الدراسات الأخرى.

قمنا بهذه الدراسة على 58 مريض تم نقلهم على مستوى مستشفى الاخوة طوبال خلال اغسطس 2020 الى غاية يناير 2021 . و تم تنفيذ هذا العمل على مستوى الطب الوقائي في العيادة المتعددة الخدمات لولاية ميلة. و قد تم جمع البيانات من السجلات الطبية للمرضى و كذلك الاتصال بالاطباء.

اظهرت الدراسة ان انتشار كورونا بين مرضى السكري كان اعلى لدى الرجال بنسبة (57%) و ان كبار السن كانوا اكثر عرضة للاصابة بفيروس كورونا ايضا (59%) من المرضى يعانون من مرض السكري من النوع (2%) و قد لوحظ ايضا ان المرضى ظهرت عليهم اعراض زادت حدتها في غضون 7 الى 15 يوم مثل الوهن 31 ضيق التنفس(17%) و الحمى(21%) و السعال(13%) و الصداع(2%) الام بالجسم و الاسهال (4%)، ارتفاع السكر في الدم و فقدان الشهية(3%) بالاضافة الى ذلك فان الوسائل المستخدمة في التشخيص هي PCR وTDM، بالاضافة الى ايجابية الامصال و ظهور الاعراض، اما بالنسبة للأمراض المصاحبة لمرض السكري هي: ارتفاع ضغط الدم ،امراض القلب(11%)، قصور الغدة الدرقية(6%)،الكيمياء(2%)، ارتفاع الكوليسترول في الدم(4%).

في نهاية الدراسة ليس كل الأشخاص المصابين بداء السكري يعانون من نفس خطورة الاصابة بمرض كورونا مع ذلك فان مرض السكري يعتبر عامل خطر رئيسي و من اهم الامراض المصاحبة لزيادة شدة عدوى فيروس كورونا.

الكلمات المفتاحية: فيروس كورونا، داء السكري، المتلازمة التنفسية، COVID-19، SARS-VCo-2

Remerciement

Tout d'abord et avant tout nous tenons à remercier Dieu de nous avoir donné la santé, la volonté et la patience et de nous avoir guidés pour l'accomplissement de ce travail.

Nous avons l'honneur de remercier tous les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de cette mémoire au cours de ce parcours, nous citons en premier lieu notre encadreur Mr BOUANIMBA NOUR pour avoir accepté de diriger ce travail et ensuite pour son disponibilité malgré ses multiples occupations, ses précieux conseils, son soutien moral et la confiance qu'il nous a témoignés tout au long de ce travail.

Nous tenons à gratifier aussi les membres de jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail.

Nous adresse aussi nos remerciements à tous nos enseignants durant les années des études à l'université des frères mentouri pour leurs enseignements de qualité et leurs conseils qui nous ont permis de poursuivre notre itinéraire académique jusqu'à présent.

Un grand merci à toutes personnes qui ont bien voulu répondre à nos questions dans le cadre de notre collection des donnés au niveau du service de la médecine préventive-clinique multiservice de SANAWA-MILA- et spécialement Dr BOUSBAA FOUZIYA, Dr SEGHIR KHADIDJA, Dr BENLARIBI MARWA, Mr CHIHEB Med NADJIB chef de service de SEMEP pour leur accueil chaleureux et leur motivations et présence à nos coté, et toutes les informations qu'ils nous ont données, que dieu les récompense.

Dédicace

Je dédie ce travail :

A l'homme de ma vie, mon précieux offre de dieu qui doit ma vie mon réussite
mon respect, mon père : **Ahcen**

A la femme qui souffrent sans me laisse souffrire, qui n'a jamais dit non à mes
exigences et qui n'a eparegnée aucun effort pour me rendre heureuse mon
adorable mère : **Bencherif Karima**

A mon frère **IDIR** et ma sœur **Ritadj** pour leurs encouragements permanents, et
leur soutien moral,

A mes tentes **Lydia et Nawel**, mon oncle **Faycel Bencherif**, mes meilleure
amis qui n'ont pas cessée à me conseiller, mon encourager, me soutenir tous au
long de mes études. Que dieu les protège et leurs offre le bonheur et la chance.

A mes oncles **zouhir** et **djamel Bencherif**. Merci pour leurs amours et leurs
encouragements

A toute ma famille et mes amies pour leur soutien tout au long de mon parcours
universitaire

A ma chère binôme **Imen**, pour sa entente et sa sympathie

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de
votre soutien infaillible,

Merci d'être toujours là pour moi.

Aya

Dédicace

Eu premier lieu, je tiens à remercier mon Dieu pour cette réussite.

Je dédie ce mémoire,

A ma très chère mère FATIHA BENCHIHEUB

Quoi je fasse ou quoi je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit, ma source d'énergie et de bonheur et d'encouragement pendant tous mes années d'études avec sa sacrifices, sans laquelle je ne serais qui je suis aujourd'hui.

A mon très cher père ABDELHAKIM

Qui a toujours été là pour moi, ceci est ma gratitude pour son éternel amour, son confiance et son soutien, tout ce que j'espère c'est que vous soyez fier de moi aujourd'hui.

A mes très chers frères OUSSAMA et AYOUB pour leurs aides, motivations et encouragements multiples durant tout mon parcours, que dieu les gardes.

Un merci spécial à ma fidèle amie MALEK ACHOUB qui a partagé avec moi toute la souffrance,

**A mes chères amies, INES, AYA, ZAKIA,
KHOLOUD ,CHAIMA ,IBTISSEM**

Toute ma famille NAMOUS et BENCHIHEUB et à toute personne qui m'aime, à toute personne que j'aime a tous ceux qui cherchent le savoir.

A ma binôme AYA qui a partagé ce travail avec moi qui était une fille formidable et toute sa famille MESSILI.

A mon encadreur Mr BOUANIMBA NOUR.

A mes camarades de la promotion 2017 biochimie appliquée avec lesquelles j'ai passé une scolarité exceptionnelle, riche d'enseignement et d'expérience de rencontres et des belles souvenirs.

Imen

Sommaire

Introduction

ChapitreI : Généralités sur le diabète	3
I.1 Définition.....	3
I.2 Epidémiologie.....	4
I.2.1 Dans le monde.....	4
I.2.2 En Algérie	4
I.3 Le glucose dans l'organisme	5
I.3.1 Les variations de la glycémie.....	5
I.3.2 Les réserves énergétique dans l'organisme.....	7
I.3.3 Le flux du glucose dans l'organisme	8
I.4 La régulation de la glycémie	9
I.4.1 le pancréas.....	9
I.5 Les diabètes	18
I.5.1 Classification.....	18
I.5.2 Les complications possibles du diabète	24
I.5.3 Les autres types du diabète	27
I.5.4 Le nouvelle thérapeutique du diabète	27
ChapitreII COVID-19.....	29
II.1 Aperçus sur les coronavirus.....	29
II.2 Génome et compositions structurelle	30
II.3 L'infection par SARS COV-2	31
II.3.1 Les caractéristiques générales du système respiratoire.....	31
II.3.2 Anatomie du système respiratoire	31
II.3.3 voies de transmissions	32
II.3.4 La réplication virale	33
II.3.5 Les manifestations cliniques	34
II.4 Diagnostic et traitement.....	34
II.4.1 Diagnostic.....	34
II.4.2 Traitement	36

II.5	Pathogénicité,réponse immunitaire	38
II.5.1	Réponse immunitaire inée	38
II.5.2	Réponse immunitaire adaptative	39
II.6	Vaccination contre la COVID-19	40
II.6.1	Les types du vaccins existent contre la COVID-19	40
II.6.2	Les effets secondaires des vaccins contre la covid-19	41
II.6.3	Si une manifestation indésirable grave est signalée à la suite d'une vaccination 41	
ChapitreIII	Etude épidémiologique.....	43
III.1	Introduction	43
III.2	Présentation générale de la wilaya de Mila	44
III.2.1	Matériels.....	44
III.2.2	Méthodes	44
III.3	Résultats et discussions	46
III.3.1	Répartition selon le sexe	46
III.3.2	Répartition selon la tranche d'âge	47
III.3.3	Répartition selon le type du diabète	48
III.3.4	Répartition selon les symptômes.....	49
III.3.5	Répartition des patients selon les moyens de diagnostiques	51
III.3.6	Répartition selon les comorbidités associées	52
III.3.7	Repartions des patients selon les décès	54
III.3.8	Profile biologique	55
III.3.9	Traitements reçus et durée d'hospitalisation.....	56
Conclusion		

Liste des figures

Figure I. 1: La molécule du glucose (created with Chemdraw).	6
Figure I. 2 : glycémie au cours d'une journée chez une personne en bonne santé.	7
Figure I. 3: Le stockage et la synthèse du glucose par les cellules du foie (Created with BioRender.com).	8
Figure I. 4: Le flux du glucose dans l'organisme (Created with BioRender.com).	9
Figure I. 5: Anatomie du pancréas (Bessaguet,2021).	9
Figure I. 6: La structure de l'insuline.	13
Figure I. 7: Principales conséquences de l'insulinorésistance multi tissulaire (Created with BioRender.com).	14
Figure I. 8: La régulation du glucose sanguin (Created with BioRender.com).	17
Figure I. 9: Histoire naturelle de la néphropathie diabétique (Fougere, 2020).	24
Figure I. 10: Rétinopathie diabétique avec œdème maculaire (micro-anévrismes, microhémorragies et exsudats) et lésions périphériques non proliférantes périphériques (quelques hémorragies) (Delyfer et al, 2018).....	25
Figure I. 11: Rétinopathie diabétique proliférante avec néovaisseaux pré-papillaires et pré-rétiniens, hémorragies et modification du calibre des veines (delyfer et al, 2018).....	26
Figure I. 12: La neuropathie diabétique (Diabète Québec).....	27
Figure II. 1: La structure du SARS COV-2 (Société Française de Microbiologie).	31
Figure II. 2 : Anatomie des poumons et de l'arbre bronchique (Bessaguet et al, 2021).	32
Figure III. 1 : La carte géographique de la Wilaya de Mila.	44
Figure III. 2: Répartition des patients hospitalisés selon le sexe.	46
Figure III. 3: La répartition des effectifs selon l'âge.	47
Figure III. 4: Répartition des patients selon le type du diabète.	48
Figure III. 5: répartition des patients selon les symptômes.	50
Figure III. 6: répartition des malades selon les testes utilisés.....	51
Figure III. 7: Répartition des patients selon les comorbidités.	53
Figure III. 8: La répartition des décès selon les comorbidités associées.	54

Liste des tableaux

Tableau III. 1 : Répartition de l'effectif selon le sexe.....	46
Tableau III. 2 : Répartition des patients diabétiques selon l'âge.....	47
Tableau III. 3 : la répartition des patients selon les symptômes installés.....	49
Tableau III. 4 : la répartition des patients selon les moyens de diagnostics.....	51
Tableau III. 5 : la répartition des malades selon les antécédents.....	52
Tableau III. 6 : Répartition des effectifs selon le nombre de décès.	54
Tableau III. 7 : Le bilan biologique d'un patient infecté par COVID-19.....	55
Tableau III. 8 : Traitement de la COVID-19.....	56

Liste des abréviations

OMS : Organisation mondiale de la santé

FID : Fédération international du diabète

MNT : Maladie non transmissible

DHT2 : Diabète de type 2

IDF : international diabetes federation

DHT1 : Diabète de type 1

ATP : Adénosine triphosphate

GLUT : Transporteur de glucose

PP : Polypeptide pancréatique

Peptide C : Peptide de connexion

NEM1 : Néoplasie endocrinienne multiple de type 1

ADA : Américain Diabète Association

HLA : Human leukocyte antigen

VNTR : Variable number tandem repeat

CTLA4 : cytotoxic T-lumphocyte-associates protein 4/ antigène 4 du lymphocyte T
cytotoxique

PTPN22 : Protéine tyrosine phosphatase

CMV : Infection à cytomégalovirus

HPeV : Human parechovirus

DAISY : Diabetes AutoImmunity Study in the Young

ICA-69 : Islet cell autoantigen

TEDDY : The Environmental Determinants of Diabetes in the Young

RE : Réticulum endoplasmique

IMC : Indice de masse corporelle

HAS : Haute Autorité de Santé

NPH : Neutral protamine Hagedorn

VEGF : Vascular endothelial growth factor

MODY : le diabète monogénique

LADA : Le diabète auto-immun de développement lent

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ARN : Acide Ribonucléique

CSSE : Le Centre for systems Science and Engineering

SARS-COV-2 : coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère

MERS-COV : coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient

SARS-COV : coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère

ACE2 : L'enzyme de conversion de l'angiotensine 2

TMPRSS2 : La protéase transmembranaire à sérine 2

PCR : Réaction en chaîne par polymérase

RT-LAMP : L'amplification isotherme médiée par boucle

IgM : Immunoglobuline M

IgG : Immunoglobuline G

CPZ : Chlorpromazine

nAChR : Récepteur nicotinique à l'acétylcholine

VIH : L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine

RdRp : ARN polymérase ARN-dépendante

PRRs : Pattern Recognition Receptors

TLR : Les récepteurs Toll-like

RIG-1 : gène I inductible par l'acide rétinoïque

MDA-5 : melanoma differentiation-associated protein 5

IRF : Interferon Regulatory Factor

AP : protéine activatrice

NK : Natural Killer

IL-1 : L'interleukine 1

IL-6 : L'interleukine 6

TNF- α : Les facteurs de nécrose tumorale

IFN-1 : Interférons de type I

ISG : interferon-stimulated genes

IFNAR : Le récepteur de l'interféron α / β

CD8 : une glycoprotéine qui sert de co-récepteur s'exprimant à la surface des cellules TC

CD4 : glycoprotéine exprimée à la surface des lymphocytes T CD4+

Introduction général

En décembre 2019, une épidémie de pneumonie d'origine inconnue a été signalée à Wuhan, dans la province du Hubei, en Chine. Les cas de pneumonie étaient épidémiologiquement liés au marché de gros des fruits de mer de Huanan. L'inoculation d'échantillons respiratoires dans des cellules épithéliales des voies respiratoires humaines, les lignées cellulaires Vero E6 et Huh7, a conduit à l'isolement d'un nouveau virus respiratoire dont l'analyse du génome a montré qu'il s'agissait d'un nouveau coronavirus lié au SRAS-CoV, et donc nommé coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SRAS-CoV-2). Le SRAS-CoV-2 est un bêtacoronavirus appartenant au sous-genre *Sarbecovirus*. La propagation mondiale du SRAS-CoV-2 et les milliers de décès causés par la maladie à coronavirus (COVID-19) ont conduit l'Organisation mondiale de la santé à déclarer une pandémie le 12 mars 2020. À ce jour, le monde a payé un lourd tribut à cette pandémie en termes de vies humaines perdues, de répercussions économiques et d'augmentation de la pauvreté (**Ciotti et al, 2020**).

À l'instar des autres pays, l'Algérie a été touchée par la pandémie COVID-19 à partir du 25 février 2020. Le 1^{er} mars, un foyer de contagion se forme dans la wilaya de Blida (ville située à 50 km de l'ouest d'Alger), où saisir des membres d'une même famille ont été contaminés. La wilaya de Blida devient l'épicentre de l'épidémie. Des cas sont ensuite détectés dans d'autres wilayas: Alger, Tizi Ouzou, Médéa, Tipaza, Sétif, Constantine, Oran. Selon le communiqué du ministère de la Santé, l'Algérie a enregistré au 27 octobre 2020 un total de 56 706 personnes testées positives et plus de 1 931 décès depuis le début de l'épidémie (**Djilali et al, 2021**).

Le diabète est une maladie chronique, grave et progressive, caractérisée par l'hyperglycémie et, à long terme, par le développement de complications sévères qui peuvent réduire l'espérance de vie. La prise en charge de cette pathologie repose sur une alliance thérapeutique entre le patient et l'équipe pluridisciplinaire hospitalière. L'éducation thérapeutique vise à maintenir un bon équilibre glycémique par l'observance de mesures hygiéno-diététiques et du traitement médicamenteux (**Foussier et Zergane, 2021**).

Depuis le début de la pandémie de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) provoquée par le coronavirus SARS-CoV-2, il est apparu que le diabète était un facteur de risque de forme sévère de la maladie par le développement de certains types d'infections, principalement bactériennes et fongiques (**Moutschen et al, 2005**). Lors de la pandémie par le virus H1N1 en 2009 et, plus récemment, lors de l'épidémie liée au Middle East Respiratory Syndrome-related CoronaVirus (MERS-CoV), le diabète s'est révélé être un risque majeur de mortalité

(yang et al, 2006 ; Ali El Hadi Mohamed et al, 2018). Sans surprise dès lors, le diabète a rapidement été identifié comme une des comorbidités les plus prévalentes parmi les patients hospitalisés suite à la COVID-19.

Dans ce contexte, ce travail avait pour but principalement d'identifier les caractères cliniques et biologiques des patients diabétiques hospitalisés à cause de la COVID-19, tel que l'âge, le sexe, le type du diabète, les comorbidités associées, les différents signes cliniques, et les tests de dépistage de la COVID-19, et secondairement de comparer les résultats obtenus par ceux trouvés dans la littérature.

Notre travail est composé de trois chapitres:

- le premier conçu pour un rappel général sur le diabète.
- le deuxième chapitre traite le COVID-19.
- Le troisième chapitre comporte une étude épidémiologique qui consiste en une comparaison et une analyse des résultats obtenus au niveau du service de la médecine préventive de la clinique multiservices de Sanawa la wilaya de Mila.

Notre étude est clôturée par une conclusion générale.

Partie bibliographique

Chapitre I : Généralités sur le diabète

Chapitre I : Généralités sur le diabète

I.1 Définition

Le diabète est une maladie métabolique définie par une augmentation de la glycémie (concentration de glucose dans le plasma), supérieure à 1,26g/L (7mmol/L) à deux reprises ou une glycémie à n'importe quel moment de la journée supérieure à 2g/L (11mmol/L). De multiples pathologies peuvent en être la cause (obésité, maladie vasculaire, pression artérielle élevée, antécédent de diabète gestationnel par exemple) mais elles partagent toutes une phase initiale asymptomatique silencieuse, pernicieuse pouvant durer de quelques mois à plusieurs années. Cette phase asymptomatique, puisque longtemps méconnue ou sous-traitée, participe à la dangerosité du diabète, car il se complique dans le temps (**Foussier et al ,2021**).

On peut poser un diagnostic précoce à l'aide d'un test sanguin relativement peu coûteux. Le traitement du diabète impose d'avoir un régime alimentaire sain et de pratiquer une activité physique ainsi que de réduire la glycémie et les autres facteurs de risque de lésion des vaisseaux sanguins. L'arrêt du tabac est également important pour éviter les complications.

Les interventions économiques et réalisables dans les pays en développement sont les suivantes:

1. Le contrôle de la glycémie, en particulier chez les personnes atteintes de diabète de type 1 qui ont besoin d'insuline; celles atteintes de diabète de type 2 peuvent être traitées par une médication par voie orale, mais peuvent également avoir besoin d'insuline;
2. Contrôle de la tension artérielle; et soin des pieds.

Les autres interventions économiques comprennent:

1. Le dépistage de la rétinopathie (qui provoque la cécité) ;;
2. Le contrôle des lipides sanguins (afin de réguler les concentrations de cholestérol) ;
3. Le dépistage des premiers signes d'une maladie rénale liée au diabète et son traitement (**OMS, 2021**).

I.2 Epidémiologie

I.2.1 Dans le monde

A l'échelle mondiale, le nombre de personnes atteintes de diabète est passé de 108 millions en 1980 à 422 millions en 2014 (**OMS, 2021**). Leur nombre pourrait passer à 629 millions en 2045, selon des estimations de la Fédération internationale du diabète (FID). Les estimations du diabète pour 2019 montrent une augmentation de la prévalence du diabète selon l'âge et le sexe de (19,9% en 2019 jusqu'à 20,4% et 20,5% en 2030 et 2045) et la prévalence devrait augmenté aussi chez les hommes que chez les femmes d'ici à 2030 et 2045, respectivement (**FID, 2019**). Celle-ci qualifie le phénomène de véritable pandémie, car la progression est considérable.

En 2014, 8,5 % des adultes de 18 ans et plus étaient atteints de diabète. En 2019, le diabète a été la cause directe de 1,5 million de décès. Toutefois, dans un souci de précision, il faut ajouter les décès dus à une glycémie supérieure à la normale à l'origine de maladies cardiovasculaires, de maladies rénales chroniques et de cas de tuberculose. En 2012 (dernière année pour laquelle des données disponibles), 2,2 millions de décès étaient attribuables à l'hyperglycémie (**OMS, 2021**).

Entre 2000 et 2016, la mortalité prématurée attribuable au diabète a augmenté de 5 %. Dans les pays à revenu élevé, le taux de mortalité prématurée due au diabète a diminué entre 2000 et 2010, mais a ensuite augmenté sur la période 2010-2016. Dans les pays à revenu intermédiaire de la tranche inférieure, le taux de mortalité prématurée due au diabète a augmenté au cours de ces deux périodes (**OMS, 2021**).

En 2021, le diabète affecte plus de 537 millions de personnes dans le monde (soit 1 personne sur 10) ,dont 73 millions dans Le Moyen-Orient et l'Afrique du Nord (**FID,2021**) . En revanche , d'après l'organisation mondiale de santé le diabète est permet les 4 des 10 maladies non transmissibles causes de décès dans le monde .

I.2.2 En Algérie

L'Algérie est parmi les pays du Maghreb qui sont en pleine transition épidémiologique, avec une diminution très marquée des maladies transmissibles (fièvre typhoïde, tuberculose...) et une très forte augmentation des maladies chroniques non transmissibles (MNT) telles que l'obésité, le diabète de type 2(DHT2), les maladies cardiovasculaires et les cancer (**Chaoui et al,2012**). A l'instar des autres pays, la prévalence continue d'augmenter en Algérie pour

atteindre 14% de la population entre 18 et 69 ans (enquête réalisée en 2016-2017 par le ministre de la santé avec l'OMS), ainsi le nombre de diabétique en Algérie est en progression et passe d'un million de personnes en 1993 à plus de 2,5 millions en 2007 jusqu'à 4 millions en 2018 avec une prévalence du diabète qui était 7,1% en 1998 est passé de 10,5% en 2007-2009 (étude réalisée au niveau de la ville d'Oran par l'équipe de l'université d'Oran).

Le diabète sucré pose de sérieux problèmes de santé publique, il menace la santé des millions d'Algériens et il est en progression constante dans tous le pays. En 10ans, le nombre de diabétique a doublé en Algérie il est en effet passé de 2,8 millions en 2010 à plus 5 millions en 2019. En 2021, l'Atlas du diabète plaçait l'Arabie Saoudie des pays les plus touchés avec 19,6% de la population versus 6,9% pour l'Algérie.

En Algérie on estime que la moitié des malades ne savent pas qu'ils sont diabétiques. Très souvent, ils ne découvrent la maladie que lors d'une complication : coma, trouble de la vue, maladie cardiaque, amputation, gangrène voire, une greffe de reins. Ensuite selon IDF, avec 42500 cas l'Algérie est le sixième pays au monde derrière les états unies, l'Inde, le Brésil, la Chine et la Russie qui compte le plus grand nombre de cas de diabète de type 1 (DHT1) chez les enfants et les adolescents, et selon R. Malek (CHU Sétif) le diabète est la seconde cause de la mortalité en Algérie.

I.3 Le glucose dans l'organisme

Le glucose provient des divers oses apportés par les aliments, des réserves dans certains tissus (foie, muscle) en glycogène (par glycogénolyse) et des nutriments organiques, ou leurs dérivés, non glucidiques (par gluconéogenèse).

Les cellules ont besoin du glucose en permanence, mais ce besoin varie en fonction des ou de l'activité physique. Les modifications de la consommation ou/et l'apport de glucose dans l'organisme entraîne des variations de glycémie. Les réserves du glucose servent notamment à entretenir les flux du glucose dans l'organisme entre les organes sources (intestin et foie) et les organes consommateurs.

I.3.1 Les variations de la glycémie

La glycémie, du grec *glukus* (doux) et *haima* (sang), exprime la teneur en « sucre » du sang. La chimie moderne a montré que ce sucre est essentiellement représenté par du glucose libre et que sa concentration varie peu. Chez l'adulte normal et à jeun, la glycémie est comprise entre 0,80 et 1 g/L.

Les cellules de l'organisme doit produire de l'énergie de manière permanente pour assurer le bon fonctionnement des différent organes. La production de l'énergie est assurer dans les cellules par la synthèse de l'ATP au cours des phénomènes de respiration ou de fermentation, ces voies métaboliques consomment du glucose.

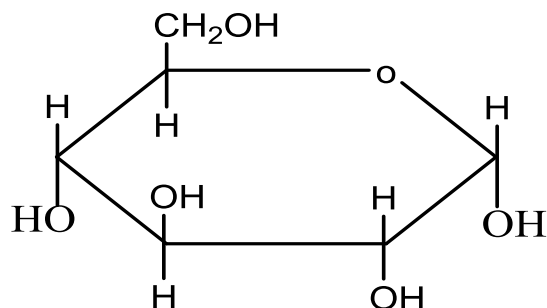


Figure I. 1: La molécule du glucose (created with Chemdraw).

Chez le sujet en bonne santé, la concentration du glucose dans le sang varie peu au cours de la journée (environ 5 mmol/L). Elle fluctue dans des limites relativement étroites (4–10 mmol/L), malgré l'ingestion ou l'administration de quantités même importantes d'hydrates de carbone ou entre les repas.

En fonction des repas, l'organisme passe ainsi successivement par trois états :

- L'état postprandial, qui suit un repas, correspond à la phase de digestion et d'absorption des glucides alimentaires. Il dure environ 4 heures. La glycémie, qui s'élève initialement, revient aux valeurs préprandiales en 2 heures chez le sujet sain ;
- L'état préprandial, ou post absorptif. L'organisme utilise ses réserves en glucose, la glycémie est basse
- L'état de jeûne, qui commence 10-12 heures après la dernière prise alimentaire. C'est le moment de la glycémie minimale.

Un sujet prenant trois repas quotidiens passe donc environ 12 heures par jour en état postprandial, et seulement deux ou trois – les dernières de la nuit – en état de jeûne.

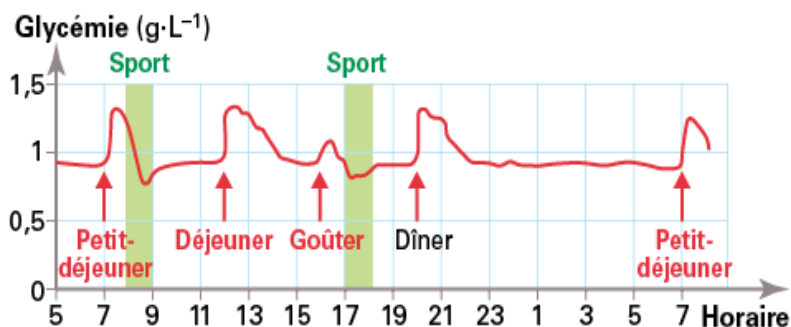


Figure I. 2 : glycémie au cours d'une journée chez une personne en bonne santé.

(Annabac, 2022)

I.3.2 Les réserves énergétique dans l'organisme

Il existe trois substrats énergétiques principaux : le glucose – les acides gras (lipides) – les corps cétoniques. Le glucose peut fournir de l'énergie dans une voie métabolique appelée glycolyse qui s'effectue dans le cytoplasme de toutes les cellules et ne nécessite pas d'oxygène. Dans les cellules qui possèdent des mitochondries et qui reçoivent un apport suffisant en oxygène, le pyruvate produit par la glycolyse est complètement oxydé dans le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire mitochondriale. L'oxydation totale du glucose fournit 19 fois plus d'énergie que la simple glycolyse. Il n'existe pas d'équivalent de la glycolyse pour les acides gras et les corps cétoniques, et pour fournir de l'énergie ceux-ci doivent être oxydés. Il en résulte que le glucose est un substrat énergétique qui peut être utilisé par toutes les cellules de l'organisme contrairement aux acides gras ou aux corps cétoniques, acétoacétate et β -hydroxybutyrate (dérivés de l'oxydation hépatique des acides gras), qui ne peuvent être utilisés que dans les cellules à haut pouvoir oxydatif (par exemple, les hépatocytes, les cardiomyocytes, et pour les corps cétoniques, le cerveau)

(Larger et al, 2017).

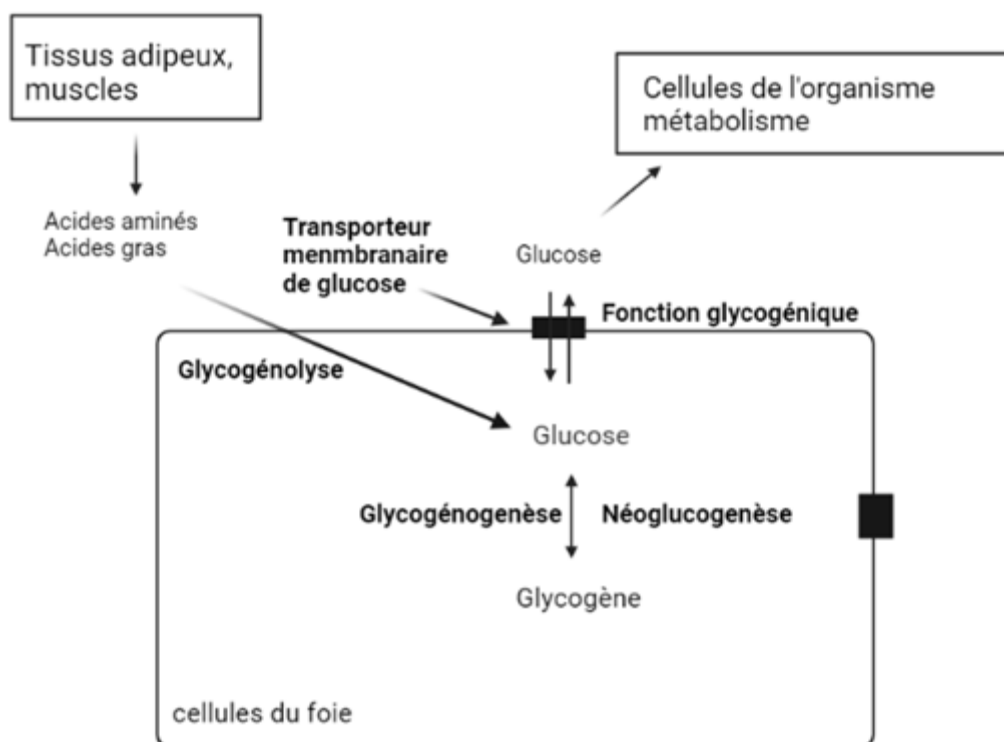


Figure I. 3: Le stockage et la synthèse du glucose par les cellules du foie

(Created with BioRender.com).

I.3.3 Le flux du glucose dans l'organisme

Après un bon repas se déroule tout un ensemble de processus physiologiques au sein de l'organisme, comme les étapes de la digestion puis d'absorption des nutriments ce qui permet d'alimenter notamment en énergie l'organisme, les muscles ainsi que tous les autres organes consomment en permanence du sucre, il s'agit plus précisément du glucose.

Les sucres apportés par l'alimentation sont transformés en glucose. C'est sous cette forme que l'organisme peut utiliser le sucre. Cette transformation a lieu tout au cours de la digestion et son absorption se fait dans l'intestin. Le glucose passe ensuite dans la circulation pour rejoindre les cellules du foie ou hépatocytes, dans lesquelles il sera stocké. Il pourra également être utilisé directement par les cellules de l'organisme en manque d'énergie. Le glucose entre dans la cellule par diffusion facilitée à l'aide de transporteurs : Transport facilité : assuré par des transporteurs appelés «GLUT» qui sont en nombre de 5 (GLUT-1 à GLUT-5). Par la suite, lorsque l'organisme en aura à nouveau besoin (jeûne de courte durée, activité sportive), le foie sera cette fois-ci responsable de la fabrication de glucose à partir de substances non-glucidiques, on parle de la néoglucogenèse.

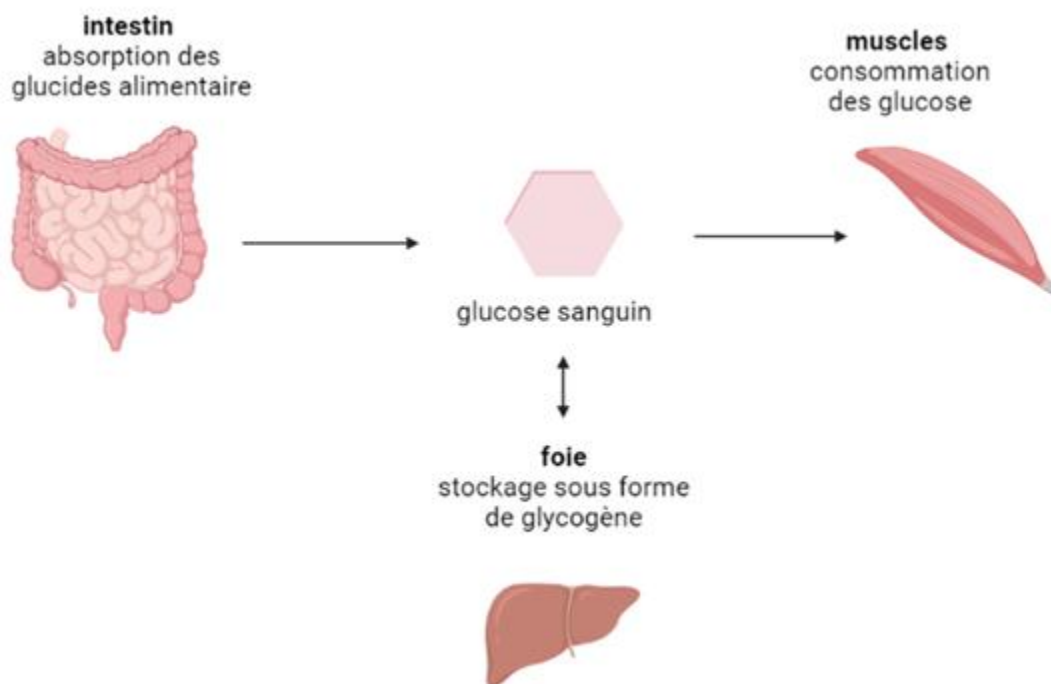


Figure I. 4: Le flux du glucose dans l'organisme (Created with BioRender.com).

I.4 La régulation de la glycémie

I.4.1 le pancréas

I.4.1.1 Anatomie

Le pancréas est un organe aplati et allongé situé au niveau de la face postérieure de l'estomac et dont la tête est insérée dans le cadre duodénal. Sa partie allongée comprend anatomiquement la tête, le col, le corps et la queue (figure I.5). Il pèse entre 60 et 80 g, et mesure 12 à 15 cm de long et 2 à 4 cm de large (Bessaguet, 2021).

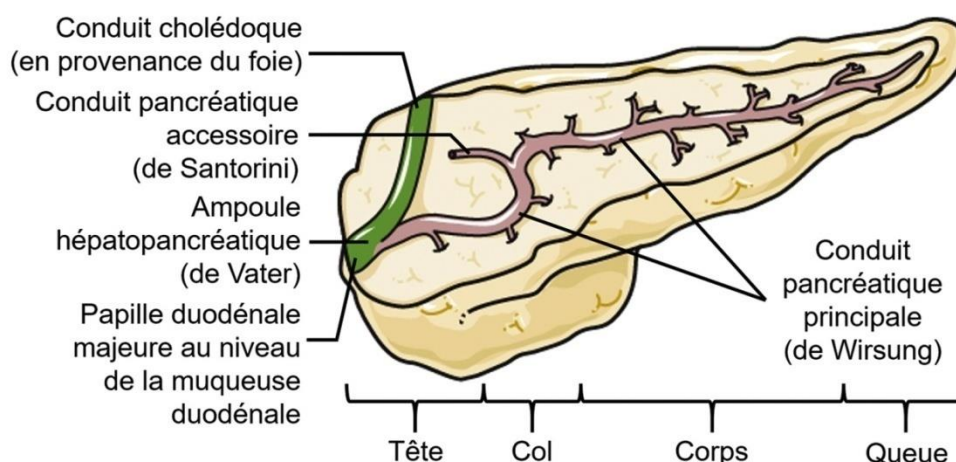


Figure I. 5: Anatomie du pancréas (Bessaguet, 2021).

I.4.1.2 Histologie

Le pancréas est la deuxième plus grosse glande du corps, il remplit deux fonctions métaboliques importantes : il participe, d'une part, à la digestion *via* sa composante exocrine et, d'autre part, au contrôle de l'homéostasie nutritionnelle *via* sa composante endocrine. Le pancréas exocrine inclut deux types cellulaires : les cellules acinaires (qui produisent puis sécrètent les enzymes digestives) et les cellules canalaire (qui forment un réseau élaboré de canaux assurant l'acheminement desdites enzymes vers l'intestin). Le pancréas endocrine est organisé en micro-organes, appelés îlots de Langerhans, composés de cinq types cellulaires : α , β , δ , ϵ et PP, synthétisant respectivement les hormones glucagon, insuline, somatostatine, ghréline et polypeptide pancréatique. Le glucagon et l'insuline jouent un rôle clé dans la régulation de la glycémie : le glucagon promeut une augmentation de la glycémie en cas de carences glucidiques ; *à contrario*, l'insuline est sécrétée en réponse à une hyperglycémie afin de permettre aux tissus cibles de capter le glucose circulant, et ultérieurement de diminuer son taux sanguin (Ayachi, 2021).

I.4.1.2.1 Le pancréas exocrine

I.4.1.2.1.1 Organisation

Les acini, qui constituent le pancréas exocrine, sont composés de cellules séreuses, ou zymogènes. Elles sont dotées de très nombreux grains de sécrétion représentant les protéines synthétisées. Ces derniers sont surtout retrouvés au niveau du pôle cellulaire apical, au niveau duquel ils sont libérés dans les canaux pancréatiques. Les cellules canalaire participent à la synthèse du suc pancréatique en élaborant une sécrétion hydroélectrolytique importante (Lacour et al, 2015).

I.4.1.2.1.2 Physiologie

Le pancréas sécrète un suc pancréatique qui est un liquide servant à la digestion. C'est la fonction exocrine du pancréas. Ce liquide pancréatique contient de nombreuses enzymes (protéines capable de fragmenter les aliments). Ainsi, l'amylase sert à la digestion des sucres (glucides), la lipase à la digestion des graisses (lipides) et la trypsine à celle des protéines (Service de chirurgie générale).

I.4.1.2.2 Le pancréas endocrine

I.4.1.2.2.1 Organisation

Les îlots de Langerhans représentent seulement 1 % du poids du pancréas. Au niveau microscopique, ils se caractérisent par des amas cellulaires entourés d'artérioles et dotés de

nombreux capillaires à l'intérieur pour collecter les hormones synthétisées. Une innervation sympathique et parasympathique permet une régulation fine des sécrétions hormonales.

Un îlot comprend généralement 2 500 à 3 000 cellules réparties en quatre types cellulaires. Les cellules B ou β représentent environ 60 % des cellules et sont responsables de la sécrétion d'insuline ; elles sont généralement situées au centre des îlots. Les cellules A ou α (20 %) sécrètent le glucagon. Les cellules D ou δ (10 %) synthétisent la somatostatine. Enfin, les cellules PP (10 %) sont responsables de la sécrétion du polypeptide pancréatique. Au sein des îlots, une communication de type paracrine existe et module l'activité des différentes cellules endocriniennes (**Lacour et al, 2015**).

I.4.1.3 Physiologie

Cette glande est également connue pour sécréter deux substances indispensables à la régulation de la glycémie :

- **l'insuline**, sécrétée par les cellules bêta des îlots de Langerhans, qui permet de diminuer le taux de glucose dans le sang.
- **le glucagon**, sécrété par les cellules alpha des îlots de Langerhans, qui permet d'augmenter le taux de glucose dans le sang (**Passeport Santé ,2017**).

I.4.1.3.1 L'insuline : une hormone hypoglycémiante

I.4.1.3.1.1 Définition

L'insuline est une hormone naturellement produite par le pancréas, plus précisément par des cellules spécialisées situées dans les îlots de Langerhans. Elle permet au glucose (sucre) d'entrer dans les cellules du corps. Celles-ci utiliseront le glucose comme source d'énergie ou le mettront en réserve dans le foie et les muscles pour une utilisation future.

Chez les personnes qui ne vivent pas avec le diabète, l'insuline est sécrétée de façon continue. L'organisme produit la quantité nécessaire d'insuline en fonction de ses besoins et des aliments qui sont consommés. Par exemple, après un repas, le pancréas sécrète une quantité supplémentaire d'insuline, ce qui permet à la glycémie, c'est-à-dire le taux de sucre dans le sang, de rester dans les limites normales (**Diabète Québec**).

L'insuline participe au contrôle du métabolisme énergétique et, en particulier, du métabolisme du glucose. C'est la seule hormone hypoglycémisante. Sa structure a été remarquablement conservée au cours de l'évolution. Sa production et sa sécrétion par les cellules β du pancréas endocrine sont très étroitement contrôlées. La transcription du gène de l'insuline est sous le contrôle de nombreux facteurs qui agissent en trans sur la région promotrice. Le glucose est le régulateur le plus important, mais des hormones (glucagon-like peptide 1, growth hormone, leptine, prolactine...) sont aussi capables de moduler l'expression du gène de l'insuline. L'hormone définitive est d'abord synthétisée sous la forme d'une protéine de haut poids moléculaire, la pro-insuline, qui est stockée dans des microvésicules où s'amorce sa conversion en insuline. La libération de l'insuline nécessite la mise en route du processus d'exocytose des vésicules sécrétoires (science directe : production et sécrétion de l'insuline par les cellules β pancréatiques) (**Magnane et al, 2005**).

I.4.1.3.1.2 La structure de l'insuline

L'insuline est un polypeptide formé d'une chaîne A de vingt et un acides aminés et d'une chaîne B de trente acides aminés reliées par deux ponts disulfures interchaînes ; la chaîne A est également dotée d'un pont disulfure intrachaîne. Elle est produite initialement sous forme de pré-pro-insuline. Au niveau du réticulum endoplasmique rugueux, une peptidase clive la partie N-terminale pour former la pro-insuline qui se dirige ensuite vers l'appareil de Golgi dans des vésicules. C'est au cours de cette étape que les ponts disulfures se forment et qu'un peptide de connexion (peptide C) relie les chaînes A et B entre elles. Après acidification des vésicules, des enzymes trypsiques et carboxy peptidasiques clivent le peptide C pour donner l'insuline. Les vésicules sont ensuite stockées dans les cellules β pancréatiques en attendant d'être libérées. Lors de sa sécrétion, l'insuline se retrouve dans la veine porte, ce qui lui permet d'atteindre rapidement le foie afin d'induire le stockage du glucose. Elle circule sous forme de monomère libre et sa demi-vie est courte (environ cinq minutes). Elle est rapidement métabolisée, principalement par le foie et les reins par internalisation du complexe insuline-récepteur (**Lacour et al, 2015**).

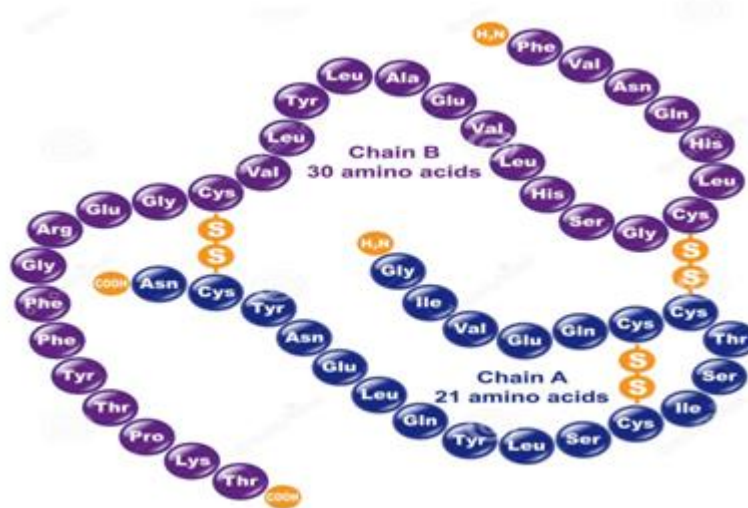


Figure I. 6: La structure de l'insuline.

1.4.1.3.1.3 L'action de l'insuline

L'insuline est la seule hormone hypoglycémisante de l'organisme. Elle participe activement à la captation du glucose par le foie, le muscle strié squelettique et les adipocytes. Elle induit une surexpression des transporteurs membranaires du glucose appelés GLUT 4 dans le muscle squelettique et les adipocytes. Dans les hépatocytes, le glucose diffuse librement et ne requiert pas de transporteur spécifique. L'action de l'insuline au niveau de la membrane des hépatocytes est faible. En revanche, elle participe activement à la régulation de l'expression des gènes qui codent pour des enzymes du métabolisme glucidique. Finalement, elle inhibe la glycolyse et la néoglucogénèse, et stimule la glycogénogenèse et la glycolyse. Le stockage de glucose sous forme de glycogène est ainsi facilité (Lacour et al, 2015).

1.4.1.3.1.4 L'insulinorésistance

L'insulinorésistance a une définition extrêmement simple :

C'est une réduction des actions de l'insuline au niveau de ses tissus cibles. Ceux-ci sont constitués du tissu adipeux, le foie et le muscle squelettique avec un degré de sensibilité à l'insuline croissant. Au sein de chacun de ces tissus, l'insuline régule des voies métaboliques différentes. Ainsi, dans l'adipocyte, l'insuline est le plus puissant inhibiteur connu de la lipolyse (libération d'acides gras à partir des triglycérides stockés) et stimule la captation de glucose en favorisant la translocation du transporteur de glucose GLUT4 du cytoplasme à la membrane cellulaire. Dans ce tissu, l'insuline a une action lipogénique (réestérification des acides gras en triglycérides).

Dans le foie, l'insuline réduit la production hépatique de glucose en stimulant la synthèse de glycogène, en inhibant la glycolyse et en réduisant la néoglucogenèse (ensemble des réactions qui permettent la synthèse de glucose à partir de substrats non glucidiques comme le lactate et les acides aminés glucoformateurs). D'autre part, l'insuline a une action lipogénique dans le foie et inhibe l'oxydation des acides gras et la cétogenèse. Dans le muscle squelettique comme dans l'adipocyte, l'insuline augmente la captation de glucose en favorisant la translocation du transporteur de glucose GLUT4 du cytoplasme à la membrane cellulaire. L'insuline y a par ailleurs un rôle crucial dans la synthèse protéique. Enfin, l'insuline agit de manière complexe dans l'îlot de Langerhans (lieu de sa sécrétion) et inhibe la sécrétion de glucagon qui a exactement les effets opposés au sien sur les voies métaboliques décrites ci-dessus. Ainsi, chacune de ces voies est régulée par

Le ratio insuline/glucagon plutôt qu'exclusivement par l'une ou l'autre de ces hormones (**Bastin et al, 2021**).

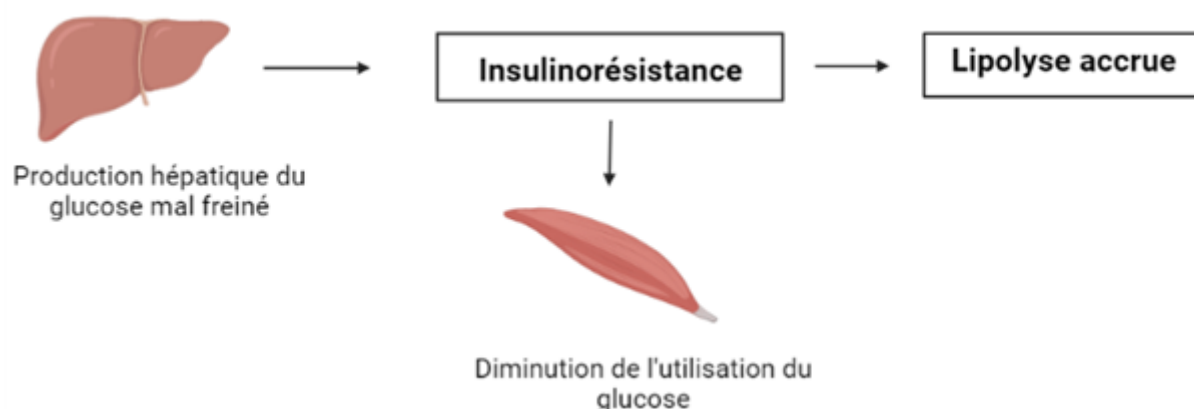


Figure I. 7: Principales conséquences de l'insulinorésistance multi tissulaire (**Created with BioRender.com**).

1.4.1.3.1.5 Quantification de l'insulinorésistance

L'insulinorésistance a un rôle physiopathologique fondamental dans certaines situations pathologiques comme le diabète gestationnel, le diabète de type 2, la stéatose hépatique et le syndrome métabolique. Une méthode de quantification très précise de l'insulinorésistance uniquement réalisable sur de petits groupes de patients et dans le cadre de la recherche clinique consiste à perfuser de l'insuline à débit constant et à observer la décroissance de la glycémie sur une période de trois heures. Afin de stabiliser la glycémie à 0,80 g/l il est nécessaire de perfuser du glucose afin d'éviter une hypoglycémie. Plus l'organisme est sensible à l'insuline et plus il faudra perfuser du glucose. Ainsi, à la fin des 3 heures

d'exploration, la quantité de glucose perfusée est proportionnelle à la sensibilité à l'insuline. Cette quantité perfusée s'exprime en volume perfusé de glucose converti en milligrammes de glucose perfusé/h et exprimé par kilogramme de poids corporel ou par kilogramme de masse maigre (si on dispose de la composition corporelle du sujet). Cette méthode est appelée le clamp euglycémique hyperinsulinémique et est réservée à la recherche clinique et reste à l'heure actuelle la technique de référence de quantification de la sensibilité in vivo à la fois chez l'homme et les modèles de rongeurs (**Bastin et al, 2021**).

I.4.1.3.2 Le glucagon : une hormone hyperglycémiant

I.4.1.3.2.1 Définition

Le glucagon est une molécule de structure simple– 29 acides aminés sous forme d'une chaîne monocaténaire –, son poids moléculaire est de 3,5 kDa. Il ne possède pas de ponts disulfures, sa structure secondaire étant formée d'une seule hélice α . Il ne possède pas de structure tertiaire. Cette hormone est sécrétée par les cellules α des îlots de Langerhans pancréatiques sous forme d'une molécule de 12 kDa, la glycentine, molécule qui donnera naissance à plusieurs polypeptides, dont le proglucagon et le glucagon lui-même, forme active de l'hormone.

Ces deux dernières molécules sont retrouvées dans le plasma, ainsi qu'une forme de 160 kDa, le « big plasma glucagon », correspondant à du glucagon associé à des protéines plasmatiques (**Grimaldi, 2005**).

I.4.1.3.2.2 Rôle physiologique

Le glucagon est une hormone importante pour maintenir la normoglycémie dans les conditions physiologiques comme le jeûne et l'exercice physique. C'est l'hormone du besoin énergétique.

Les cibles cellulaires qui portent le récepteur adéquat sont principalement : l'hépatocyte, l'adipocyte, les cellules α des îlots de Langerhans, l'hypothalamus, le cœur et les reins.

- Au niveau du foie, il augmente la production hépatique de glucose par inhibition de la synthèse de glycogène et en stimulant la glycogénolyse et la néoglucogenèse. Il stimule la cétogenèse et inhibe la lipogenèse hépatique.
- Le glucagon diminue la concentration plasmatique en acides aminés en augmentant leur captation hépatique et leur utilisation dans la néoglucogenèse.

- Ses effets sur le rein sont multiples : augmentation de l'excrétion urinaire des phosphates et du sodium, augmentation du débit de filtration glomérulaire.
- Au niveau du cœur, il a des effets chronotropes et inotropes positifs. Il est un traitement efficace du choc cardiogénique, de l'insuffisance cardiaque aiguë et des défaillances cardiaques liées à un surdosage en β -bloquants, en antagonistes calciques ou en antidépresseurs tricycliques (Grimaldi, 2005).

1.4.1.3.2.3 Métabolisme

La sécrétion du glucagon est avant tout contrôlée par le glucose. Celui-ci est un facteur inhibiteur puissant qui conditionne la réponse de la cellule α à tous les autres agents régulateurs. Le contrôle de cette sécrétion met en jeu à peu près tous les facteurs qui interviennent dans la régulation de l'homéostasie énergétique en général et de l'homéostasie glucidique en particulier.

La demi-vie du glucagon est de 3 à 6 minutes. La majeure partie du pool circulant est détruite par les hépatocytes, le reste par les cellules tubulaires rénales. C'est ainsi que l'insuffisance hépatique, l'insuffisance rénale et l'obstruction biliaire (Grimaldi, 2005).

1.4.1.3.2.4 Pathologies du glucagon

- Glucagonome

Il s'agit d'une prolifération tumorale, généralement maligne, qui intéresse les cellules α des îlots de Langerhans. C'est une tumeur rare (1 % de l'ensemble des tumeurs endocrines de l'axe gastro-entéro-hépatique) avec une moyenne d'âge de diagnostic à 65 ans, les manifestations cliniques comportent :

- Une perte de poids par action catabolique du glucagon.
- Des lésions cutané-omuqueuses dans 80 % des cas avec érythème nécrolytique migrateur. Celles-ci pourraient être dues à l'hypoaminoacidémie et à la carence en acides gras essentiels par excès de glucagon.
- Une anémie macrocytaire normochrome par effet dépresseur sur l'érythropoïèse.
- Une maladie thromboembolique pouvant être consécutive à un excès de facteur X produit par la tumeur.
- Une hypoaminoacidémie.

- Une intolérance glucidique soit simple, soit allant jusqu'au diabète de type 2 dans 80 % des cas.

Les concentrations de glucagon retrouvées dans la circulation sont très élevées (10 à 100 fois les valeurs physiologiques).

- Néoplasie endocrinienne multiple de type 1(NEM1)

Il s'agit d'un syndrome génétique à transmission autosomique dominante, caractérisé principalement par l'atteinte des parathyroïdes, du tractus gastro-entéropancréatique et de l'antéhypophyse.

Les manifestations cliniques sont nombreuses en fonction de l'organe affecté.

Dans cette pathologie complexe, l'atteinte du tractus gastro-entéro-hépatique est présente dans 50 à 80 % des cas et représente fréquemment la manifestation inaugurale.

Le type histologique le plus fréquemment rencontré est le gastrinome, puis l'insulinome et le glucagonome (Grimaldi, 2005).

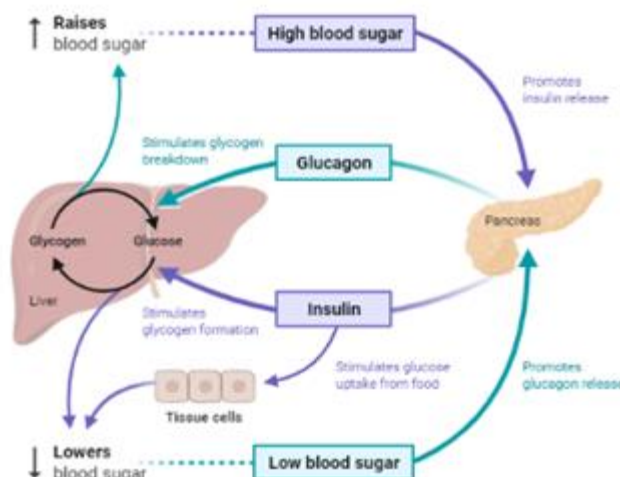


Figure I. 8: La régulation du glucose sanguin (Created with BioRender.com).

I.5 Les diabètes

I.5.1 Classification

Les historiens du diabète ont longtemps affirmé que les médecins connaissaient deux types distincts de diabète sucré dans les années 1880, et que ceux-ci étaient les précurseurs directs du diabète de type 1, juvénile et de type 2, adulte. Le médecin français Étienne Lancereaux (1829–1910), sur la base d'autopsies et d'études cliniques, a classé le diabète soit comme diabète maigre (diabète mince, ou plus précisément émacié), qu'il croyait être d'origine pancréatique avec un mauvais pronostic, ou diabète gras (diabète gras), qui, selon lui, avait un bien meilleur pronostic et n'était pas d'origine pancréatique (**Wright et al,2022**). Récemment Selon l'ADA, l'OMS et l'IDF le diabète a été classé en trois types : soit le diabète de type1,le diabète de type2 et le diabète gestationnel. L'intolérance au glucose et les troubles de la glycémie à jeun sont considérés comme des stades intermédiaires entre l'état normal et le diabète (**Gokulakrishnana et al ,2006**).

I.5.1.1 Le diabète de type 1

I.5.1.1.1 Définition

Environ 10 % de toutes les personnes atteintes de diabète souffrent de DHT1 .Le DHT1 est causé par une réaction auto-immune où le système de défense de l'organisme attaque les cellules qui produisent l'insuline. En conséquence, le corps produit très peu ou pas d'insuline. Les causes exactes de ceci ne sont pas encore connues, mais sont liées à une combinaison de conditions génétiques et environnementales (**IDF, 2020**). L'activation pathologique du système immunitaire entraîne une inflammation du pancréas, la production d'anticorps anti-îlots et l'infiltration des îlots par des cellules cytotoxiques. Les systèmes immunitaires inné et adaptatif sont tous deux activés de manière inappropriée et impliqués dans la progression de la maladie, bien que la destruction des cellules β -pancréatiques soit principalement effectuée par les lymphocytes T. La moitié des cas se déclarent avant la puberté, voire même pour certains avant l'âge de 2 ans, mais la pathologie peut survenir à tout âge (**Rouland et al, 2020**). La trouble auto immune de ces cellules débute déjà des années avant que le diabète ne soit manifeste **figure1 (Spinass et al, 2001)**.

I.5.1.1.2 Les causes du diabète type1

I.5.1.1.2.1 Prédisposition génétique

Comparé à celui de la population générale, le risque de développer un DHT1 est 10 à 20 fois plus élevé chez les enfants ayant un apparenté du 1^{er} degré affecté par cette forme de diabète (parent et/ou fratrie), donc ayant un risque familial de diabète. Environ la moitié de ce risque peut être expliquée par des allèles HLA spécifiques, avec le risque le plus élevé pour les haplotypes globalement dénommés DR3/DQ2 et d'autres appelés DR4/DQ8. Les plus hauts risques sont trouvés chez les sujets porteurs à la fois du HLA DR4/DQ8 et du HLA DR3/DQ2. Ainsi, dans une très vaste étude de cohorte, les individus hétérozygotes pour DR3/DR4 avaient un odds ratio (OR) > 16 pour le DT1, tandis que les homozygotes DR3/DR3 et DR4/DR4 avaient des ORs ~6 (Nobel et al, 2011), d'autres études du génome ont mis en évidence un rôle présumé d'une cinquantaine de loci non HLA de risque de développer un DHT1 (Sharma et al, 2018), dont le poids reste toutefois mineur par rapport à celui de l'HLA, notamment il existe :

- des éléments variables au sein du gène de l'insuline, les VNTR (variable number tandem repeat
- le gène codant la molécule CTLA-4, récepteur lié au phénomène d'immunomodulation des lymphocytes T ;
- et le PTP-N22, codant une tyrosine phosphatase qui module l'activation du récepteur T et dont le lien avec cette mutation est retrouvé pour beaucoup de maladies auto-immunes.

I.5.1.1.2.2 Facteurs environnementaux

Le faible lien d'expression du DT1 chez les jumeaux monozygote, et la forte progression de l'incidence du DT1 en moins d'une génération plaident pour un rôle majeur de facteurs environnementaux dans l'apparition du diabète type1.

Les infections virales

De nombreuses études ont incriminé principalement les entérovirus, mais aussi le CMV, Epstein-Barr, rotavirus, parechovirus (HPeV), virus de la rubéole et des oreillons durant l'enfance, les processus par lesquels de tels virus pourraient participer à la diabétogénèse est le déclenchement d'une réaction auto-immun. En effet, les cellules infectées entraîneraient la

production d'anticorps avec des homologies épitopiques permettant de réagir contre certains constituants des cellules bêta du pancréas endocrine,

Régime alimentaire

Les composants nutritionnels sont également postulés comme possibles déclencheurs des processus auto-immuns contre les cellules β .

- L'étude « Diabetes AutoImmunity Study in the Young » (DAISY) plaide pour un risque accru de développer des auto-anticorps par des apports élevés de protéines de lait de vache chez les enfants porteurs de HLA-DR de risque faible ou modéré, alors que cela n'est pas vrai chez les enfants porteurs de HLA-DR de risque élevé de DT1 (Stordal et al, 2017), notamment, notamment la β -lactoglobuline et la sérum-albumine bovine (On a postulé qu'un peptide (ABBOS) contenu dans l'albumine bovine et présentant une homologie séquentielle avec une protéine (ICA-69) présente à la surface des cellules des îlots de Langerhans, pourrait déclencher une réaction immunitaire contre ces cellules (Spinass et al, 2001).
- L'étude « The Environmental Determinants of Diabetes in the Young » (TEDDY) trouve que des taux élevés de vitamine D s'accompagnent d'un risque réduit d'apparition d'auto-anticorps anti-îlots (Halimi et al, 2020).
- Les régimes riches en sucres accroissent les besoins insulinosécrétoires et le stress du réticulum endoplasmique (RE), voire l'apoptose β -cellulaire. Ce stress du RE peut aussi conduire à faciliter la réponse auto-immune (Halimi et al, 2020).

1.5.1.1.2.3 Modifiacations du microbiote

L'intestin contient naturellement plusieurs types de microorganisme, principalement des bactéries, ce qu'on appelle le microbiote, ou flore intestinale. Sa concentration diffère d'un individu à un autre et est fortement liée à l'alimentation. Certains chercheurs ont émis l'hypothèse que le microbiote est un facteur influençant le système immunitaire et pourrait déclencher l'apparition du DT1 chez certaines personnes.

1.5.1.1.3 Les symptômes

Dans la plupart des cas, les symptômes liés au diabète de type 1 ont lieu subitement ou progressivement. Les personnes atteintes de cette affection présentent des symptômes tels que :

excrétion excessive d'urine (polyurie), sensation de soif (polydipsie), faim constante, perte de poids, altération de la vision et fatigue (**VIDAL**).

I.5.1.1.4 Prise en charge thérapeutique

Le traitement du diabète de type 1 repose sur l'injection d'insuline, une alimentation équilibrée, et la pratique d'une activité physique régulière. Son objectif est de maintenir le taux sanguin de sucre dans les valeurs normales, de prévenir les complications et de maintenir un poids raisonnable. Son efficacité est mesurée en suivant régulièrement le pourcentage d'hémoglobine glyquée dans le sang, une forme particulière d'hémoglobine. Un soutien psychologique est prescrit lorsque le besoin s'en fait sentir.

I.5.1.2 Le diabète de type2

I.5.1.2.1 Définition

Le diabète de type 2 (précédemment appelé diabète non insulino-dépendant ou diabète de la maturité) résulte d'une mauvaise utilisation de l'insuline par l'organisme. Le diabète de type 2 représente la majorité des diabètes rencontrés dans le monde. Il est en grande partie le résultat d'une surcharge pondérale et de la sédentarité.

Ses symptômes peuvent être les mêmes que ceux du diabète de type 1 mais sont souvent moins marqués. De ce fait, la maladie peut être diagnostiquée plusieurs années après son apparition, une fois les complications déjà présentes.

Récemment encore, ce type de diabète n'était observé que chez l'adulte mais on le trouve désormais aussi chez l'enfant (**OMS, 2021**).

I.5.1.2.2 Les causes du diabète de type2

Il existe un terrain génétique favorisant l'apparition du diabète de type 2. Toutefois, personne ne connaît la cause exacte de cette maladie. Ce trouble est plus fréquent chez les personnes présentant les caractéristiques suivantes :

1. âge supérieur à 45 ans ;
2. surpoids prononcé ou obésité : la présence d'un syndrome métabolique multiplie le risque de diabète de type 2 par 12 et le risque de problèmes cardiovasculaires par 3 ;
3. antécédents familiaux de diabète ;
4. Sédentarité.

Les femmes qui ont développé un diabète pendant une grossesse ou qui ont accouché d'un bébé de plus de 4,5 kg présentent plus de risques pour cette forme de diabète.

Une alimentation trop riche en acides gras saturés (graisses d'origine animale, comme celles de la viande rouge, du beurre, des fromages, etc.) et pauvre en fibres (légumes et fruits) semble contribuer au déclenchement du diabète de type 2 (VIDAL).

I.5.1.2.3 Prévention du diabète type2

Lorsqu'on est issu d'une famille prédisposée au diabète de type 2, il est possible de prendre de bonnes habitudes afin de réduire le risque de développer cette maladie.

1. Adoptez et maintenez une alimentation équilibrée et variée, en particulier pauvre en graisses d'origine animale (viandes grasses, beurre, fromages) et riche en fibres (fruits et légumes).
2. Maintenez un poids de forme: surveillez votre IMC.
3. Pratiquez une activité physique régulière (au moins 30 minutes trois fois par semaine).
4. Après 40 ans, surveillez régulièrement votre taux sanguin de cholestérol (VIDAL).

I.5.1.3 Le diabète gestationnel

I.5.1.3.1 Définition

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit le diabète gestationnel comme « un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quels que soient le traitement nécessaire et l'évolution dans le post-partum (HAS, 2005). Deux situations doivent ainsi être considérées : le diabète latent qui est révélé par la grossesse et persiste après l'accouchement, et une anomalie de la tolérance glucidique qui disparaît, au moins temporairement, en post-partum (Fougere, 2019).

I.5.1.3.2 Les facteurs de risques

Les principaux facteurs de risque du diabète gestationnel sont :

-la surcharge pondérale : c'est-à-dire un indice de masse corporelle (IMC) supérieur ou égal à 25 kg/m² avant la grossesse ;

-l'âge : supérieur ou égal à 35 ans ;

-**les antécédents familiaux** : au premier degré de diabète de type 2 (frères/sœurs et parents) ;

-**les antécédents personnels** : de diabète gestationnel ou de macrosomie (Fougere, 2019).

I.5.1.3.3 Les symptômes

Comme pour les autres types de diabète, le diabète de grossesse peut passer inaperçu. Lorsqu'ils sont présents, les symptômes du diabète gestationnel sont les mêmes que ceux du diabète en général : soif intense, production d'urine augmentée, fatigue inhabituelle ou infections urinaires. Attention, celles-ci sont assez fréquentes pendant la grossesse, même en l'absence de diabète gestationnel. Pour le fœtus, le principal signe d'un diabète gestationnel chez sa mère est un poids supérieur à la normale.

I.5.1.3.4 Le traitement

Les clefs d'un traitement réussi s'appuient sur un dispositif qui comprend :

I.5.1.3.4.1 Autosurveillance glycémique et prise en charge diététique

La femme enceinte doit pratiquer l'autosurveillance glycémique, 4 à 6 fois par jour. Objectif : garder une glycémie à un taux acceptable, soit inférieur ou égal à 0,95g/L à jeun et inférieur à 1,20g/L deux heures après le début du repas. Ces résultats déterminent la prescription d'un traitement par l'insuline. Le premier traitement est la prise en charge diététique avec régime alimentaire adapté et contrôle du poids :

- régime hypoglucidique (privilégier les aliments à faible index glycémique qui font peu monter la glycémie)
- repas fractionnés : répartition de la prise des glucides au cours de la journée (3 repas, 2 collations)
- calcul de la ration calorique adaptée à chaque femme
- privilégier les fibres (elles ralentissent l'absorption des glucides et donc le pic d'hyperglycémie post-prandiale).

I.5.1.3.4.2 *Activité physique*

En dehors de contre-indications médicales, l'activité physique régulière et adaptée au profil de la femme enceinte est recommandée dans le cas d'un diabète gestationnel temporaire ou d'une grossesse avec un diabète.

I.5.1.3.4.3 *Traitement par insuline*

L'insuline est réservée aux femmes pour qui les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas pour atteindre l'équilibre glycémique. Les antidiabétiques oraux sont contre-indiqués pour la femme enceinte. Des injections d'insuline rapide de type "analogues rapides" peuvent être prescrites, de même que des insulines lentes de type NPH, si nécessaire.

I.5.1.3.5 **Prévention des complications du diabète gestationnel**

La grande majorité des diabètes gestationnels ne vont pas se compliquer car ils vont très bien répondre à l'association de modifications nutritionnelles et d'une activité physique adaptée (VIDAL, 2021).

I.5.2 **Les complications possibles du diabète**

Un diabète mal équilibré entraîne de nombreuses complications à moyen et long terme. En effet, les hyperglycémies (taux de sucre dans le sang trop élevé) abîment les tissus et les organes notamment les yeux, les reins, le cœur, le système neurologique, les vaisseaux sanguins ext :

I.5.2.1 **La néphropathie diabétique**

La néphropathie diabétique est la conséquence de l'hyperglycémie chronique qui entarîne une hyperfiltration glomérulaire et une hypertrophie rénale. Avec le temps les reins laissent passer l'albumine (toxique pour les segments distaux du néphron (Fougere, 2020).

Au départ, il s'agit juste d'une albuminurie modérée avec une excrétion de 30 à 300 mg d'albumine par jour dans les urines, puis apparaît une franche protéinurie (supérieure à 500 mg/j).(figure I.9)

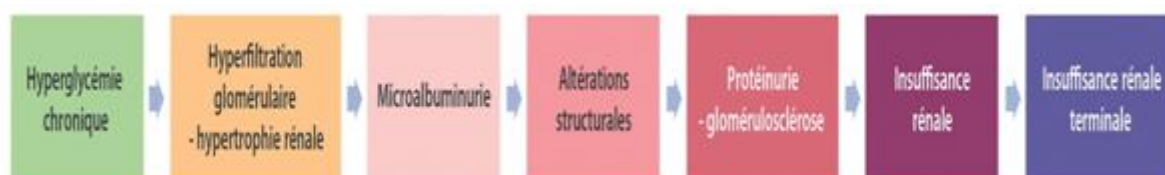


Figure I. 9: Histoire naturelle de la néphropathie diabétique (Fougere, 2020).

I.5.2.2 La rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique est une grave complication du diabète qui touche 50 % des diabétiques de type 2. Elle représente la cause la plus fréquente de cécité dans la population générale. Pour la prévenir, il convient de mettre en place un contrôle régulier (**Fédération française des diabétiques**).

L'excès de sucre présent dans le sang fragilise la fine paroi des capillaires, phénomène à l'origine de l'éclatement des vaisseaux rétiniens. Ce processus entraîne une hyperperméabilité capillaire qui conduit à l'œdème rétinien (région centrale de la rétine essentiellement) et une occlusion capillaire qui déclenche une ischémie rétinienne (rétine périphérique).

Au niveau de la macula, l'hyperperméabilité des capillaires rétiniens favorise le passage de liquide plasmatique dans le tissu rétinien, à l'origine d'un œdème maculaire qui a pour conséquence un épaissement de la rétine.

L'occlusion des capillaires rétiniens entraîne pour sa part une hypoxie qui déclenche une production de facteurs de croissance comme le *vascular endothelial growth factor* (VEGF), ce qui conduit à une prolifération réactionnelle de néovaisseaux ; il est alors question de rétinopathie diabétique proliférante (**Fougere, 2020**).

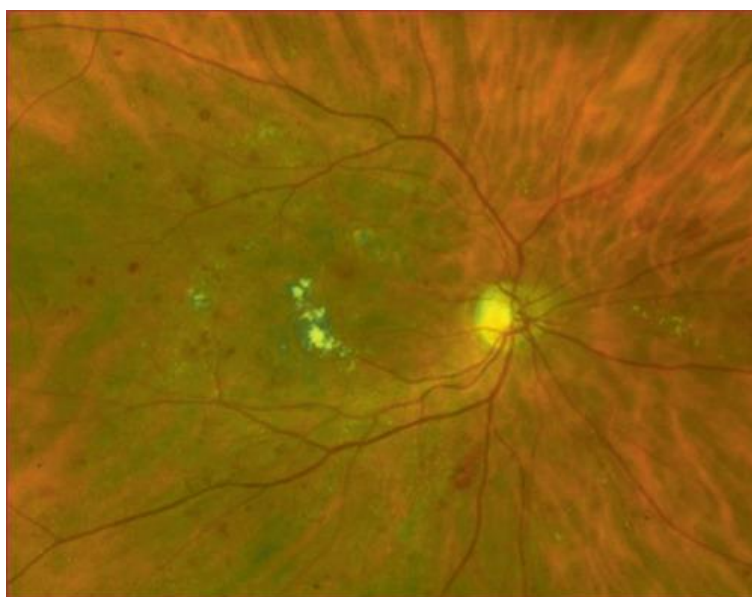


Figure I. 10: Rétinopathie diabétique avec œdème maculaire (micro-anévrismes, microhémorragies et exsudats) et lésions périphériques non proliférantes périphériques (quelques hémorragies) (**Delyfer et al, 2018**).



Figure I. 11: Rétinopathie diabétique proliférante avec néovaisseaux pré-papillaires et pré-rétiniens, hémorragies et modification du calibre des veines (delyfer et al, 2018).

I.5.2.3 La neuropathie diabétique

La neuropathie est une atteinte des nerfs. Les nerfs permettent de transmettre des messages entre le cerveau et le reste du corps. On parle de neuropathie diabétique lorsque la glycémie, c'est-à-dire le taux de sucre dans le sang, est souvent élevée et endommage les vaisseaux sanguins qui nourrissent les nerfs. Ces dommages nuisent au bon fonctionnement des nerfs et entraînent un ralentissement ou même l'arrêt de la transmission des messages entre le cerveau et la zone du corps qui est touchée.

Il existe deux formes de neuropathie diabétique:

1. **Neuropathie périphérique:** touche particulièrement les nerfs des jambes et des pieds.
2. **Neuropathie autonome:** touche les nerfs de certains organes tels que le cœur, les organes génitaux, l'estomac, les intestins et la vessie (**Diabète Québec**).

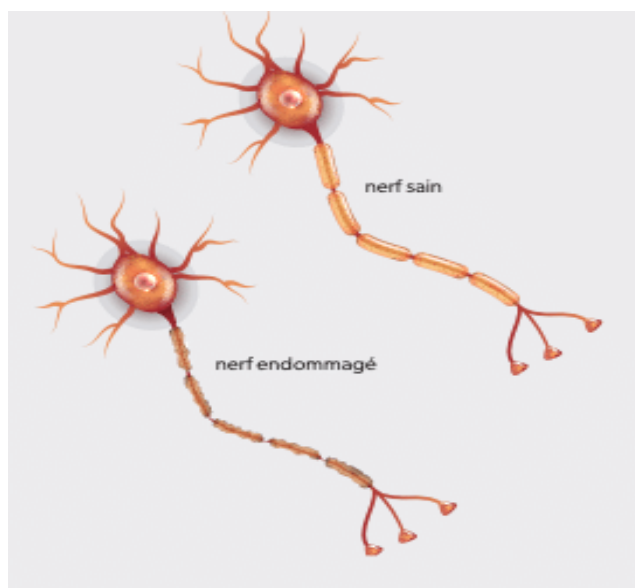


Figure I. 12: La neuropathie diabétique (**Diabète Québec**).

I.5.3 Les autres types du diabète

Selon l’OMS il existe d’autres types du diabète, y compris le diabète monogénique (MODY) qui est le résultat de la mutation d’un seul gène, le diabète auto-immun de développement lent (LADA) qui est distingué par une progression plus lente vers la destruction des cellules bêta, et finalement le diabète de type 2 cétosique qui se caractérise par des épisodes de cétose chez un patient présentant des symptômes d’hyperglycémie et de carence insulinaire sans l’implication du système immunitaire.

I.5.4 La nouvelle thérapeutique du diabète

Le traitement du diabète essentiellement repose sur l’équilibre alimentaire, l’activité physique régulière et des traitements médicaux : médicaments par voie orale ou injectable (notamment l’insuline), selon un questionnaire était disponible sur la plateforme sécurisée du Diabète Lab. En 2020, les personnes diabétiques disposent de nouvelles solutions pour prendre en charge leur diabète. Les résultats de ce questionnaire montrent que sur les 4504 répondants, 60 % étaient atteints de diabète de type 2, 50,5 % étaient des femmes et 66 % avaient moins de 65 ans avec une moyenne d’âge à 57 ans. Concernant les différents traitements du diabète, les plus connus étaient l’injection journalière d’insuline à 89,5 % et les antidiabétiques oraux à 79,9 %. Les traitements les moins connus étaient la transplantation d’îlots à 16,9 %, les injections sans insuline à 26,6 %, le pancréas artificiel à 33,7 % et la chirurgie bariatrique à 38,7% (Guillot, 2021). Cependant, la crainte des risques opératoires et l’irréversibilité de

l'acte sont les raisons majeures freinant les personnes habilitées à cette dernière approche, de plus plusieurs obstacles ne permettent pas d'envisager la supplémentation en insuline et l'allogreffe d'îlots de Langerhans de façon systématique (manque de donneurs [cadavres] de pancréas ; traitement immunosuppresseur à vie) (**Vieira et al, 2013**). Aussi, de nombreuses recherches visent à élaborer de nouvelles stratégies thérapeutiques, leur but ultime étant la protection des cellules β et/ou leur remplacement à partir de sources alternatives. Dans ce dernier cas, les efforts actuels suivent plusieurs voies, incluant : la réplication des cellules β , leur néogenèse à partir de cellules souches , la conversion de cellules pancréatiques non- β en cellules β (**Cito et al, 2018**), bien que séduisantes d'un point de vue thérapeutique, de nombreux progrès restent à accomplir pour assurer l'innocuité et l'efficacité des deux premières approches (inefficacité des mitogènes sur les cellules β humaines ; risques tumorigènes liés au potentiel prolifératif des cellules souches) (**Ayachi et al, 2021**).

Chapitre II : COVID-19

Chapitre II COVID-19

II.1 Aperçus sur les coronavirus

Jusqu'à le 19ème siècle, seules les bactéries étaient connues, et grâce aux travaux d'Adolf Mayer sur la mosaïque du tabac les virus sont découverts. « *Les virus sont des structures biologiques, ce qui signifie qu'ils appartiennent au monde du vivant ou biosphère* » explique le Dr Henri Agut, médecin virologue à Paris, ces structures sont des agents infectieux sous-microscopiques constitués d'un génome d'ARN ou d'ADN enfermé dans une enveloppe protéique appelée capsid, dans certains cas ils peuvent avoir une enveloppe externe de lipides. Ces agents envahissent les cellules vivantes et utilisent la machinerie moléculaire de leur hôte pour répliquer leur propre matériel génétique (Araf.Y et al, 2021). Ces agents « *en fonction de la nature du génome (ADN ou ARN) et de la structure des particules virales, sont classés dans plus de 100 familles différentes, chacune comportant des dizaines d'espèces virales distinctes. Les plus connus sont ceux responsables de maladies graves chez leurs hôtes, et en particulier ceux qui ont causé de grandes épidémies* » explique le spécialiste.

En décembre 2019, une série de maladies respiratoires atypiques aiguës s'est produite à Wuhan, en Chine. Cela s'est rapidement propagé de Wuhan à d'autres régions. On a rapidement découvert qu'un nouveau coronavirus en était responsable. Le nouveau coronavirus a été nommé coronavirus-2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2, 2019-nCoV) en raison de sa forte homologie (~ 80 %) avec le SRAS-CoV, qui a provoqué le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et mortalité élevée en 2002-2003 (TG Ksiazek et al, 2003). L'épidémie de SRAS-CoV-2 a été considérée comme ayant initialement commencé via une transmission zoonotique associée au marché des fruits de mer à Wuhan, en Chine. Plus tard, il a été reconnu que la transmission interhumaine avait joué un rôle majeur dans l'épidémie qui a suivi (Li et al, 2020). La maladie causée par ce virus a été appelée maladie à coronavirus 19 (COVID-19) et une pandémie a été déclarée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). COVID-19 a eu un impact sur un grand nombre de personnes dans le monde, étant signalé dans environ 200 pays et territoires (Zheng et al, 2020 ; Zhang et al, 2020). Au 7 avril 2020, environ 1 400 000 cas dans le monde avaient été signalés selon le Center for Systems Science and Engineering (CSSE) de l'Université John Hopkins (centre JHUoMcr, 2020).

Les coronavirus appartient à l'ordre Nidovirales et la famille coronaviridea et sous famille des Orthocoronavirinae, qui est principalement classée en quatre genres : *alpha-coronavirus*, *Beta-coronavirus*, *Gamma-coronavirus* et *Delta-coronavirus* (Payne, 2017 ;King et al, 2011). Parmi les coronavirus connus, sept virus ont été identifiés comme étant associés à l'homme, trois *Beta-coronavirus* déjà bien connus pour les épidémies sont le SARS-COV, le MERS-COV, et SARS-COV-2 (Drosten et al, 2003 ;Zaki et al, 2012 ;Zhu et al, 2020).

Bien que les coronavirus humains connus provoquent principalement des infections respiratoires, les variants beta attaquent principalement les voies respiratoires supérieures. Le MERS-COV et le SARS-COV ont généralement un accès plus facile et infectent donc avec succès les poumons (Cyranoski, 2020), par contre, le SARS-COV-2 peut infecter efficacement à la fois les voies respiratoires supérieures et les poumons (Chu et al, 2020).

II.2 Génome et compositions structurelle

Les membres de la famille des coronaviridea sont de gros virus à ARN monocaténaire enveloppé. Ce sont les plus grands virus à ARN connus, avec des génomes allant de 25 à 32 Kb et des virions de 118 à 140 nm de diamètre (Payne, 2017). Le SARS-COV-2 est un virus à ARN enveloppé, non segmenté et à sens positif d'un diamètre d'environ 65 à 125 nm. Il se compose de pointes en forme de couronne sur sa surface externe (Araf et al, 2021). Le SARS-COV-2 est constitué de quatre protéines structurelles majeures, qui comprennent la glycoprotéine de pointe (S), la glycoprotéine de petite enveloppe (E), la glycoprotéine membranaire (M) et la protéine de nucléocapside (N), et plusieurs protéines accessoires (Jiang et al, 2020). La glycoprotéine S ou spike forme de grandes structures trimères et de la fusion membranaire. Les protéines de pointe sont ciblées par les anticorps neutralisants de l'hôte, ainsi que l'enveloppe E n'est présente qu'en petites quantités et forme très probablement des canaux ioniques. Les protéines E ne sont pas nécessaires à la réplication virale mais sont essentielles pour l'infectiosité et la pathogénèse, de plus la glycoprotéine M est la protéine structurale la plus abondante du virus, cette dernière est responsable de la courbure membranaire de l'enveloppe virale, notamment par leur interaction avec les protéines E, alors que la nucléocapside N se lie au génome de l'ARN viral et assure le maintien de l'ARN dans une conformation « perles sur chaîne » (InvivoGen). (figure II.1)

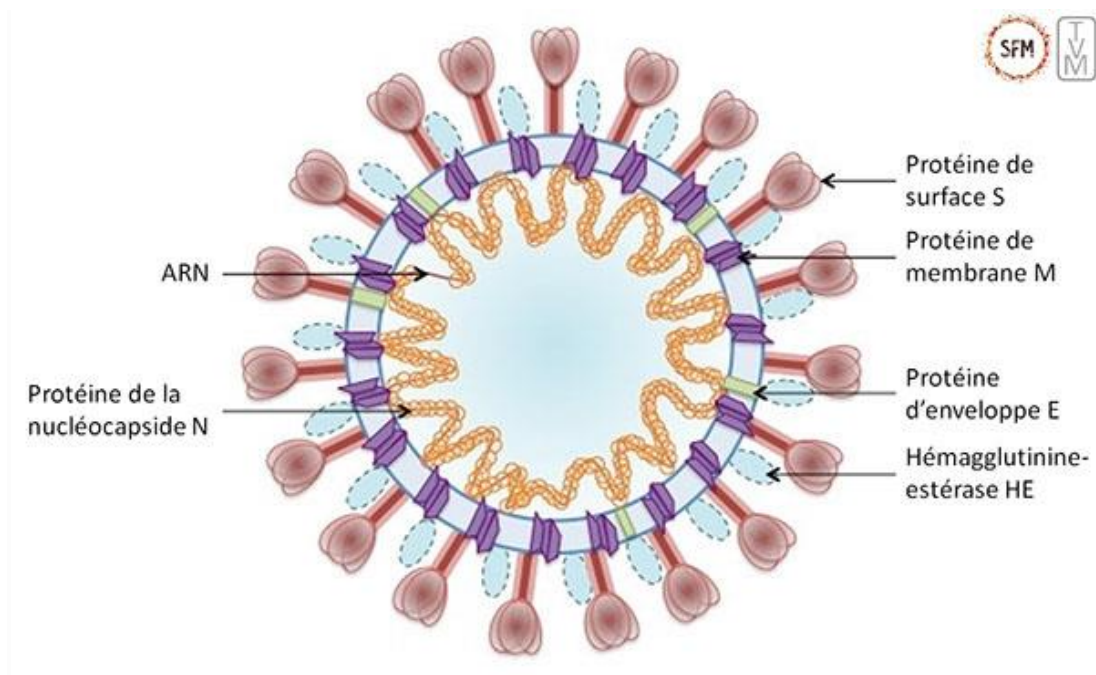


Figure II. 1: La structure du SARS COV-2 (Société Française de Microbiologie).

II.3 L'infection par SARS COV-2

II.3.1 Les caractéristiques générales du système respiratoire.

La fonction respiratoire a pour but d'enrichir le sang en oxygène et de rejeter un déchet gazeux qui résulte du fonctionnement de l'organisme. Ces transformations du sang s'effectuent au niveau des poumons (Benlahouès, 2013). Par ailleurs, il est directement en contact avec l'extérieur, et il est doté de nombreuses cellules inflammatoires qui ont pour rôle de protéger l'organisme, par plusieurs mécanismes qui impliqués à différents niveaux.

II.3.2 Anatomie du système respiratoire

Le système respiratoire commence au niveau du nez et de la bouche et se poursuit par les voies respiratoires et les poumons. L'air passe par le pharynx, puis le larynx avant d'atteindre la trachée.

L'être humain possède deux poumons, situés dans la cage thoracique et protégés par les côtes. Le poumon droit regroupe trois lobes et le poumon gauche deux lobes (figure). Chaque poumon est enveloppé par la plèvre, qui correspond à deux feuillets de membrane séreuse séparés par la cavité pleurale. Le feuillet interne, viscéral, adhère directement aux poumons et le feuillet externe, pariétal, se lie à la cage thoracique et au diaphragme. La cavité pleurale

contient un liquide permettant le glissement des feuillets et les mouvements pulmonaires lors de la ventilation (**Lacour et al, 2015**).

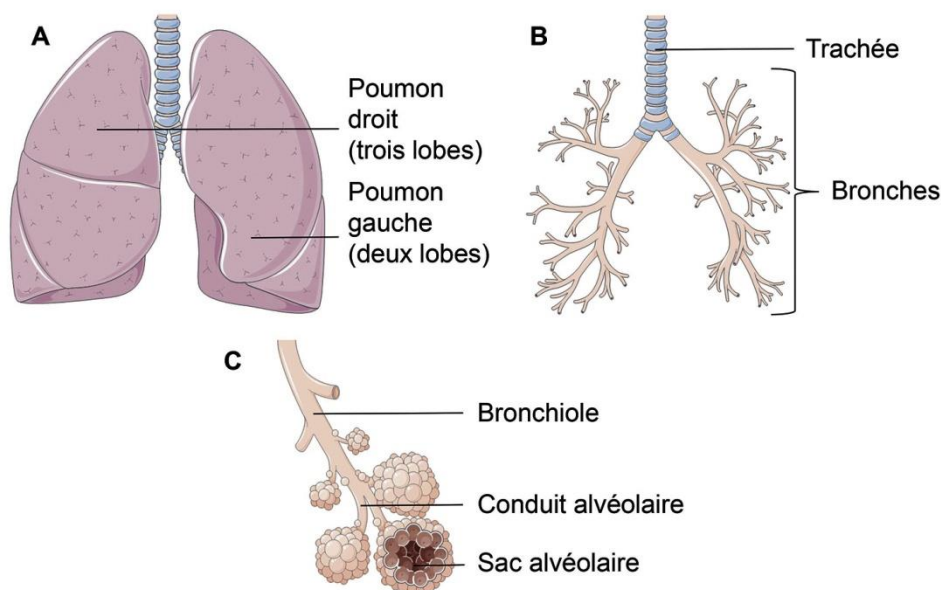


Figure II. 2 : Anatomie des poumons et de l'arbre bronchique (**Bessaguet et al, 2021**).

Le système respiratoire peut se diviser en deux compartiments, Les voies aériennes supérieures regroupent le nez, les fosses nasales, le pharynx et le larynx. L'air passe par le pharynx, puis le larynx avant d'atteindre la trachée (**Lacour et al, 2015**), et Les voies aériennes inférieures forment le système bronchique grâce à de très nombreuses ramifications. L'épithélium trachéo-bronchique comprend, à sa surface, des cellules ciliées et des cellules caliciformes. Du mucus est synthétisé par les glandes sous-muqueuses et les cellules caliciformes. Ce mucus constitue la première protection des voies aériennes, car il piège les particules inhalées et les micro-organismes. Il est évacué grâce aux battements des cils vibratiles qui tapissent l'intérieur des bronches, par l'expectoration et la déglutition nocturne (**Rogers, 2007**). L'épithélium contient également de nombreuses cellules inflammatoires (cellules dendritiques, macrophages, granulocytes neutrophiles, lymphocytes, mastocytes, polynucléaires éosinophiles et basophiles) (**Moldoveanu et al, 2009**).

II.3.3 voies de transmissions

Comme pour les autres virus respiratoires, la transmission du SRAS-CoV-2 se produit avec une efficacité et une infectiosité élevées, principalement par voie respiratoire. La transmission par gouttelettes est la principale voie reconnue, bien que les aérosols puissent représenter une autre voie importante (**Leung et al, 2020 ; Han et al, 2020**).

En dehors des prélèvements respiratoires, la voie orale-fécale peut être une autre voie de transmission du virus. L'ARN du SRAS-CoV-2 a été détecté dans les selles d'un patient atteint de pneumonie au COVID-19 (**Holshue et al, 2020**). Par conséquent, les eaux usées peuvent jouer un rôle dans la transmission du SARS-CoV-2 (**Ciotti et al, 2020**).

L'ARN du SRAS-CoV-2 a également été détecté sur des surfaces inanimées telles que les poignées de porte et la surface des téléphones portables dans les sites résidentiels de patients atteints de COVID-19 confirmé. Ainsi, les individus qui sont entrés en contact avec des surfaces infectées pourraient être infectés s'ils se touchent les yeux, la bouche ou le nez (**Han et al, 2020**).

II.3.4 La réplication virale

Le processus cellulaire de l'infection par le SRAS-CoV-2 commence par la fixation de particules virales à la membrane plasmique de la cellule cible par la liaison de la glycoprotéine de pointe (S) de surface avec son récepteur cellulaire de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) (**Wrapp et al, 2020 ; Yan et al, 2020 ; Murs et al, 2020**), qui est exprimé dans les cellules des voies respiratoires inférieures. Ainsi qu'en utilisant la sérine protéase TMPRSS2, pour S amorçage protéique (**Hoffmann et al, 2020**). La protéase de type furine de la cellule hôte clive cette glycoprotéine S en deux sous-unités, une sous-unité S1 N-terminale et une région S2 C-terminale liée à la membrane (**Astuti, 2020 ; Coutard et al, 2020**). La sous-unité S1 consiste en un domaine de liaison au récepteur (RBD) qui reconnaît explicitement l'ACE2 comme son récepteur, et la sous-unité S2 facilite la fusion du virus dans la transmission des cellules hôtes (**Guo et al, 2020b ; Fehr et Perlman, 2015**). La protéine N ou nucléocapside est localisée dans la région du réticulum endoplasmique-Golgi liée au matériel d'acide nucléique du virus; cela permet à la protéine N d'être impliquée dans des processus qui incluent le génome viral, son cycle de réplication, ainsi que la réponse des cellules hôtes à l'infection virale (**Tai et al, 2020**). La membrane ou protéine M détermine la forme de l'enveloppe du virus ainsi que sa capacité à se lier à toutes les autres protéines structurales, et l'enveloppe ou protéine E, qui est connue pour être la plus petite protéine de la structure du SRAS-CoV, contribue à la production et maturation du virus (**Schoeman et Fielding, 2019**).

II.3.5 Les manifestations cliniques

L'infection par le SRAS-COV produit des symptômes et des maladies allant du simple rhume à des maladies graves et finalement mortelles (**Dhama et al, 2020**). Les symptômes de l'infection au COVID-19 apparaissent après une période d'incubation d'environ 5,2 jours (**Li et al, 2020**). La période allant de l'apparition des symptômes du COVID-19 au décès variait de 6 à 41 jours avec une médiane de 14 jours, cette période dépend de l'âge du patient et de l'état de son système immunitaire. Il était plus court chez les patients de plus de 70 ans par rapport à ceux de moins de 70 ans (**Wang et al, 2020**). Les symptômes les plus courants au début de la maladie COVID-19 sont la fièvre, la toux et la fatigue, tandis que d'autres symptômes incluent la production d'expectorations, des maux de tête, une hémoptysie, une diarrhée, une dyspnée et une lymphopénie (**Ren et al, 2020 ; Hung et al, 2020 ; Wang et al, 2020 ; Carlos et al, 2020**). Les caractéristiques cliniques révélées par une tomodensitométrie thoracique présentée comme une pneumonie, cependant, il y avait des caractéristiques anormales telles que l'ARNémie, le syndrome de détresse respiratoire aiguë, les lésions cardiaques aiguës et l'incidence des opacités du grand verre qui ont entraîné la mort (**Huang et al, 2020**). Dans certains cas, les multiples opacités périphériques en verre dépoli ont été observées dans les régions sous-pleurales des deux poumons (**Lei et al, 2020**). Cependant, COVID-19 a montré certaines caractéristiques cliniques uniques qui incluent le ciblage des voies respiratoires inférieures, comme en témoignent les symptômes des voies respiratoires supérieures comme la rhinorrhée, les éternuements et les maux de gorge (**Assiri et al, 2013 ; Lee et al, 2003**). De plus, sur la base des résultats des radiographies pulmonaires à l'admission, certains cas montrent un infiltrat dans le lobe supérieur du poumon associé à une augmentation de la dyspnée avec hypoxémie (**Phan et al, 2020**). Fait important, alors que les patients infectés par le COVID-19 ont développé des symptômes gastro-intestinaux comme la diarrhée.

II.4 Diagnostic et traitement

II.4.1 Diagnostic

II.4.1.1 RT-PCR

Le dépistage de l'infection par le coronavirus repose sur la réalisation d'un test PCR (réaction en chaîne par polymérase), qui met en évidence ou non de l'ARN (acide ribonucléique) du virus dans un prélèvement nasopharyngé à l'aide d'un écouvillon inséré profondément

dans les fosses nasales. Ce test permet de préciser à un instant T si la personne est porteuse ou non de gènes du virus dans cette partie du corps.

Le test PCR est fiable mais nécessite que le prélèvement soit réalisé correctement, c'est-à-dire qu'il doit être fait assez profondément dans le nez. La charge virale (quantité de virus dans un prélèvement donné) varie dans le temps. Les tests PCR peuvent donner des faux négatifs quand la quantité de virus est trop faible pour être détectée, par exemple en tout début d'infection ou après 8 à 10 jours d'évolution car le virus n'est plus alors présent dans le nez (VIDAL, 2022).

II.4.1.2 RT-LAMP

L'amplification isotherme médiée par boucle (Lamp) est une technique développée par Notomi *et al.* en 2000 (Notomiet Okayama, 2020). C'est une méthode d'amplification visuelle rapide, sensible et efficace des acides nucléiques. Dernièrement, cette méthode a été largement utilisée pour l'isolement du virus de la grippe, du syndrome respiratoire du Moyen-Orient-CoV, du virus du Nil occidental, du virus Ebola, du virus Zika, du virus de la fièvre jaune et d'une variété d'autres agents pathogènes (Huang et al, 2018 ; Cao et al, 2016). Yan *et al.* ont développé un test Lamp à transcription inverse (RT-Lamp) pour détecter le Sras-CoV-2 chez les personnes atteintes de Covid-19 (Chotiwan et al, 2017).

II.4.1.3 Sérologie

II.4.1.3.1 Tests antigéniques

Les tests antigéniques détectent les protéines spécifiques du Sars-CoV-2. Ces tests peuvent être réalisés sur des prélèvements nasopharyngés, des prélèvements des voies respiratoires basses. Comme les tests de RT-PCR, ils assurent le diagnostic précoce de la maladie dès la phase aiguë (Jamai Amir et al, 2020). Néanmoins il présente une sensibilité moins importante que le test PCR, raison pour laquelle il est recommandé uniquement pour les cas symptomatiques avec une charge virale élevée.

II.4.1.3.2 Tests sérologique

Les tests sérologiques permettent de dire si il y a eu contact avec le virus COVID-19 (SARS-CoV-2). Ce contact avec le virus se traduit chez le patient par la fabrication d'anticorps anti COVID-19 dans le sang. Ces anticorps traduisent la réponse immunitaire humorale primaire

que l'organisme met en place pour se défendre contre tout agent étranger viral ou bactérien. Le schéma d'apparition de ces anticorps anti COVID-19 semble être classique :

1. Une période de latence pour l'identification du virus comme nouvel agent infectieux et la sécrétion des anticorps. Ce délai est d'environ une semaine après le début de l'apparition des symptômes, Ce sont des IgM (Immunoglobuline M).
 2. Puis une semaine plus tard apparaissent les IgG (Immunoglobuline G)
- (LABORATOIRE DROUAT)**

II.4.2 Traitement

La connaissance du cycle viral permet de déterminer les cibles thérapeutiques inhibant sa réplication. Les médicaments font partie de deux familles : les antiviraux et les anticorps monoclonaux.

II.4.2.1 Inhibition de l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule

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

Inhibiteur de TMPRSS2 : l'inhibition de TMPRSS2 par le camostatate, réduit significativement l'infection des cellules par le SARS-CoV-2 in vitro (**Hoffmann et al, 2020**) et fait l'objet de plusieurs essais cliniques.

Umifenovir (Arbidol) : agissant par inhibition de la fusion du virus avec la membrane cellulaire (**Pêcheur et al, 2016**), l'arbidol présente une activité contre le SARS-CoV-1 in vitro (**Khamitov et al, 2008**). Très utilisée en Chine, cette molécule fait l'objet de plusieurs essais cliniques.

Chloroquine et hydroxychloroquine : en plus de leurs effets antipaludiques et immunomodulateurs, la chloroquine et l'hydroxychloroquine inhibent la réplication de nombreux virus in vitro dont le SARS-CoV-2 (Wang et al, 2020 ; Yao et al, 2020). Si leurs mécanismes d'action restent incomplètement élucidés, il a été montré que ces molécules s'accumulent dans les endosomes et lysosomes et augmentent le pH dans ces organites, altérant ainsi leur fonctionnement essentiel pour l'endocytose des coronavirus (MAA Al-Bari, 2020). Par ailleurs, des données in vitro provoquent que la chloroquine modifie la glycosylation d'ACE2 et inhibe ainsi la fixation du SARS-CoV-1 (Vincent et al, 2005). En,

les données dont nous considérons à l'heure actuelle ne permettent pas de conclure définitivement quant à leurs efficacités cliniques en l'absence d'essais randomisés, même si une étude observationnelle prospective incluant 1446 patients hospitalisés ne retrouvait pas de différence sur la mortalité ou l'intubation entre les patients traités ou non par hydroxychloroquine, après ajustement à l'aide d'un score de propension (Gautret et al, 2020 ; Molina et al, 2020 ; Geleris et al, 2020). Par ailleurs, l'élargissement de l'intervalle QTc observé lors de l'utilisation de fortes posologies (600 mg deux fois par jour) doit inciter à la prudence, notamment lors de l'association avec l'azithromycine et l'oseltamivir (**Borba et al, 2020**).

Chlorpromazine : L'activité anti-coronavirus du CPZ a été documentée pour la première fois en 2014, lorsque deux études indépendantes ont mis en évidence l'inhibition in vitro de la réplication virale du SARS-CoV-1 et du MERS-CoV (**Wilde et al, 2014 ; Dyall et al, 2014**). Plus récemment, (**Cong et al, 2018**) ont confirmé l'efficacité du CPZ dans l'inhibition de la réplication virale du SARS-CoV-1 et du MERS-CoV dans les lignées cellulaires monocytes dérivées de macrophages humains (**Cong et al, 2018**). Concernant les mécanismes cellulaires, CPZ affecte l'endocytose dépendante de la clathrine par une interaction avec la dynamine (**Daniel et al, 2015 ; Wang , KG Rothberg , RG Anderson,1993**). Ces mécanismes d'endocytose dépendant de la clathrine sont essentiels pour que les coronavirus pénètrent dans la cellule (**Burkard et al, 2014**). Pour toutes ces raisons l'étude reCoVery en 2020 que le CPZ pourrait également ouvrir de nouvelles perspectives pour le traitement non seulement des formes précoces mais aussi tardives et sévères de COVID-19.

Nicotine : la faible représentation des fumeurs dans les études cliniques ont conduit certains auteurs à suggérer un rôle protecteur de la nicotine. L'hypothèse avancée est que, se liant au récepteur nicotinique à l'acétylcholine (nAChR) qui jouerait un rôle critique dans la neuro-invasion et la réaction inflammatoire liée au SARS-CoV-2, la nicotine rentre en compétition avec le virus et limite les manifestations neurologique et inflammatoire de la maladie (**Changeux et al, 2020**). Il doit être noté que, à l'heure actuelle, ni l'utilisation du nAChR par le virus, ni l'effet protecteur de la nicotine ne sont démontré in vitro ou in vivo et qu'il n'existe pas de preuve histologique de la neuro-invasion du SARS-CoV-2 (**Bonny et al, 2020**).

II.4.2.2 Inhibition de la protéase du SARS-CoV-2

Une autre stratégie est de cibler les protéases virales indispensables à la réplication. Si des études structurales permettront le développement de molécules spécifiques, des traitements développés contre la protéase du VIH ont montré une certaine efficacité *in vitro* contre le SARS-CoV-1 (Stockman et al, 2006), et le SARS-CoV-2 (Choy et al, 2020). En particulier, le lopinavir/ritonavir a été utilisé comme traitement du SARS-CoV-1 et des données rétrospectives l'ont associé à une diminution de la mortalité (Stockman et al, 2006). Dans le cas de la COVID-19, l'essai clinique EPIC-HR démontre clairement qu'un traitement précoce au nirmatrelvir/ritonavir diminue de façon importante le risque d'hospitalisation et de décès chez les adultes à risque non vaccinés (Lanthier et al, 2022). Cependant, le besoin de traiter à l'intérieure de 5 jours de la survenue des symptômes, l'approvisionnement limité, les interactions médicamenteuses nombreuses et le cout du médicament sont tous des obstacles qui limitent l'utilisation du médicament (Heskin et al, 2022).

II.4.2.3 Inhibition de la synthèse de l'ARN viral

Le favipiravir est un médicament antiviral prometteur (Agrawal et al, 2020), qui a été initialement utilisé comme agent anti-grippal au Japon en 2014, et a également été utilisé pour traiter Ebola et d'autres maladies virales (Guedj et al, 2018, Shiraki et Daikoku, 2020). En tant qu'analogue nucléosidique, il inhibe le complexe RdRp du SRAS-CoV-2 en se liant à son domaine catalytique et en empêchant l'inclusion de nucléotides pour la réplication de l'ARN viral, entraînant une fréquence de mutation accrue et peut-être une mutagenèse mortelle (Shannon et al, 2020). De même, le remdesivir, une pro-drogue métabolisée en analogue nucléosidique, inhibe la réplication du SARS-CoV-1 dans un modèle murin et de SARS-CoV-2 *in vitro* (Wang et al, 2020 ; Agostini et al, 2018), mais les essais dans la COVID-19 ne permettent pas de conclure (Wang et al, 2020 ; Grein et al, 2020). Enfin la ribavirine, un analogue de la guanine, inhibe l'ARN-polymérase de nombreux virus à ARN mais avec une efficacité *in vitro* limitée contre le SARS-CoV-2 (Wang et al, 2020).

II.5 Pathogénicité, réponse immunitaire

II.5.1 Réponse immunitaire innée

Le rôle de l'immunité innée lors de la COVID-19 reste encore peu connu, mais peut être extrapolé à partir des modèles d'infection virale. L'infection des cellules épithéliales et immunitaires du tractus respiratoire génère plusieurs signaux de danger, reconnus par différents récepteurs (Pattern Recognition Receptors, ou PRRs) liant l'ARN viral (TLRs 3, 7,

8, RIG-1, MDA-5) ou des protéines de surface virales (TLR 2, TLR 4). Ces récepteurs vont ensuite activer des facteurs de transcription (IRF-3, IRF-7, AP-1, NF- κ B) (**Finlay et McFadden, 2006**). Cette activation entraîne la sécrétion de cytokines (TNF- α , IL-1, IL-6) entraînant une hyperperméabilité capillaire et l'attraction de cellules inflammatoires, et d'interférons de type I (IFN-1), qui promeuvent l'expression de gènes cibles (ISG, pour interferon-stimulated genes) (**Vabret et al, 2020**). Ces interférons vont promouvoir l'expression de gènes cibles (ISG pour interferon-stimulated genes), par liaison à leur récepteur IFNAR, signalant par JAK/STAT (**Stetson et Medzhitov, 2006**). La voie des interférons de type I est centrale dans la réponse antivirale initiale, et permet notamment d'inhiber la réplication virale, de protéger les cellules non-infectées et de stimuler l'immunité lymphocytaire antivirale (lymphocytes T CD8, NK) conduisant à la lyse des cellules infectées (**Commins et Borish, 2010**). L'activation des facteurs de transcription entraîne une sécrétion cytokinique initiale par les cellules infectées (interférons, TNF- α , IL-1, IL-6, chimiokines). Les antigènes viraux sont internalisés par les cellules présentatrices d'antigène, apprêtés puis présentés via les complexes majeurs d'histocompatibilité de type 1 (pour l'ARN viral) et de type 2 (pour les protéines de surface) aux lymphocytes T CD4, CD8 et lymphocytes B, polarisés par la sécrétion cytokinique initiale, assurant l'instauration d'une immunité durable (**Bonny et al, 2020**).

II.5.2 Réponse immunitaire adaptative

Plusieurs protéines virales du SARS-CoV-2 peuvent induire une réponse humorale. Le domaine de liaison de la protéine Spike, ainsi que la protéine N virale ont été principalement étudiées (**Bonny et al, 2020**).

Dans une étude détaillée de 9 patients infectés, la séroconversion anti-Spike s'est produite en moyenne après 7 jours, atteignant 100% après 14 jours. Ces anticorps présentent une réactivité croisée avec d'autres coronavirus humains (**Wolfel et al, 2020**). De même, une étude plus large a rapporté l'apparition des IgM, et IgG aux jours 11 et 12, respectivement (**zhao et al, 2020**). La séroconversion anti-N semble plus tardive (**To. K. K-W et al, 2020**). Dans l'étude de Guo, 78 patients ont développé des anticorps anti-N après 14 jours de suivi (**Guo et al, 2020**). Ces résultats semblent être cohérents avec ceux trouvés dans une grande étude française (**Grzelak et al, 2020**).

Dans l'étude de Wolfel, 9 patients sur 9 ont développé des anticorps neutralisants 14 jours après le début de l'infection. Dans l'étude de Grzelak, l'activité des anticorps neutralisants a

atteint 80 à 100% entre 14 et 21 jours après l'apparition des symptômes a été associée à la positivité des anticorps anti-Spike et anti-N. De plus le traitement à base de sérum des patients guéris de l'infection a été associé à une récupération clinique chez 5 patients gravement malades (**Shen et al, 2020**), ce qui suggère que l'induction d'anticorps a un potentiel neutralisant.

Cependant, le développement d'anticorps spécifiques peut être un facteur d'aggravation de l'infection, dans l'étude de Zhao, des niveaux élevés d'anticorps anti-Spike étaient associés à la mortalité, soulève des inquiétudes quand à l'existence d'anticorps dépendants de l'infection, en facilitant l'entrée virale dans les cellules et améliorant les réponses inflammatoires. Ce phénomène a été décrit pour plusieurs autres espèces de virus comme la dengue, le virus Zika et est observé dans des modèles de simulation pour le SARS-Cov-1 (**Zhao et al, 2020 ; Luo et al, 2018**).

En revanche, une réponse spécifique des lymphocytes B mémoire semble susceptible d'être induite par l'infection (**Ju et al, 2020**).

II.6 Vaccination contre la COVID-19

II.6.1 Les types du vaccin existent contre la COVID-19

Des scientifiques du monde entier continuent de mettre au point de nombreux vaccins potentiels contre la COVID-19. Ces vaccins sont tous conçus pour apprendre au système immunitaire à reconnaître et à bloquer en toute sécurité le virus à l'origine de la COVID-19.

Différents types de vaccins potentiels contre la COVID-19 ont été mis au point, notamment :

- Des vaccins inactivés ou vivants atténués contenant une forme inactivée ou atténuée du virus qui ne peut pas causer de maladie, mais qui entraîne tout de même une réponse immunitaire.
- Des vaccins à base de protéines qui contiennent des fragments inoffensifs de protéines ou d'enveloppe protéique qui imitent le virus de la COVID-19 pour entraîner une réponse immunitaire en toute sécurité.
- Des vaccins à vecteurs viraux qui contiennent un virus inoffensif qui ne peut pas causer de maladie, mais qui sert de plateforme pour la production de protéines du coronavirus afin de générer une réponse immunitaire.

- Des vaccins à ARN et à ADN, mis au point selon une méthode de pointe consistant à utiliser un ARN ou un ADN génétiquement modifié pour produire une protéine qui entraîne une réponse immunitaire en toute sécurité.

Au 26 novembre 2021, les vaccins suivants avaient obtenu l'autorisation d'utilisation en situation d'urgence

- Le vaccin Pfizer/BioNTech Comirnaty®, le 31 décembre 2020.
- Les vaccins SII/COVISHIELD et AstraZeneca/AZD1222, le 16 février 2021.
- Le vaccin Janssen/Ad26.COV 2.S mis au point par Johnson & Johnson, le 12 mars 2021.
- Le vaccin anti-COVID-19 de Moderna (ARNm 1273), le 30 avril 2021.
- Le vaccin anti-COVID-19 de Sinopharm, le 7 mai 2021.
- Le vaccin Sinovac-CoronaVac, le 1er juin 2021.
- Le vaccin COVAXIN (BBV152) de Bharat Biotech, le 3 novembre 2021

II.6.2 Les effets secondaires des vaccins contre la covid-19

Comme tout vaccin, la vaccination contre la COVID-19 peut provoquer chez certaines personnes des effets secondaires bénins à modérés. C'est normal, ces effets sont le signe que l'organisme développe son immunité. Les effets secondaires des vaccins contre la COVID-19 sont notamment : fièvre, fatigue, maux de tête, douleurs musculaires, frissons, diarrhée et douleur ou rougeur au point d'injection. Certains ne constateront aucun effet secondaire. La plupart des effets secondaires s'estompent en quelques jours.

Si une manifestation indésirable grave est signalée à la suite d'une vaccination

Comme pour tout vaccin, il est essentiel de surveiller étroitement l'innocuité et l'efficacité des vaccins anti-COVID-19 utilisés dans les programmes de vaccination. Si un grave problème de santé est signalé à la suite d'une vaccination, alors le programme de santé publique du pays concerné mènera une enquête approfondie.

Il est rare de constater que des problèmes de santé survenus à la suite d'une vaccination sont effectivement dus au vaccin lui-même. On constate le plus souvent que des problèmes de santé faisant suite à une vaccination sont pure coïncidence et sans lien avec le vaccin. Ils sont parfois associés à la manière dont le vaccin a été stocké, transporté ou

administré. Les erreurs liées à la délivrance du vaccin peuvent être évitées par une meilleure formation des agents de santé et par le renforcement des chaînes d'approvisionnement (OMS, 2022).

Partie pratique

Chapitre III : étude épidémiologique

Chapitre III Etude épidémiologique

III.1 Introduction

Cette étude épidémiologique rétrospective, analytique descriptive a été réalisée dans le service de la médecine préventive- clinique multiservice de sanawa – Mila. 58 patients diabétiques hospitalisés au niveau de EPH Frères Tobal à cause de la COVID-19 ont été sélectionnés parmi 150 dossiers.

Nous avons ciblé dans notre étude l'analyse des caractéristiques phénotypiques des patients diabétiques tels que le sexe, l'âge et les comorbidités; ainsi que les données clinico-biologiques comme le teste PCR et TDM thoracique et les signes cliniques.

Le diabète est l'une des maladies les plus courantes et la principale cause de multiples complications coûteuses. Si elle survient chez de jeunes patients, elle peut les exclure du marché du travail. De plus, la maladie COVID-19 est une nouvelle maladie respiratoire qui se propage à travers le monde et à ce jour, elle a infecté plus de 536 231 000 de personnes et entraîné environ 6725000 de décès à travers le monde.

D'après les données épidémiologiques disponibles la prévalence du diabète chez les patients atteints de COVID-19 était $\leq 10\%$ selon les étude rapportés par **(Wang et al, 2020)** (15/242) **(Guan et al, 2020)** (81/1099), **(Wan et al, 2020)** (12/ 135), (**Hui et al, 2020)** (2/41), **(Yang et al, 2020)** (9/710), et **(Chen et al, 2020)** (9/106). D'autre études rapportent une prévalence chez 10,1 à 20 % de 216 patients diabétiques sur 1559 patients atteints de COVID-19 inclus **(Shi et al, 2020)** (10/81), **(Zhao et al, 2020)** (4/37), **(Hu et al,2020)** (47/323). Par contre juste 3 étude ont rapporté que la prévalence des sujets diabétiques est supérieure à 20 % **(Xu et al, 2020)** (147/355), **(Bhatraju et al, 2020)** (14/24), et **(Li et al, 2020)** (10/25 décès).

Dans cette partie du travail, une analyse de données obtenues est réalisée dans le but d'identifier les caractères phénotypiques cliniques et biologiques des patients diabétiques hospitalisés pour COVID-19, et les comparer avec ceux des autres études.

III.2 Présentation générale de la wilaya de Mila

La wilaya de Mila est une wilaya d'Algérie en Afrique du Nord. Elle compte 766 885 habitants sur une superficie de 3 512 km².

La densité de population de la Wilaya de Mila est donc de 218,4 habitants par km². Chelghoum Laid, Mila et Tadjenanet sont les plus grandes villes de la Wilaya de Mila parmi les 32 villes qui la compose.

Le Climat méditerranéen avec été chaud est le climat principal de la wilaya de Mila.

La Wilaya de Mila est divisée en 13 daïras : le daïra de Mila, le daïra de Chelghoum Laid, le daïra de Ferdjioua, le daïra de Grarem Gouga, le daïra d'Oued Endja, le daïra de Rouached, le daïra de Terrai Bainen, le daïra de Tassadane Haddada, le daïra d'Aïn Beida Harriche, le daïra Sidi Merouane , le daïra de Teleghma, le daïra de Bouhatem.

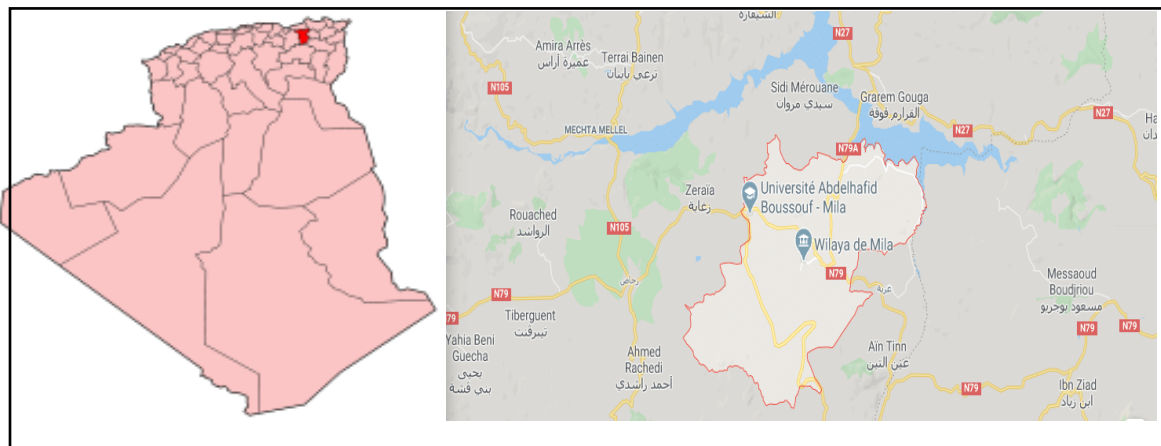


Figure III. 1 : La carte géographique de la Wilaya de Mila.

III.2.1 Matériels

Les matériaux utilisés pour l'étude étaient des supports de collecte de données (enregistrement des admissions et dossiers des patients diabétiques hospitalisés avec le COVID-19 dans le service COVID).

Les traitements et le bilan biologique à l'admission étaient obtenus à l'aide des médecins de service de la médecine préventive.

III.2.2 Méthodes

III.2.2.1 Cadre d'étude

Cette recherche été menée au sein de service de la médecine préventive de la clinique multiservices de Sanawa la wilaya de Mila.

III.2.2.2 Type de l'étude

Cette étude est épidémiologique rétrospective, analytique descriptive.

III.2.2.3 Population cible

Notre étude a été conduite sur 58 patients diabétiques infectés par la COVID-19 qui ont été hospitalisés au niveau du service infectieux de L' EPH frère Tobal durant aout 2020 jusqu'à janvier 2021.

III.2.2.4 La sélection de l'échantillon

✓ Critères d'inclusion :

- Hospitalisation pour COVID-19, infection validé par un test PCR positif/ des signes radiologiques spécifiques au scanner thoracique/ l'installation des symptômes graves
- un diabète connu

✓ Critères d'exclusion :

- Les patients diabétiques non infecté par la COVID-19
- Les patients non diabétiques

Cette étude s'intéresse aux données suivantes :

- Le sexe du patient ;
- La situation social ;
- L'âge ;
- Le type du diabète (type 1, type 2, autre) ;
- Les symptômes associés ;
- Les comorbidités associées ;
- Le test utilisé pour la confirmation du COVID-19 ;
- La duré de l'hospitalisation.

III.3 Résultats et discussions

III.3.1 Répartition selon le sexe

La répartition de l'effectif selon le sexe parmi les 58 patients inclus dans notre étude est présentée dans le tableau III.1.

Tableau III. 1 : Répartition de l'effectif selon le sexe.

Sexe	Nombre de cas	% de cas
Homme	33	57%
Femme	25	43%
Total	58	100%

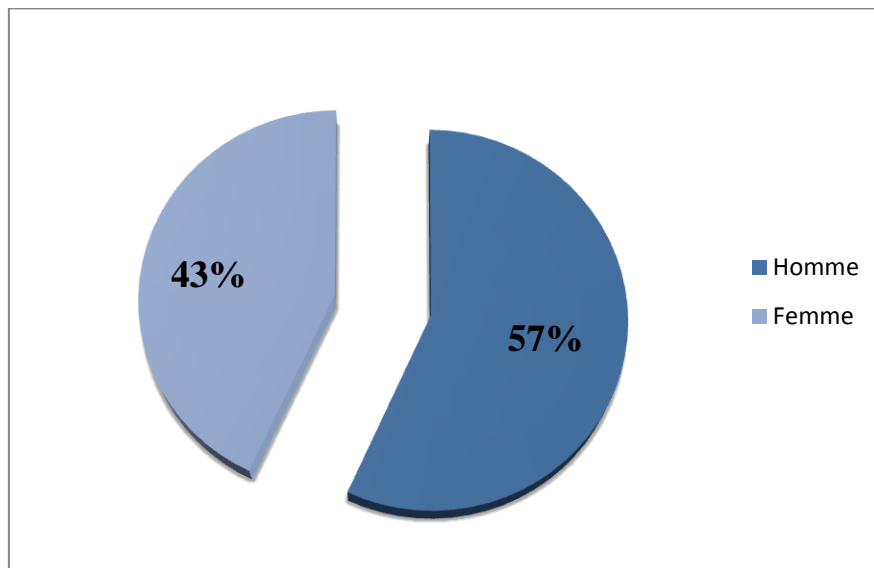


Figure III. 2: Répartition des patients hospitalisés selon le sexe.

Les patients de notre étude sont majoritairement de sexe masculin avec un pourcentage de 57%, à l'inverse les femmes ne représentent que 43% de la population.

Dans la littérature, il existe une hétérogénéité des données démographiques dans la population des patients diabétiques hospitalisés pour COVID-19. La prédominance masculine observée dans cette étude (57%) est similaire à celle rapportée par l'étude observationnelle française CORONADO, dont la prévalence des hommes était de 63,7% (Cariou et al, 2020).

III.3.2 Répartition selon la tranche d'âge

Nous avons étudié la répartition des diabétiques infectés par la COVID-19 dans la ville de MILA. Les résultats sont montrés sur le tableau III.2.

Tableau III. 2: Répartition des patients diabétiques selon l'âge.

Ville	Age	[39-49]	[50-69]	[70-80]	>80
Mila	Nombre de cas	5	29	18	6
	% de cas	9%	50%	31%	10%

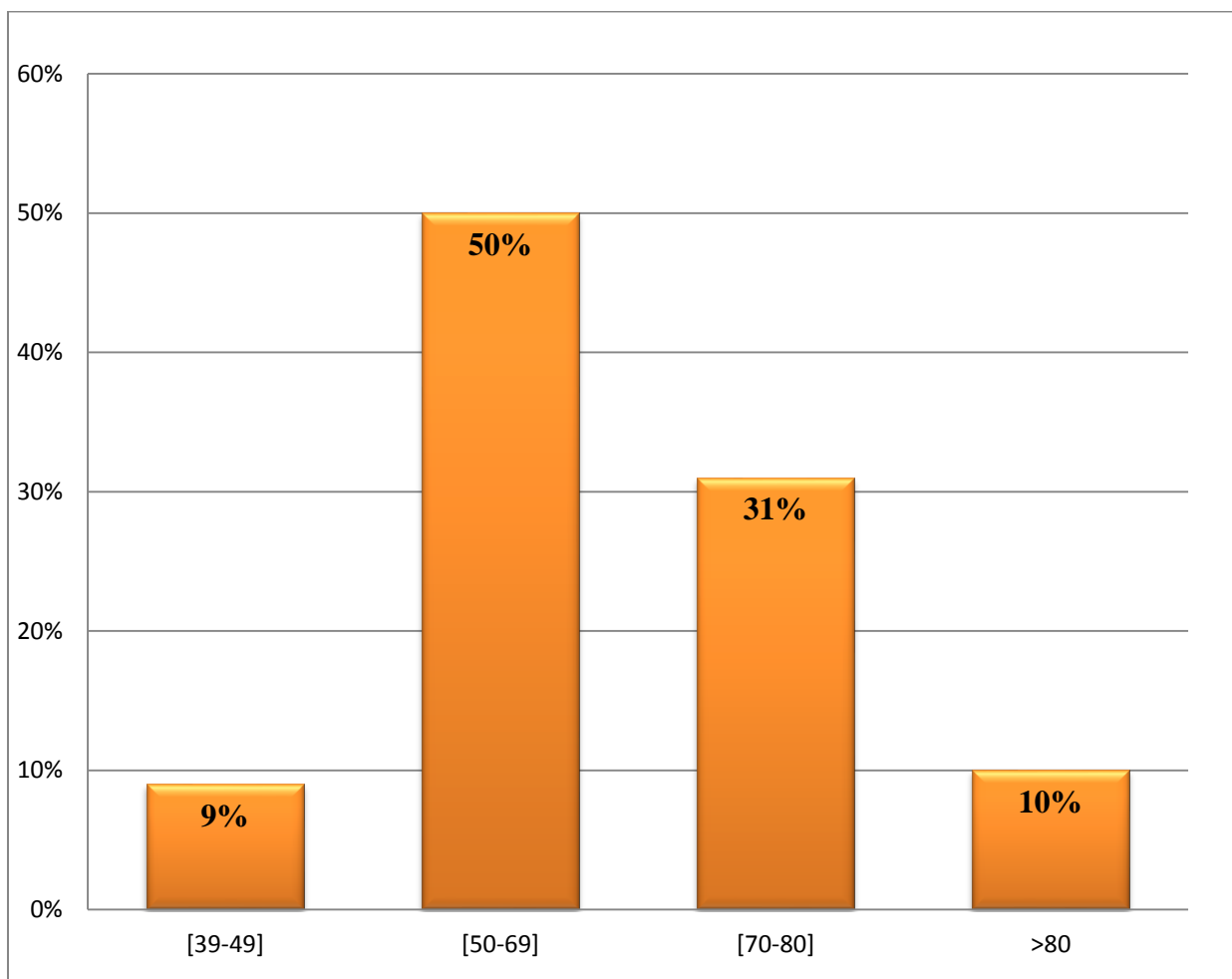


Figure III. 3: La répartition des effectifs selon l'âge.

D'après les résultats obtenus sur une population de 58 patients, on remarque que les malades ayant l'âge de 50 à 69 ans sont les plus touchés par la COVID-19 (50%), suivie par les personnes qui ont l'âge supérieur à 70 ans, tandis que les jeunes et les adultes représentent la valeur la plus faible.

D'une part ces résultats concordent avec ceux rapportés par une publication concernant la région italienne de Padoue, un des épices de l'épidémie, indique que 8,9% des patients infectés âgés en moyenne de 65 ans sont diabétiques, alors que la prévalence des patients diabétiques dans cette région pour la même classe d'âge est supérieure, environ 11 % (Grasselli et al, 2020), ainsi ceux de l'étude CORONADO dont l'âge moyen est de 69,7 ans donc il s'agit d'une population d'un âge plus avancé, la même étude a montré que 38,2 % des patients ont 75 ans ou plus et, qu'à l'inverse, seulement 13,1 % ont moins de 55 ans (Cariou et al, 2020).

III.3.3 Répartition selon le type du diabète

La répartition de la population étudiée selon le type du diabète est présentée dans la figure suivante :

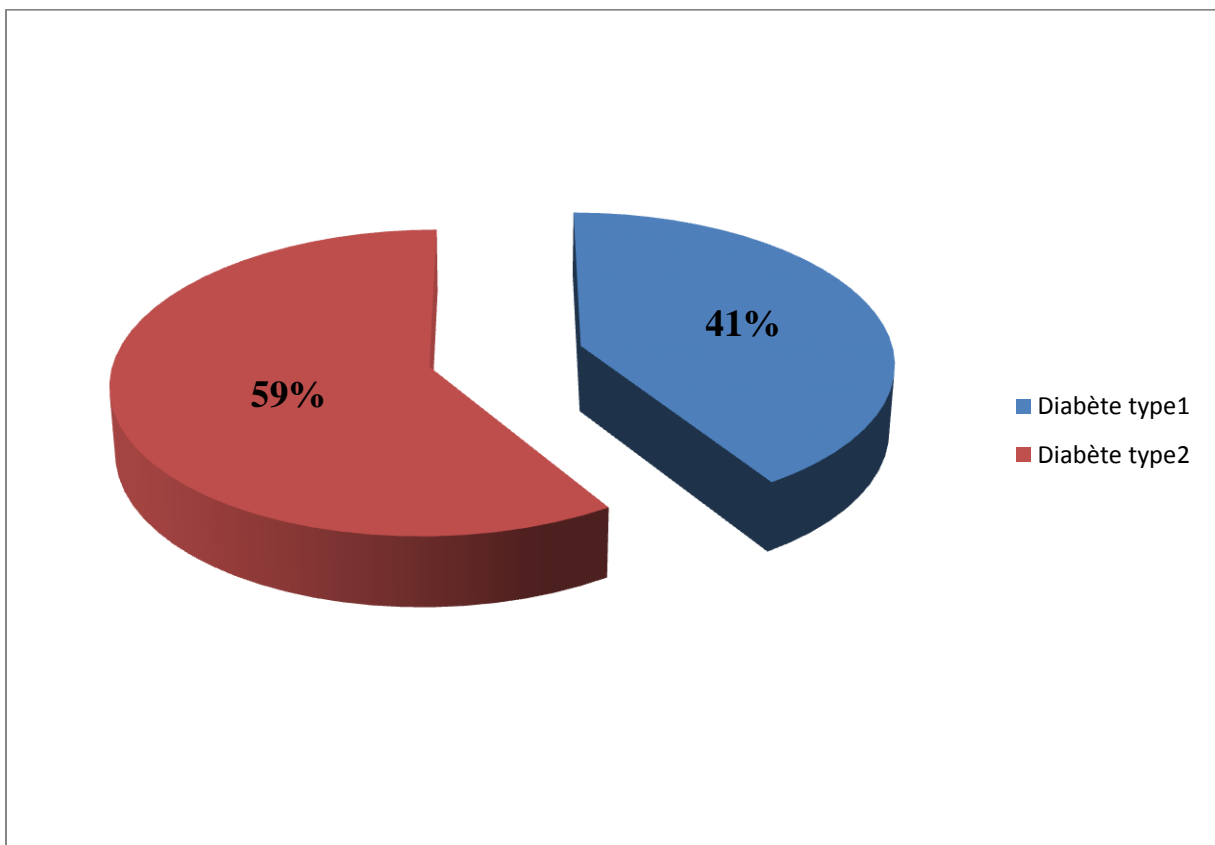


Figure III. 4: Répartition des patients selon le type du diabète.

D'après les résultats obtenus, on a trouvé que 59% des patients représentent un diabète de type 2 (diabète non insulino-dépendant), alors que 41% des malades représentent un diabète de type 1 (diabète insulino-dépendant).

Nos résultats rejoignent celles rapportés par (Cariou et al, 2020) en France dont la sévérité de la COVID-19, et notamment le risque de décès, semble plus faible chez les patients DT1 par rapport à ceux avec un DT2 (5,4 % versus 10,6 %, respectivement), alors que les majorités des données épidémiologiques ne mentionnent pas le type de diabète concerné. Or, selon que l'on soit diabétique de type 1 ou diabétique de type 2. A cet égard, une publication récente de l'équipe de la KULeuven mentionne qu'il n'existerait aucune augmentation du taux d'hospitalisation pour COVID-19 dans la population DT1 (Vangoitsenhoven et al, 2020).

En revanche une analyse britannique émanant du National Health Service, l'entièreté des données des registres médicaux du Royaume-Uni pendant la période dite de la «première vague» a été évaluée et l'analyse montrerait que le risque de décès hospitalier lié à une infection au SARS-CoV2 serait doublé dans la population DT1 par rapport à la population non diabétique.

III.3.4 Répartition selon les symptômes

La répartition de la population selon les symptômes est présentée dans le tableau suivant :

Tableau III. 3: la répartition des patients selon les symptômes installés.

Symptôme	Nombre de cas	% de cas
asthénie	50	31%
dyspnée	28	17%
fièvre	36	22%
toux	21	13%
Diarrhée	4	2%
Céphalées	6	4%
hyperglycémie	5	3%
courbatures	6	4%
anorexie	5	3%
total	161	100%

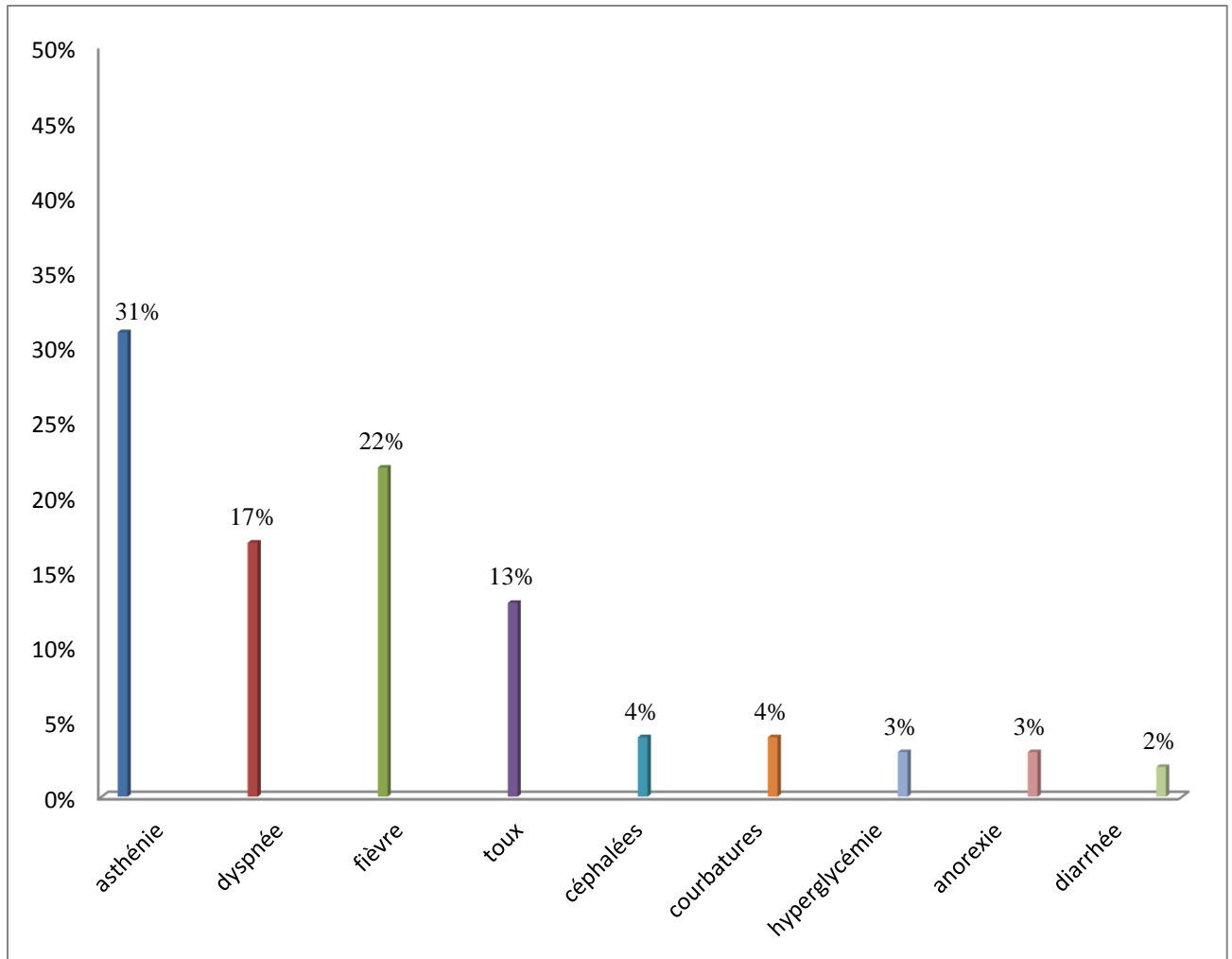


Figure III. 5: répartition des patients selon les symptômes.

Dans notre étude la majorité de nos patients présentent comme symptômes l'asthénie (31%), la fièvre (21%), la dyspnée (17%), la toux (13%), contrairement la diarrhée, la céphalée, l'hyperglycémie, et les courbatures et la l'anorexie sont installés chez la minorité des patients.

Ces résultats sont semblables a ceux de l'étude réalisée par (Cariou et al, 2020) dont 75,4 % des participants avaient de la fièvre, 64,3 % une dyspnée, 33,4 % des troubles digestifs, et 14,3 % une anosmie et/ou une agueusie. Dans la déclaration de la Fédération internationale du diabète (FID), les symptômes chez les patients diabétiques ne sont pas différents de ceux des autres patients atteints de COVID-19 (FID, 2020). Mais il existe un consensus sur le fait que les symptômes sont plus développés chez les patients diabétiques (Wan et al, 2020).

III.3.5 Répartition des patients selon les moyens de diagnostics

La répartition des patients selon les moyens de diagnostics est présentée sur le tableau et la figure suivants.

Tableau III. 4: la répartition des patients selon les moyens de diagnostics.

Test	PCR/TDM	TDM	Symptômes	Sérologie
Nombre de cas	37	11	9	1
% de cas	64%	19%	15%	2%

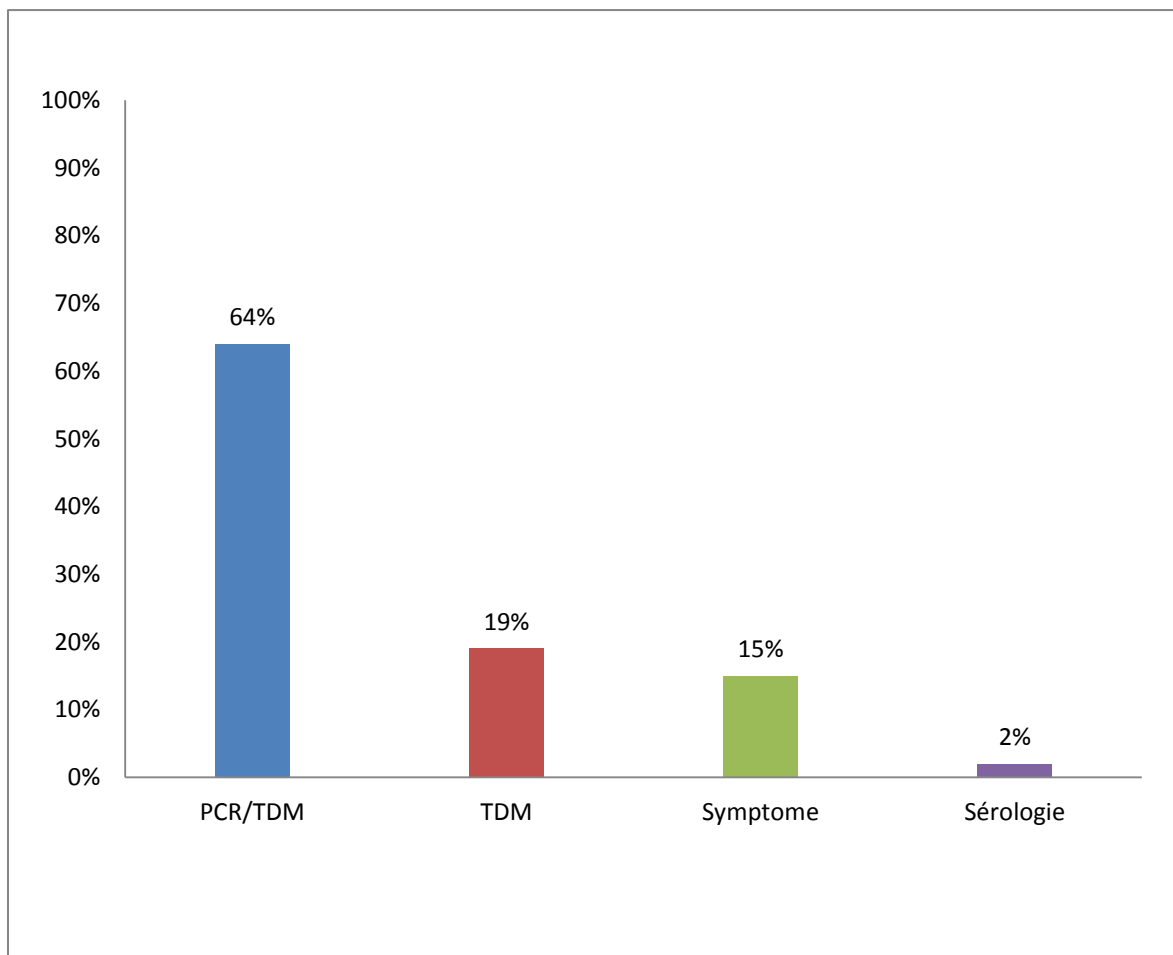


Figure III. 6: répartition des malades selon les testes utilisés.

Dans notre série de 58 patients, nous avons constaté qu'un TDM et PCR positif ont une place prépondérante dans le diagnostic initial et l'évaluation de l'extension de l'atteinte respiratoire avec un pourcentage de 64%, 19% de patients avait un TDM thoracique qui a fait révéler des images faisant suspecter une infection au corona- virus, alors que 15% sont hospitalisés après

l'installation des différents signes cliniques, et 2% avaient une sérologie positive. En effet la majorité des patients développaient des symptômes au cours d'une période de 10 à 15 jours.

D'autre part l'étude faite par (Cariou et al, 2020) a noté que 94,2 % avaient un test PCR COVID-19 positif, et 96,8 % des anomalies évocatrices au scanner thoracique. La médiane du délai entre l'apparition des symptômes de la COVID-19 et l'hospitalisation était de 5 jours.

III.3.6 Répartition selon les comorbidités associées

La répartition des patients selon les comorbidités associées est présentée sur le tableau et la figure suivants.

Tableau III. 5: la répartition des malades selon les antécédents.

	Nombre de cas	% de cas
HTA	31	61%
Cardiopathie	11	21%
Dyslipidémie	2	4%
Cétose	1	2%
IRC	2	4%
Leucémie	1	2%
Hypothyroïdie	3	6%
Total	51	100%

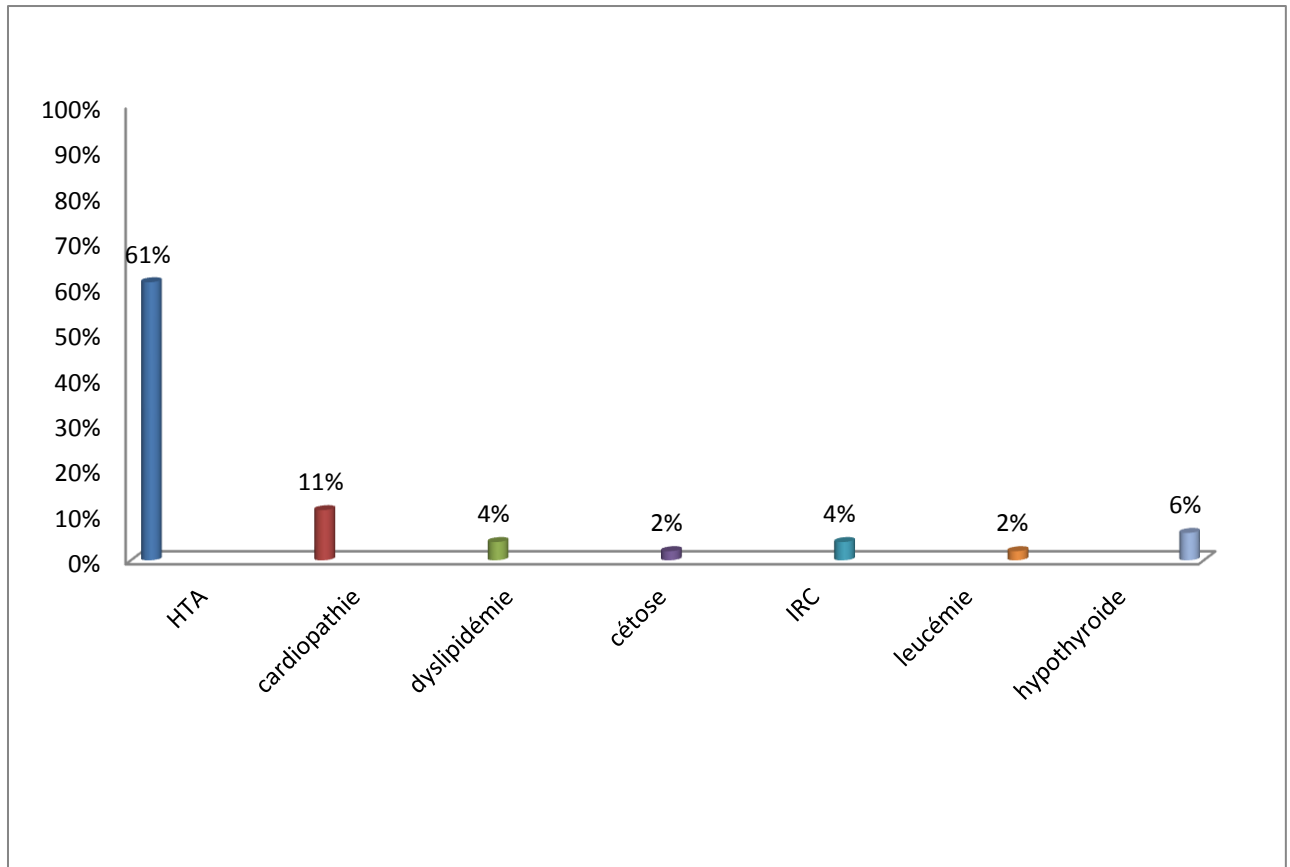


Figure III. 7: Répartition des patients selon les comorbidités.

La fréquence des comorbidités associés au diabète notée dans cette étude était une prédominance de l'HTA (61%), cardiopathie (11%), par contre l'hypothyroïdie (6%), la dyslipidémie (4%), IRC (4%), la cétose (2%), la leucémie (2%) sont moins fréquents.

Les comorbidités sont des facteurs de risque possibles d'augmentation de la sévérité du COVID-19. Dans une étude réalisée par (Grasselli et al, 2020) les facteurs de risque cardiovasculaire sont fréquemment : (HTA : 76,8 %), dyslipidémie (46,8 %), insuffisance cardiaque (11,4 %), BPCO (9,6 %), SAOS appareillé (10,5 %).

III.3.7 Repartitions des patients selon les décès

La répartition des effectifs selon le nombre de décès est présentée dans ce qui suit:

Tableau III. 6: Répartition des effectifs selon le nombre de décès.

Diabétiques sans antécédents	Diabétiques avec antécédents	
20	38	Nombre de cas
35%	65%	% de cas
4	3	Décès
57%	43%	% de décès

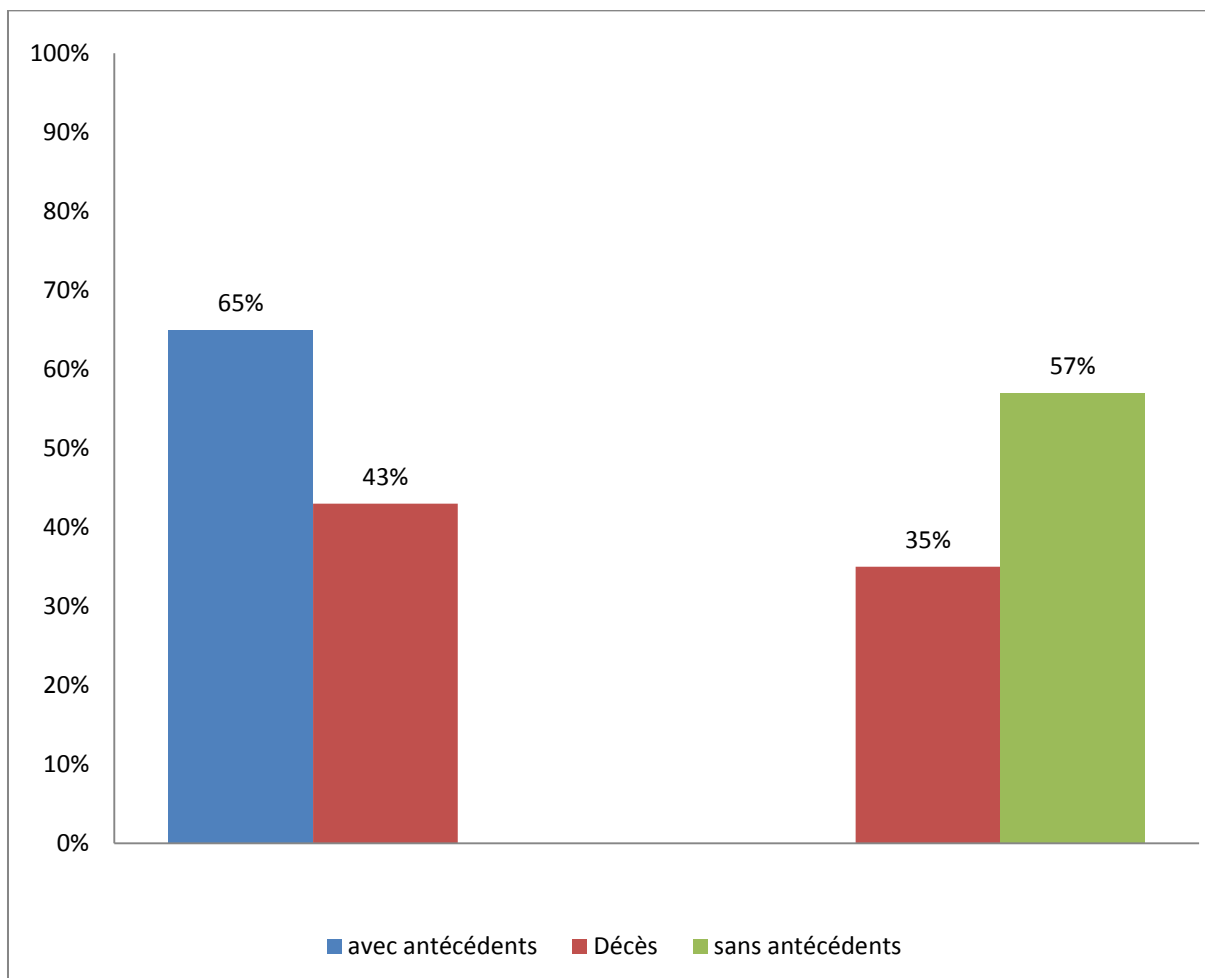


Figure III. 8: La répartition des décès selon les comorbidités associées.

Dans notre étude 7 patients sur 58 patients décédés avaient du diabète avec des comorbidités (65%), contre 57% des patients n'avaient aucune maladie.

Ce résultat est identique à celui rapporté par (Xu et al, 2020), et qui indique que la comorbidité avec le diabète est un facteur de risque indépendant important prédisant l'IRA chez les patients atteints de COVID-19.

III.3.8 Profil biologique

Le bilan biologique pour un patient infecté par COVID-19 est présenté dans le tableau suivant.

Tableau III. 7: Le bilan biologique d'un patient infecté par COVID-19.

Données biologiques	Paramètre	
NFS	GB	Diminué/ augmenté
	Plaquette	Diminué
Bilan inflammatoire	CRP	Augmenté
	VS	Augmenté
Bilan hépatique	TGO/TGP	Augmenté
Bilan rénal	Urée/creat	Augmenté
Ionogramme	k ⁺ /Na ⁺ /cl ⁻	Augmenté/diminué

Dans notre étude un prélèvement sanguin était réalisé afin de déterminer le bilan biologique des patients hospitalisés comportant les données suivantes: numération, formule sanguine (NFS), CRP (mg/L), vitesse de sédimentation à la première heure (VS, mm), fonction rénale (urée (g/l), créatinine (mg/l)) et fonction hépatique. Notre enquête montre que les patients diabétiques hospitalisés pour COVID-19 avaient une VS augmentée, CRP augmentée, diminution de la fonction rénale et hépatique, diminution des plaquettes et des GR qui se manifeste par une anémie.

Ces résultats sont similaires à ceux enregistrés dans l'étude de (Cariou et al, 2020) qui a noté que le débit de filtration glomérulaire estimé à 68,5 mL/min, les lymphocytes à 990 10³/mm³, la CRP à 86,0 mg/L, et les LDH à 351 UI/L. Aussi nos résultats sont semblables à ceux observés chez les patients non diabétiques dans les études rapportées par (Louhaichi et al,

2020; wu et al, 2020; Placais et al, 2020; Guan et al, 2020; Zhou et al, 2020) dont la CRP est augmentée, TP diminué, cytolysé hépatique et hyponatrémie et hyper-urémie diminués.

III.3.9 Traitements reçus et durée d'hospitalisation

Le traitement de base est associé à Lovenox, vitamine D, Doliprane, solumédorel, zinc et vitamine C, et Augmentin. La moyenne de la durée d'hospitalisation était de 15 jours, durant la période d'étude. Le tableau suivant regroupe le traitement reçu.

Tableau III. 8: Traitement de la COVID-19.

Traitement	Forme pharmaceutique	Posologie
Lovenox	Injection (0,2/0,4/0,6/0,8 ml)	Dépend de poids + dosage de D-Dimères
Vitamine D	Ampoule	1Ampoule/15j
Doliprane	comprimé	01 comprimé 02fois par jour
Solupred	comprimé	20 mg
Zinc et Vit C	comprimé	01cp 02 fois par jour
Augmentin	sachet	01sachet 03fois par jour pendant10jours
Zithromax	Comprimé (500 / 250 mg)	01comprimé par jour/01boite

Dans notre étude, différents médicaments sont prescrits contre la Covid-19 à coté de traitement antidiabétique notamment: anticoagulant (LOVENOX), antalgique (DOLIPRANE), anti-inflammatoire (SOLUPRED), antibiotique (AUGMENTIN), et des vitamines (Vit D, Zinc et Vit C) dans le but de soulager la sévérité de la maladie.

Selon (l'institut de France, Académie des sciences), dans 85% des cas, un traitement symptomatique suffit à l'aide de médicaments contre la fièvre, les maux de tête, tel que le paracétamol. Il convient d'éviter si possible les anti-inflammatoires, alors que 15 % de cas les plus sévères la ventilation pulmonaire constitue le traitement de référence.

Conclusion générale

La Covid-19 est une maladie respiratoire pouvant être mortelle chez les patients fragilisés par l'âge ou une autre maladie chronique. Elle se transmet par contact rapproché avec des personnes infectées. La maladie pourrait aussi être transmise par des patients asymptomatiques, la meilleure façon d'éviter et de ralentir la transmission est d'être bien informé sur la maladie et sur la manière dont le virus se propage.

Le diabète est l'une des comorbidités le plus fréquemment rapportées chez les patients atteints de COVID-19. Selon les données actuelles, les patients diabétiques ne semblent pas davantage exposés à l'infection par le SARS-CoV-2 que la population générale. En revanche, le diabète apparaît comme un facteur de risque d'évolution vers des formes sévères et critiques de COVID-19. Ces dernières requièrent une admission aux soins intensifs voire le recours à la ventilation mécanique invasive et peuvent mener au décès.

Ce travail analyse et résume les résultats de nos études épidémiologiques qui ont été réalisés au niveau du service de la médecine préventive-clinique multiservice de SANAWA-MILA- sur des patients diabétiques qui ont été hospitalisés à cause du COVID-19, avec une comparaison avec d'autres études dans la littérature.

Les résultats de notre étude sont très proches à ceux rapportés par d'autres études et ont montré que les sujets âgés sont les plus infectés par la COVID-19. La fréquence la plus élevée a été observée pour les hommes entre 50 et 69ans. La plupart des individus décédés avaient du diabète avec des comorbidités.

La proportion de patients diabétiques de type 1 (plus jeune) est faible par rapport à l'ensemble des cas de diabète.

La majorité de nos patients présentent comme symptômes l'asthénie, la dyspnée, la fièvre et la toux. La détection de cette maladie se fait principalement à la fois par PCR et scanner thoracique.

Parmi les comorbidités les plus fréquentes, on trouve l'HTA et la cardiopathie; contrairement, les patients qui souffrent de l'hypothyroïdie, la dyslipidémie, l'IRC, la cétose et la leucémie représentent un faible pourcentage.

Toutes les personnes atteintes de diabète ne présentent pas le même risque de développer une forme sévère de la Covid-19, même si le diabète reste un facteur de risque important.

Le diabète sucré avec COVID-19 semble beaucoup plus instable, nécessitant un renforcement de la surveillance glycémique. Il faut bien informer les patients et les praticiens sur la conduite à tenir et les règles universelles de prévention et spécifiques dans le diabète sucré (équilibre, ASG, type de traitement).

Références

- 1) Agostini. M. L, Andres. E. L, Sims. A. C, Graham. R. L, Sheahan. T. P, Lu. X, *et al.* (2018). Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (gs-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *mBio*, 9 (2). e00221–18
- 2) Agrawal U, Raju R, Udwardia ZF. (2020). Favipiravir : Une option antivirale nouvelle et émergente dans le COVID-19. *Journal médical, Forces armées indiennes* . 76(4),370-6.
- 3) AH de Wilde , Jochmans. D, Posthuma. CC, Zevenhoven-Dobbe. JC, van. S, Nieuwkoop , TM Bestebroer , *et al.* (2014). Le criblage d'une bibliothèque de composés approuvée par la FDA identifie quatre inhibiteurs à petites molécules de la réplication du coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient en culture cellulaire. *Agents antimicrobiens Chemother* , 58, 4875 – 4884.
- 4) Ali El Hadi Mohamed. R, et al. Prevalence of comorbidities in cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus : a retrospective study. *Epidemiol Infect* 2018;147:1-5
- 5) Alraddadi. B.M, Watson, J.T, Almarashi. A, et al. (2016). Risk factors for primary Middle East respiratory syndrome coronavirus illness in humans, Saudi Arabia, 2014 *Emerg Infect Dis.*22, 49-55.
- 6) Aref. L, Ahsan Faruqi. N, Anwar. S, Jakir Hossen. M. (2021). SARS-COV-2 :une nouvelle dimension pou notre compréhension des coronavirus. *Microbiologie international.* 24, 19-24.
- 7) Ariane. S, Halimi. S. (2021). Relation entre diabète de type 2 et la COVID-19 : les dernières données. *Médecine des Maladies Métaboliques.* 15, 4-9.
- 8) Assiri. A, Al-Tawfiq. JA, Al-Rabeeah. AA, Al-Rabiah. FA, Al-Hajjar. S, Al-Barrak. A. (2013). Caractéristiques épidémiologiques, démographiques et cliniques de 47 cas de maladie à coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient Arabie Saoudite : une étude descriptive. *Lancette infectée. Dis.* 13, 752–761.
- 9) Astuti. I, Ysrafil. (2020). Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) : un aperçu de la structure virale et de la réponse de l'hôte. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 14(4),407–412. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.020>
- 10) Ayachi. C, Silvano. S, Napolitano. T, Dodille-Pllaisant. M, Becam. J, Soussa de veiga. A, e t Collombat. P. (2021). La conversion de cellules α pancréatiques en cellules β : un mécanisme pour restaurer la masse des cellules β dans le diabète de type 1 ?. *Médecine maladies métaboliques.*15, 675-680.
- 11) Bastin M, Andreelli F. Insulinorésistance. (2021). *Les obésités.* 203-207

- 12) Benlahouès. D. (2013). Anatomie et physiologie de l'appareil respiratoire. L'aide Soignante. 27, 10-12.
- 13) Bessagnet. F, Desmoulière. A. (2021). le pancréas. Actualités pharmaceutique. 60, 55-59.
- 14) Bessagnet. F, Desmoulière. A. (2021). Les poumons. Actualités pharmaceutiques. 60, 55-59.
- 15) Bonny. V, Maillard. A, Mousseux. C, Plaçais. L, Richier. Q. (2020). COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. La revue de Médecine interne. 41, 375-389.
- 16) Burkard. C, Verheije. MH, Wicht. O, Kasteren. Siv, Kuppeveld. FJv, Haagmans. BL *et al.* (2014). L'entrée des cellules de coronavirus se produit par la voie endo-/lysosomale d'une manière dépendante de la protéolyse. PLOS Pathogens. 10, p. e1004502
- 17) Cao Z., Wang H., Wang L. (2016). Visual detection of West Nile virus using reverse transcription loop-mediated isothermal amplification combined with a vertical flow visualization strip. Front Microbiol. 7, 554.
- 18) Cariou. B, Hadjadj. S, Wargny. M, et al. (2020). Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. Diabetologia. 63, 1500-15.
- 19) Carlos. WG, Dela Cruz. CS, Cao. B, Pasnick. S, Jamil. S. (2020). Novel wuhan (2019-nCoV) coronavirus. Un m. J. Respir. Crit. Soins Méd. 201 (4), 7-8.
- 20) centre JHUoMCR. Revue (2020). <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
- 21) Changeux. J-P, Amoura. Z, Rey. FA, Miyara. M. (2020). A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications. Comptes Rendus. Biologies, Tome 343 1, 33-39
- 22) Chaoui. F, Legros. M. Les pays du Maghreb, des États en transition sanitaire. In: Les systèmes de santé en Algérie, Maroc et Tunisie. Défis nationaux et enjeux partagés. Les notes IPEMED. Études et analyses 2012; n° 13, avril) .
- 23) Chen X, Hu W, Ling J, Mo P, Zhang Y, Jiang Q, et al. (2020). Hypertension and diabetes delay the viral clearance in COVID-19 patients. MedRxiv.
- 24) Chotiwan. N, Brewster C.D. (2017). Magalhaes Rapid and specific detection of Asian- and African-lineage Zika viruses. Sci Transl Med 2017 May. 9(388).

- 25) Chu. H, Chan. J, Yuen. T, Shuai. H, Yuan. S, Wang. Y, Hu. B, Yip. C, Tsang. J, Huang. X, Chai. Y, Yang. D, Hou. Y, Chik. K, Fung. A, Tsoi. H, Cai. J, Chan. W, Ip. J, Chu. A, Zhou. J, Lung. D, Kok. K, To. K, Tsang. O, Chan. K, Yuen. K. (2020). Tropisme comparatif cinétique de réplication et profilage des dommages cellulaires du SARS-COV-2 et SARS-COV avec des implications pour les manifestations cliniques , la transmissibilité et les études de laboratoire de COVID-19 :une étude observationnelle. *Lancet Microbe*. 1(1), 14-e23. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2020.09.017>.
- 26) Ciotti. M, Ciccozzi. M, Terrinoni. A, Jiang. W C, Wang. C-B, Bernardini. S. (2020). La pandémie du COVID-19. *Revue critique en sciences de laboratoire clinique*. 57,365-388
- 27) Cito . M, Pellegrini. S, Piemonti. L,Sordi .V. (2018). The potential and challenges of alternative sources of β cells for the cure of type 1 diabetes. *Endocr Connect* . 7 ,114-125.
- 28) Commins. S. P, Borish. J. W. (2010). Steinke.Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. *J Allergy Clin Immunol*. 125, S53-S72.
- 29) Cong.Y , Hart BJ , R. Gross , Zhou.H , Frieman.M , Bollinger.L , *et al.*Pathogénèse du MERS-CoV et efficacité antivirale des médicaments homologués dans les cellules présentatrices d'antigènes humaines dérivées de monocytes.*PLOS One* , 13 (2018) , p. e0194868
- 30) Coutard. B, Valle. C, de Lamballerie. X, Canard. B, Seidah. N, Decroly. E. (2020). La glycoprotéine de pointe du nouveau coronavirus 2019-nCoV contient un site de clivage de type furine absent dans le CoV du même clade. *Antivir Res* 176,104-742. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104742>
- 31) Db city.com. <https://fr.db-city.com/Alg%C3%A9rie--Mila>
- 32) Dhama. K, Khan. S, Tiwari. R, Sircar. S, Bhat. S, Singh Malik. Y, Pal singh. K, Chiacumpa. W, D. Katterine Bonilla-Aldana, Rodriguez-Morales. AJ. (2020). Coronavirus Disease 2019–COVID-19. [Clinical Microbiology Reviews](https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/CMR.00028-20).33.<https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/CMR.00028-20>
- 33) Diabète Québec.Comprendre le diabète. <https://www.diabete.qc.ca/fr/comprendre-le-diabete/tout-sur-le-diabete/complications/la-neuropathie/#:~:text=La%20neuropathie%20est%20une%20atteinte,sanguins%20qui%20nourrissent%20les%20nerfs>
- 34) diabète Québec.vivre avec le diabète. <https://www.diabete.qc.ca/fr/vivre-avec-le-diabete/soins-et-traitements/medicaments-et-insuline/linsuline/>

- 35) Djilali. S, Nassiba. ON, Zouani. N, Roten.FCV, Roten. YD. (2021). [Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique](#), Incidence et prédictors des réactions péri-traumatiques dans une population algérienne face à la COVID-19.
- 36) Drosten. C, Gunther. S, Preiser. W ? Van der Werf. S ? Brodt. H, Becker. S, Rabenau. H, Panning. M, Kolesnikova. L, Fouchier. R, Berger. A, Burguière. A, Cinatl. J, Eickmann. M, Escriou. N, Grywna. K, Kramme. S, Manuguerra. J, Muller. S, Rickerts. V, Sturmer. M, Vieth. S, Klenk. H, Osterhaus. A, Schmitz. H, Doerr. H. (2003). Identification d'un nouveau coronavirus chez les patients atteints du syndrome respiratoire aigu sévère. *N Engl J Med.* 348 (20), 1967-1976.
- 37) Dyall. J, Coleman. CM, Hart. BJ, Venkataraman ; T, Holbrook. MR, Kindrachuk. J, *et al.* Réaffectation de médicaments développés cliniquement pour le traitement de l'infection par le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient. *Agents antimicrobiens Chemother* , 58 (2014) , pp. 4885 – 4893
- 38) Fédération française des diabétiques. La rétinopathie diabétique et les maladies des yeux www.federationdesdiabetiques.org/information/complications-diabete/retinopathie?gclid=EAiaIQobChMI7PnN57O15AIVE4bVCh0rYgXvEAAYAiAAEgI9APD_BwE
- 39) Federation ID. COVID-19 outbreak: guidance for people with diabetes. International Diabetes Federation; 2020. <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/covid-19-and-diabetes/1-covid-19-and-diabetes.html>
- 40) Fehr. A, Perlman. S. (2015). Coronaviruses : Un aperçu de leur répliation et pathogénèse. *Coronavirus*, 1–23. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1
- 41) Finlay. B. B, McFadden. G. (2006). Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogen. *Cell*, 124, 767-782.
- 42) Fougere. E. (2019). Le diabète gestationnel. [Actualités Pharmaceutiques](#). 58, 57-59.
- 43) Fougere. E. (2020). La néphropathie diabétique. *Actualité pharmaceutique*. 59, 55-56
- 44) Fougere. E. (2020). La rétinopathie diabétique. *Actualité pharmaceutique*. 59,57-58
- 45) Foussier. L, Zergane. L. (2021). Le diabète, une pathologie chronique. *L'Aide-Soignante*. 35, 10-12.
- 46) Gautret. P, Lagier. J.C, Parola. P, Hoang. VT, L. Meddeb. L, Mailhe. M, *et al.* (2020). Hydroxychloroquine et azithromycine comme traitement du COVID-19 : résultats d'un essai clinique ouvert non randomisé. *Int J Agents antimicrobiens*. 49, 1059

- 47) Geleris. J, Sun. Y, Platt. J, Zucker. J, Baldwin. M, Hripcsak. G et al.(2020). Etude observationnelle de l'hydroxychloroquine chez des patients hospitalisés atteints du Covid-19. *N Engl J Med* .[.10.1056/NEJMoa2012410](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012410)
- 48) Gokulakrishnana. K, Deepaa. R. (2006). Soluble P-selectin and CD40L levels in subjects with prediabetes, diabetes mellitus, and metabolic syndrome the Chennai Urban Rural Epidemiology Study. *ScienceDirect*. 55 (2): 237-242.
- 49) Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. (2020). Baseline characteristics and outcome of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA*. 323, 1574-81.
- 50) Grein. J, Ohmagari. N, Shin. D, Diaz. G, Asperges. E, Castagna. A, *et al.* (2020). Compassionate Use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med* .
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
- 51) Grimaldi. A. (2005). *Traité de diabétologie. Glucagon*. Paris:Flammarion, 67-89.
<https://www.labcerba.com/files/live/sites/Cerba/files/documents/FR/0262F.pdf>
- 52) Grzelak. L, Temman. S, Planchais. C, Demeret. C, Huon. C, Guivel. F, Staropoli. I, Chazal. M, Dufloo. J, Palanas. D, Buchrieser. J, Rajah. M, Robinot. R, Porrot. F, Albert. M, Chen. K. Y, Crescenzo. B, Donati. F, Anna. F, Souque. P, Gransagne. M, Bellalou. J, Nowakowski. M, Backovic. M, Bouadma. L, Le Fevre. L, Quentin Le Hingrat. Q, Descamps. D, Pourbaix. A, Yazdanpanah. Y, Tondeur. L, Besombes. C, Ungeheuer. M. N, Mellon. G, Morel. P, Rolland. S, Rey. F, Behillil. S, Vincent Enouf. V, Lemaitre. A, Créach. M. A, [View](#) Petres. S, Escriou. N, Charneau. P, Fontanet. A, Hoen. B, Bruel. T, Eloit. M, Mouquet. H, Schwartz. O, van der Werf. S. (2020). SARS-CoV-2 serological analysis of COVID-19 hospitalized patients, pauci-symptomatic individuals and blood donors. *MedRxiv*. [10.1101/2020.04.21.20068858](https://doi.org/10.1101/2020.04.21.20068858)
- 53) Guan. WJ, Ni. ZY, Hu. Y, Liang. WH, Ou. CQ, He. JX, et al. (2020). Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 382(18), 1708–20.
- 54) Guedj. J, Piorkowski. G, Jacquot. F, Madelain. V, Nguyen. THT, Rodallec. A, et al. (2018). Efficacité antivirale du favipiravir contre le virus Ebola : une étude translationnelle chez les macaques cynomolgus. *PLoS Med*. 15(3):e1002535
- 55) Guillot. C, Robert. M, Galtier. F, Diallo. A, Pascal. C, Josse. C, Delisle. J, Servy. H. (2021). Les traitements du diabète en 2020 : le recours à la chirurgie bariatrique. Résultat d'enquête auprès de 4504 personnes diabétiques. *Revue d'épidémiologie et de santé publique*. 69 ,102-103.

- 56) Guo. G, Ye. L, Pan. K, Chen. Y, Xing. D, Yan. K, Chen. Z, Ding. N, Li. W, Huang. H, Zhang. L, Li. X, Xue. X. (2020a). Nouvelles perspectives sur le SRAS-CoV-2 émergent : épidémiologie, étiologie, caractéristiques cliniques, traitement clinique et prévention. *Front Cell Dev Biol* 8. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00410>
- 57) Guo. L, Ren. L, Yang. S, Xiao. M, Chang. D, Yang. F, et al. (2020). Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clinical Infectious diseases*. 71, 778-786. [10.1093/cid/ciaa310](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa310)
- 58) Halimi. S, Mallone. R. (2020). Comment expliquer l'incidence croissante du diabète de type 1 pédiatrique ? Rôle de l'environnement. *Médecine maladies métaboliques*. 14, 393-400.
- 59) Han. Q, Lin. Q, Ni. Z, et al. (2020). Incertitudes sur les voies de transmission du nouveau coronavirus 2019. *Grippe Autres virus respiratoires*. 14(4), 470 – 471
- 60) Haute Autorité de santé (HAS).(2005). Rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/diabete_gestationnel_synth.pdf
- 61) Heskin. J, SJC Pallett, N. Mughal, GW Davies, LSP Moore, Rayment. M, et al (2022). Prudence requise avec l'utilisation du PF-07321332 boosté au ritonavir dans la gestion du COVID.Lancet, 399 (10319), 21 – 22.
- 62) Hoffmann. M, Kleine-Weber. H, Schroeder. S, Krüger. N, Herrler. T, Erichsen. S, Schiergens. T, Herrler. G, Wu. N, Nitsche. A, Müller. M, Drosten. C, Pöhlmann. S. (2020). SARS-CoV-2 cell entry dépend de l'ACE2 et du TMPRSS2 et est bloqué par un inhibiteur de protéase cliniquement prouvé. *Cellule*. 181 (2), 271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- 63) Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. (2020). Premier cas de nouveau coronavirus 2019 aux États-Unis. *N Engl J Méd*. 382 (10), 929-939
- 64) Hu. L, Chen. S, Fu. Y, Gao. Z, Long. H, Ren. H-W et al. Risk factors associated with clinical outcomes in 323 COVID-19 patients in Wuhan, China. medRxiv; 2020
- 65) Huang. C, Wang. Y, Li. X, Ren. L, Zhao. J, Hu. Y. (2020). Caractéristiques cliniques des patients infectés par le nouveau coronavirus 2019 à Wuhan, en Chine. *Lancette*. 395 (10223), 497–506
- 66) Huang. P, Wang. H, Cao. X. (2018). A Rapid and specific assay for the detection of MERS-CoV. *Front Microbiol*. 9, 110.

- 67) Hui. H, Zhang. Y, Yang. X, Wang. X, He. B, Li. L, et al. Clinical and radiographic features of cardiac injury in patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. medRxiv; 2020.
- 68) International diabetes federation. (2020).<https://idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes.html>
- 69) JA Daniel , N. Chau , MK Abdel-Hamid , L. Hu , L. von Kleist , A. Whiting , *et al.* (2015). Les antipsychotiques dérivés de la phénothiazine inhibent l'endocytose médiée par la dynamine et la clathrine. *Trafic*. 16, 635 - 654
- 70) Jiang. S, Hillver. C, Du. L. (2020). Anticorps neutralisants contre le SARS-COV-2 et d'autres coronavirus humains. *Trends Immunol.* 41(5), 355-359. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.03.007>
- 71) JM Molina. , C. Delaugerre , J. Le Goff , B. Mela-Lima , D. Ponscarne , L. Goldwirt , *et al.* **Aucune preuve d'une clairance antivirale rapide ou d'un bénéfice clinique avec l'association d'hydroxychloroquine et d'azithromycine chez les patients atteints d'une infection COVID-19 sévère.** *Med Mal Infect* (2020) , [10.1016/j.medmal.2020.03.006](https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.006)
- 72) Jmai Amir. I, Lebar. Z, Yahyaoui. Ghita, Mahmoud, M. (2020). Covid-19 :virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. Elsevier public Health Emergency Collection. 31(619), 15-20.
- 73) Ju. B, Zhang. Q, Ge. X, Wang. R, Yu. J, Shna. S et al. (2020). Protent human neutralizing antibodies elicited by SARAS-CoV-2 infection. *BioRxiv*. [10.1101/2020.03.21.990770](https://doi.org/10.1101/2020.03.21.990770)
- 74) Khamitov. RA, Loginova. SI, Shchukina. VN, Borisevich. SV, Maksimov. VA, Shuster. AM. (2008). Activité antivirale de l'arbidol et de ses dérivés contre l'agent pathogène du syndrome respiratoire aigu sévère dans les cultures cellulaires. *Vopr Virusol* , 53, 9 - 13
- 75) King. AM, Lefkowitz. E, Adams. MJ, Carstens. EB. (2011). Taxonomie des virus : neuvième rapport du comité international de taxonomie des virus.9. Elsevier
- 76) Ksiazek.TG , Erdman.D , Goldsmith.CS , Zaki.SR , Peret.T , Emery.S , Tong.S , Urbani.C , ComerJA , Lim.W , RollinPE , DowellSF , LingAE , HumphreyCD , ShiehWJ , Guarner.J , PaddockCD , Rota.P, Fields.B, . DeRisi, J. Yang.Y, Cox.N, Hughes J.M, LeDuc J.W, Bellini W.J, Anderson L.J, SW Group Un nouveau coronavirus associé au syndrome respiratoire aigu sévère. *N Engl J Med.*, 348 (2003), pp. 1953-1966

- 77) L.J. Stockman, R. Bellamy, P. Garner. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*, 3 (9) (2006), p. e343
- 78) K.-T. Choy, A.Y.-L. Wonghomoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Res*, 178 (2020), p. 10478606, p. e343
- 79) La Fédération internationale du diabète (FID). (2019). L'Atlas du Diabète de la FID. https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-FRENCH-BOOK.pdf
- 80) La Fédération internationale du diabète (FID). (2021). L'Atlas du Diabète de la FID. <https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF Atlas 10th Edition 2021.pdf>
- 81) LABORATOIRE DROUAT. Les Tests Sérologiques COVID-19. <https://www.labodrouot.com/covid19-serologie>
- 82) Lacour B , Belon JP . Physiologie du système digestif . In: Lacour B , Belon JP , editors. Physiologie . Issy-lesMoulineaux : Elsevier Masson ; 2015 . p. 225 – 58 .
- 83) Lacour. B, Belon. J. P. (2015). Physiologie du système digestif. B.Lacour ,J.P.Belon(Eds),Physiologie,Elsevier Masson,Issy-les-Moulineaux. 225-258.
- 84) Lacour. B, Belon. JP. (2015). Physiologie du système respiratoire / Dans : Lacour B, Belon JP. Physiologie , Elsevier Masson , Issy-les-Moulineaux. 195 – 224.
- 85) Lanthier. L, Plourde. M-E, Cauchon. M. (2022). Chez les adultes atteints de la COVID-19 d'intensité légère à renforcer, non vaccinés et à risque de complications, est-ce que le nirmatrelvir/rutonavir diminue le risque d'hospitalisation lié à la COVID-19 ou la mortalité toute cause tout en étant sécuritaire ? Chez les adultes symptomatique non hospitalisés non vaccinés atteints de COVID-19 légère à modéré à risque de progression vers une maladie grave, le nirmatrelvir/ritonavir diminue-t-il le risque d'hospitalisation liée à la COVID-19 ou de mortalité toutes causes confondues tout en étant sûr ? La revue de Médecine interne. 43, 270-271.
- 86) Larger. E, ferré. P. (2016). Physiologie du métabolisme énergétique. Médecine maladies métaboliques. 10, Pages 560-567.
- 87) Le MANUEL MSD. (2021). Présentation du système respiratoire.
- 88) Lee N., Hui D., Wu A., Chan P., Cameron P., Joynt GM Une épidémie majeure de syndrome respiratoire aigu sévère à Hong Kong. *N. Engl. J. Med.* 2003 ; 348 :1986–1994
- 89) Lei. J, Li. J, Li. X, Qi. X. Imagerie CT de la pneumonie à nouveau coronavirus 2019 (2019-nCoV). *Radiologie.* 2020:200236

- 89) Leung. L , Chu. D, Shiu. E, et al. (2020). Excrétion du virus respiratoire dans l'haleine expirée et efficacité des masques faciaux . *Nature Med.* 26(5) , 676 – 680 .
- 90) Li. Q, Guan. X, Wu. P, Wang. X, Zhou. L, Tong. Y. (2020). Dynamique de transmission précoce à wuhan, en Chine, d'une nouvelle pneumonie infectée par un coronavirus. *N. Engl. J. Med.* doi : 10.1056/NEJMoa2001316
- 91) Li. Q, Guan. X, Wu. P, Wang. X, Zhou. L, Y, Tong.Y, Ren.R, . Leung.K.S.M, Lau.E.H.Y, Wong.J.Y, Xing.X, Xiang.N, Wu.Y, Li.C, Chen.Q, Li.D, Liu.T, Zhao.J, Liu.M, Tu.W, Chen.C, Jin.L, Yang.R, Wang.Q, Zhou.S, Wang.R, Liu.H, Luo.Y, Liu.Y, Shao.G, Li.H, Tao.Z, Yang.Y, Deng.Z, Liu.B, Ma.Z, Zhang.Y, Shi.G.G, Lam.TTY, Wu.JT, Gao.GF, Cowling.BJ, Yang.B, Leung.GM, Feng
Dynamique de transmission précoce à Wuhan.Z, en Chine, de la pneumonie infectée par le nouveau coronavirus *N Engl J Med.*, 382 (2020), pp. 1199-1207.
- 92) Louhaichi. S, Allouche. A, Baili. H, Jrad. S, Radhouani. A, Greb. D, et al. (2020). Features of patients with 2019 novel coronavirus admitted in a pneumology department: The first retrospective Tunisian case series. *Tunis Med.* 98(4), 261–5.
- 93) Luo. F, Liao.F.-L, Wang. H, Tang. H.-B. Yang. Z.-Q, Hou. W. (2018). Evaluation of antibody-dependent enhancement of SARS-CoV infection in rhesus macaques immunized with an inactivated SARAS-CoV vaccine. *Virol Sin*, 33, 201-204.
- 94) MAA Al-Bari. Les analogues de la chloroquine dans la découverte de médicaments : nouvelles directions d'utilisations, mécanismes d'actions et manifestations toxiques du paludisme aux maladies multiples. *J. Antimicrob Chemother*, 70 (2015) , p. 1608 - 1621
- 95) Magnan. C, Ktorza A.(2005). Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique. *EMC-Endocrinologie*.2, 241-264
- 96) mes vaccins. Net. Covid-19 et immunité : la Haute Autorité de la santé fait le point des connaissances. (2020). <https://www.mesvaccins.net/web/news/16790-covid-19-et-immunite-la-haute-autorite-de-sante-fait-le-point-des-connaissances>
- 97) MGS Borba , FFA Val , VS Sampaio , MAA Alexandre , GC Melo , M. Brito , *et al.* Effet de doses élevées ou faibles de diphosphate de chloroquine comme traitement d'appoint pour les patients hospitalisés avec une infection par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) : un essai clinique randomisé. *JAMA Netw Open* , 3 (2020) , p. e208857

- 98) MJ Vincent , E. Bergeron , S. Benjannet , BR Erickson , PE Rollin , TG Ksiazek , *et al.* (2005). La chloroquine est un puissant inhibiteur de l'infection et de la propagation du coronavirus du SRAS. *Virology* , 2, 69.
- 99) Moldoveanu. B , Otmishi. P, Jani. P *et al.* (2009). Mécanismes inflammatoires dans le poumon. *J Inflamm Res.* 2, 1 – 11.
- 100) Moutschen. M, Scheen. AJ, Lefebvre. PJ. (2005). Impaired immune responses in diabetes mellitus : analysis of the factors and mechanisms involved. Relevance to the increased susceptibility of diabetic patients to specific infections. *Diabetes Metab.* 60, 541-4.
- 101) Murs. AC, Park. YJ, Tortorici. MA, Wall. A, McGuire. AT, Velesler. D. (2020). Structure, fonction et antigénicité de la glycoprotéine de pointe SARS-CoV-2. *Cellule.* 181,281–92.
- 102) Noble J.A., Valdes A.M. (2011). Genetics of the HLA region in the prediction of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep* 11, 533-542.
- 103) Notomi. T, Okayama. H. (2020). Masubuchi Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic Acids Res.* 28(12):e63.
- 104) OMS. Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) : vaccins. (2022). [https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines](https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines)
- 105) Organisation mondiale de la santé.(2021). Diabète. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- 106) P. Kaewpreedee, S.F. Sia, D. Chen, K.P.Y. Hui, *et al.* Remdesivir, lopinavir, émetine, and Araf.Y, Faruqui.A.N, S.Anwar, and Hosen.M.J. (2021). SARS-CoV-2: a new dimension to our understanding of coronaviruses. *Int. Microbiol.* 24, 19–24.
- 107) P.K. Bhatraju, B.J. Ghassemieh, M. Nichols, R. Kim, K.R. Jerome, A.K. Nalla, *et al.* Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region—case series. *N Engl J Med* (2020)
- 108) Passeport santé.(2017) Pancréas :Anatomie,Fonctions,Traitements.<https://www.passeportsante.net/fr/parties-corps/Fiche.aspx?doc=pancreas#:~:text=Le%20pancr%C3%A9as%20est%20consid%C3%A9r%C3%A9%20comme,substances%20dans%20la%20circulation%20sanguine>
- 109) Payne. S. (2017). Famille des coronaviridae. *Virus.* 149-158. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803109-4.00017-9>
- 110) Pêcheur. È.-I, PolyakLe. SJ. (2016). médicament antiviral synthétique arbidol inhibe les virus pathogènes répandus dans le monde. *Med Sci MS* , 32 , 1056 – 1059.

- 111) Phan. LT, Nguyen. TV, Luong. QC, Nguyen. TV, Nguyen. HT.(2020). Le HQ Importation et transmission interhumaine d'un nouveau coronavirus au Vietnam. N. Engl. J. Med.
- 112) Placais L, Richier Q. COVID-19: clinical, biological and radiological characteristics in adults, infants and pregnant women. An up-to-date review at the heart of the pandemic. *Rev Med Interne*. 2020;41(5):308–18
- 113) Ren. LL, Wang YM, Wu ZQ, Xiang ZC, Guo L., Xu T. Identification d'un nouveau coronavirus provoquant une pneumonie sévère chez l'homme : une étude descriptive. *Chinese Med J*. 2020
- 114) Rogers. DF. (2007) .Physiologie de la sécrétion de mucus des voies respiratoires et physiopathologie de l'hypersécrétion. *Respir Care* .52 (9), 1134-1146.
- 115) [Rouland](#).M ,Bertrand.L, Lehuen. A .(2022). Médecine maladies métaboliques. Microbiote, immunité et diabète de type 1. 16, 134-140.
- 116) Schoeman. D, Fielding. B. (2019). Protéine d'enveloppe du coronavirus : connaissances actuelles. *Virol J*. 16(1),69. <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1182-0>
- 117) Service de chirurgie générale. Fonction du pancréas. <http://chirurgie-digestive-sat.aphp.fr/chirurgie/pancreatectomies/fonction-du-pancreas/#:~:text=Le%20pancr%C3%A9as%20a%20deux%20fonctions,la%20fonction%20exocrine%20du%20pancr%C3%A9as>
- 118) Shannon A, Selisko B, Le NT, Huchting J, Touret F, Piorkowski G, et al. L'incorporation rapide du Favipiravir par le complexe ARN polymérase viral rapide et permissif entraîne une mutagenèse létale du SARS-CoV-2. *Nat Commun* 2020;11(1):4682.
- 119) Sharma A., Liu X., Hadley D., et. al. TEDDY Study Group. (2018). Identification of non-HLA genes associated with development of islet autoimmunity and type 1 diabetes in the prospective TEDDY cohort. *J Autoimmun*; 88, 90-100 .
- 120) Shen. C, Wang. Z, Zhao. F, Yang. Y, LI. J, Yuan. J et al. (2020). Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA*. 323 (16), 1582-1589.
- 121) Shi. H, Han. X, Jiang. N, Cao. Y, Alwalid. O, Gu. J, et al. (2020). Résultats radiologiques de 81 patients atteints de pneumonie COVID-19 à Wuhan, en Chine : une étude descriptive *Lancet Infect Dis*.
- 122) Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, un médicament antigrippal contre les infections par virus à ARN potentiellement mortelles. *Pharmacol Ther* 2020;209:107512.

- 123) Spinas.G.A, Lehmann.R. Diabète sucré: Diagnostic, classification et pathogénèse. Forum Med Suisse N° 20.2001.page 519-525 .
- 124) Stetson. D.B, Medzhitov. R. (2006). Type I interferons in host defense. *Immunity*, 25, 373-381
- 125) Stordal K., Lundeby K.M., Brantsaeter A.L., et. al.(2017). Breastfeeding and infant hospitalization for infections: large cohort and sibling analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* . 65,225-231.
- 126) Tai. W, He. L, Zhang. X, Pu. J, Voronin. D, Jiang. S, Zhou. Y, Du. L. (2020). Caractérisation du domaine de liaison au récepteur (RBD) du nouveau coronavirus 2019 : implication pour le développement de la protéine RBD en tant que virus inhibiteur d'attachement et vaccin. *Cell Mol Immunol* 17(6):613–620. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0400-4>
- 127) To. K. K.-W, Tsang.O. T.-T, Leung. W.-S, Tam. A. R, Wu. T.-C, Lung. D .C, et al. (2020).Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2 : an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 20 (5), 565-574.
- 128) Vabret. N, Britton. G. J, Gruber. C, Hegde. S, Kimm. J, Kuksin. M, et al. (2020).Immunology of covid-19 :current state of science. *Immunity*.
- 129) Vangoitsenhoven R, Martens PJ, van Nes F, et al. No evidence of increased hospitalization rate for COVID-19 in community-dwelling patients with Type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2020;dc201246. doi:10.2337/dc20-1246.
- 130) VIDAL. (2021). le dépistage et le traitement du diabète gestationnel <https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/diabete-gestationnel/traitement.html>
- 131) Vidal. Diabète de type 2. <https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/diabete-type-2/causes-prevention.html>
- 132) VIDAL. Le diagnostic de l'infection de COVID-19. (2020). <https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/coronavirus-covid-19/diagnostic.html#:~:text=Actuellement%2C%20le%20d%C3%A9pistage%20de%20,profond%C3%A9ment%20dans%20les%20fosses%20nasales>.
- 133) Vieira A., Druelle N., Courtney M., et. Al.(2013). Reprogrammation des cellules pancréatiques en cellules β . *Med Sci (Paris)*. 29, 74.
- 134) Wan.S, Xiang.Y, Fang.W, Zheng.Y, Li.B, Hu.Y, et al. Clinical Features and Treatment of COVID-19 Patients in Northeast Chongqing *J Med Virol* (2020)

- 135) Wang G, Wu C, Zhang Q, Wu F, Yu B, Lv J, et al. Caractéristiques épidémiologiques et cliniques de la maladie à virus corona 2019 (COVID-19) à Changsha, en Chine. *Chine* (01/03/2020); 2020
- 136) Wang W., Tang J., Wei F. (2020). Compréhension actualisée de l'épidémie de nouveau coronavirus 2019 (2019-nCoV) à Wuhan, en Chine. *J. Med. Virol.* 92 (4), 441–447.
- 137) Wang. M, Cao. R, Zhang. L, Yang. X, Liu. J, Xu. M, *et al.* (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*, 30, 269-271.
- 138) Wang. LH, Rothberg. KG, Anderson. RG. (1993). Le mauvais assemblage des réseaux de clathrine sur les endosomes révèle un changement de régulation pour la formation de fosses enrobées. *J Cell Biol.* 123, 1107 – 1117
- 139) Wang. M, Cao. R, Zhang. L, Yang. X, Liu. J, Xu. M, *et al.* (2020). Le remdesivir et la chloroquine inhibent efficacement le nouveau coronavirus récemment apparu (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 30, 269 – 271.
- 140) Wang.Y, D. Zhang.D, Du.G, Du.R, Zhao.J, Jin.Y, *et al.* **Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial.** *Lancet* (2020), pp. 2-9, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
- 141) Wolfel. R, Corman. V. M, Guggemos. W, Seilmaier. M, Zange. S, Muller. M. A, Niemeyer. D, Terry. C.J, Vollmar. P, Rothe. C, Hoelscher. M, Bleicjer. T, Brunink. S, Schneider. J, Ehmann. R, Zwirgmaier. K, Drosten. C, Wendtner. C. (2020). Virological assessment of hospitalized patients with COVID-19. *Nature.* 581, 465-469. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
- 142) Wrapp. D, Wang . N, Corbett. KS, Goldsmith. JA, Hsieh. CL, Abiona. O, Graham. BS, McLellan. JS.(2020). Structure Cryo-EM du pic 2019-nCoV dans la conformation de préfusion. *Science.* 367,1260–3.
- 143) Wright. JR, McItyre. L.(2022). Mal lu et erroné : l'héritage durable d'Étienne Lancereaux dans la classification du diabète sucré. *Journal de biographie médicale.* 30, 15 à 20.
- 144) Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020 Mar 13;:e200994. Epub 2020/03/14

- 145) Xu S, Fu L, Fei J, Xiang H-X, Xiang Y, Tan Z-X, et al. (2020). Acute kidney injury at early stage as a negative prognostic indicator of patients with COVID-19: a hospital-based retrospective analysis. MedRxiv.
- 146) Yan. R, Zhang. Y, Li Y, Xia. L, Guo. Y, Zhou. Q. (2020). Base structurelle pour la reconnaissance du SRAS-CoV-2 par l'ACE2 humain complet. Science. 367 ,1444–8.
- 147) Yang. J.K, Feng. Y, Yuan. Y.M, et al. (2006). Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS . Diabet Med. 23, 623-628.
- 148) Yang.X, Yu.Y, Xu.J, Shu.H, Liu.H, Wu.Y, et al. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. The LancetRespir Med.
- 149) Yao.X, Ye.F, Zhang.M, Cui.C, Huang.B, Niu.P, *et al.*Activité antivirale in vitro et projection d'une conception de dosage optimisée de l'hydroxychloroquine pour le traitement du syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus 2 (SARS-CoV-2).Clin Infect Dis (2020), p. ctaa237, [10.1093/cid/ctaa237](https://doi.org/10.1093/cid/ctaa237)
- 150) Zaki. A, Van Boheemen. S, Bestebroer. T, Osterhaus. A, Fouchier. R. (2012). Isolement d'un nouveau coronavirus d'un homme atteint de pneumonie en Arabie saoudite. N Egel J Med. 367 (19), 1814-1820. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211721>
- 151) Zhang. J, Litvinova. M, Wang. W, Wang. Y, Deng. X, , Chen. X, Li. M., Zheng. W, Yi. L, Chen. X, , Wu. Q, Liang. Y, Wang. X, Yang. J, sun. K, IM Longini Jr, Halloran. ME, Wu. P, Cowling. B. J, Merler. S, Viboud. C, Vespignani. A, Ajelli. M, Yu. H. (2020). Évolution de l'épidémiologie et de la dynamique de transmission de la maladie à coronavirus 2019 en dehors de la province du Hubei, en Chine : une étude descriptive et de modélisation. Lancet Infect Dis. [10.1016/S1473-3099\(20\)30230-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30230-9).
- 152) Zhao, K. Ling, H. Yan, L. Zhong, X. Peng, S. Yao, et al. Anesthetic management of patients with COVID 19 infections during emergency proceduresJ Cardiothorac Vasc Anesth, 34 (5) (2020), pp. 1125-1131
- 153) Zhao. J, Yuan. Q, Wang. H, Liu. W, Liao. X, Su. Y, Wang. X, Yuan. J, Li. T, Li. J, Qian. S, Hong. C, Wang. F, Liu. Y, Wang. Z, He. Q, Li. Z, He. B, Zhang. T, Fu. Y, Ge. S, Liu. L, Zhang. J, Xia. N, Zhang. Z. (2020). Antibody Responses to SARS-CoV-2in patients with Novel Coronavirus Disease 2019.Clinical Infectious Diseases. 71, 2027-2034. <https://doi.org/10.1093/cid/ctaa344>

- 154) Zheng. M, Gao. Y, Wang. G, Song. G, Liu. S, Sun. D, Xu. Y, Tian. Z. (2020).
Épuisement fonctionnel des lymphocytes antiviraux chez les patients COVID-19.
Cellule Mol Immunol. [10.1038/s41423-020-0402-2](https://doi.org/10.1038/s41423-020-0402-2).
- 155) Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, 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(10229):1054–62.
- 156) Zhu. N, Zhang. D, Wang. W, Li. X, Yang. B, Song. J, Zhao. X, Huang. B, Shi. W, Lu. R, Niu. P, Zhan. F, Ma. X, Wang. D, Xu. W, Wu. G ? Gao. G, Tan. W. (2020). Un nouveau coronavirus de patients atteints de pneumonie en Chine, 2019. *N Engl J Med*. 382(8), 727-733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>

Année universitaire : 2021-2022

**Présenté par : Messili Aya
Namous Imen**

Étude épidémiologique de la maladie de diabète associée au COVID-19

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biochimie Appliquée

La pneumonie COVID-19 est une maladie récemment découverte qui se propage rapidement dans le monde et cause de nombreux handicaps et décès. Certaines maladies, comme le diabète, continuent d'être identifiées comme des facteurs de risque de gravité et de mortalité de la COVID-19. Ainsi on a ciblé dans cette étude les caractères phénotypiques et biologiques des patients diabétiques infectés par la COVID-19 avec une comparaison des résultats obtenus avec ceux rapportés par d'autres études.

Cette étude rétrospective est rapportée sur 58 patients hospitalisés au niveau d'EPH frères Tobal durant août 2020 jusqu'à janvier 2021. Ce travail est réalisé au niveau du service de la médecine préventive de la clinique multiservices de Sanawa de la wilaya de Mila. La collecte des données était faite à partir des dossiers médicaux, et le contact des médecins de service.

L'étude a montré que la prévalence des diabétiques hospitalisés pour COVID-19 était plus élevée chez les hommes avec un pourcentage de 57%, ainsi les résultats présentent que les personnes âgées avaient plus de risque d'être infecté par la COVID-19, cependant 59% des patients avaient un diabète de type 2. On a remarqué aussi que les patients développent des symptômes remonté en 7 à 15 jours tel que l'asthénie (31%), la dyspnée (17%), la fièvre (21%), la toux (13%), la céphalée (2%), courbatures et diarrhée (4%), hyperglycémie et anorexie (3%). Par ailleurs, les moyens de diagnostic utilisés à l'admission sont : PCR et TDM, sérologie positive et l'installation des symptômes. Les comorbidités étant associées à un diabète sont : HTA (61%), cardiopathie (11%), l'hypothyroïdie (6%), la dyslipidémie, l'IRC (4%), la cétose et la leucémie.

Au terme de cette étude toutes les personnes atteintes de diabète ne présentent pas le même risque de développer une forme sévère de la COVID-19, même si le diabète reste un facteur de risque important. Le diabète représente une des plus importantes comorbidités liées à la sévérité de l'infection par le SARS-Cov-2.

Mots-clefs : SARS-Cov-2, COVID-19, diabète, syndrome respiratoire, coronavirus

Encadreur : Mr. BOUANIMBA NOUR (MCA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 1 : Mr. KITOUNI RACHID (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 2 : Mme. LAID NASSIMA (MCA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

