

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

كلية علوم الطبيعة والحياة

Département de Biochimie et Biologie  
Cellulaire et Moléculaire

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 : Sciences Biologique

Spécialité : Biochimie Appliquée

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

# Profil glycémique et COVID-19 chez les diabétiques de type 2

---

Présenté par :

Le 22/06/2023

- ROUABAH Ines
- ROUIBAH Hiba

Jury d'évaluation :

**Présidente :** Mme KASSA LAOUAR M (MCB- Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Encadreur :** Mme SEMRA I (MMA- Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Examinatrice :** Mme RIAH N (MCA- Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire  
2022-2023

## *Remerciements*

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

*Nous tenons à remercier notre encadreur **Mme SEMRA I**, pour ses remarques avisées, sa gentillesse et sa patience.*

*Nous tenons à exprimer nos remerciements aux membres du jury :  
A **Mme KASSA LAOUAR M**, présidente du jury, d'avoir accepté de présider  
cette soutenance*

*A **Mme RIAH N**, d'avoir pris le temps d'examiner ce travail.*

*Nous tenons à remercier :*

***Mr HAMOU**, chef du service de la maison des diabétiques de l'établissement public de santé de proximité Larbi Ben M'hidi, Belle Vue, Constantine,*

***Dr. HADJ AISSA**, médecin chef de la maison des diabétiques, pour leur aide, leur disponibilité et leur gentillesse,*

***Dr. BOUCETTA** pour son aide et sa gentillesse.*

***Mounira, Farida et Nadia**, et toute l'équipe de la maison des diabétiques.*

*Enfin, nous tenons à remercier tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.*

# *Dédicace*

*Je dédie ce travail :*

*Tout d'abord à mes parents, mon très cher père **Abdelkrim***

*Et ma très chère mère **Samia**,*

*Pour leurs encouragements permanents, leurs soutiens moral, leurs amours et leurs sacrifices tout au long de mon parcours universitaire*

*A mon cher frère **Nabil**,*

*D'avoir été un modèle pour moi et de m'avoir guidé durant mon parcours universitaire.*

*A ma chère sœur **Amina**, et ma nièce **Sahar Afnane***

*Qui sera à la place de sa tante un jour si dieu le veut*

*A mes chères amies, **Wissem** et **Choubeila***

*A **Hiba**, la meilleure binôme au monde, d'avoir pris en charge le travail avec moi.*

*Et enfin je remercie Allah pour notre réussite à élaborer ce mémoire.*

*Ines*

# *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail à :*

*A ma chère maman **Fatima**, source de vie, d'amour et d'affection*

*A mon très cher papa, **Mahfoud**, le meilleur papa qui puisse exister, qui m'a donné les ailes et qui m'a appris à me lever et élargir mes horizons vers les cieux*

*A mon frère et mes sœurs : **Seif, Wiam, Kaouther, Lamis***

*A ma nièce adorable **Ayssel***

*A ma meilleure amie pour toujours **Nibel**, pour sa présence et son soutien*

*A mes amies : **Asma, Choubeila, Hana, Rania, Abir***

*A ma chère binôme avec laquelle j'ai partagé ce travail et qui m'a aidé à l'achever malgré les difficultés qu'on a subi : **Ines***

*A la petite gamine de 18 ans qui a pu surmonter tous les défis rencontrés, **Hiba***

*A tous les proches de mon cœur*

*Hiba*

## Liste des abréviations

**ACE2** : Enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**ARN** : Acide ribonucléique

**CMH** : Complexe majeur d'histocompatibilité

**COVID-19** : Corona Virus Disease 2019

**DT1** : Diabète de type 1

**DT2** : Diabète de type 2

**EDTA** : Acide éthylène diamine tétra-acétique

**FID** : Fédération internationale du diabète

**GLUT** : Transporteur de glucose

**HbA1c** : Hémoglobine glyquée

**HGPO** : Hyperglycémie provoquée par voie orale

**HLA** : Human Leucocyte Antigen

**IDDM1** : Insulin-dependent diabetes mellitus 1

**MERS-CoV** : Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient

**OMS** : Organisation mondiale de la santé

**SARS-CoV** : Coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère

**SARS-CoV-2** : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère-Coronavirus-2

**SDRA** : Syndrome de détresse respiratoire aigu

**TG** : Triglycérides

## Liste des figures

<b>Figure 01</b> : L'immunopathogenèse du diabète de type 1.....	<b>6</b>
<b>Figure 02</b> : Transport cellulaire de glucose dans une cellule normale et une cellule de diabétique de type 2.....	<b>9</b>
<b>Figure 03</b> : Aspect des particules infectieuses de coronavirus.....	<b>16</b>
<b>Figure 04</b> : Cycle de réplication du coronavirus.....	<b>17</b>
<b>Figure 05</b> : L'analyseur HLC-723GX.....	<b>21</b>
<b>Figure 06</b> : Répartition de la population étudiée selon le sexe.....	<b>23</b>
<b>Figure 07</b> : Répartition de la population étudiée selon l'âge.....	<b>23</b>
<b>Figure 08</b> : Répartition de la population étudiée selon le type du diabète.....	<b>24</b>
<b>Figure 09</b> : Répartition des diabétiques de type 2 selon le sexe.....	<b>24</b>
<b>Figure 10</b> : Répartition des diabétiques de type 2 selon l'âge.....	<b>25</b>
<b>Figure 11</b> : Répartition des diabétiques de type 2 selon la période d'apparition du diabète.....	<b>25</b>
<b>Figure 12</b> : Variation de la glycémie et de l'HbA1c chez les nouveaux diabétiques selon le sexe.....	<b>26</b>
<b>Figure 13</b> : Variation de l'HbA1c chez les nouveaux diabétiques et les anciens diabétiques.....	<b>27</b>
<b>Figure 14</b> : Variation de la glycémie et l'HbA1c selon l'âge des diabétiques.....	<b>28</b>
<b>Figure 15</b> : Variation de la glycémie et l'HbA1c des nouveaux diabétiques selon l'âge.....	<b>29</b>
<b>Figure 16</b> : Variation de la glycémie et des TG des anciens diabétiques selon l'âge.....	<b>30</b>
<b>Figure 17</b> : Variation des TG des anciens et des nouveaux diabétiques de moins de 60 ans ( $\leq 60$ ans).....	<b>31</b>
<b>Figure 18</b> : Variation de la glycémie et l'HbA1c des anciens et des nouveaux diabétiques de moins de 60 ans ( $\leq 60$ ans).....	<b>31</b>
<b>Figure 19</b> : Variation de la glycémie et l'HbA1c des anciens et des nouveaux diabétiques de plus de 60 ans ( $> 60$ ans).....	<b>32</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau 01</b> : Comparaison des moyennes des nouveaux diabétiques selon le sexe.....	<b>26</b>
<b>Tableau 02</b> : Comparaison des moyennes chez les nouveaux diabétiques et les anciens diabétiques.....	<b>27</b>
<b>Tableau 03</b> : Comparaison des moyennes des diabétiques selon l'âge.....	<b>27</b>
<b>Tableau 04</b> : Comparaison des moyennes des nouveaux diabétiques selon l'âge.....	<b>28</b>
<b>Tableau 05</b> : Comparaison des moyennes des anciens diabétiques selon l'âge.....	<b>29</b>
<b>Tableau 06</b> : Comparaison de moyennes des anciens et des nouveaux diabétiques de moins de 60 ans ( $\leq 60$ ans).....	<b>30</b>
<b>Tableau 07</b> : Comparaison de moyennes des anciens et des nouveaux diabétiques de plus de 60 ans ( $> 60$ ans).....	<b>32</b>

# Sommaire

**Remerciement**

**Liste des abréviations**

**Liste des figures**

**Liste des tableaux**

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE</b>	
1. Régulation du métabolisme glucidique.....	2
1.1. Glucose et pancréas.....	2
1.2. Mécanismes de la régulation glycémique .....	2
2. Diabète.....	3
2.1. Epidémiologie.....	4
2.1.1. Epidémiologie dans le monde.....	4
2.1.2. Epidémiologie en Algérie.....	4
2.2. Types du diabète.....	4
2.2.1. Diabète de type 1.....	5
2.2.1.1. Physiopathologie.....	5
2.2.1.2. Facteurs déclenchant.....	6
2.2.1.3. Complications du diabète type 1.....	7
2.2.2. Diabète de type 2.....	8
2.2.2.1. Physiopathologie.....	8
2.2.2.2. Facteurs déclenchant.....	9
2.2.2.3. Complications du diabète type 2.....	10
2.2.3. Diabète gestationnel.....	10
2.2.3.1. Physiopathologie.....	10
2.2.3.2. Complications du diabète gestationnel.....	11
2.2.4. Autres types de diabète.....	11
2.3. Diagnostic du diabète.....	11
3. Aperçu sur les virus.....	13
3.1. Coronavirus.....	14
3.2. Aspects épidémiologiques.....	14
3.3. Génome.....	15
3.4. Composition structurelle des coronavirus.....	15



3.5. Mode de transmission.....	16
3.6. Physiopathologie.....	17
3.7. Manifestations cliniques.....	18
3.7.1. Autres manifestations.....	18
4. Relation entre COVID-19 et le diabète.....	19
<b>MATERIELS ET METHODES</b>	
1. Echantillonnage.....	20
1.1. Population étudiée.....	20
1.2. Prélèvements sanguins.....	20
2. Dosages.....	20
2.1. Dosage de la glycémie.....	20
2.2. Dosage de l'HbA1c.....	21
2.3. Dosage des triglycérides.....	21
3. Analyse statistique.....	22
<b>RESULTATS</b>	
1. Description de la population étudiée.....	23
2. Comparaisons.....	25
2.1. Comparaison des nouveaux diabétiques selon leur sexe.....	26
2.2. Comparaison entre les diabétiques.....	26
2.3. Comparaison selon l'âge.....	27
<b>DISCUSSION</b> .....	33
<b>CONCLUSION</b> .....	36
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	37
<b>RESUMES</b>	
<b>ANNEXE</b>	

# **INTRODUCTION**

### **Introduction**

Les coronavirus sont des virus largement répandus chez les humains et les animaux dans le monde. Bien que la plupart des infections humaines à coronavirus soient bénignes, deux épidémies majeures ont causé une pneumonie mortelle, le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV) en 2002-2003 et Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) en 2012.

En décembre 2019, une pneumonie d'origine inconnue est apparue en Chine. Les analyses de séquençage d'échantillons des voies respiratoires inférieures ont indiqué un nouveau coronavirus avec une transmissibilité plus élevée. Il a été nommé Syndrome Respiratoire Aigu Sévère-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2), et la maladie qu'il provoque a été appelée COVID-19. En mars 2020 l'urgence de santé publique est déclarée en pandémie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Le diabète est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde. La condition est associée à plusieurs complications macro-vasculaires et micro-vasculaires, qui ont finalement un impact sur la survie globale du patient. Une relation entre le diabète et l'infection est depuis longtemps cliniquement reconnue. Les infections, en particulier la grippe et pneumonie, sont souvent fréquentes et plus graves chez les personnes âgées [1].

Très rapidement après le début de la pandémie de la maladie à coronavirus (COVID-19), le diabète a été identifié comme facteur associé aux formes graves, et facteur pronostique. Depuis, de nombreuses études se sont intéressées à cette relation. Également de nouvelles études suggèrent que les diabètes de novo semblent associés à l'infection par le SARS-CoV-2, avec un taux plus élevé de complications et de décès, par comparaison avec les patients normo-glycémiques ainsi que ceux ayant un diabète préexistant [2].

De ce point de vu, nous sommes intéressés aux diabétiques touchés précédemment par COVID-19. L'objectif de notre étude est de ressortir les particularités glycémiques des nouveaux diabétiques ayant été atteints par le virus SARS-CoV-2, de confronter leurs paramètres à ceux ayant un diabète préexistant, en estimant les facteurs combinant l'infection par COVID-19 et la maladie du diabète.

**ETUDE**  
**BIBLIOGRAPHIQUE**

### **1- Régulation du métabolisme glucidique**

#### **1.1-Glucose et pancréas**

Le glucose occupe une position centrale dans le métabolisme de la plupart des cellules. Il est une source majeure d'énergie métabolique. Il fournit les précurseurs pour la synthèse d'autres biomolécules. Il est stocké sous forme polymérisé qui sera dégradé pour la libération d'énergie [3].

Le glucose est transporté aux cellules par voie sanguine, or les apports alimentaires sont discontinus et les besoins cellulaires sont très variables (liés en particulier à l'intensité de l'activité physique). Afin de maintenir une concentration plasmatique en glucose relativement constante, il existe des mécanismes de régulation [4].

Le pancréas est un organe allongé en communication directe avec le tube digestif. Sa fonction exocrine est indispensable pour la digestion de tous les aliments et sa fonction endocrine est à l'origine de la synthèse des principales hormones qui contrôlent la glycémie de l'organisme, grâce aux cellules présentes dans les îlots de Langerhans.

Ces îlots sont des amas de cellules endocrines. Ils se composent de cellules  $\beta$  en charge de la sécrétion d'insuline et de cellules  $\alpha$  en charge de la sécrétion de glucagon.

L'insuline est une hormone qui permet de contrôler la glycémie sanguine (taux de glucose dans le sang), en faisant pénétrer le glucose sanguin au sein des cellules pour y être absorbé et ainsi faire diminuer la glycémie [5].

#### **1.2-Mécanismes de la régulation glycémique**

Le glucose sanguin provient d'une origine exogène, l'alimentation, ou d'une origine endogène par la production hépatique de glucose. Cette dernière s'effectue par deux voies métaboliques distinctes, la glycogénolyse et la néoglucogenèse [6].

#### **Régulation hormonale**

L'équilibre dans la sécrétion de l'insuline et du glucagon permet au pancréas de réguler le taux de glucose dans le sang et d'assurer un équilibre permanent de la glycémie durant la journée et la nuit [5].

L'homéostasie glucidique est principalement contrôlée par la sécrétion d'insuline, qui induit le stockage de glucose sous forme de glycogène dans le foie et le captage et le stockage de glucose par le muscle (glycogène) et le tissu adipeux (triglycérides). L'action hypoglycémiante de cette hormone est contrecarrée par l'effet du glucagon qui stimule la dégradation du glycogène hépatique et la sécrétion de glucose dans le sang, pour prévenir le développement d'hypoglycémies [7].

### **Régulation métabolique**

Le foie, les reins ou le tissu adipeux rentrent dans les mécanismes de régulation de la glycémie. Sous l'action de l'insuline, le foie va permettre de stocker le glucose sous forme de glycogène dans les cellules hépatiques. Si le foie est saturé, il transforme alors le glucose en lipides qui sont stockés au niveau des cellules hépatiques et adipeuses. Cela constitue des réserves de glucose pouvant être alors libérées, si besoin, dans l'organisme, sous l'action du glucagon. Le rein permet la production de glucose via la néoglucogenèse, un procédé de synthèse du glucose. Il permet aussi de filtrer le glucose dans le sang et d'en réabsorber une partie jusqu'à un certain seuil, l'excédent de glucose étant alors éliminé dans l'urine [5].

### **Perturbations de la régulation glucidique**

Le système de régulation de la glycémie (régulation du taux de glucose dans le sang) peut affronter des troubles qui affectent l'organisme.

Si les tissus périphériques deviennent moins sensibles à l'action de l'insuline ou du glucagon, comme cela est le cas au cours du développement de l'obésité ou du diabète, une augmentation de la sécrétion de ces hormones peut avoir lieu afin de maintenir la normo-glycémie. Inversement, une augmentation de la sensibilité des tissus à ces hormones va réduire leur sécrétion. Cet équilibre entre la sécrétion des hormones pancréatiques et leur action sur les tissus cibles est nécessaire au maintien de la glycémie [7].

- Une baisse prolongée de la glycémie (hypoglycémie) entraîne des effets immédiats à courts termes comme : malaises, fatigue, vertige, sueurs, tremblements, maux de tête, palpitations, signes neurologiques.
- A l'inverse, une augmentation rapide et répétée de la glycémie (hyperglycémie) peut entraîner un dérèglement de la régulation de la glycémie et aura des effets délétères à long termes et en particulier l'installation du diabète [8].

### **2- Diabète**

Le diabète est une pathologie chronique, défini comme une affection métabolique, caractérisée par une hyperglycémie (taux de sucre dans le sang trop élevé) liée à une déficience, soit de la sécrétion, soit de l'action de l'insuline, ou des deux.

Cette hyperglycémie chronique, entraîne au fil du temps, de graves dommages à de nombreux systèmes de l'organisme, en particulier les nerfs et les vaisseaux sanguins [9].

### **2.1- Epidémiologie**

#### **2.1.1- Epidémiologie dans le monde**

La prévalence en 2014 d'adultes vivant avec un diabète est de 422 millions contre 108 millions en 1980. La prévalence mondiale du diabète (normalisée selon l'âge) a presque doublé depuis 1980.

Le diabète a provoqué 1,5 million de morts en 2012. Une glycémie supérieure à la normale, qui accroît le risque de maladies cardiovasculaires et d'autres pathologies, est la cause de 2,2 millions de décès supplémentaires [10].

En 2019, 1 personne sur 11 souffrait de diabète dans le monde. Le chiffre rendu public par la Fédération Internationale du Diabète (FID) dans la 9ème édition de son Atlas du diabète (2019) représente très exactement 463 millions de personnes à travers le monde.

Selon la 10ème édition de l'Atlas de la FID, la prévalence mondiale du diabète a continué d'augmenter pour atteindre 537 millions d'adultes (20-69 ans) en 2021. Selon leurs études, 3 adultes sur 4 atteints de diabète vivent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire [11].

Ces résultats confirment que le diabète constitue l'une des urgences sanitaires mondiales qui connaît l'évolution la plus rapide.

#### **2.1.2- Epidémiologie en Algérie**

En 1990, une enquête par interview, réalisée par l'Institut National de Santé Publique (INSP), a porté sur un échantillon représentatif de la population algérienne. Elle montre que le diabète occupe la 4e place dans les maladies non transmissibles, avec une prévalence de 0,54 % [12].

La prévalence du diabète continue d'augmenter en Algérie. Elle a atteint les 14,4 % de la population entre 18 et 69 ans, soient environ 4 millions de personnes en 2018 [13].

En Afrique, les personnes touchées par le diabète en 2019 était 19 millions et la FID prévoit que ce chiffre pourrait atteindre les 47 millions en 2045 [10].

### **2.2- Types du diabète**

Cette pathologie, complexe et hétérogène, permet de distinguer différents types de diabète : le diabète de type 1, le diabète de type 2 et le diabète gestationnel.

Selon l'OMS, le diabète de type 2 est la forme la plus courante de la maladie et représente environ 90 % de tous les cas.

### 2.2.1- Diabète de type 1

Le diabète de type 1 (DT1) précédemment appelé diabète insulino-dépendant ou juvénile est un trouble auto-immunitaire dans lequel le système immunitaire attaque les cellules  $\beta$  du pancréas (îlots de Langerhans), qui produisent l'insuline. Cette destruction des cellules  $\beta$ , conduit à une carence absolue en insuline dans le cadre d'une susceptibilité génétique.

Les symptômes sont les suivants : excrétion excessive d'urine (polyurie), sensation de soif (polydipsie), faim constante, perte de poids, altération de la vision et fatigue. Ces symptômes peuvent apparaître brutalement [14].

Il existe 2 formes de diabète de type 1 :

- Le diabète de type 1 auto-immun, au cours duquel apparaît la destruction des cellules bêta par un processus auto-immun.
- Le diabète de type 1 idiopathique, correspond à une minorité de sujets. Certains présentent une insulino-pénie permanente avec céto-acidose d'origine inconnue. Cette forme à forte composante héréditaire est plus fréquente chez les sujets d'origine africaine ou asiatique [15].

#### 2.2.1.1- Physiopathologie

##### Processus auto-immun

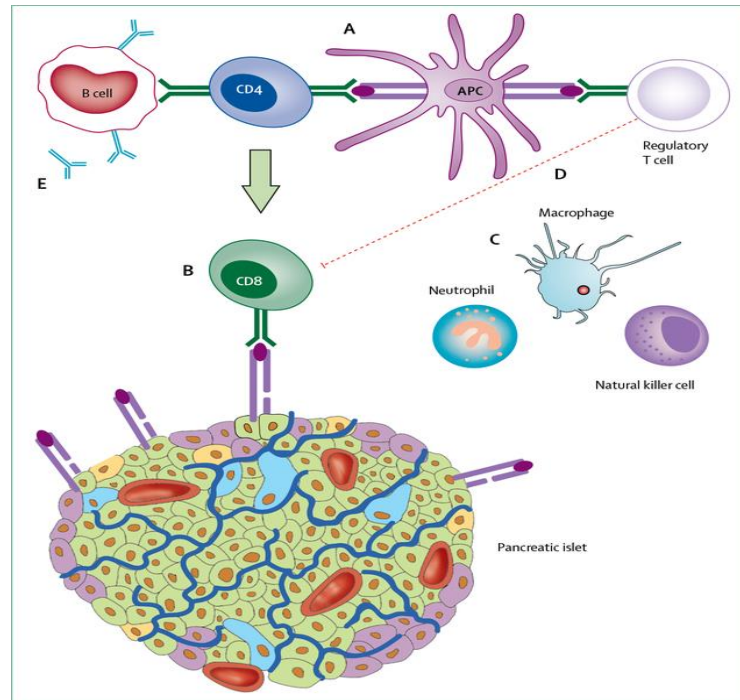
Le diabète de type 1 est caractérisé par la destruction auto-immune des cellules  $\beta$  du pancréas qui produisent l'insuline. L'activation pathologique du système immunitaire entraîne une inflammation du pancréas, une production d'anticorps anti-îlots et une infiltration des îlots par des cellules cytotoxiques [16].

Après la destruction des cellules  $\beta$  pancréatiques, il y a libération d'antigènes qui seront reconnus par les cellules présentatrices d'antigène (CPA). Les CPA portant ces auto-antigènes migrent vers les ganglions lymphatiques pancréatiques où ils interagissent avec les lymphocytes T CD4+ auto-réactifs, qui à leur tour induisent l'activation des cellules T CD8+ auto-réactives. Ces lymphocytes T CD8+ activés retournent vers l'îlot et lysent les cellules  $\beta$  exprimant des auto-antigènes immunogènes sur les molécules de surface du complexe majeur. La destruction des cellules  $\beta$  est encore exacerbée par la libération de cytokines pro-inflammatoires et d'espèces réactives de l'oxygène par les cellules immunitaires innées (macrophages, cellules tueuses naturelles et neutrophiles (Fig.01).

Tout ce processus est amplifié par des défauts dans les lymphocytes T régulateurs, qui ne suppriment pas efficacement l'auto-immunité. Les cellules T activées dans le ganglion lymphatique pancréatique stimulent également les lymphocytes B pour produire des auto-



anticorps contre les protéines des cellules  $\beta$ . Ces auto-anticorps peuvent être mesurés dans la circulation et sont considérés comme un bio-marqueur déterminant du diabète de type 1 (Fig.01) [17].



**Figure 01** : L'immunopathogénèse du diabète de type 1 [17].

### 2.2.1.2- Facteurs déclenchant

#### Facteurs environnementaux

Des facteurs environnementaux tels que les infections virales sont probablement à l'origine du déclenchement du processus auto-immunitaire. Le rôle des virus dans la pathogénie du diabète de type 1 est suspecté mais non démontré. En faveur de cette hypothèse, la haute prévalence du diabète de type 1 (environ 20 %) en cas de rubéole congénitale, ou la présence du virus coxsackie B4 isolé dans le pancréas d'enfants décédés lors d'une acido-cétose inaugurale. L'infection virale pourrait être responsable de la sécrétion de cytokines, en particulier d'interféron  $\gamma$ , favorisant par différents mécanismes le développement de la réaction auto-immune au niveau pancréatique [18].

#### Facteurs génétiques

L'existence d'un terrain génétique de susceptibilité au diabète sucré de type 1 est démontrée. Le déterminisme de la maladie est polygénique. Des études du génome ont permis de localiser des régions génétiques impliquées dans la susceptibilité au diabète sucré de type 1, mais n'ont pas encore permis d'identifier les gènes. La région génétique de plus forte susceptibilité (appelée IDDM1) est située sur le bras court du chromosome 6, dans le système du complexe

majeur d'histocompatibilité (CMH) qui comprend les gènes HLA. Elle intervient pour 40% de l'ensemble du risque génétique [19].

### **2.2.1.3- Complications du diabète type 1**

Les complications du diabète de type 1 peuvent être divisées en deux groupes : les complications aiguës, qui présentent un risque vital, et les complications chroniques, qui se développent progressivement au fil du temps.

#### **Les complications aiguës**

Les deux complications majeures sont l'hypoglycémie et l'acidocétose. Le coma hyperosmolaire est plus rare.

L'acidocétose diabétique est une complication grave du diabète qui résulte d'un déficit partiel ou complet en insuline, combiné à une augmentation des hormones de contre-régulation (catécholamines, glucagon, cortisol et hormone de croissance). Cela a pour conséquence un catabolisme accéléré avec augmentation de production hépatique et rénale de glucose ainsi qu'une diminution de l'utilisation périphérique de glucose (phénomène de résistance à l'insuline). Il en résulte hyperglycémie, hyperosmolalité, lipolyse augmentée et cétonénèse [20].

Le coma hyperosmolaire aussi appelé le syndrome d'hyperosmolarité hyperglycémique, est une forme grave de décompensation du diabète. Même si rare chez les diabétiques de type 1, elle doit être évoquée devant une déshydratation majeure, des troubles de conscience, une hyperosmolarité plasmatique sans cétose [21].

L'hypoglycémie qui est due à une insulinothérapie excessive par rapport aux besoins en insuline. Elle a un impact important sur la qualité de vie et la morbidité à court et à long terme [22].

#### **Les complications chroniques**

Les complications chroniques comprennent les complications micro-vasculaires et les complications macro-vasculaires.

Les complications micro-vasculaires de la maladie se manifestent principalement par :

- La rétinopathie diabétique qui représente la première cause de cécité avant l'âge de 55 ans. Elle correspond généralement à une atteinte oculaire bilatérale [20].
- La neuropathie diabétique qui peut être périphérique, notamment des membres inférieurs (polyneuropathie distale) ou autonome, présente dans tous les systèmes (anomalies cardiovasculaires, gastro-intestinales, urogénitales et même pulmonaires) [23].

- La néphropathie diabétique qui est la première cause d'insuffisance rénale, caractérisée par une altération de la fonction rénale marquée par une réduction du débit de filtration glomérulaire. Elle est associée à une protéinurie permanente avec une augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine.

Les complications macro-vasculaires du diabète de type 1 comprennent principalement les maladies cardiovasculaires, l'insuffisance cardiaque et les accidents vasculaires cérébraux. Les artériopathies périphériques peuvent également être une complication macro-vasculaire importante chez les patients diabétiques de type 1, pouvant conduire à des amputations [24].

### **2.2.2- Diabète de type 2**

Le diabète de type 2 (DT2), antérieurement dénommé de l'adulte ou non insulino-dépendant est l'affection métabolique la plus répandue dans le monde. Sa prévalence s'accroît de manière exponentielle. Le diabète de type 2 est une maladie complexe s'inscrivant généralement dans le cadre plus large du syndrome métabolique. Sur le plan physiopathologique, elle résulte de la combinaison, à des degrés variables, d'anomalies de la sécrétion et de l'action de l'insuline.

Les symptômes du diabète de Type 2 peuvent être identiques à ceux du Type 1, notamment une soif excessive, des urines abondantes, la fatigue, une cicatrisation lente des plaies, des infections récurrentes et des fourmillements ou un engourdissement des mains et des pieds [25].

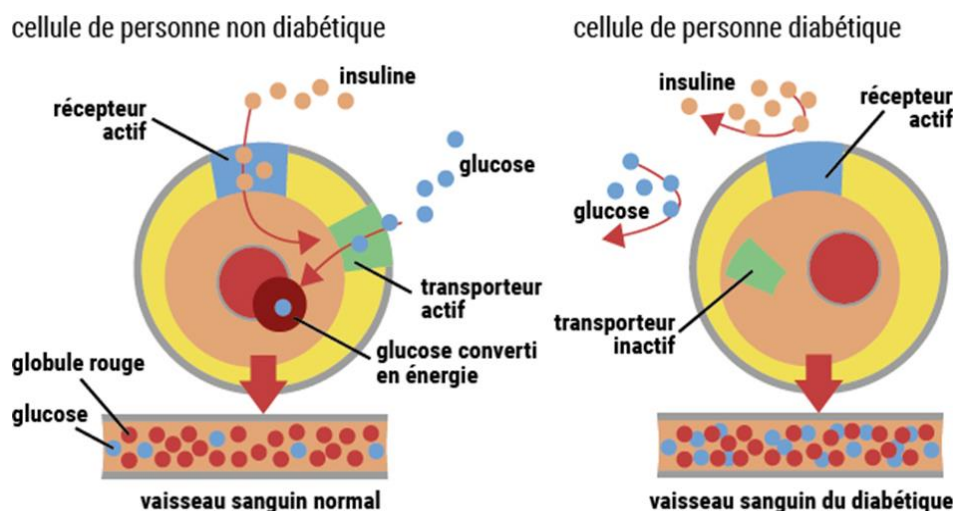
#### **2.2.2.1- Physiopathologie**

##### **Le mécanisme de l'insulino-résistance**

Dans le diabète de type 2 (DT2), la sécrétion d'insuline est inappropriée car les patients ont développé une résistance à l'insuline. La résistance hépatique à l'insuline conduit à une incapacité à supprimer la production de glucose hépatique et la résistance périphérique à l'insuline compromet la captation périphérique du glucose [26].

La musculature périphérique (et le cerveau) appartient aux tissus utilisateurs de glucose les plus significatifs. L'incorporation de glucose dans la cellule musculaire se fait grâce à un mécanisme de diffusion facilitée par des transporteurs de glucose (GLUT) dont la principale isoforme est GLUT4. Les molécules de GLUT4 à l'état de repos sont encastrées dans des micro-vésicules intracellulaires et ne sont amenées à la surface de la cellule que sur un signal insulinique. Dans le diabète de type 2, la translocation de GLUT4 de l'intérieur vers la surface de la cellule est réduite et cette restriction est principalement responsable de la perturbation de l'utilisation du glucose (Fig.02) [27].

Les taux d'insuline sont souvent très élevés, surtout au début de la maladie. Plus tard au cours de la maladie, la production d'insuline peut diminuer progressivement, ce qui se traduit par une majoration de l'hyperglycémie [26].



**Figure 02 :** Transport cellulaire de glucose dans une cellule normale et une cellule de diabétique de type 2 [28].

### Dysfonctionnement des cellules $\beta$

La maladie surviendrait suite à une production insuffisante en insuline face à une demande accrue de l'organisme. Cette faible production est causée par une augmentation de la résistance à l'insuline des tissus cibles tels que le foie, les muscles et le tissu adipeux. Cette insulino-pénie est d'abord la conséquence d'une incapacité des cellules bêta à sécréter de l'insuline en réponse au glucose. Ce défaut fonctionnel serait ensuite accompagné par une réduction de la masse totale des cellules bêta, ce qui participerait au développement de la maladie [29].

#### 2.2.2.2- Facteurs déclenchant

##### Facteurs environnementaux

Il ne fait aucun doute que l'obésité, surtout quand elle a une répartition abdominale, est le principal et le plus puissant facteur prédisposant au diabète de type 2. Près de 80 % des individus souffrant de ce type de diabète ont un excès pondéral et, dans la quasi-totalité des populations, il existe une relation étroite entre la prévalence du diabète et celle de l'obésité. La moitié des sujets présentant une obésité morbide (indice de masse corporelle ou IMC  $> 40$  kg/m<sup>2</sup>) finissent par devenir diabétiques. L'effet diabétogène de l'obésité provient de sa capacité à induire ou à aggraver une insulino-résistance, ce qui impose au pancréas une hypersécrétion permanente d'insuline pour maintenir une glycémie normale [25].

### **Facteurs génétiques**

Le dysfonctionnement des cellules bêta pancréatiques pourrait être favorisé par des facteurs génétiques dont la majorité d'entre eux jouent un rôle dans la sécrétion de l'insuline et la survie des cellules bêta [29].

#### **2.2.2.3- Complications du diabète type 2**

Le diabète de type 2 expose à de nombreuses complications qui possèdent des mécanismes complexes. Parmi les complications majeures :

- La coronaropathie, l'insuffisance cardiaque et l'artérite distale ont des formes cliniques particulières et sont parfois silencieuses.
- La néphropathie diabétique est souvent d'origine mixte. Elle est actuellement la première cause d'insuffisance rénale terminale.
- La rétinopathie est paradoxalement assez peu évolutive mais reste néanmoins inquiétante chez ces patients souvent âgés à haut risque ophtalmologique global.
- Le pied diabétique est une complication grave liée à la neuropathie. Son dépistage doit être systématique.
- Parmi les autres complications du diabète de type 2 figurent certains cancers, le syndrome d'apnée du sommeil, un déclin cognitif, des troubles de l'humeur et une altération du métabolisme osseux [30].

#### **2.2.3- Le diabète gestationnel**

Le diabète gestationnel (DG) est défini par l'OMS comme étant une affection provisoire qui survient pendant la grossesse et il est associé à un risque à long terme de diabète de type 2. L'affection est présente lorsque la glycémie est supérieure à la normale mais néanmoins inférieure aux seuils fixés pour le diagnostic du diabète [10].

##### **2.2.3.1- Physiopathologie**

La première moitié de la grossesse est associée à une augmentation du taux d'insuline et de la sensibilité à cette hormone. Ensuite, la tolérance au glucose diminue, le placenta sécrète plus d'hormones, ce qui favorise une résistance de l'organisme à l'insuline, produite en plus grande quantité par le pancréas. Lorsque ce dernier n'arrive plus à synthétiser assez d'insuline, une hyperglycémie apparaît, d'abord lors des repas, puis à jeun. Il est question de diabète gestationnel [31].

### **2.2.3.2- Complications du diabète gestationnel**

Le diabète pendant la grossesse augmente la mortalité et la morbidité du fœtus et de la mère. Le nouveau-né présente un risque élevé de détresse respiratoire, d'hypoglycémie, d'hypocalcémie, d'hyperbilirubinémie, de polyglobulie avec hyperviscosité sanguine.

Une mauvaise surveillance d'un diabète préexistant (prégestationnel) ou gestationnel pendant la période d'organogenèse (jusqu'à environ 10 semaines de grossesse) augmente le risque des malformations congénitales majeures et les fausses couches spontanées.

Un mauvais contrôle du diabète plus tard au cours de la grossesse augmente le risque d'une macrosomie fœtale (poids fœtal > 4000 g ou > 4500 g à la naissance), pré-éclampsie, dystocie des épaules, accouchement par césarienne, mort fœtale tardive. Cependant, le diabète gestationnel peut être à l'origine d'une macrosomie fœtale même si la glycémie maternelle est maintenue à un taux approchant la normale [32].

### **2.2.4- Autres types de diabète**

Un sous-ensemble de patients peut développer un diabète à partir d'une physiopathologie différente. Ces formes peuvent survenir à n'importe quel stade de la vie et être acquises de manière environnementale, iatrogène, à la suite d'une mutation génétique ou dans d'autres troubles métaboliques où l'hyperglycémie est plus susceptible de se développer [33].

Parmi les formes particulières de diabète on distingue :

- Le diabète monogénique (MODY, maturity-onset diabetes in the young), implique également un défaut de sécrétion d'insuline mais en présence de cellules  $\beta$  intactes. Il s'agit en effet d'un défaut de production d'insuline impliquant des mutations génétiques à différents niveaux.
- Le diabète secondaire, peut résulter d'une endocrinopathie par le biais d'un excès d'hormones (acromégalie, syndrome de Cushing, etc.), d'une atteinte du pancréas (pancréatite chronique, pancréatectomie, mucoviscidose, etc.), dans le contexte de syndromes génétiques ou encore médicamenteux comme un diabète secondaires à la prise de glucocorticoïdes [34,35].

### **2.3- Diagnostic du diabète**

Le diagnostic du diabète se constitue à partir d'un profil glycémique, qui repose essentiellement sur le dosage de la glycémie et de l'hémoglobine glyquée (l'HbA1c).

#### **Glycémie**

La cible première du diagnostic des patients diabétiques est représentée par le dosage de la glycémie (taux de sucre dans le sang).

## Etude bibliographique

---

Le patient sera considéré comme diabétique dans les cas suivants :

- Une glycémie au hasard  $\geq 11,1$  mmol/l (2,00 g/l).
- Une glycémie à jeun (aucun apport calorique depuis au moins 8 h)  $\geq 7,0$  mmol/l (1,26 g/l).
- Une glycémie  $\geq 11,1$  mmol/l (2,00 g/l) deux heures après l'ingestion de glucose (75 g) au cours d'une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) [36,37].

### **Hémoglobine glyquée**

L'hémoglobine glyquée (HbA1c) est un produit de la réaction spontanée entre l'hémoglobine et des niveaux élevés de glucose dans le sang. Il fait partie des produits terminaux dits de glycation avancée, dont il est le plus important pour le diagnostic clinique du diabète, et il peut servir d'alternative à la mesure de la glycémie.

C'est un marqueur qui prend de plus en plus d'importance en raison de son rôle à la fois dans le diagnostic et le suivi des patients diabétiques de type 1 et de type 2. Il témoigne d'un contrôle glycémique de deux ou trois mois [38].

On exprime le degré de glycation en pourcent d'HbA1c par rapport à l'HbA (l'hémoglobine A) totale. Le taux d'HbA1c est principalement déterminé par la glycémie et la durée de vie des globules rouges. L'HbA1c est ainsi utilisée comme reflet de la glycémie moyenne.

L'HbA1c mesurée est exprimée en pourcentage (%), mais aussi en unités IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) :

Pour les personnes non diabétiques, un taux normal d'hémoglobine glyquée se situe entre 4 % et 5,6 %. Des valeurs d'HbA1c entre 5,7 % et 6,4 % signifient que le patient souffre de prédiabète et qu'il a un risque plus élevé de développer le diabète. Des taux de 6,5 % ou plus signifient que le patient souffre de diabète. Une personne qui souffre de diabète non traité depuis longtemps peut avoir un taux supérieur à 8 % [39].

### **Autres bilans**

Il existe d'autres bilans secondaires utilisés dans le diagnostic du diabète, principalement le bilan lipidique, le bilan rénal et le bilan hépatique.

Le bilan lipidique qui détermine la concentration dans le sang du cholestérol total (libre et estérifié) et des triglycérides.

Au cours du diabète, les anomalies lipidiques sont fréquentes et prononcées et représentent un facteur important en cause dans l'augmentation du risque cardiovasculaire, en particulier chez les diabétiques de type 2 [40].



Le bilan rénal comporte principalement le dosage de quelques éléments de base pour évaluer les différentes fonctions des reins. Les différents dosages sont : urémie, créatininémie, urée urinaire, créatinine urinaire et ionogramme sanguin [41].

Le bilan hépatique consiste à doser certaines enzymes ou certaines substances transformées ou fabriquées par le foie afin d'apprécier le bon fonctionnement de l'organe. Les principaux tests biologiques hépatiques réalisés couramment sont les dosages des transaminases, des gamma-glutamyltranspeptidases ( $\gamma$ GT), des phosphatases alcalines et de la bilirubine [42].

### 3- Aperçu sur les virus

Les virus sont de minuscules agents biologiques qui ont un génome mais ne peuvent pas se répliquer par eux-mêmes. Pour se répliquer, ils doivent infecter des cellules hôtes et s'approprier leur outillage interne.

En fonction de la manière dont leur matériel génétique est stocké (sous forme d'ADN ou d'ARN), les virus sont classés en deux catégories : les virus à ADN et les virus à ARN. Environ 70 % des virus sont des virus à ARN. L'ARN est moins stable que l'ADN, des erreurs sont davantage susceptibles de se produire pendant la réplication. Le taux de mutation des virus à ARN est donc plus élevé que celui des virus à ADN. En dehors des cellules hôtes, le matériel génétique d'un virus est contenu dans la capsid, c'est-à-dire une coque de protéines. L'ensemble (matériel génétique et capsid) s'appelle un virion.

Lorsqu'un virus infecte une cellule hôte, l'ADN ou l'ARN viral est libéré de la capsid et passe dans la cellule où il est répliqué par l'intermédiaire des outils moléculaires de la cellule hôte. Enfin, les virus doivent se propager de cellule en cellule au sein de l'organisme, puis d'un organisme à l'autre, c'est-à-dire des cellules d'un organisme aux cellules d'un autre organisme [43].

Les virus sont responsables de nombreuses maladies humaines, telles que le rhume, la grippe, la rougeole, la varicelle, la rubéole, les hépatites, le sida, Ebola, Zika, etc. Certains virus peuvent même causer des cancers. La plupart, voire l'ensemble des virus humains proviennent à l'origine de virus affectant les animaux. Par exemple, le virus de la rougeole a vraisemblablement évolué à partir (d'un ancêtre) du virus de la peste bovine, un virus qui infecte les vaches [43].



### 3.1- Coronavirus

Il s'agit de virus différents appartenant à la famille des Coronaviridae, genre *Betacoronavirus* qui sont responsables d'infections respiratoires chez les mammifères et les oiseaux [44].

Les coronavirus sont des virus à ARN monocaténaire dont l'enveloppe est entourée de spicules formant une couronne, d'où « corona ». D'autres virus de cette famille ont été associés à des épidémies mortelles dans les 20 dernières années, soit le SRAS-CoV-1 et le CoV-SRMO, respectivement responsables du SRAS et du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (SRMO) [45].

Le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SRAS-CoV-2), un coronavirus découvert récemment provoque la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19). L'infection à SARS-CoV-2 provoque principalement une maladie respiratoire allant de la forme modérée à la forme sévère pouvant aller jusqu'au décès, tandis que certaines personnes infectées par le virus ne développent jamais de symptômes [45].

Le SARS-CoV-1 et le MERS-CoV sont proches phylogénétiquement du SARS-CoV-2. Ils se répliquent au niveau du parenchyme pulmonaire et sont responsables comme lui d'une maladie avec atteinte pulmonaire potentiellement létale. Les autres coronavirus banals ne se répliquent qu'au niveau des VARS (Voies Aériennes Respiratoires Supérieures) et sont responsables de rhume. A noter que la particularité du SARS-CoV-2 est sa propension à se multiplier également au niveau des VARS [46].

### 3.2- Aspects épidémiologiques

L'apparition de la pandémie de COVID-19 actuelle a d'abord été signalée à Wuhan, en décembre 2019, une ville dans, le centre de la Chine. Les médecins y ont commencé à voir des cas de « pneumonie d'étiologie inconnue » ; les patients avaient de la fièvre, des radiographies thoraciques suggérant une pneumonie, un nombre de globules blancs faible ou normal et aucune réponse après 3 à 5 jours d'antibiothérapie [47].

En janvier 2020, le virus s'est répandu à travers l'Asie, l'Europe et les Amériques. Le 11 mars 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a déclaré l'état de pandémie avec 114 pays qui dénombrèrent des cas de la maladie. En date du 11 mai 2020, on comptait officiellement 4132365 cas et 283 387 décès à travers le monde. Toutefois, il est probable que le nombre réel d'infections soit beaucoup plus élevé, puisque le nombre de tests réalisés est faible dans

plusieurs pays et que plusieurs personnes asymptomatiques n'ont probablement pas été diagnostiquées [48].

L'émergence rapide du SARS-CoV-2 et sa diffusion pandémique montrent que ce virus est bien plus contagieux que les SARS-CoV-1 et que le MERS-CoV. Le temps de doublement du nombre de personnes infectées était compris entre 2,2 et 3,2 jours au début de l'épidémie avec un intervalle sériel, c'est-à-dire le temps séparant deux cas successifs, de sept à huit jours. Contrairement au SARS-CoV-1 et au MERS-CoV, le virus est abondamment excrété par voie respiratoire par des sujets asymptomatiques ce qui favorise grandement sa diffusion [49].

### 3.3- Génome

Les coronavirus sont des virus à ARN simple-brin positif, possédant une coiffe en 5' et polyadénylés en 3'. La taille de leur génome peut atteindre 32 000 bases. Leur traduction permet la synthèse de polyprotéines intervenant dans la formation d'un complexe de réplication. Ce complexe permet la synthèse de nouveaux ARN génomiques, mais également d'ARN subgénomiques codant les protéines de structure essentielles à la multiplication du virus. L'assemblage des protéines de structure ainsi que la synthèse d'ARN génomique mènent ainsi à la création de nouvelles particules virales. L'une des caractéristiques des virus à ARN est leur grande variabilité génétique au sein d'une même espèce. En effet, la faible fidélité de réplication des virus à ARN engendre un taux de mutation élevé, leur permettant une évolution rapide. Le génome des coronavirus fait partie des plus grands parmi les virus à ARN. Or, un génome si grand nécessite une réplication fidèle et rapide afin d'empêcher un taux d'erreur trop important, qui pourrait à terme s'avérer fatal pour le virus.

Le séquençage du génome de SARS-Cov-2 montre 79,5 % de similitude avec celui de SARS-Cov-1 et 96,2 % de similitude avec un coronavirus de chauve-souris, ce qui fait de la chauve-souris l'hôte naturel le plus probable à l'origine du SARS-Cov-2 [50, 51].

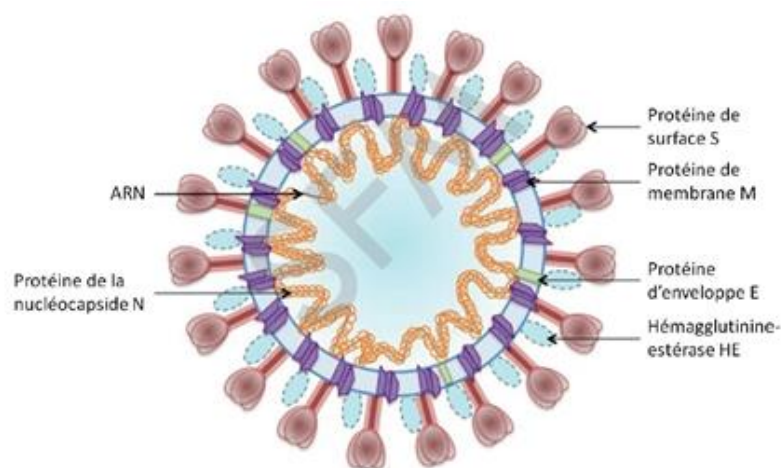
### 3.4- Composition structurelle des coronavirus

Le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SRAS-CoV-2) est un virus sphérique, enveloppé de 60-220 nm, comprend de l'extérieur vers l'intérieur : la glycoprotéine Spike (S) (donne l'aspect en couronne au virus en microscopie électronique), l'enveloppe, la membrane et la nucléocapside. Cette dernière contient une molécule de l'acide ribonucléique (ARN) monocaténaire (génome viral) (Fig.03) [52].

L'aspect en couronne visible en microscopie électronique est dû à la présence sur l'enveloppe de protéines de surface en forme de spicules. Le tiers du génome code essentiellement pour les protéines de structure du virus dont quatre glycoprotéines membranaires : La protéine Spike

(S), l'Hémagglutinine Estérase (HE) et les protéines de membrane (M) et d'enveloppe (E) ainsi que la protéine de capsid (N). La protéine S qui joue un rôle primordial dans les premières étapes du cycle viral est composée de deux sous-unités une globulaire (S1) et l'autre en forme de tige (S2) (Fig. 03). Les deux tiers restants du génome codent pour un vaste gène réplicase qui sera traduit en deux polyprotéines indispensables à la réplication virale.

La protéine S est celle qui lie le virus à son récepteur cellulaire (Angiotensine Converting Enzyme : ACE2) [51].



**Figure 03** : Aspect des particules infectieuses de coronavirus [53].

### 3.5- Mode de transmission

La transmission des infections respiratoires implique la présence d'un virus au niveau d'un « réservoir », en l'occurrence un individu infecté. Les infections respiratoires peuvent être transmises par des gouttelettes de tailles différentes. Les gouttelettes respiratoires sont des gouttelettes (de 5-10  $\mu\text{m}$  de diamètre) émises par les personnes contaminées lorsqu'elles toussent, éternuent, parlent ou chantent. Des gouttelettes de moins de 5  $\mu\text{m}$  de diamètre sont appelées aérosols. Ces aérosols contenant le virus restent infectieux tant qu'ils sont suspendus dans l'air. Les gouttelettes respiratoires jouent un rôle important dans la transmission de plusieurs maladies respiratoires, telles que la grippe, le rhume (rhinovirus) ou la COVID-19. Selon les connaissances actuelles, le virus COVID-19 est principalement transmis entre personnes par le biais de gouttelettes respiratoires et par contact, la transmission du virus COVID-19 peut se produire par contact direct avec des personnes infectées et indirecte par contact avec des surfaces dans l'environnement immédiat ou avec des objets utilisés sur la personne infectée [54,55].

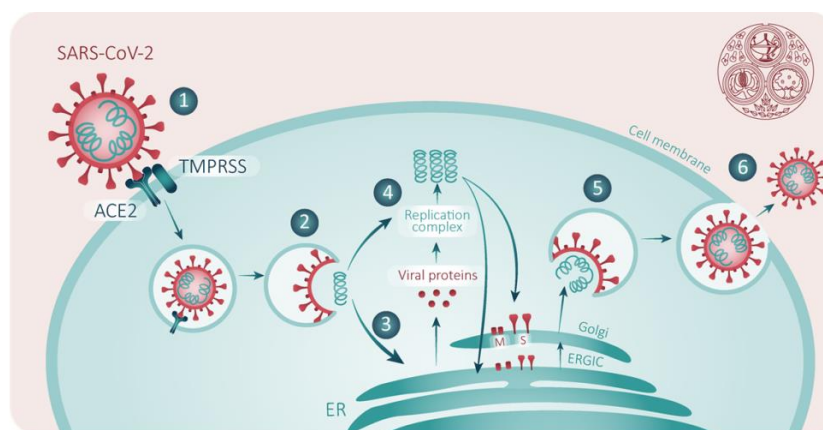
### 3.6- Physiopathologie

L'attachement du virus à la cellule hôte est initié par les interactions entre la protéine S et le récepteur des cellules cibles. La protéine S du SARS-CoV2 utilise le récepteur ACE2 pour rentrer dans la cellule hôte. Ce récepteur est une protéine membranaire de type I présente en particulier à la surface des cellules épithéliales des poumons, du nez, du cœur, de l'intestin et des reins. Le SARS Cov2 peut donc infecter tous ces organes, c'est pourquoi les patients atteints de COVID 19 présentent une grande diversité de symptômes.

La liaison de la sous-unité S1 de la protéine S au récepteur ACE2 entraîne une modification conformationnelle de la protéine S, exposant la sous unité S2 et permettant donc l'endocytose puis la fusion.

Après la fusion et le largage de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, la machinerie cellulaire traduit le gène de la réplicase en deux polyprotéines (pp1a et pp1ab) clivées en nombreuses protéines indispensables au cycle viral (notamment deux protéases virales et une ARN- polymérase ARN dépendant) s'assemblant en un large complexe de transcription et de réplication. Ce complexe permet d'une part de reproduire l'ARN viral et d'autre part, par le biais de la formation de petits brins d'ARN anti sens appelés ARN sou-génomiques, la production de protéines de structure des nouveaux virions (Fig.04).

Finalement les brins synthétisés sont combinés avec la protéine N pour former la nucléocapside et l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales. La connaissance du cycle viral est indispensable pour développer des stratégies (médicaments et /ou vaccins) efficaces contre ce virus [53].



**Figure 04** : Cycle de réplication du coronavirus [56].

### **3.7- Manifestations cliniques**

#### **Symptômes associés à la COVID-19**

Chez les patients qui deviennent symptomatiques, la plupart des personnes atteintes de COVID-19 ne présentent qu'une forme bénigne (40 %) ou modérée (40 %) de la maladie. Celle-ci s'aggrave chez environ 15 % des patients, imposant un apport en oxygène, et 5 % présentent un état critique associé à des complications, telles qu'une insuffisance respiratoire, un syndrome de détresse respiratoire aiguë, un état septique et un choc septique, une thromboembolie et/ou une défaillance multiviscérale, notamment une insuffisance rénale et cardiaque aiguë. Les caractéristiques cliniques les plus fréquentes en début de maladie sont la fièvre, la fatigue et la toux [57].

#### **Manifestations respiratoires**

Les signes de la sphère ORL (Oto-rhino-laryngé) et pulmonaire sont les plus fréquents. Les principaux symptômes liés à l'infection SARS-CoV-2 sont la fièvre (87,9%), la toux (67,7%), et l'asthénie (38,1%). Les manifestations de la sphère ORL les plus fréquentes sont les céphalées et l'obstruction nasale. Il est important de signaler aussi la perte du goût (agueusie) et de l'odorat. Une phase d'aggravation des symptômes respiratoires est possible avec une évolution vers un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) dans un délai médian de 8 jours (cela s'expliquerait par la tempête cytokinique due à l'hyper-inflammation) [58].

#### **Manifestations cardiovasculaires**

L'atteinte cardiovasculaire au cours de la COVID-19 peut survenir par différents mécanismes direct ou indirect. Les atteintes cardiaques sont variées : une atteinte myocardique directe via le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2, atteinte myocardique indirecte par infarctus, des cas de lésion myocardique aiguë, des arythmies cardiaques, des cas d'insuffisance cardiaque et la maladie veineuse thromboembolique, l'accident vasculaire cérébral (AVC) [58].

##### **3.7.1- Autres manifestations**

Les manifestations neurologiques, qui peuvent être inaugurales ou évolutives durant la COVID-19. Ces dernières peuvent être centrale ou périphérique (encéphalites, myélites, troubles de la vigilance...) [58].

Plusieurs signes digestifs liés à COVID-19 sont décrits. Le virus peut endommager directement ou indirectement le système digestif par la tempête cytokinique de l'hyper inflammation [58].

### 4- Relation entre COVID-19 et le diabète

Depuis l'épidémie initiale de COVID-19 en Chine, une grande attention s'est portée sur les personnes atteintes de diabète en raison du mauvais pronostic chez les personnes infectées. Plusieurs études sur le diabète et le pronostic COVID-19 ont observé un risque de mortalité environ deux à trois fois plus élevé dû au COVID-19 pour les personnes diabétiques par rapport aux personnes non diabétiques. Les rapports initiaux concernaient principalement des personnes atteintes de diabète de type 2, bien que des enquêtes récentes aient montré que les personnes atteintes de diabète de type 1 sont également à risque de COVID-19 sévère.

La raison de l'aggravation du pronostic chez les personnes atteintes de diabète est probablement multifactorielle, reflétant ainsi la nature syndromique du diabète. L'âge, le sexe, l'origine ethnique, les comorbidités telles que l'hypertension et les maladies cardiovasculaires, l'obésité et un état pro-inflammatoire et pro-coagulant contribuent tous probablement au risque de complications.

De plus, l'infection par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère elle-même pourrait représenter un facteur d'aggravation pour les personnes atteintes de diabète, car elle peut précipiter des complications métaboliques aiguës par des effets négatifs directs sur la fonction des cellules  $\beta$ . Ces effets sur la fonction des cellules  $\beta$  pourraient également provoquer une acidocétose diabétique chez les personnes atteintes de diabète, une hyperglycémie à l'admission à l'hôpital chez les personnes ayant des antécédents inconnus de diabète et potentiellement un diabète d'apparition récente [59].

Plusieurs observations publiées depuis le début de la pandémie témoignent que l'infection par le SARS-CoV-2 semble également pouvoir provoquer le diabète. Les diabètes nouvellement apparus chez les patients atteints de la COVID-19 sont associés à des complications significativement plus élevées et à plus de décès toutes causes confondues, par rapport aux personnes atteintes de normo-glycémie ou de diabète préexistant.

Une des hypothèses est que le pancréas et d'autres organes impliqués dans le contrôle de la glycémie sont riches en inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), protéine qui constitue une porte d'entrée du SARS-CoV-2. Le virus serait ensuite capable d'entraver la sécrétion d'insuline, voire détruire les cellules  $\beta$ -pancréatiques. Une autre possibilité est que le SARS-CoV-2 induise la production de chimiokines et de cytokines responsables d'une réponse immunitaire pouvant également entraîner une destruction cellulaire [2].

**MATERIELS**  
**ET**  
**METHODES**

### 1-Echantillonnage

#### 1.1- Population étudiée

La population étudiée est composée de 73 patients diabétiques volontaires, recrutés au niveau de l'établissement public de santé de proximité Larbi Ben M'hidi de Constantine (la maison des diabétiques située à belle vue) en présence de médecins spécialistes.

Le recrutement des individus s'est effectué sans distinction de sexe, d'âge et de type de diabète (type 1 et type 2). Un questionnaire (annexe) donnant des informations sur le patient et sa maladie a été établi. Ce questionnaire renseigne, notamment, sur le fait d'avoir été diagnostiqué à la COVID-19, également si le diabète est postérieur à l'infection par le virus COVID-19. Tous les patients ont été malades au moins 1 fois par la COVID-19.

#### 1.2- Prélèvements sanguins

Les prélèvements sanguins sont effectués par le personnel du centre Larbi Ben M'hidi. Ils sont réalisés au niveau, du pli du coude sur des patients à jeun, sur tubes héparine. L'HbA1c est dosé sur tube EDTA.

### 2- Dosages

Les dosages sont effectués sur sérum au niveau du laboratoire du centre Larbi Ben M'hidi. Les paramètres biochimiques dosés sont la glycémie, l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et les triglycérides (TG).

#### 2.1- Dosage de la glycémie

Le dosage de la glycémie est effectué manuellement grâce à un spectrophotomètre, en utilisant le Kit BIOLABO.

Le dosage du glucose de plasma sanguin est réalisé par une méthode colorimétrique appelé méthode de Trinder. Le glucose est oxydé par la GOD (Glucose oxydase) en acide gluconique et H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Ce dernier réagit en présence de POD (Peroxydase) avec le chloro-4-phénol et le PAP (4-Amino-antipyrine) pour former une quinonéimine de couleur rouge.



L'absorbance du complexe coloré, proportionnelle à la concentration en glucose dans le spécimen est mesurée à 500 nm [60,61].



### 2.2- Dosage de l'HbA1c

Le dosage de l'HbA1c est basé sur le principe de l'HPLC (chromatographie liquide à haute performance). Le dosage de HbA1c a été réalisé en utilisant l'analyseur HLC-723GX (Fig.05).

Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution d'abord, puis elle sera introduite dans la phase mobile liquide (éluant). Grâce à la répartition sélective des solutés entre la phase mobile et la phase stationnaire, chaque soluté est donc soumis à une force de rétention exercée par la phase stationnaire, et une force de mobilité due à la phase mobile. La phase mobile, poussée par une pompe sous forte pression, parcourt le système chromatographique. Le mélange à analyser est injecté puis transporté à travers le système chromatographique. Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire. En sortie de colonne, grâce à un détecteur approprié, les différents solutés sont représentés par des pics. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme [62].



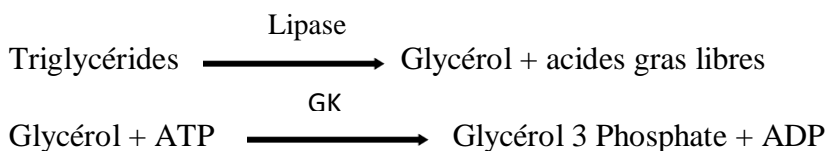
**Figure 05** : L'analyseur HLC-723GX

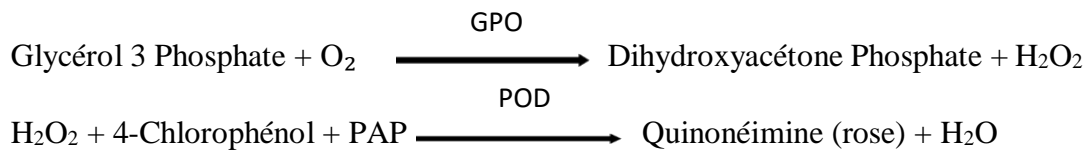
### 2.3- Dosage des triglycérides

Le dosage des triglycérides est effectué manuellement grâce à un spectrophotomètre, en utilisant le Kit BIOLABO.

Le dosage des triglycérides est basé sur la méthode de Fossati et Prencipe couplée à une réaction de Trinder.

Le schéma réactionnel est le suivant :





GK : glycérol kinase

GPO : glycérol-3-phosphate oxydase

POD : peroxydase

L'absorbance mesurée à 500 (480-520) nm, est proportionnelle à la concentration en triglycérides dans le spécimen [61,63].

### 3- Analyse statistique

La moyenne est calculée en utilisant l'équation suivante :

$$X = \frac{1}{n} \sum xi$$

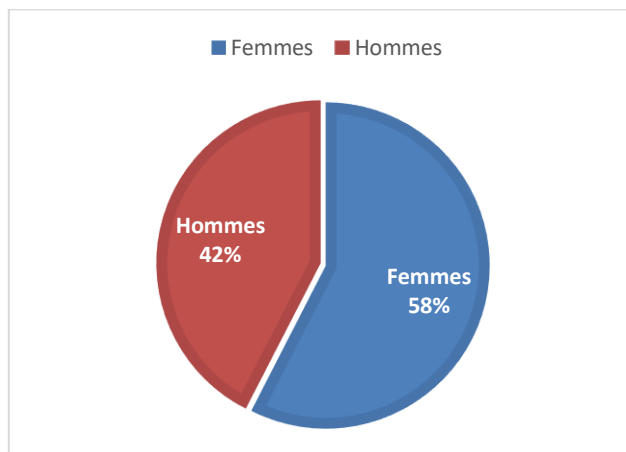
Une comparaison de moyennes observées est réalisée par le test t de student au moyen du logiciel Xlstat.

# **RESULTATS**

## 1- Description de la population étudiée

### Répartition de la population étudiée selon le sexe

La population étudiée comprenait 73 patients (n=73), dont 31 hommes (42,47 %) et 42 femmes (57,53 %) (Fig.06).

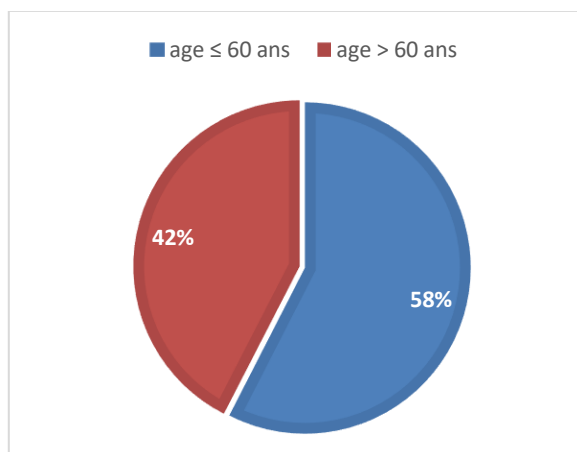


**Figure 06 :** Répartition de la population étudiée selon le sexe.

### Répartition de la population étudiée selon l'âge

L'échantillon se compose de diabétiques de différentes tranches d'âge, de 23 ans à 89 ans. La moyenne d'âge est de 58 ans.

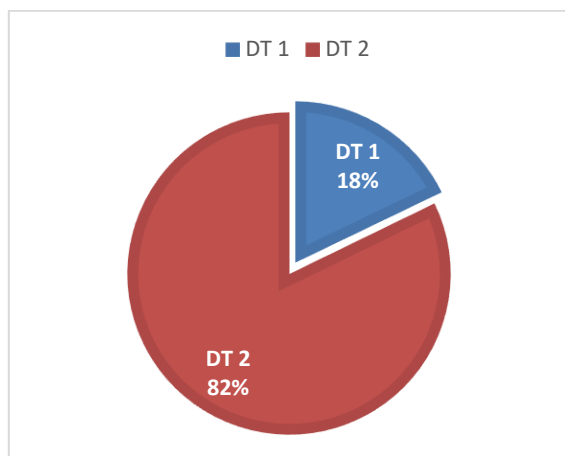
Le pourcentage des diabétiques ayant un âge inférieur ou égal à 60 ans ( $\leq 60$  ans) est 57,53% (42 patients), tandis que le pourcentage des diabétiques ayant un âge supérieur à 60 ans ( $> 60$  ans) est 42,47% (31 patients) (Fig.07).



**Figure 07 :** Répartition de la population étudiée selon l'âge.

### Répartition de la population étudiée selon le type de diabète

La population regroupe 73 patients, dont 13 individus sont des diabétiques de type 1 (17,81 %) et 60 individus sont des diabétiques de type 2 (82,19 %) (Fig.08).

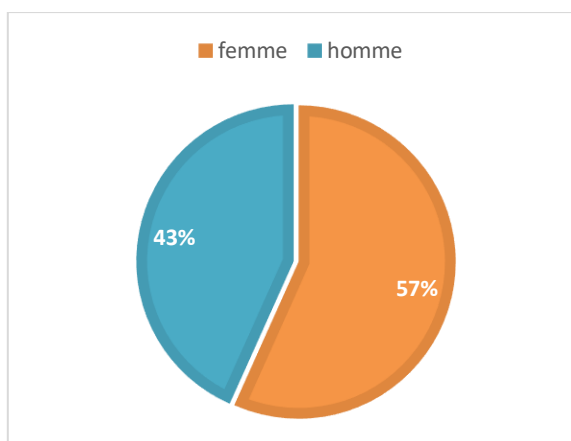


**Figure 08** : Répartition de la population étudiée selon le type du diabète.

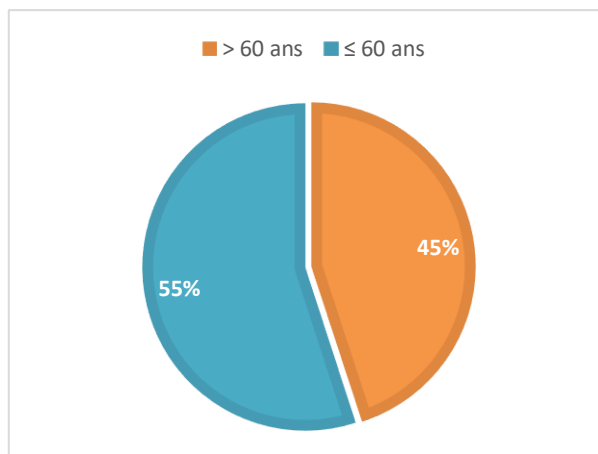
Ces chiffres indiquent la prévalence du diabète de type 2. L'effectif des diabétiques de type 1 étant réduit, ce groupe de patients n'a pas été retenu. Le groupe de diabétiques de type 2 (60 patients) uniquement constitue la population retenue.

### Répartition des diabétiques de type 2

La population des diabétiques de type 2 (60 patients) se forme de 34 femmes (56,67%) et 26 hommes (43,33%), (Fig.09) dont la moyenne d'âge est de 58 ans [23 ans - 89 ans]. L'échantillon est partagé en 2 groupes, le pourcentage des patients  $\leq 60$  ans est de 55 % (33 patients) et le pourcentage des patients  $> 60$  ans est de 45 % (27 patients) (Fig.10).



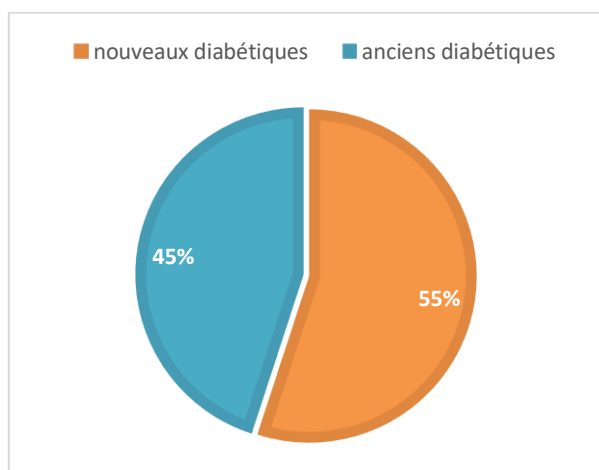
**Figure 09** : Répartition des diabétiques de type 2 selon le sexe.



**Figure 10 :** Répartition des diabétiques de type 2 selon l'âge.

### Répartition des diabétiques de type 2 selon la période d'apparition de la maladie

Notre échantillon comprend 27 patients diabétiques avant d'être touchés par la COVID-19, soit (45%), et 33 patients sont devenus diabétiques après avoir été touchés par la COVID-19, soit (55%) (Fig.11).



**Figure 11 :** Répartition des diabétiques de type 2 selon la période d'apparition du diabète.

## 2- Comparaisons

Les résultats obtenus sont représentés par le calcul de la moyenne et de l'écart type pour les trois paramètres biochimiques dosés, la glycémie, l'HbA1c et les TG.

-Des comparaisons des moyennes calculées sont réalisées et interprétées par le test statistique de student (test t).

-Les paramètres dosés, chez tous nos patients, présentent des valeurs supérieures aux normes. Pour rappel les normes sont de 1,15 g/l pour la glycémie, entre 4 % et 5,6 % pour l'HbA1c et de 0,35-0,60 g/l pour les TG.

-Les résultats des comparaisons les plus intéressantes ont été retenus.

### 2.1- Comparaison des nouveaux diabétiques selon leur sexe

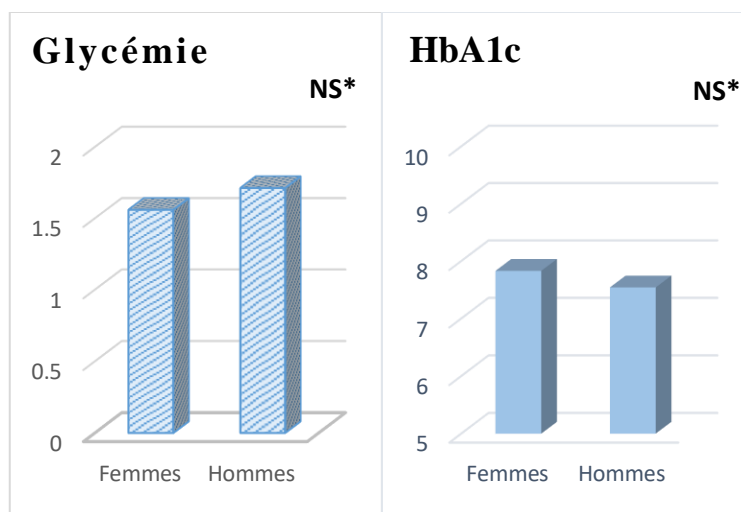
Les patients ayant développés un diabète après COVID-19, sont partagés en 2 groupes. Un groupe de femmes (21 femmes) et un groupe d'hommes (12 hommes). Les moyennes de leurs paramètres (glycémie et HbA1c) sont comparées.

**Tableau 01** : Comparaison des moyennes des nouveaux diabétiques selon le sexe.

paramètre	Femme	Homme	P-value
<b>Glycémie (g/l)</b>	1,55 ± 0,44	1,71 ± 0,67	0,435 NS*
<b>HbA1c (%)</b>	7,83 ± 1,89	7,54 ± 1,85	0,621 NS*

NS\* : non significatif.

La glycémie chez ces patients est légèrement plus faible chez les femmes (Tab.01). Cependant la différence n'est pas significative selon le test t (Fig.12). Les valeurs moyennes de l'hémoglobine glyquée (Tab.01) chez les deux groupes de personnes (femmes et hommes) ne montrent pas de différence significative (Fig. 12).



**Figure 12** : Variation de la glycémie et de l'HbA1c chez les nouveaux diabétiques selon le sexe.

### 2.2- Comparaison entre les diabétiques

Tous nos patients diabétiques ont été touchés par le virus COVID-19. Deux groupes sont constitués. Le groupe de patients ayant développés un diabète après avoir contracté l'infection au COVID-19 (nouveaux diabétiques après COVID-19). Le groupe de personnes qui sont diabétiques avant d'être touchés par la COVID-19 (anciens diabétiques). Les moyennes de leur glycémie, HbA1c et triglycérides sont comparées afin de vérifier si une différence existe entre les deux groupes.

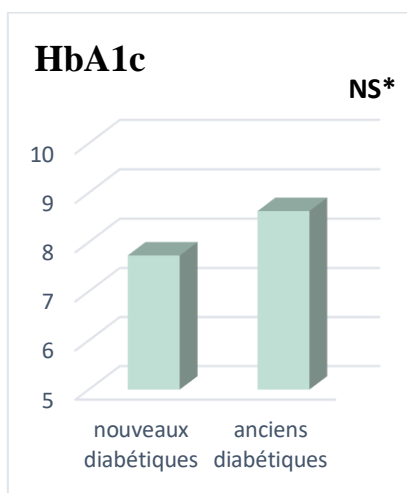
## Résultats

**Tableau 02 :** Comparaison des moyennes chez les nouveaux diabétiques et les anciens diabétiques.

Paramètre	Nouveaux diabétiques	Anciens diabétiques	P-value
Glycémie (g/l)	1,61 ± 0,53	1,73 ± 0,83	0,594 NS*
HbA1c (%)	7,73 ± 1,86	8,63 ± 2,09	0,110 NS*
Triglycérides (g/l)	1,48 ± 0,57	1,65 ± 0,78	0,566 NS*

NS\* : non significatif.

Les résultats (Tab.02) indiquent des valeurs légèrement plus élevées de la glycémie et des TG chez les patients ayant un diabète préexistant. Cette différence n'est pas significative. L'HbA1c est plus élevée chez les anciens diabétiques (Tab.02) par rapport aux nouveaux diabétiques. Cependant cette différence reste non significative (Fig. 13).



**Figure 13 :** Variation de l'HbA1c chez les nouveaux diabétiques et les anciens diabétiques.

### 2.3- Comparaison selon l'âge

#### Comparaison de tous les diabétiques selon leur âge

Les patients diabétiques (60 patients) sont divisés en deux groupes selon leur âge. Les individus âgés de 60 ans et moins ( $\leq 60$  ans) dont le nombre est de 33 patients. Les individus âgés de plus de 60 ans ( $> 60$  ans) soit 27 patients.

**Tableau 03 :** Comparaison des moyennes des diabétiques selon l'âge.

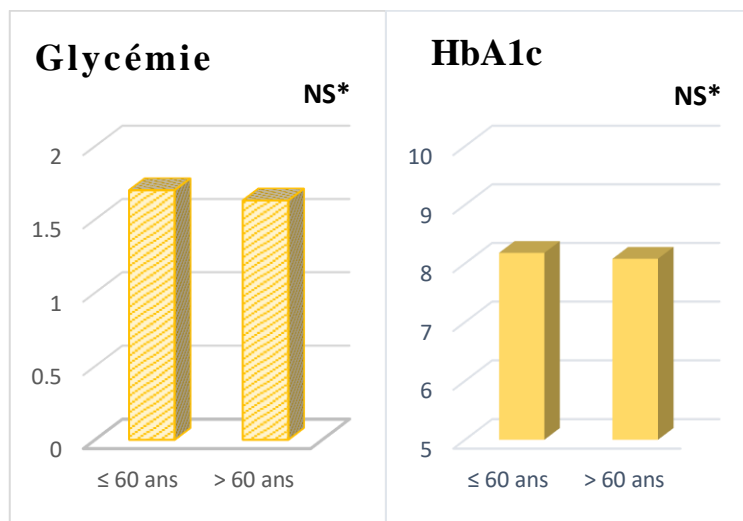
Paramètre	$\leq 60$ ans	$> 60$ ans	P-value
Glycémie (g/l)	1,70 ± 0,72	1,63 ± 0,63	0,663 NS*
HbA1c (%)	8,08 ± 2,04	8,18 ± 1,99	0,790 NS*
Triglycérides (g/l)	1,65 ± 0,77	1,44 ± 0,50	0,274 NS*

NS\* : non significatif.



## Résultats

Les moyennes obtenues (Tab.03) indiquent des valeurs assez similaires chez les deux tranches d'âge (Fig.14) et cela pour les trois paramètres étudiés. Cela est confirmé par le test t qui ne montre aucune différence significative.



**Figure 14** : Variation de la glycémie et l'HbA1c selon l'âge des diabétiques.

### Comparaison des nouveaux diabétiques selon l'âge

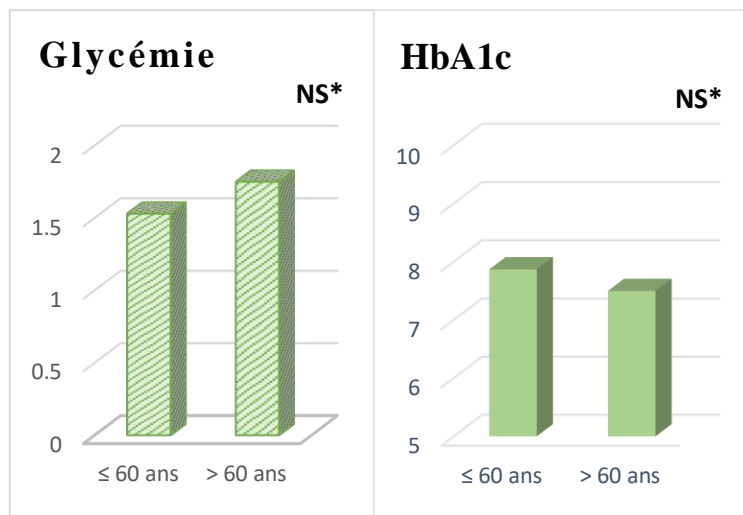
Le groupe des nouveaux diabétiques (33 patients) est partagé en deux groupes supplémentaires selon l'âge. Ceux ayant un âge inférieur ou égal à 60 ans (20 patients) et ceux ayant dépassés les 60 ans (13 patients).

**Tableau 04** : Comparaison des moyennes des nouveaux diabétiques selon l'âge.

Paramètre	≤ 60 ans	> 60 ans	P-value
<b>Glycémie (g/l)</b>	1,53 ± 0,41	1,75 ± 0,67	0,274 NS*
<b>HbA1c (%)</b>	7,87 ± 1,91	7,50 ± 1,83	0,660 NS*
<b>Triglycérides (g/l)</b>	1,45 ± 0,80	1,54 ± 0,56	0,521 NS*

NS\* : non significatif.

Les résultats de cette comparaison de moyennes (Tab.04) ne montrent aucune différence significative (Fig.15). Effectivement, les valeurs moyennes sont très similaires pour les paramètres considérés.



**Figure 15** : Variation de la glycémie et l’HbA1c des nouveaux diabétiques selon l’âge.

**Comparaison des anciens diabétiques selon l’âge**

Le groupe de patients ayant un diabète préexistant (27 patients) est divisé également en deux groupes selon leur âge. Les patients âgés de moins 60 ans sont au nombre de 13 patients et ceux âgés de plus de 60 ans sont au nombre de 14 patients.

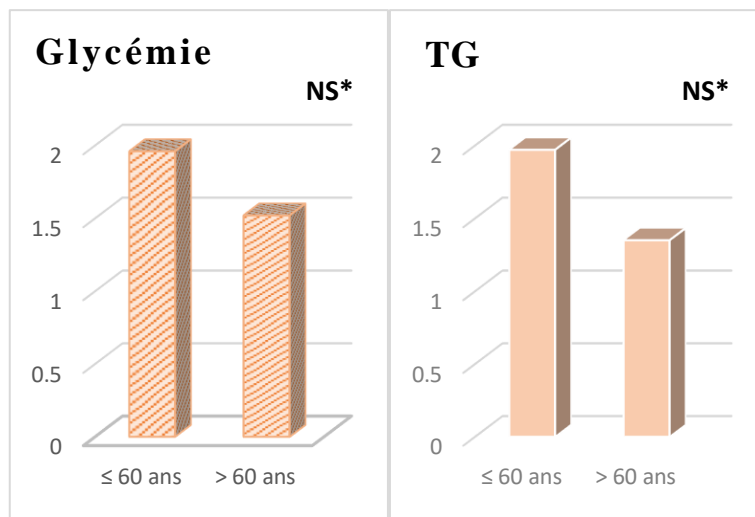
**Tableau 05** : Comparaison des moyennes des anciens diabétiques selon l’âge.

Paramètre	≤ 60 ans	> 60 ans	P-value
<b>Glycémie (g/l)</b>	1,96 ± 1,00	1,52 ± 0,59	0,065 NS*
<b>HbA1c (%)</b>	8,39 ± 2,26	8,62 ± 1,98	0,940 NS*
<b>Triglycérides (g/l)</b>	1,97 ± 0,94	1,35 ± 0,44	0,098 NS*

NS\* : non significatif.

Les résultats obtenus pour cette comparaison (Tab.05) indiquent que l’HbA1c est identique pour les deux groupes et qu’il n y a pas de différence significative entre les anciens diabétiques par rapport à leur âge.

La glycémie et les TG sont, par contre, un peu plus élevés (Tab.05) chez les anciens diabétiques plus jeunes (≤ 60 ans) (Fig.16). Cependant le test t ne révèle pas de différence significative.



**Figure 16 :** Variation de la glycémie et des TG des anciens diabétiques selon l'âge.

**Comparaison des anciens et des nouveaux diabétiques de moins de 60 ans (≤ 60 ans)**

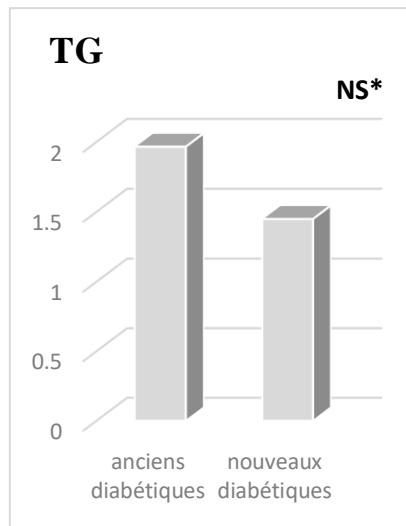
La tranche d'âge des 60 ans et moins (≤ 60 ans soit 33 patients) est divisée en deux groupes. Les anciens diabétiques (13 patients) et les nouveaux diabétiques (20 patients)

**Tableau 06 :** Comparaison de moyennes des anciens et des nouveaux diabétiques de moins de 60 ans (≤ 60 ans).

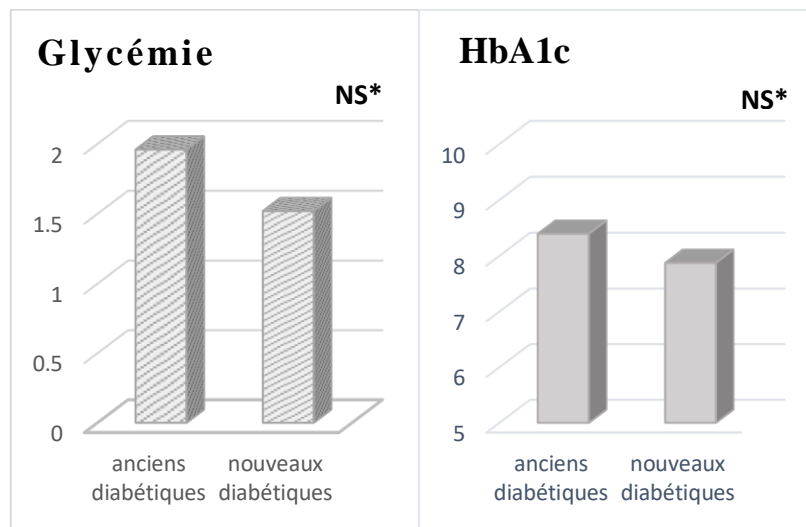
<b>Diabétiques ≤ 60ans</b>			
<b>Paramètre</b>	<b>Anciens</b>	<b>Nouveaux</b>	<b>P-value</b>
<b>Glycémie (g/l)</b>	1,95 ± 1,00	1,52 ± 0,41	0,122 NS*
<b>HbA1c (%)</b>	8,39 ± 2,26	7,87 ± 1,90	0,567 NS*
<b>Triglycérides (g/l)</b>	1,96 ± 0,93	1,44 ± 0,57	0,130 NS*

NS\* : non significatif.

Les valeurs obtenus (Tab.06) indiquent que la glycémie, l'HbA1c ainsi que les TG sont un peu plus élevés chez les anciens diabétiques de moins de 60 ans par rapport à ceux de la même tranche d'âge et devenus diabétiques après avoir été touchés par la COVID-19 (Fig.17, 18). Cependant cette différence n'est pas significative selon le test t.



**Figure 17 :** Variation des TG des anciens et des nouveaux diabétiques de moins de 60 ans ( $\leq 60$  ans).



**Figure 18 :** Variation de la glycémie et l'HbA1c des anciens et des nouveaux diabétiques de moins de 60 ans ( $\leq 60$  ans).

### Comparaison des anciens et des nouveaux diabétiques de plus de 60 ans ( $> 60$ ans)

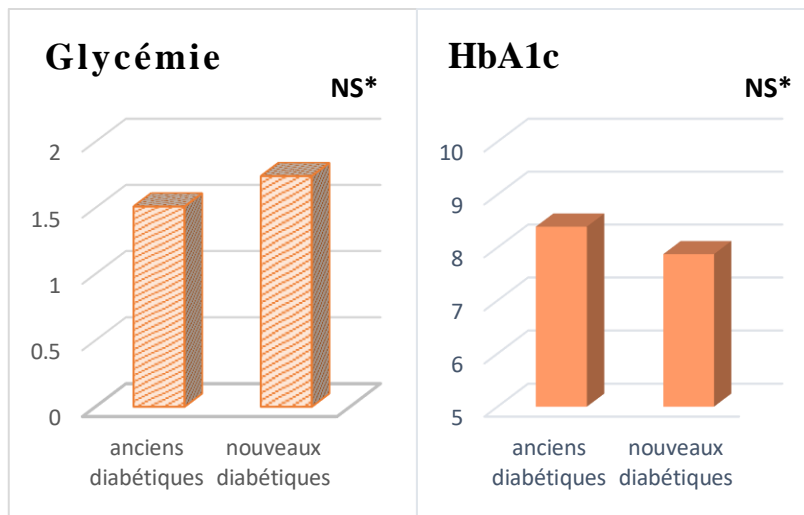
Les patients de plus de 60 ans ( $> 60$  ans) (27 patients) sont également divisés en deux groupes. Le groupes des anciens diabétiques (14 patients) et ceux devenus diabétiques suite à la maladie de la COVID-19 (nouveaux diabétiques) (13 patients).

**Tableau 07** : Comparaison de moyennes des anciens et des nouveaux diabétiques de plus de 60 ans (> 60 ans).

<b>Diabétiques &gt; 60 ans</b>			
<b>Paramètre</b>	<b>Anciens</b>	<b>Nouveaux</b>	<b>P-value</b>
<b>Glycémie (g/l)</b>	1,51 ± 0,59	1,74 ± 0,67	0,085 NS*
<b>HbA1c (%)</b>	8,81 ± 1,98	7,50 ± 1,82	0,240 NS*
<b>Triglycérides (g/l)</b>	1,34 ± 0,44	1,53 ± 0,56	0,352 NS*

NS\* : non significatif.

Dans cette comparaison également, les paramètres biochimiques (glycémie, HbA1c et TG) (Tab.07) ne montrent aucune variation significative entre les anciens et les nouveaux diabétiques âgés de plus de 60 ans (Fig. 19).



**Figure 19** : Variation de la glycémie et l'HbA1c des anciens et des nouveaux diabétiques de plus de 60 ans (> 60 ans).

# **DISCUSSION**

## Discussion

---

Le présent travail est une étude prospective et un état des lieux concernant l'apparition d'un diabète nouveau suite à la contraction de la maladie COVID-19, également l'estimation de différences ou de changements éventuels du bilan biochimique chez les diabétiques étudiés en considération de l'apparition de leur maladie et de leur âge.

-L'étude a concerné des diabétiques de type 2. Ces derniers représentant plus de 82% de la population réunie au départ. La prévalence mondiale (ainsi qu'en Algérie) de ce type de diabète est clairement établie.

-Tous les diabétiques réunis dans cet échantillon ont contractés au moins 1 fois l'infection au COVID-19.

-Les bilans biochimiques réalisés ou consultés au cours de notre travail sont basés sur des données récentes, l'historique des bilans étant insuffisants. Le suivi des bilans avant la période de la COVID-19 et après, afin de suivre leur évolution, n'a pas pu être effectué.

En comparant les bilans des hommes et les femmes devenus diabétiques suite à la COVID-19 les résultats n'ont montrés aucune différence entre les deux sexes. Il semble ainsi que le diabète qui s'installe avec la COVID-19 est pareil chez les femmes et les hommes.

Cela est relevé également dans une autre étude où un classement des patients selon le sexe est réalisé. Il n'est noté dans ce cas aucune différence significative entre les patients masculins et féminins avec tous les paramètres mesurés lors de l'infection au COVID-19. De plus il est remarqué que les patients atteints de diabète de type 2 qui attrapent l'infection au COVID-19 souffrent d'une dérégulation du contrôle glycémique [64]. Bien que dans d'autres cas et chez des diabétiques de sexe féminin les paramètres glycémiques sont plus élevés. Cela est probablement lié au fait que plusieurs facteurs influence la perturbation glycémique chez les femmes, à titre d'exemple l'obésité, qui semble toucher les femmes plus que les hommes [65].

Dans la population étudiée, les nouveaux diabétiques, c'est à dire ceux qui ont développés un diabète après l'infection par la COVID-19 constitue 55% de l'échantillon. Les 45% restant de la population ayant un diabète préexistant. Cela concorde avec une étude menée en 2021 à la Harvard Medical School, a rapporté que sur 551 patients hospitalisés suite à la COVID-19 en Italie, près de la moitié sont devenus hyperglycémiques [66]. Ces résultats suggèrent bien l'augmentation de l'apparition du diabète avec la COVID-19.

La comparaison entre les 2 groupes de diabétiques touchés précédemment par COVID-19 est également réalisée. Il est noté que les personnes ayant un diabète préexistant, dans notre

## Discussion

---

travail, présentent un bilan glycémique et lipidique supérieure à celui des nouveaux diabétiques. Cela est probablement lié à l'ancienneté de la maladie chez ces personnes, qui se traduit par un taux moyen de l'HbA1c plus élevé. Toutefois cette différence n'est pas significative. Cela pourrait indiquer qu'un diabète qui se développe avec la COVID-19 évolue de manière pratiquement identique qu'un diabète ancien. Cependant il faut prendre cela avec beaucoup de réserves étant donné que divers autres facteurs peuvent interagir.

Une étude menée à Wuhan sur des patients hospitalisés, principalement des patients âgés atteints de COVID-19, a rapporté que 21,6 % avaient des antécédents de diabète, 20,8 % avaient reçu un diagnostic de diabète nouvellement diagnostiqué ( $HbA1c \geq 6,5\%$ ) et 28,4 % ont reçu un diagnostic de dysglycémie [67].

Par ailleurs, le taux moyen entre les 2 groupes des diabétiques n'est pas largement différencier, ce qui indique probablement un développement de manière progressive de la maladie, chez les personnes récemment affirmés comme des diabétiques. Le phénomène de diabète d'apparition récente a déjà été observé avec d'autres infections virales et maladies aiguës [67].

De ce fait, une étude américaine a signalé qu'il était très difficile de contrôler la glycémie de certains patients atteints de la COVID-19, même pour ceux ayant déjà un passif avec le diabète. Encore plus surprenant, certains patients qui ne souffraient pas de diabète avant l'infection ont développé des manifestations de la maladie après avoir guéri de la COVID-19 [68].

Le facteur d'âge pourrait avoir un impact sur les particularités glycémiques des diabétiques également, il est associé à de mauvais résultats par rapport à la COVID-19.

En conséquence et afin d'estimer cet effet âge, les paramètres des patients de plus de 60 ans sont comparés à ceux des patients plus jeunes ( $\leq 60$  ans).

En comparant les patients selon leur âge ( $\pm 60$  ans) il n'apparaît aucune différence entre les deux tranches d'âge. Leurs bilan glucidique est pratiquement similaire. Il est noté une HbA1c de l'ordre de 8% chez les deux groupes ce qui suggère un diabète déséquilibré chez les diabétiques âgés et ceux plus jeunes de notre population.

En outre, le diabète est un important facteur de risque indépendant de la progression du COVID-19 chez les personnes âgées. Les indices de glycémie sont des facteurs prédictifs importants de la gravité de la maladie [64].

Il est à signaler que plusieurs études ont constatés que les patients atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) auraient une plus grande prévalence d'hyperglycémie [66].



## Discussion

---

De plus, il est remarqué que les personnes, dans la population étudiée, qui ont un âge inférieur ou égale à 60 ans ( $\text{âge} \leq 60$  ans) présentent des moyennes glycémiques élevées, aussi bien chez les personnes ayant un diabète préexistant que les nouveaux diabétiques.

Cela rejoint le fait qu'il y a probablement un développement de manière progressive de la maladie chez les nouveaux diabétiques touchés précédemment par la COVID-19, induisant un diabète non contrôlé. Cela reste à vérifier d'autant que nous n'avons pas relevé de différence significative dans les taux moyens glycémiques chez les sujets ayant un diabète préexistant et les nouveaux diabétiques en comparant les deux tranches d'âge. Il est à noter que les nouveaux diabétiques, pourraient avoir un prédiabète non diagnostiqué.

De même, les anciens diabétiques de notre échantillon et ayant attrapé le virus COVID-19 ne montrent pas de différence des bilans glucidique et lipidique chez les plus de 60 ans et les moins de 60 ans.

Il est à signaler que plusieurs études suggèrent qu'il existe une relation bidirectionnelle entre le COVID-19 et le diabète. D'une part, le diabète est associé à un risque accru de COVID-19 sévère. D'autre part, un diabète d'apparition récente et des complications métaboliques graves d'un diabète préexistant, ont été observés chez des patients atteints de COVID-19 [69].

D'autre part, les anomalies lipidiques sont fréquentes et particulières chez les patients diabétiques de type 2. Elles sont définies par des taux élevés des lipides et précisément de triglycérides. Plusieurs études ont démontré la relation linéaire entre les taux des triglycérides et le diabète [70].

# **CONCLUSION**

## Conclusion

---

Le COVID-19 est l'un des problèmes sanitaires les plus complexes de nos jours, avec des effets et des conséquences inconnus. D'autre part, le diabète est l'un des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde. L'impact de la pandémie de COVID-19 sur les conséquences des maladies chroniques, et notamment du diabète n'est pas encore connu et chiffrable. De nouvelles études suggèrent que les diabètes d'apparition récente semblent associés à l'infection à COVID-19.

De ce fait, il apparaît dans notre travail que le sexe ne semble pas être un facteur influençant le diabète suite à l'infection par COVID-19 et que le diabète qui s'installe avec la COVID-19 serait pareil chez les femmes et les hommes. Il indique également une augmentation de l'apparition du diabète associée à la COVID-19.

Le bilan glycémique et lipidique est clairement déséquilibré chez les nouveaux diabétiques. Leur HbA1c étant suffisamment élevée suggérant un diabète mal équilibré.

Il suggère un développement de manière progressive et similaire du diabète, chez les nouveaux diabétiques par rapport aux anciens.

L'âge ne semble pas être un facteur déterminant une différence concernant l'évolution du diabète confronté à l'infection par COVID-19. Cependant, les diabétiques de moins de 60 ans présentent des moyennes glycémiques élevées, aussi bien chez les personnes ayant un diabète préexistant que les nouveaux diabétiques.

De ce fait, le présent travail suggère qu'il y a probablement un développement de manière progressive de la maladie chez les nouveaux diabétiques touchés précédemment par la COVID-19, qui induit un diabète non contrôlé.

Dans ce contexte et afin d'obtenir des réponses approfondies et claires cette étude prospective mérite d'être reconduite. Elle devrait porter sur une période plus longue ce qui permettra de réunir un échantillon beaucoup plus grand. Il serait également intéressant de suivre l'historique des bilans des malades sur une période suffisante avant et après l'infection par COVID-19.



**REFERENCES**  
**BIBLIOGRAPHIQUES**

## Références bibliographiques

---

- [1]- Hussain, A. Bhowmik, B. Do Vale Moreira, N.C. (2020). COVID-19 and Diabetes: Knowledge in Progress. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 108142. Doi:10.1016/j.diabres.2020.108142
- [2]- Ariane, S. Serge, H. (2021). Mise au point Relation entre diabète de type 2 et la COVID-19 : les dernières données. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 15, p.9-14. Doi : 10.1016/j.mmm.2020.12.008
- [3]- Pratt, C. Cornely, K. (2019). *Biochimie. Ed. De boek supérieur (2ème édition) : Bruxelles.* p.329.
- [4]- Gilles, C. (2013). L'os participe à la régulation du métabolisme du glucose. *Planète vie. École normale supérieure – PSL. Paris.*
- [5]- Cassany, L. (2022). *Modélisation et régulation de la glycémie dans la maladie du diabète. Thèse de doctorat de l'université de bordeaux.* p.4.
- [6]-Schneeberger, P. Dhouibi, M. (2006). La régulation de la glycémie : une étude de cas en première S. *Aster : Recherches en didactique des sciences expérimentales*, 42, p.135-158.
- [7]-Thorens, B. Labouèbe G. (2021). Détection cérébrale du glucose et homéostasie du glucose. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 15, p.518-525. Doi : 10.1016/j.mmm.2021.05.004
- [8]-Nutrisens (2016), le métabolisme des glucides, [en ligne] disponible : <https://www.nutrisens.com/vitalites/le-metabolisme-des-glucides/>
- [9]-Guerin-Dubourg, A. (2014). *Etude des modifications structurales et fonctionnelles de l'albumine dans le diabète de type 2 : identification de biomarqueurs de glycoxydation et de facteurs de risque de complications vasculaires. Thèse de doctorat en biochimie. Université de la Réunion, Saint Denis de La Réunion.* p.23.
- [10]- Organisation mondiale de la santé. (2016). *rapport mondial sur le diabète.*
- [11]- Fédération internationale du diabète. (2021). *l'atlas du diabète. 10ème édition.*
- [12]- Malek, R. (2008). *Épidémiologie, coûts et organisation des soins. Médecine des maladies Métaboliques*, 2, p.298.
- [13]- Belhadj, M. Arbouche, Z. Brouri, M. Malek, R. Semrouni, M. Zekri, S. Nadir, D. Abrouk, S. (2019). *Baromètre Algérie : enquête nationale sur la prise en charge des personnes diabétiques. Médecine des Maladies Métaboliques*, 13, p.188-194.

## Références bibliographiques

---

- [14]-Marchand, L. Thivolet, C. (2016). Étiologie et physiopathologie du diabète de type 1, 13, p.1-12. Doi : 10.1016/S1155-1941(16)67773-9
- [15]-Drouin, P. Blickle, J.F. Charbonnel, B. Eschwege, E. Guillausseau, P.J. Plouin, P.F. Daninos, J.M. Balarac, N. Sauvanet, J.P. (1999). Diagnostic et classification du diabète sucré, les nouveaux critères. Rapport des experts de l'ALFEDIAM, *Diabetes&Metabolism*, 25, p.72-83.
- [16]-Rouland, M. Bertrand, L. Lehuen, A. (2022). Microbiote, immunité et diabète de type 1, *Médecine des Maladies Métaboliques*, 16, p.134-140. Doi : 10.1016/j.mmm.2022.01.005
- [17]-Di-Meglio, L.A. Evans-Molina, C. Oram, R.A. (2019). Type 1 diabetes, NIH (NCBI), Pubmed, Doi : 10.1016/S0140-6736(18)31320-5
- [18]-Baalbaki, L. (2012). Les traitements innovants du diabète de type 1 : Focus sur la greffe des îlots de Langerhans. Thèse de doctorat en pharmacie, Grenoble. p.131.
- [19]-Bouyoucef, F. (2021). Impact de la transition dans le diabète sucré type 1 sur l'équilibre métabolique et les complications aiguës. Thèse pour l'obtention du doctorat en sciences médicales, Université Alger 1 BenyoucefBenkhedda. p.12.
- [20]- Boukeni, A. Arar, H. (2022). Investigations concernant l'hémoglobine glyquée chez les sujets diabétiques. Mémoire de master, université de constantine 1, Constantine. p.44.
- [21]- Hdidou, Y. Aynaou, H. Latrech, H. (2014). P179 Coma hyperosmolaire chez le diabétique de type 1 : à propos d'un cas. *Diabetes&Metabolism*, 40, p.A71.
- [22]- Ardigo, S. (2008). Hypoglycémie et diabète, *revue médicale suisse*, 160, ISSN : 1660-9379.
- [23]- Scheen. André. (1998). La neuropathie diabétique : données épidémiologiques et prédictives. *Diabetes and Metabolism*, 24, p.45-9.
- [24]-Kara, S. Hammadi, D. (2021). Synthèse bibliographique sur la physiopathologie du diabète, Mémoire de Master en Biologie des Populations et des Organismes, tizi-ouzou. p.50.
- [25]- Féry, F. Paquot, N. (2005). Etiopathogénie Et Physiopathologie Du Diabète De Type 2, *Rev Med Liege*, 60, p.361-368.
- [26]- Brutsaert, E.F. (2022). Diabète sucré. New York MedicalCollege.

## Références bibliographiques

---

- [27]- Spinas, G.A. Lehmann, R. (2001). Diabète sucré : Diagnostic, classification et pathogénèse. Forum Med Suisse, (20), p.524.
- [28]- Fédération française de cardiologie. (2022). le diabète, disponible [en ligne] : <https://www.fedecardio.org/je-m-informe/le-diabete/> .
- [29]-Tenenbaum, M. Bonnefond, A. Froguel, P. Abderrahmani, A. (2018). Physiopathologie du diabète. Revue Francophone des Laboratoires, 2018, p.26-32.
- [30]-Schlienger, J.L. (2013). Type 2 diabetes complications. La Presse Médicale, 42, p.839-848.
- [31]- Fougere, E. (2019). Le diabète gestationnel. Actualités Pharmaceutiques, 58, p.57-59. Doi : 10.1016/j.actpha.2019.03.023
- [32]- Friel, L.A. (2022). Diabète sucré pendant la grossesse (Diabète gestationnel, diabète gestationnel). McGovern MedicalSchool. University of Texas HealthMedicalSchool. Houston.
- [33]-Gregory, P.F. Moran, A. Nathan, B. (2016). Diabetes in America (3rd Edition) chapitre 06: otherspecific types of diabetes. America.
- [34]-CorcilloVionnet, A. Jornayvaz, F.R. (2015). Classification du diabète : vers une hétérogénéité croissante, revue médicale suisse, 11, p.1234-1237.
- [35]-Gariani, K, Hagon-Traub, I. Philippe, J. (2009). Diabète de types 1 ou 2 ou autres. Rev Med Suisse, 5, p.1248.
- [36]- Comité d'experts en diabétologie. (2015). Guide du comité d'experts en diabétologie de bonnes pratiques en diabétologie à l'usage des Praticiens. Direction Générale de la Prévention et de la Promotion de la Santé, Alger.
- [37]- Bauduceau, B. El Azrak, A. Rochd, D. Bordier, L. (2018). Des normes et des cibles chez les patients diabétiques. Médecine Des Maladies Métaboliques, 12, p.260–267. Doi: 10.1016/s1957-2557(18)30057-9
- [38]- Pohanka, M. (2021). Glycated Hemoglobin and Methods for Its Point of Care Testing. Biosensors (Basel), 11, p.70.Do: 10.3390/bios11030070
- [39]- Procopiou, M. (2006). Hémoglobine glyquée : mise au point et nouveautés. Revu médicale suisse, 68, p.1660.



## Références bibliographiques

---

- [40]- Ajdi, F. Agerd, L. Salhi, H. Safi, S. (2010). P241 Étude le profil lipidique chez le diabétique type 2. *Diabetes&Metabolism*, 36, p.A95–A96. Doi : 10.1016/s1262-3636(10)70389-x
- [41]-Berthélémy, S. (2015). Le bilan rénal. *Actualités Pharmaceutiques*, 54, p.55–58. Doi:10.1016/j.actpha.2015.07.012
- [42]- Berthélémy, S. (2015). Le bilan hépatique. *Actualités Pharmaceutiques*, 54, p.59–61. Doi:10.1016/j.actpha.2014.12.020
- [43]-Hildegard, U. Barbora, T. (2019).A glimpse into the world of human viruses.
- [44]-Shi, Z. (2021). Du SRAS et du MERS à la COVID-19 : un voyage pour comprendre les coronavirus des chauves-souris. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 205, p732-736.
- [45]-O’Keeffe, J. Freeman, S. Nicol, AM. (2020). Introduction au SRAS-CoV-2 Vancouver (Colombie-Britannique). Centre de collaboration nationale en santé environnementale (CCNSE).
- [46]-Lelièvre, JD. Agnès, GD. Petitprez, K. Tchakamian, H. (2020). Aspects immunologiques et virologiques de l’infection par le SARS-CoV-2, 135.
- [47]-Christopher, P. Conlon. John, D. (2021).*Oxford Textbook of Medicine*. Ed.6.Oxford United Kingdom. p.952.
- [48]- Lapierre, A. Fontaine, G. Tremblay, PL. Maheu-Cadotte, MA. Desjardins, M. (2020).La maladie à coronavirus (COVID-19) : portrait des connaissances, 1.
- [49]- Segondy, M. (2020). Les Coronavirus humains. *Revue Francophone des Laboratoires*, (526), p.32-39.
- [50]-Corteggiani, M. Gombert, L.Pellegrini, C. Aussel, L. (2021). L’ARN polymérase COVID-19 - Le talon d’Achille du SARS-CoV-2. *Med Sci*, 37, p.288-292.
- [51]-Jamai, AI. Lebar, Z.yahyaoui, G. Mahmoud, M. (2020). Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. *Option/Bio*, 31, p.15–20.
- [52]-Sodqi, M. Marih, L. (2020). COVID-19: epidemiology and pathophysiology. *Med Sci*, 7, p.S3-S8.
- [53]- Mourez, T. Burrel, S. Boutolleau, D. Pillet, S. (2019).*Traité de virologie médicale*. Société française de microbiologie, Paris. p.793

## Références bibliographiques

---

- [54]-Birgand, G.Kerneis, S.Lucet, JC. (2022). Modes de transmission du SARS-CoV-2: que sait-on actuellement. *Médecine et Maladies Infectieuses Formation*, 1, p.2–12.
- [55]-Melika, L. Hamblin, M.R. Rezaei, N. (2020). COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities, 508, p.254–266.
- [56]- Ward, P. (2020).COVID-19/SARS-CoV Pandemic, faculty of pharmaceutical medicine blog. [En ligne] disponible : <https://www.fpm.org.uk/blog/covid-19-sars-cov-2-pandemic/>
- [57]-Waechter, C. (2021). Manifestations cliniques et paracliniques de la COVID-19, diagnostic virologique.Npg, 21, p.297–303.
- [58]-Murhula, K.Bompeka, FL.Hippolyte, S. Rissassy, JR. Ernest, KS. NtumbaKayembe, JM. (2020). Manifestations cliniques de l'infection à Coronavirus SARS-Cov-2 (COVID-19). *Annales Africaines de Médecine*, 13.
- [59]-Apicella, M. Campopiano, MC. Mantuano, M. Mazoni, L. Coppelli, A. Del Prato, S. (2020). COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 8, p.782–792. Doi : 10.1016/S2213-8587(20)30238-2
- [60]- Farrance, I. (1987). *Clin. Biochem. Reviews*, 8, p.55-68.
- [61]- Trinder, P. (1969). *Clin. Biochem*, 6, p.24-29.
- [62]- Ben saad, L. (2013). Étude de la séparation des fluoroquinolones par HPLC : application à l'étude de leur dégradation par rayonnement gamma. Mémoire de master en chimie analytique. Tunis. p.15.
- [63]- Fossati, P. Prencipe, L. (1982). *Clin. Chem*, 28, p.2077-2080.
- [64]- Alshammari, S. AlMasoudi, A.S. AlBuhayri, A.H. AlAtwi, H.M. AlHwiti, S. Alaidi, H.M. Alshehri, A.M. Alanazi, N.A. Aljabri, A. Al-Gayyar, M. (2023). Effect of COVID-19 on Glycemic Control, InsulinResistance, and pH in Elderly Patients With Type 2 Diabetes. *Cureus*, 15, p.e35390. Doi:10.7759/cureus.35390
- [65]- Zeghari, L. Aboussaleh, Y. Sbaibi, R. Achouri, I. Benguedour, R. (2017). Le surpoids, l'obésité et le contrôle glycémique chez les diabétiques du centre de référence provincial de diabète (CRD), Kénitra, Maroc. *Pan Afr Med J*, 27, p.189. DOI : 10.11604/pamj.2017.27.189.9535

## Références bibliographiques

---

- [66]- Paolo, F. (2021). Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection. *Nature Metabolism*, 3, p.774–785
- [67]- Khunti, K. (2021). COVID-19, hyperglycémie et diabète d'apparition récente. *Soins du diabète*, 44, p.2645–2655
- [68]- Ashley, I. Heaney M.D. Gregory, D. Griffin, D.O. Erin, L. Simon, D.O. (2020). Newly diagnosed diabetes and diabetic ketoacidosis precipitated by COVID-19 infection. *The American Journal of Emergency Medicine*, 38, p.2491.e3-2491.e4
- [69]- Francesco, R. Stephanie, P.Z. George, A. Stefan, B. Robert, H.E. Geltrude, M. Bernhard, B. Mark, E. Zhonglin, C.H. Stefano, D.P. Linong, J. David, H. William, H. Kamlesh, KH. Jean-Claude, M. Eric, R. (2020). New-Onset Diabetes in Covid-19. *New England Journal Medecin*, 383, p.789-790. DOI: 10.1056/NEJMc2018688
- [70]-Tanguy, B. Aboyans, V. (2014). Dyslipidémie et diabète. *Revue Générale Métabolisme*, 303, p.37.

## **Résumé**

De nouvelles études suggèrent que les diabètes d'apparition récente semblent associés à l'infection par le SARS-CoV-2. Le but de cette étude est de ressortir les particularités glycémiques (glycémie, HbA1c, triglycérides) des nouveaux diabétiques ayant été atteints par le virus SARS-CoV-2, et confronter leurs paramètres à ceux ayant un diabète préexistant, en estimant les facteurs combinant l'infection par COVID-19 et la maladie du diabète. L'étude a inclus 60 diabétiques de type 2, qui ont tous été malades au moins 1 fois par la COVID-19, dont 55% sont des nouveaux diabétiques et 45% sont des anciens diabétiques. La glycémie, l'HbA1c et les triglycérides ont été dosés. Il apparaît dans notre travail que le sexe ne semble pas être un facteur influençant le diabète suite à l'infection par COVID-19. Les nouveaux diabétiques présentent une HbA1c élevée, principalement chez les diabétiques de moins de 60 ans, suggérant un diabète mal équilibré. Cependant, l'HbA1c est plus élevée chez les anciens diabétiques.

### **Les mots clés :**

diabète ; COVID-19 ; hyperglycémie ; hémoglobine glyquée.

## **Abstract**

New studies suggest that new-onset diabetes appears to be associated with SARS-CoV-2 infection. The aim of this study is to highlight the glyceimic characteristics (glycemia, HbA1c, triglycerides) of new diabetics who have been affected by the SARS-CoV-2 virus, and to compare their parameters with those with pre-existing diabetes, by estimating the factors combining the COVID-19 infection and diabetes disease. The study included 60 type 2 diabetics, all of whom were ill at least once with COVID-19, 55% of whom are new diabetics and 45% are former diabetics. Blood sugar, HbA1c and triglycerides were measured. It appears in our work that sex does not seem to be a factor influencing diabetes following infection with COVID-19. New diabetics have elevated HbA1c, mainly in diabetics under 60, suggesting uncontrolled diabetes. However, HbA1c is higher in former diabetics.

## **Key words :**

diabetes ; COVID-19; hyperglycemia; glycated hemoglobin.

## ملخص

تشير الدراسات الجديدة الى ان مرض السكري الجديد يبدو مرتبطا بعدوى فيروس كورونا 2. الهدف من هذه الدراسة هو تسليط الضوء على خصائص نسبة السكر في الدم (نسبة السكر في الدم، الهيموغلوبين السكري، الدهون الثلاثية) ومقارنة معاييرهم مع تلك الخاصة بمرض السكري الموجود مسبقا، من خلال تقدير العوامل التي تجمع بين عدوى فيروس كورونا 2 ومرض السكري. شملت الدراسة 60 من مرضى السكري من النوع 2، والذين أصيبوا مرة واحدة على الأقل بكوفيد-19، منهم 55 بالمئة مرضى سكري جدد و45 بالمئة مرضى سكري قداماء. تم قياس نسبة السكر في الدم ونسبة الهيموغلوبين السكري والدهون الثلاثية. يظهر في عملنا ان الجنس لا يبدو عاملا مؤثرا على مرض السكري من بعد الإصابة بكوفيد-19. يعاني مرضى السكر الجدد من ارتفاع نسبة الهيموغلوبين السكري، خاصة مرضى السكر دون سن 60 مما يشير الى مرض سكري غير منضبط. ومع ذلك، فان الهيموغلوبين السكري اعلى لدى مرضى السكر القداماء.

### الكلمات المفتاحية :

مرض السكري، كوفيد-19، ارتفاع نسبة السكر في الدم، الهيموغلوبين السكري.

# **ANNEXE**

## Questionnaire à propos du diabète et COVID-19

1. Sexe :

Homme

Femme

2. Age :

3. Diabétique depuis combien du temps .....

4. Type de diabète :

Type 1

Type 2

5. Traitement sous :

Insuline

Médicament

6. Atteint du COVID-19 :

Oui

Non

7. Quand.....

8. Confirmer par un test :

Oui

Non

9. Diabétique :

Avant COVID-19

Après COVID-19

10. Quel changement du bilan glycémique depuis COVID-19.....



<p align="center"><b>Année universitaire : 2022-2023</b></p>	<p><b>Présenté par :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ROUABAH Ines</li> <li>- ROUIBAH Hiba</li> </ul>
<p><b>Profil glycémique et COVID-19 chez les diabétiques de type 2</b></p>	
<p><b>Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master en Biochimie Appliquée</b></p>	
<p>De nouvelles études suggèrent que les diabètes d'apparition récente semblent associés à l'infection par le SARS-CoV-2. Le but de cette étude est de ressortir les particularités glycémiques (glycémie, HbA1c, triglycérides) des nouveaux diabétiques ayant été atteints par le virus SARS-CoV-2, et confronter leurs paramètres à ceux ayant un diabète préexistant, en estimant les facteurs combinant l'infection par COVID-19 et la maladie du diabète. L'étude a inclus 60 diabétiques de type 2, qui ont tous été malades au moins 1 fois par la COVID-19, dont 55% sont des nouveaux diabétiques et 45% sont des anciens diabétiques. La glycémie, l'HbA1c et les triglycérides ont été dosés. Il apparait dans notre travail que le sexe ne semble pas être un facteur influençant le diabète suite à l'infection par COVID-19. Les nouveaux diabétiques présentent une HbA1c élevée, principalement chez les diabétiques de moins de 60 ans, suggérant un diabète mal équilibré. Cependant, l'HbA1c est plus élevée chez les anciens diabétiques.</p>	
<p><b>Mots clés :</b> diabète ; COVID-19 ; hyperglycémie ; hémoglobine glyquée.</p>	
<p><b>Membres du jury :</b></p> <p><b>Présidente :</b> Mme KASSA LAOUAR M (MCB- Université des frères Mentouri, Constantine- 1)</p> <p><b>Encadreur :</b> Mme SEMRA I (MMA- Université des frères Mentouri, Constantine-1)</p> <p><b>Examinatrice :</b> Mme RIAH N (MCA- Université des frères Mentouri, Constantine- 1)</p>	