

La République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de L'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université de Blida 01
Faculté de médecine
Département de pharmacie



Thèse présentée en vue d'obtention du diplôme
« Docteur en PHARMACIE »
Session septembre 2022,
Intitulée de :

DIABETE , COVID19 ET RAMADAN

Présenté par :

- Rogti Dalila
- Bouyengoulene soumaya

MEMBRES DE JURY

PRESIDENTE DE JURY : Mme L NAMANE..... MCA/ PSYCHIATRIE USDB1

ASSESEUR : Mme N CAID..... MCA/ CAC USDB1

ASSESEUR: Mme N LOUAFI.....MA/EPH Faubourg USDB1

DIRECTRICE DE THESE : Mme F. HAMIDA-RAMDANE.....MCA/ CHU BLIDA USDB1

REMERCIEMENT

Au terme de ce modeste travail, nous tenons à exprimer notre profonde gratitude et nos sincères remerciements.

Nous remercions ALLAH qui nous a aidé et nous a donné la force et le courage pour réaliser ce travail.

Nous remercions Pr. F. HAMIDA-RAMDANE notre directrice de thèse pour l'encadrement de ce travail , sa disponibilité et pour nous avoir fait part de ses précieux conseils , le respect et la sympathie et la gentillesse qui n'a pas de limites .

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude et de notre sincère reconnaissance pour votre temps, vos conseils et votre aide précieuse.

Nous tenons également à remercier les membres de jury pour l'honneur qu'elles nous ont fait en acceptant de juger notre modeste travail et d'assister à notre soutenance

Notre profonde gratitude et nos plus vifs remerciements vont au Dr Mme L NAMANE d'avoir eu l'amabilité de présider le jury de ce travail et de l'évaluer, ainsi que pour ses conseils judicieux.

Nos remerciements vont aussi au membre de jury :Dr . Mme N CAID et Dr . Mme N LOUAFI qui nous feront l'honneur de juger et évaluer notre travail.

Sans oublier tous les enseignants qui nous ont formés pendant notre cursus en pharmacie . Et toutes les personnes , qui ont fait de nous les docteurs en pharmacie que nous sommes aujourd'hui .

On remercie nos amis de la faculté de médecine de Blida ; on a l'honneur d'avoir passer et partager de très beaux souvenirs ensemble .

Dédicace

Tout d'abord, je tiens à remercier mon dieu ALLAH de m'avoir donné la force et le courage de mener à bien ce travail et à surmonter toutes les épreuves et les difficultés que j'ai croisé durant tout mon cursus .

Je dédie ce modeste travail

A celle qui m'a donné à la vie,
Qui s'est sacrifié pour mon bonheur et ma réussite, à ma mère
AICHA .

A mon père MOULOUD , qui a été mon ombre durant toutes les années des études, qui a veillé à me donner l'aide, à m'encourager et me protéger, que dieu ALLAH les gardes et les protèges.

À mes frères MOHAMED et HAMZA , mes anges gardiens que j'aime énormément , qui sont toujours là pour moi à m'encourager et à me chouchouter .

A mes très chères sœurs que j'adore beaucoup, HAYET et BOUCHRA , sans vous ma vie est ennuyante .

A mes belles sœurs NARIMANE et WOUROUD , que dieu vous garde pour nous .
A toute ma grande famille .

À mes très chers amis AMIRA , HADJER , HADIA , MOUNIRA , Wafa , FRIEL , CHAKIB ET ZAKI ,

A mon chat TOMMY que j'aime beaucoup et qui passait des nuits blanches avec moi durant les examens .
A toute l'équipe de la pharmacie RAHMANI OUISSAM .

SOUMAYA

Dédicace

Je dédie ce mémoire :
A mes chers parents :
noureddine et sabiha

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour
éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez
consenti pour mon instruction et mon bien être.
Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez
depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction
m'accompagne toujours.
Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos voeux tant
formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous
en acquitterai jamais assez.
Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue
vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.
Une spéciale dédicace à
Mes soeurs : yakouta et douaa
Mes freres amine et lakhder
Mon mari karim
Une pensée particulière à mes chers amis, avec qui j'ai
partagé mes moments de joie et de bonheur.

DALILA

Liste des figures

<i>Figure 1</i> Nombre de personnes vivant avec le diabète sucré au niveau mondial et par région en 2021 - 2045. (20 à 79 ans)	22
<i>Figure 2</i> Cours naturel du Diabète type 1	27
<i>Figure 3</i> Mécanismes intracellulaires de l'insulinorésistance	30
<i>Figure 4</i> Mécanisme moléculaire de l'insulinorésistance due à l'inflammation	31
<i>Figure 5</i> Pied diabétique infecté	44
<i>Figure 6</i> structure du virus	75
<i>Figure 7</i> Entré et réplication de SRAS-Cov 2	76
<i>Figure 8</i> Contagiosité de SARS-Cov 2	77
<i>Figure 9</i> Transmission par aérosols	77
<i>Figure 10</i> Invasion virale	79
<i>Figure 11</i> Réponse immunitaire physiologique	80
<i>Figure 12</i> Effet de SARS-COV 2 sur les organes	82
<i>Figure 13</i> Cibles thérapeutiques potentielle contre COVID-19	88
<i>Figure 14</i> Répartition des proportion de 234 personnel de santé selon les tranches d'âge	96
<i>Figure 15</i> Répartition du personnel de santé selon le genre	97
<i>Figure 16</i> Répartition selon a spécialité	98
<i>Figure 17</i> Répartition des médecins selon leur spécialité	98

<i>Figure 18 Répartition du personnel de santé selon le secteur (privé / publique)</i>	99
<i>Figure 19 Répartition selon le milieu d'exercice</i>	99

Liste des tableaux

<i>Tableau 1</i> caractéristiques des diabètes de type 1 et 2	24
<i>Tableau 2</i> Principales différences entre DT1 et DT2	25
<i>Tableau 3</i> Critères cliniques pour évaluer la gravité de COVID 19 chez les adultes	83
<i>Tableau 4</i> Manifestations cliniques de la COVID-19 propres à un organe	84

LISTE DES ABREVIATIONS

ACD : Acidocétose Diabétique
ACE1 : enzyme de conversion de l'angiotensine 1
ACE2 : enzyme de conversion de l'angiotensine 2
ADA : American Diabetes Association
ADAM17 : A disintegrin and metalloprotéase
ADN : Acide désoxyribonucléique
ADO : Antidiabétiques Oraux
AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien
AIP : Indice Athérogène des valeurs Plasmatisques
Ang II : AngiotensineII
Ang1-7: Angiotensin 1-7
Ang1-9: Angiotensine 1-9
ARA2 : **Antagoniste** de récepteur de l'angiotensine II
ARN: Acide ribonucléique
ASG : Auto Surveillance des Glycémies capillaires
ATB : Antibiotique
ATC : Antécédents
ATP : Adénosine Triphosphate
AVC : Accidents Vasculaires Cérébraux
BPCO: Bronchopneumopathie chronique obstructive
CDA : Canadian Diabetes Association
CI : Contre Indication
Cl-: l'ion de chlor
COVID-19: Coronavirus disease 2019
CQ: Chloroquine
CRP: Protéine réactive C
CTC : Corticoïdes
DAR : Diabetes and Ramadan International Alliance
DDP-4 : Dipeptidyl Peptidase-4
DG : Diabète gestationnel
DID : Diabète Insulinodépendant
DNID : Diabète Non insulinodépendant
DT1 : Diabète de Type 1
DT2 :Diabète de Type 2
EPH : Etablissement public hospitalière
ESR: vitesse de sédimentation
g/l :Gramme par litre
GAD : Les anticorps anti-acide Glutamique Décarboxylase

GIP : Gastric Inhibitory Polypeptide
GLP-1 RA : Agonistes du Récepteurs de Glucagon Like Peptide-1
GLP-1 : Glucagon-Like Peptide-1
HAS : Haute Autorité de Santé
HbA1C : Hémoglobine Glyquée
HBPM: Héparine a bas poind moléculaire
HCov HKU1: Human coronavirus HKU1
HCov NL64: Human coronavirus NL64
HCQ: Hdroxychloroquine
HGPO : Hyperglycémie Provoquée Par voie Orale
HHS : Hyperosmolar Hyperglycemic State
HLA II :Histocompatibilité de classe II
HTA : Hypertension Artérielle
IA2 : Anticorps antiprotéine tyrosine phosphate
IBV: Virus de la bronchite infectieuse
IC : Inhibiteurs calcique
IC : Insuffisance Cardiaque
IDD-4 : Dipeptidyl Peptidase-4
IDF : Interantional diabetes federation
IDM : Infarctus du myocarde
IEC: Inhibiteurs d'enzyme de conversion de l'angiotensine 1
IgG : Immunoglobuline G
IgM: Immunoglobuline M
IL-10: Interleukine 10
IL-6: Interleukine 6
IMC: Indice de masse corporelle
IR : Insuffisance Rénale
IRC : Insuffisance Rénale Chronique
ISRS: Inhibiteurs sélectifs des recaptures de Sérotonine
ISRSNA: Inhibiteurs sélectifs des recaptures de Sérotonine et noradrénaline.
LDH: Lactate déshydrogénase
Mas R: Mas récepteur
MCV : Maladie Cardiovasculaire
MERS-Cov : Coronavirus lié au syndrome respiratoire du Moyen-Orient
MODY : Maturity Onset Diabetes of the Young
MSPRH : ministère de la santé de la population et de la réforme hospitalière
Na+ : Ion de sodium
OMS : Oraganisation Mondiale de la Santé

ORF: Opening reading frame
RAT1: Récepteur de l'angiotensine de type 1
RAT2: Récepteur de l'angiotensine de type 2
RD : Rétinopathie Diabétique
RT-PCR: Reverse Transcriptase-Polymérase Chain Reaction
SARS-Cov2 : Coronavirus de Syndrome respiratoire aigu sévère
SDRA: Syndrome de détresse respiratoire aigu sévère
SFD : Société Francophone de Diabète
SGT-2 : Sodium Glucose Co-Transport de Type 2
SPO2: Saturation pulse en oxygène
SRAA: System –rénine-angiotensine-aldostérone
SUR : Récepteur des Sulfamides
TDM: Tomodensitométrie
TMPRSS2 : Transmembranaire protéase serine
TNF: Facteur de nécrose tumorale
VIH: Virus d'immunodéficience humain

TABLE DES MATIERES

Remerciements	
Dédicaces	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Abréviations	
Introduction	
GENERALITES SUR LE DIABETE	
Généralités sur le Diabète	20
1.1 Définition :.....	21
1.2 Epidémiologie.....	21
1.2.1 Epidémiologie mondiale.....	21
1.2.2 En Algérie	22
1.3 classification du diabète :.....	23
1.3.1 Le diabète de type 1 :.....	23
1.3.1.1 Le diabète de type 1 auto-immun :.....	23
1.3.1.2 Le diabète de type 1 idiopathique :	23
1.3.2 Le diabète de type 2 :.....	24
1.3.3 Diabètes secondaires:	25
1.3.4 Diabète gestationnel :.....	26
1.3.5 altération de l'homéostasie glucidique.....	26
1.4 DIABÈTE TYPE 1 :.....	26
1.4.1 PHYSIOPATHOLOGIE:	26
1.4.2 SYMPTÔMES :.....	27
1.4.3 FACTEURS DE RISQUES :.....	28
1.4.3.1 Facteurs génétiques :.....	28
1.4.3.2 Facteurs immunitaires :.....	28
1.4.3.3 Stress :.....	28
1.4.3.4 Facteurs environnementaux :	29
1.4.3.5 Autres facteurs :.....	29
1.5 DIABÈTE TYPE 2 :.....	29
1.5.1 PHYSIOPATHOLOGIE:	29
1.5.1.1 insulino-résistance :.....	30
1.5.1.2 insulino-pénie :.....	31

1.5.2	SYMPTÔMES :	32
1.5.3	FACTEURS DE RISQUE :	33
1.6	Diagnostic et suivi	34
1.6.1	La glycémie	34
1.6.2	L'hémoglobine glyquée (HbA1c)	35
1.7	Complications	36
1.7.1	Complications aiguës :	36
1.7.1.1	Hypoglycémie : «0.6 gJL ou 3,3 mmollL)	36
1.7.1.2	Acido-cétose :	36
1.7.2	Les complications chroniques (dégénératives) du diabète sucré :	37
1.7.2.1	Macroangiopathies :	37
1.7.2.2	Coronaropathie et insuffisance cardiaque :	38
1.7.2.3	Atteinte carotidienne :	39
1.7.2.4	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) :	39
1.7.2.5	Diabète et dyslipidémie :	40
1.7.2.6	Microangiopathies :	41
1.7.2.7	La rétinopathie :	41
1.7.2.8	Neuropathie :	42
1.7.2.9	La néphropathie :	42
1.7.2.9.1	Dépistage de la microalbuminurie :	42
1.7.2.9.2	Prise en charge de la microalbuminurie :	43
1.7.2.10	Le Pied diabétique :	44
1.7.2.11	Les problèmes sexuels :	44
1.7.2.12	Autres complications dégénératives :	45
1.7.3	PRISE EN CHARGE :	45
1.7.3.1	Hospitalisation :	45
1.7.3.2	Insulinothérapie :	45
1.7.3.3	Education thérapeutique et aide psychologique :	45
1.7.3.4	Règles hygiéno-diététiques :	45
1.7.3.5	Autosurveillance et adaptation du traitement :	46
1.7.3.6	Surveillance de l'HBA1C :	46
1.8	le Traitement :	46
1.8.1	Les sulfamides hypoglycémiantes (sulfonylurées)	47
1.8.2	Les biguanides	47

1.8.3	L'alpha-glucosidase	47
1.8.4	L'insuline	47
1	Le jeûne	49
1.1	définition du jeûne.....	49
1.2	Le jeûne du Ramadan.....	50
1.3	Epidémiologie.....	50
1.4	La physiologie du jeûne ramadan	51
1.4.1	La Physiologie du jeûne chez le sujet sain	51
1.4.2	La physiologie de jeûne de ramadan chez le patient diabétique.....	52
1.5	Conséquences du jeûne chez le patient diabétique	53
1.5.1	avantages du jeune	53
1.5.1.1	Effets physiques du jeune pendant le ramadan.....	53
1.5.1.2	Maladie de la stéatose hépatique :.....	53
1.5.1.3	Les changements de mode de vie qui accompagnent le jeûne et leurs effets sur le bien- être mentale.....	54
1.5.1.4	Changements alimentaires	54
1.5.1.5	Modifications de l'activité physique :	55
1.5.1.6	Modifications du sommeil.....	56
1.5.1.7	Cesser de fumer	56
1.5.2	Les risques et complications liées au jeûne chez les patients diabétiques.....	57
1.5.2.1	Hypoglycémie	57
1.5.2.2	Hyperglycémie.....	58
1.5.2.3	Déshydratation et thromboses	58
1.5.2.4	Acidocétose	58
1.5.2.5	Altération de la physiologie du sommeil.....	59
1.5.2.6	Autres complications.....	59
1.6	préparation des patients diabétiques au jeûne ramadan.....	60
1.6.1	consultation pré-ramadan	60
1.6.2	Adaptation thérapeutique chez les patients diabétiques durant ramadan	61
1.6.2.1	Adaptations de l'alimentation Durant le Ramadan	61
1.6.2.2	Adaptations de l'activité physique.....	62
1.6.2.3	Adaptations des traitements anti-diabétiques	62
1.6.3	Education thérapeutique	68
1.6.4	place du pharmacien.....	70

1.6.4.1	Education thérapeutique avant le Ramadan :	70
1.6.4.2	Surveillance fréquente des glycémies :	70
1.6.4.3	Nutrition	70
1.6.4.4	Exercice physique	71
1.6.4.5	Rupture du jeûne avant IFTAR	71
2	LA COVID-19	73
2.1	Généralités	73
2.2	Historique	73
2.3	Epidémiologie	74
2.4	Coronavirus :	74
2.4.1	Structure de virus :	74
2.4.2	Entré et réplication de SRAS-Cov 2 :	75
2.4.2.1	Entré de virus dans la cellule :	75
2.4.2.2	Réplication	75
2.4.3	Période d'incubation	76
2.4.4	Contagiosité de SARS-Cov 2	76
2.5	Transmission :	77
2.5.1	Transmission par aérosols	77
2.5.2	Transmission indirecte	77
2.5.3	Transmission par les selles et autres liquides biologiques	78
2.5.4	Transmission de la mère à l'enfant	78
2.5.5	Transmission zoonotique	78
2.6	Physiopathologie	78
2.6.1	Invasion virale	78
2.6.2	Réponse immunitaire physiologique initiale :	79
2.6.3	Induction d'une tempête de cytokine pro-inflammatoire marquée et pathogène 80	
2.7	Effets pathogènes de SARS-Cov2 sur les organes	81
2.7.1	Tropisme respiratoire et lésions pulmonaires	81
2.7.2	Tropisme et lésions du tube digestif	81
2.7.3	Tropisme rénal et néphropathie	81
2.7.4	Tropisme cardiaque et atteintes cardiologiques	81
2.7.5	Atteintes endothéliales	81
2.7.6	Tropismes divers	82

2.7.6.1	Cutanée	82
2.7.6.2	Ophtalmologique	82
2.8	Manifestation clinique	82
2.9	Facteurs de risque de gravité de COVID 19.....	85
2.10	Diagnostique	86
2.10.1	RT-PCR :.....	86
2.10.2	Tests immunologiques ou tests sérologiques	86
2.10.2.1	Tests rapides de détection des antigènes du virus SARS-CoV-2 :	87
2.11	Prévention.....	87
2.12	Traitement :.....	87
2.12.1	Cible thérapeutique potentielle pour le développement de médicaments pour COVID-19 :.....	87
2.12.2	Classes thérapeutiques utilisées contre la COVID 19 :.....	88
2.12.2.1	Antiviraux :.....	89
2.12.2.2	Immun modulateur :.....	89
2.12.2.3	Corticostéroïdes :.....	89
2.12.2.4	Antibiotique :.....	90
2.12.2.5	Minéraux :.....	90
2.12.2.6	Anticoagulant :.....	90
2.13	COVID-19 et Diabète :.....	90
3	Partie pratique	93
3.1	Rappel des objectifs de notre étude.....	93
3.2	Type de l'étude.....	93
3.3	Critères d'inclusion.....	93
3.4	Critères d'exclusion.....	93
3.5	Difficulté de l'étude.....	93
3.6	Type et cadre de l'étude	93
3.7	Analyse statistique	94
3.8	Site de l'étude	94
3.8.1	des centres hospitaliers universitaires.....	94
3.8.2	partager sur les reseau sociaux (facebook).....	94
3.9	Saisie des données :.....	94
3.10	Questionnaire.....	94
3.10.1	Questionnaire destiné aux personnels de santé avant covid-19.....	95

3.10.2	Questionnaire destiné aux personnels de santé durant covid-19	95
3.11	Résultats de l'étude descriptive des patients	96
3.11.1	caractéristiques sociodémographiques	96
3.11.1.1	Répartition des personnel de santé selon l'âge	96
3.11.1.2	Répartition du personnel de santé selon le genre	97
3.11.1.3	Répartition selon a spécialité	98
3.11.1.4	Répartition des médecins selon leur spécialité.....	98
3.11.1.5	Répartition du personnel de santé selon le secteur (privé / publique) ...	99
3.11.1.6	Répartition selon le milieu d'exercice	99
3.12	Discussion :.....	101
3.12.1	De la permission à l'interdiction	101
3.12.2	Convaincre de ne pas jeûner.....	102
3.12.3	Limites et points forts de l'enquête	103
3.12.3.1	Points forts :	103
3.12.3.2	Limites	103
4	Conclusion.....	104

INTRODUCTION

Le nombre des personnes diabétiques a explosé au cours des dernières décennies et les chiffres prévus pour les années à venir sont loin d'être rassurantes, et font que l'on qualifie le diabète d'épidémie mondiale .

Le diabète est donc un réel problème de santé publique actuellement . C'est une pathologie lourde évoluant à bas bruit et qui peut être à l'origine de multiples complications, certaines étant d'une sévérité très importante et dont le coût financier est lourd à assumer pour l'assurance maladie . Pour cela , l'autosurveillance et le suivi par les différents professionnels de santé sont indispensables pour gérer au mieux l'évolution de cette maladie et conserver une bonne qualité de vie chez ces patients .

Le SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), soit coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère, est le virus responsable de la Covid-19, qui est une maladie infectieuse émergente de type zoonose virale.

Ce coronavirus hautement pathogène a été découvert en Décembre 2019 dans la ville de Wuhan (province de Hubei, en Chine). Il s'agit de la troisième menace sanitaire mondiale liée à un coronavirus en moins de vingt ans après le SARS-CoV-1 en 2002 en Chine, puis le MERS-CoV en 2012 dans la péninsule arabique.

Le jeûne du mois de ramadan est obligatoire pour tout musulman en bonne santé physique et mentale. Durant ce mois un changement brutal du mode de vie, des habitudes alimentaires et des variations biologiques surviennent chez le jeûneur.

Le patient diabétique, malgré l'exemption coranique qui lui est accordée, s'expose à des complications métaboliques. Celles-ci peuvent être évitées par une prise en charge médicale spécifique et des recommandations nutritionnelles adaptées et individualisées.

Notre thèse a pour objectif d'évaluer les expériences du personnel de santé vis-à-vis leur patients diabétiques sur le jeun du ramadan et spécialement durant la pandémie covid-19 .

GENERALITES SUR LE DIABETE

1.1 Définition :

Le diabète est 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. L'insuline est une hormone produite par le pancréas, indispensable à la pénétration du glucose sanguin dans les cellules. Lorsqu'elle fait défaut, le taux de sucre augmente dans le sang, or l'organisme est très sensible à ces variations : la chronicité de l'hyperglycémie est responsable de complications à long terme touchant de nombreux organes notamment les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux¹.

La grande majorité des cas de diabète se répartissent en deux catégories : le diabète de type 1 et le diabète de type 2. Les autres cas de diabète sont le diabète gestationnel défini comme une intolérance au glucose débutante ou découverte la première fois pendant la grossesse ou d'autres types plus spécifiques car liés à : des défauts génétiques des cellules β du pancréas, des défauts génétiques de l'action de l'insuline, des maladies du pancréas exocrine, des endocrinopathies, secondaire à la prise de médicaments ou de substances chimiques, secondaire à une infection, des formes non communes de diabètes immuns ou des diabètes associés à des syndromes génétiques.

1.2 Epidémiologie

1.2.1 Epidémiologie mondiale

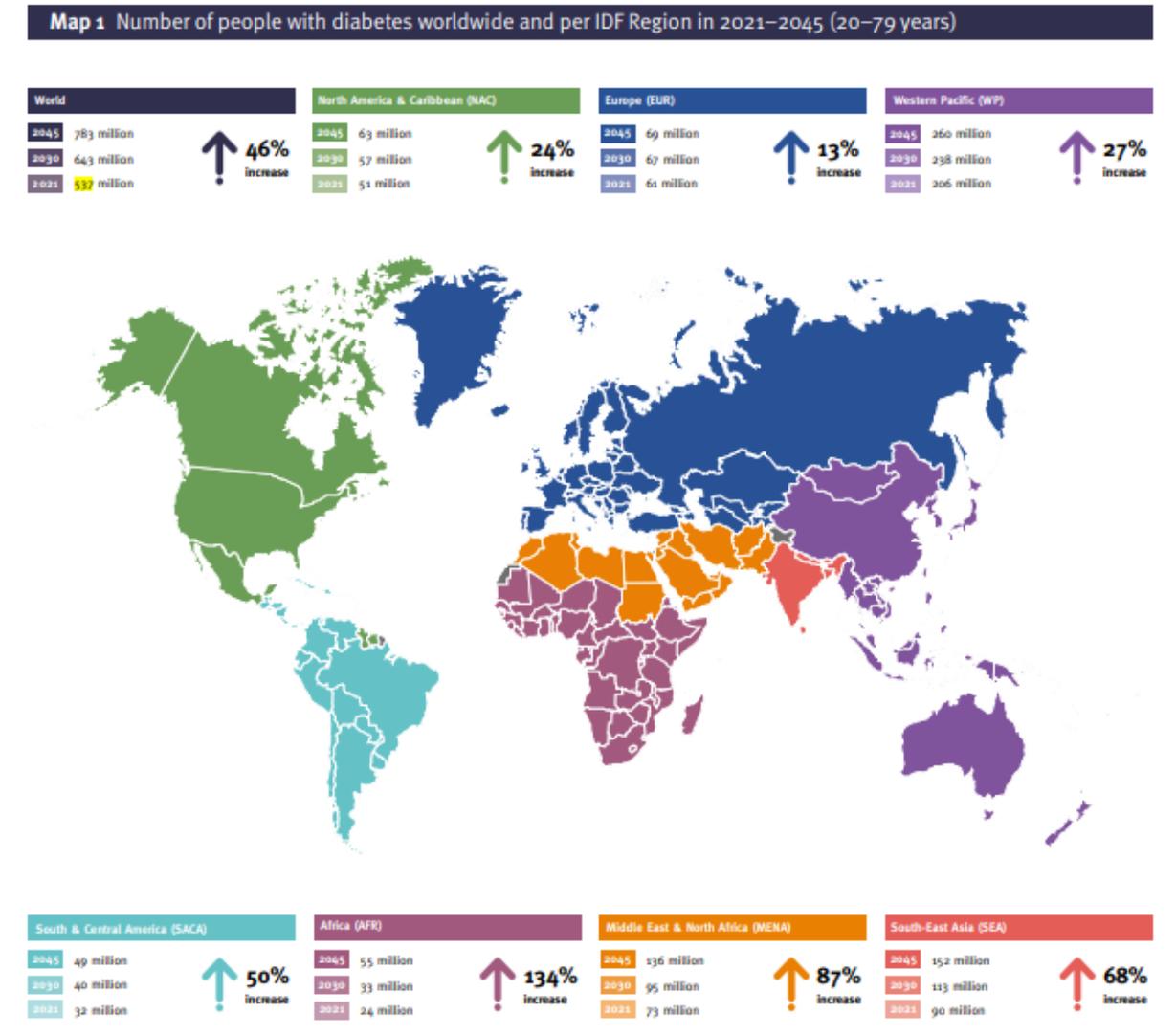
Selon la Fédération Internationale du Diabète (FID), l'épidémie mondiale du diabète a

explosé pour toucher en 2021, 537 millions de personnes (entre 20 et 79 ans), soit 10,5 % de cette population. Si cette tendance se poursuit, 643 millions de personnes environ, soit un adulte sur 10, seront atteintes de diabète d'ici 2030 (11.3% de la population), et 783 millions en 2045 (12.2%) , ce qui représente près de 10 millions de nouveaux cas par an. Notons de plus que la proportion de personnes atteintes du diabète mais non diagnostiquées est estimé à près de 46% soit environ 175 millions.²

Environ 80 % des diabétiques vivent dans des pays à faible et moyen revenus et la prévalence est supérieure dans les zones urbaines par rapport aux zones rurales, avec une atteinte plus grande des groupes sociaux défavorisés. Les principaux

éléments responsables de l'augmentation du diabète sont les changements de style de vie et le vieillissement des populations.

Figure 1 Nombre de personnes vivant avec le diabète sucré au niveau mondial et par région en 2021 - 2045. (20 à 79 ans)



1.2.2 En Algérie

Le diabète sucré est une maladie qui progresse de façon alarmante dans le monde. En Algérie, il représente un problème de santé publique.

Le nombre de diabétiques en Algérie est passé de 1 million de personnes en 1993 à plus de 2,5 millions en 2007, avec une prévalence estimée à 12,2% par l'enquête TAHINA (Projet de recherche sur la transition épidémiologique et son impact sur la santé dans les pays d'Afrique du Nord), (soit 10% de la population en 2010) et 14,4% chez les personnes âgées De 18 à 69 ans par l'enquête STEPS en 2016 et 2017

1.3 classification du diabète :

La classification nosologique du diabète sucré publiée en 1997 par un groupe d'experts sous la responsabilité de ADA remplace celle élaborée en 1979 par le "National Diabetes Data group" et entérinée en 1980 par l'OMS.

- Diabète de type 1 (baisse de la production de l'insuline).
- Diabète de type 2 (à dominance d'insulinorésistance ou d'insulinopénie).
- Diabète secondaire.
- Diabète gestationnel.
- Altération de l'homéostasie glucidique (glycémie à jeun anormale ou une intolérance glucidique).³

1.3.1 Le diabète de type 1 :

Il correspond à la destruction des cellules β de langerhans pancréatiques aboutissant habituellement à une carence absolue en insuline. Il est divisé en 2 sous types :

1.3.1.1 Le diabète de type 1 auto-immun :

au cours duquel la destruction des cellules β par un processus auto-immun est authentifiée par la présence d'anticorps anticellules d'îlots de langerhans , anti-insuline, anti-glutamate décarboxylase (GAD), anti-tyrosine phosphatase IA-2 et IA 2 β . Cette forme est fortement associée aux gènes DQA et DQB du système HLA et influencée par les gènes DRB. Ici, la destruction des cellules β peut être rapide (enfants et adolescents) ou plus lente (adultes).

D'autres affections auto-immunes peuvent être associées (maladie de Basedow, thyroïdite de Hashimoto, maladie d'Addison, vitiligo, maladie de Biermer). Survenant généralement chez le sujet jeune (enfants, adolescents), le diabète de type auto-immun peut apparaître à tout âge , y compris après 70 ans.⁴

1.3.1.2 Le diabète de type 1 idiopathique :

Correspond à une minorité de sujets. Certains présentent une insulinopénie permanente avec céto-acidose d'origine inconnue ; cette forme à forte composante héréditaire est plus fréquente chez les sujets d'origine africaine ou asiatique. Chez les Africains, une forme voisine se caractérise par une céto-acidose révélatrice après laquelle l'insulinothérapie n'est pas indispensable.⁵

1.3.2 Le diabète de type 2 :

Le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant = diabète de la Maturité, car il était habituellement observé chez des sujets de plus de 40 ans, même si on observe de nos jours une augmentation de l'incidence chez l'enfant (IDF, 2006).

La majorité des cas de diabète sont de type 2 (DT2).

Le diabète type 2 est un groupe hétérogène, caractérisé par la résistance à l'insuline, la diminution de la sécrétion d'insuline et l'augmentation de la production de glucose⁶

Ses symptômes peuvent être les mêmes que ceux du diabète de type 1 mais sont souvent moins marqués, d'où son évolution à bas bruit et le retard de diagnostic qui se fait souvent plusieurs années après son apparition, ou lors de complications déjà présentes. (OMS, 2016).⁷

Tableau 1 caractéristiques des diabètes de type 1 et 2

type 2	Diabète de type 1	Diabète de
Fréquence relative	10-15%	85-90%
ATCD familiaux	+	+++
Age de début	avant 30 ans	après 40 ans
Mode de début	brutal	progressif
Surpoids	absent	présent
Symptômes	+++	-
Insulinosécrétion	néant	persistant
Cétose	fréquente	absente
MAI associées*	oui	non
Auto-anticorps	présents	absents
Groupe HLA	oui	non
Traitement exercice, ADO	insuline	régime,

Tableau 2 Principales différences entre DT1 et DT2

	Diabète de type 1	Diabète de type 2
Age du diagnostic	Enfance et adolescence	Adulte
Prévalence dans la population diabétique	<10%	>90%
Génétique	Polygénique	Polygénique
Début	Rapide , aiguë	Variable souvent insidieux
Acidocétose	Fréquente	Rare
Auto-immunité	Présence pour type 1A	Absence
Association HLA	Oui	Non
Obésité	Non	Fréquente
Acanthosis nigricans	Absent	Souvent présent
Caractère familial % de parents avec un diabète	2-4%	80%
Insulinosensibilité	Normale	Diminuée
Insulinosécrétion	Très basse	Variable
ADO	Inefficace	Efficace
Insulinothérapie	Indispensable	20% des cas
Complications chroniques	-Pas avant 5ans d'évolution . - Complications à prédominance microangiopathique .	- Déjà présente dans 30% des cas au moment du diagnostic ; - Complications à prédominance macroangiopathique .

1.3.3 Diabètes secondaires:

Il existe des diabètes dits secondaires correspondant à des formes plus rares de diabète :

- Ils sont dues à des défauts génétiques de la fonction des cellules β -pancréatiques (Ex. : mutation du gène de la glucokinase) tels que les diabètes de type MODY , Actuellement, cinq défauts différents sont connus dans le diabète le type MODY: MODY 1 ; MODY 2 ; MODY 3 ; MODY 4 ; MODY 5 ⁸. Ces anomalies génétiques portent sur six sites chromosomiques répartis sur différents chromosomes⁹. Ont été à juste

titre séparés du diabète de type 2 et individualisés grâce à leurs caractéristiques génétiques et moléculaires.¹⁰

- dues l'action de l'insuline (tels que le syndrome de RabsonMendenhall ou le diabète lipoatrophique).
- des maladies du pancréas exocrines (telles que la pancréatite, la néoplasie, la fibrose kystique ou encore l'hémochromatose).
- des endocrinopathies (tels que l'acromégalie, l'hyperthyroïdisme, le syndrome de Cushing).
- des diabètes induits par des drogues, des produits chimiques ou encore des infections.¹¹
- Lié à un défaut génétique de la fonction des cellules du pancréas appelé : le diabète mitochondriale.¹²

1.3.4 Diabète gestationnel :

Le diabète gestationnel est une entité qui est définie par la présence d'un trouble quelconque de la glycorégulation pendant la grossesse. Ceci est indépendant du devenir des anomalies de la glycorégulation après la grossesse. Certains de ces états peuvent disparaître, d'autres peuvent persister, voire même s'aggraver.¹³

Les femmes ayant présenté un diabète gestationnel ont un risque élevé de développer par la suite un DT2.¹⁴

1.3.5 altération de l'homéostasie glucidique

correspond à des anomalies minimales de la régulation glycémique qui traduisent une augmentation du risque de diabète et de maladie cardiovasculaire.

1.4 DIABÈTE TYPE 1 :

1.4.1 PHYSIOPATHOLOGIE:

La destruction des cellules β est essentiellement due à une infiltration des îlots par des lymphocytes TCD4 et TCD8 cytotoxiques, ce processus se déroule en silence pendant plusieurs années et à ce moment, des auto-anticorps dirigés contre certains antigènes pancréatiques se produisent. L'hyperglycémie et les signes classiques du diabète n'apparaissent que quand 80% des cellules β ont été détruites.

1.4.2 SYMPTÔMES :

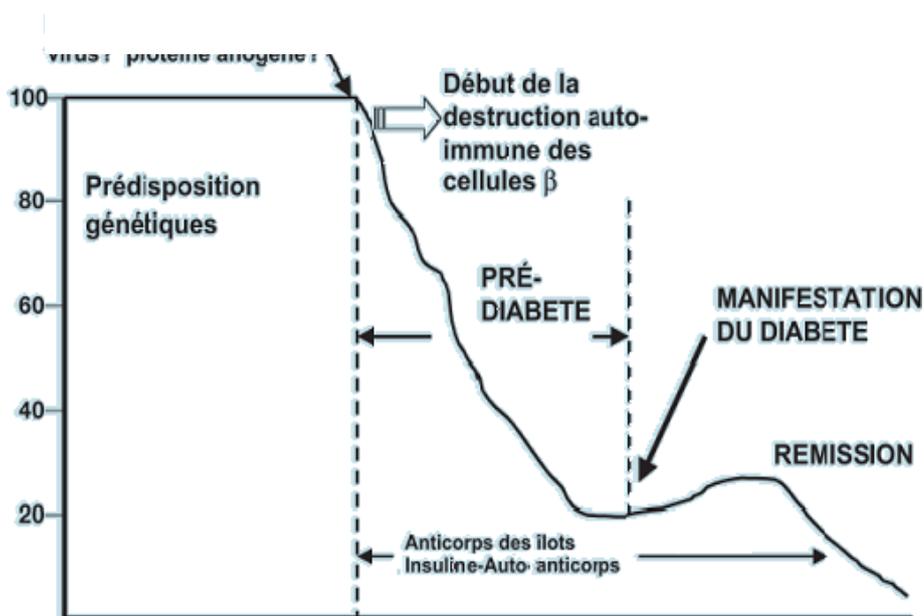
Les symptômes du diabète de type 1 apparaissent lorsque la maladie est déjà avancée. Les plus souvent, ce sont :

- Une augmentation inhabituelle de la soif et de la faim ;
- Un besoin fréquent d'uriner, ce qui peut entraîner des problèmes de pipi au lit chez un enfant jusque-là propre ;
- une fatigue anormale ;
- Une mauvaise cicatrisation des blessures et des coupures ;
- Une peau sèche sujette à démangeaisons ;
- Des infections fréquentes des gencives, de la vessie, du vagin, de la vulve ou du prépuce .

Chez le nourrisson , le diabète de type 1 est rare et lié à une anomalie génétique . Il se traduit par un érythème fessier (fesses rouges) sévère , des malaises , une faible prise de poids malgré un bon appétit, de la soif, des couches mouillées en permanence, voire des vomissements et de la déshydratation .

Chez les enfants, le diabète de type 1 est plus fréquemment diagnostiqué au cours de deux périodes de la vie : entre 4 et 6 ans, puis entre 10 et 14 ans. Entre 4 et 6 ans, il n'est pas rare que le diabète de type 1 soit diagnostiqué lors d'un épisode d'acidocétose, parfois fatal .

Figure 2 Cours naturel du Diabète type 1



1.4.3 FACTEURS DE RISQUES :

1.4.3.1 Facteurs génétiques :

Il existe une certaine prédisposition génétique à sa survenue . Le risque familial d'en être touché est par exemple de 30 % quand les deux parents sont déjà atteints et de 50 % pour les vrais jumeaux . Cette prédisposition dépend notamment de notre complexe majeur d'histocompatibilité CMH (notre carte d'identité biologique et pierre angulaire du système immunitaire) ; Le CMH encore appelé système HLA (Human Leukocyte Antigen) est le principal marqueur du soi . On sait que certains de ces éléments retrouvés dans une partie des populations, en particulier différents haplotypes HLA (DR3 , DR4 , DQ2 , DQ8...) augmentent la probabilité d'un déclenchement de réactions immunitaires provoquant un dysfonctionnement progressif de la sécrétion d'insuline .

1.4.3.2 Facteurs immunitaires :

La destruction de la cellule β est essentiellement due à une infiltration des îlots par des lymphocytes T helper (CD4) et des lymphocytes T cytotoxiques (CD8) , ce processus se déroule pendant plusieurs années .

Le diabète de type 1 peut être associé à d'autres affections auto-immunes dont des maladies thyroïdiennes , la maladie coeliaque , et certaines formes d'anémies .

Les anticorps responsables de ce processus auto-immune pathologique sont des :

- Anticorps anti-îlots : ICA (Islet Cell Antibody);
- Anticorps anti-GAD (Glutamate Acide Décarboxylase) : Ces anticorps sont dirigés contre une enzyme ubiquitaire mais qui est exprimée au niveau pancréatique ;
- Auto-anticorps anti-insuline , retrouvés surtout chez l'enfant ;
- Anticorps anti-IA2 : est un anticorps dirigé contre une phosphatase membranaire des cellules β .

1.4.3.3 Stress :

Le stress peut avancer le développement du diabète de type 1 en stimulant la sécrétion d'hormones hyperglycémiantes et possiblement en modulant l'activité immunologique

1.4.3.4 Facteurs environnementaux :

Les facteurs environnementaux jouent un rôle important dans l'apparition et l'expression clinique de la maladie . Il a été démontré que l'absence d'exposition à des organismes pathogènes au cours de la période d'enfance , limite la maturation du système immunitaire et augmente la susceptibilité à développer une maladie auto-immune . [51] 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 DT1 (environ 20 %) en cas de rubéole congénitale , ou la présence du virus coxsackie B4(Cytomégalovirus). Certains virus pourraient présenter un antigène commun avec des protéines des cellules β . ¹⁵

1.4.3.5 Autres facteurs :

Les toxiques tels que les nitrosamines , les nitrites , un apport insuffisant en vitamine D, et même la vaccination dans certains cas (reste encore comme hypothèse) augmenterait le risque de diabète de type 1 pendant l'enfance ; Son accroissement est en effet prouvé dans les régions (comme les pays nordiques) où l'exposition au rayonnement ultraviolet B et l'approvisionnement en vitamine D sont faibles . ¹⁶

1.5 DIABÈTE TYPE 2 :

1.5.1 PHYSIOPATHOLOGIE:

Le DT2 résulte de la conjonction d'une insulino-résistance et d'un défaut de la sécrétion du pancréas endocrine lequel conduit à une insulino-pénie et à une hyper-sécrétion de glucagon (hormone hyperglycémisante responsable notamment de la production de glucose par le foie);

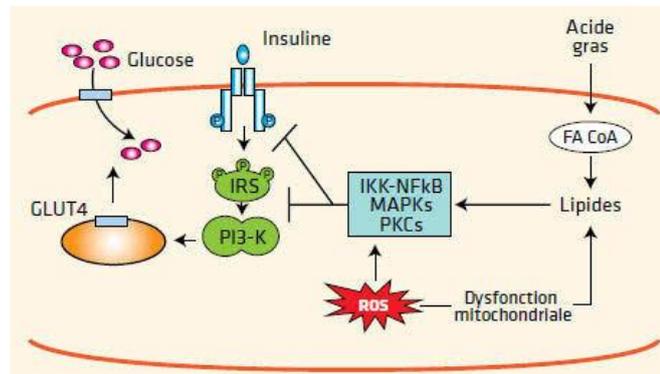
L'insulino-résistance, marqueur de surcharge pondérale et de la sédentarité apparaît comme un processus préalable à la survenue du DT2 ,la normoglycémie étant maintenue dans un premier temps par une « hyper insulinémie » compensatrice, puis dans un second temps le pancréas n'arrive plus à fournir l'insuline nécessaire à l'homéostasie glucidique (épuisement du pancréas).Mais en réalité, le déficit insulinosécrétoire de la cellule beta pancréatique est précoce et on pense qu'il préexiste même probablement à l'insulino-résistance et qu'il est aggravé par celle-ci.

Les autres anomalies impliquées dans la survenue du diabète de type 2 concernent l'effet incrétine.

1.5.1.1 insulinorésistance :

Elle se définit comme une réduction de la capacité de l'insuline à stimuler le métabolisme de ses tissus cible en particulier le foie et les muscles mais aussi le tissu adipeux. Dans la très grande majorité des cas, l'insulinorésistance est une pathologie acquise, conséquence directe de l'obésité et de l'exposition chronique des tissus cibles de l'insuline à des concentrations élevées de glucose et d'acides gras libres (AG) ; on parle de gluco-lipotoxicité.

Figure 3 Mécanismes intracellulaires de l'insulinorésistance



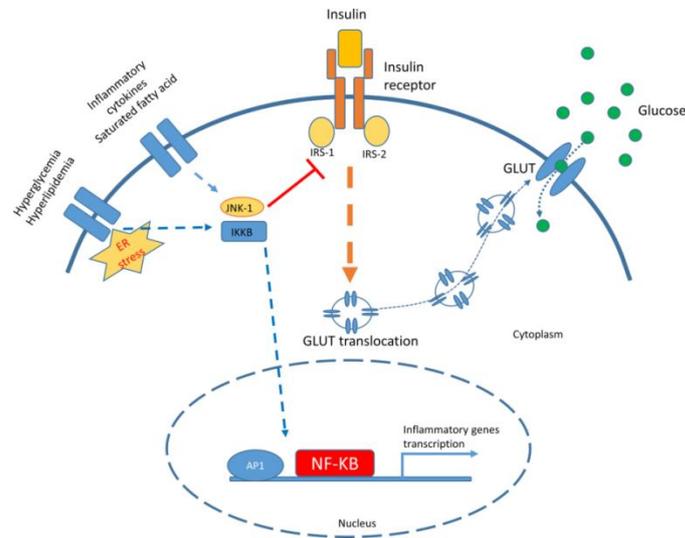
Chez le diabétique de type 2, le tissu adipeux est résistant à l'action de l'insuline et ceci se traduit par une libération accrue d'acides gras libres lesquels libérés dans le plasma sont véhiculés vers le foie et les muscles ; cet apport excessif (captation) des AG libres au niveau hépatique et musculaire va entraîner une inhibition des voies de signalisation de l'insuline, empêchant ainsi la cascade de réactions aboutissant à la stimulation du transport et du métabolisme du glucose : il en résulte une augmentation de la production de glucose par le foie (contribuant à l'hyperglycémie post-prandiale caractéristique du DT2), une diminution de synthèse de glycogène par le muscle et une augmentation de la lipolyse par le tissu adipeux.

L'augmentation du taux d'acides gras libres a aussi pour conséquence une diminution de la sécrétion beta pancréatique par un mécanisme de lipotoxicité.

Il faut aussi préciser que le tissu adipeux sécrète aussi des hormones (adipokines) comme la leptine et l'adiponectine impliquées dans la physiopathologie du diabète de type 2 : l'adiponectine va de façon physiologique augmenter la β oxydation des AG et l'insulinosensibilité au niveau hépatique et musculaire ; or chez le diabétique de type 2 en surcharge pondérale, le taux d'adiponectine est diminué.

Enfin, le tissu adipeux hypertrophié va libérer des cytokines pro inflammatoires (TNF α : tumor necrosis factor et IL6 : interleukine 6) lesquelles sont impliquées dans l'insulinorésistance notamment musculaire. ¹⁷

Figure 4 Mécanisme moléculaire de l'insulinorésistance due à l'inflammation



1.5.1.2 insulinopénie :

L'exposition chronique des îlots pancréatiques à de forte quantité de nutriments et (hyperglycémie et excès d'acides gras libres) induit des dysfonctions des cellules β et aboutit à leur mort cellulaire, définissant le concept de « glucolipotoxicité ». L'hyperglycémie entraîne une apoptose des cellules β par l'induction de l'expression du récepteur pro- apoptotique β FAS à la surface de ces cellules et cette expression est ensuite positivement régulée par la production d'IL-1 par les cellules β sous l'influence du glucose .les acides gras, surtout en présence de glucose, sont également responsables d'une augmentation de production d'IL-1 .

L'induction initiale d'IL-1 β peut ensuite être amplifiée par un cycle d'auto-inflammation exprimant , les cellules β exprimant fortement son récepteur l'IL-1R1 (IL-1 receptor β type 1) alors que son récepteur antagoniste IL-1RA est diminué dans les îlots des patients atteints de diabète de type 2. La voie du NF- κ B est également activée dans les cellules β des îlots par l'intermédiaire de l'action du glucose et de l' IL-1 β et son inhibition semble protéger ces cellules des effets néfastes liés à la glucotoxicité.

L'hyperglycémie est responsable d'une plus forte sollicitation de la fonction sécrétrice des cellules β . La demande accrue d'insuline entraîne une surcharge de travail au niveau réticulum endoplasmique (RE), conduisant à un stress du RE pouvant conduire à la mort des cellules par autophagie.

L'hyperglycémie entraîne également une augmentation de la production d'espèces oxygénoréactives, or les cellules β sont très pauvres en enzymes antioxydantes et donc très susceptibles au stress oxydatif entraînant à terme une mort cellulaire par apoptose.

Enfin l'hypersécrétion d'insuline est accompagnée par une libération accrue d'amyline susceptible de former des fibres amyloïdes qui s'accumulent à la surface des cellules β , aboutissant à leur dysfonction et leur apoptose. Elles induisent la sécrétion d'IL-1 β par les macrophages et peuvent ainsi contribuer elles aussi à l'inflammation des îlots et à la destruction progressive des cellules β du pancrès.¹⁸

1.5.2 SYMPTÔMES :

Les symptômes du diabète de type 2 sont discrets et il est le plus souvent diagnostiqué à l'occasion d'une prise de sang . Les symptômes des complications du diabète de type 2 ont une difficulté à cicatriser , une perte de sensibilité au niveau des pieds , des troubles de la vision , une insuffisance rénale , un infarctus ou un AVC .

Quand la maladie progresse , les symptômes peuvent finir par apparaître :

- Augmentation de la soif et de la faim
- Besoin fréquent d'uriner
- Fatigue
- Peau sèche sujette à des démangeaisons
- Coupures et blessures qui cicatrisent lentement
- Infections fréquentes des gencives, de la vessie, du vagin, de la vulve et du prépuce
 - Insensibilité ou fourmillement des mains et des pieds
 - Troubles de l'érection
 - Vision floue

De plus , chez les personnes souffrant de diabète de type 2 il est fréquent qu'une prise de sang révèle un taux sanguin élevé de triglycérides et un taux de cholestérol HDL (bon cholestérol) inférieur à la normale . Il est également fréquent d'observer une élévation anormale de la tension artérielle .¹⁹

1.5.3 FACTEURS DE RISQUE :

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) , les facteurs de risque pour lesquels le niveau de preuve est convaincant ou probable sont :

- Le surpoids et l'obésité ; En effet 70 à 80% des diabétiques de type 2 sont ou ont été obèses .On calcule l'indice de masse corporel (IMC) d'un patient pour déterminer sa corpulence, elle correspond au rapport de la masse sur la taille au carré . Une personne est en surpoids lorsque son IMC est compris entre 25 et 30 kg/m² et elle est qualifiée d'obèse quand son IMC est supérieur à 30 kg/m² . Une mauvaise répartition abdominale , sous-cutanée et viscérale des graisses augmente le risque de diabète de type 2 . On mesure le tour de taille , s'il est supérieur à 88 cm chez la femme et 102 cm chez l'homme on parle d'obésité abdominale . La répartition des graisses est appréciée par le rapport du périmètre de la ceinture sur le périmètre des hanches ,on parle de surcharge pondérale androïde lorsqu'il est supérieur à 0,8 chez la femme et supérieur à 1 chez l'homme ;Elle multiplie le risque d'apparition de diabète de 3 à 6 par rapport à une population de poids identique . Le manque d'activité physique : une activité physique intensive régulière diminue le risque, quel que soit le niveau d'obésité

- Le diabète maternel : un enfant né d'une mère diabétique a trois fois plus de risque de le devenir à son tour que s'il est né avant qu'elle le devienne

- Une alimentation riche en acides gras saturés au contraire des acides gras insaturés d'origine végétale diminuent le risque

- De plus , un remplacement des acides gras saturés par des acides gras insaturés chez une personne diabétique améliore la tolérance au glucose et augmente la sensibilité à l'insuline si l'apport total en matières grasses n'est pas excessif (maximum 37 % de l'énergie totale)

- Une alimentation pauvre en polysaccharides non amidonnés (qui font partie des fibres alimentaires)

- Un retard de croissance intra-utérin

- Un poids bas à la naissance pourrait favoriser la survenue d'un diabète de type 2

- Des nuits plus courtes ou au contraire plus longues que la moyenne semblent augmenter le risque de diabète de type 2 ou d'intolérance au glucose (2,5 fois plus) . Il n'est cependant pas clair s'il s'agit d'un facteur de risque , ou d'un trouble associé à la cause du diabète . Dans une autre étude c'est la perturbation du rythme circadien qui augmente le risque de pré-diabète

- La prise de statines peut induire une augmentation de la glycémie pour les patients traités et le risque de survenue d'un diabète de type 2
- La prise des neuroleptiques peut aussi participer au déclenchement d'un DT2 ;
- Il y a également un puissant facteur génétique : avoir des membres de la famille (en particulier au premier degré) atteints de diabète de type 2 constitue un facteur de risque important . Pour des vrais jumeaux, si l'un des deux devient diabétique de type 2, il y a plus de 90 % de risque que le deuxième devient également diabétique de type 2
- D'autres facteurs interviennent , comme notamment le microbiote intestinal ; Non seulement ce microbiote reflète le mode de vie (nutrition, médicaments, sédentarité) de son hôte, mais il peut lui-même constituer un facteur de risque et dans certains cas, une cause directe de DT 2 . On sait désormais identifier la signature d'un microbiote de patient diabétique . Des solutions thérapeutiques visant à traiter le microbiote plutôt que l'hôte pourraient émerger de ces connaissances .²⁰

1.6 Diagnostic et suivi

1.6.1 La glycémie

Le diagnostic du diabète repose sur la mesure de la glycémie (taux de sucre dans le sang),

pour cela trois méthodes sont possibles et , en l'absence d'hyperglycémie sans équivoque,

chacune doit être confirmée un autre jour par la répétition d'une de ces t rois méthodes. Le

patient sera considéré comme diabétique dans les situations suivantes :

- Glycémie à jeun (absence d'apport calorique depuis au moins 8 heures) supérieure ou égale à 126 mg/dl ou 7 mmol/ l
- Glycémie à un moment quelconque de la journée en présence des signes cliniques d'hyperglycémie (polyurie, polydipsie, perte de poids inexpliquée souvent associée à une polyphagie) supérieure ou égale à 200 mg/ dl ou 11,1 mmol/ l
- Glycémie à la 2ème heure d'une HGPO (hyperglycémie provoquée par voie orale selon les recommandations de l'OMS en utilisant une charge orale en glucose anhydre égale à 75g dissout dans de l'eau) supérieure ou égale à 200 mg/ dl ou 11,1 mmol/ l . Les valeurs normales de glycémies sont inférieures à 100 mg/ dl à jeun et inférieures à 140 mg/ dl à la deuxième heure d'une HPGO.

Aussi existe-t-il un groupe intermédiaire de sujets dont les niveaux de glucose sanguin, bien que ne répondant pas aux critères diagnostiques du diabète, sont néanmoins trop élevés pour être considérés comme normaux :

- Si la glycémie à jeun est comprise entre 100 et 125 mg/ dl (ou entre 5,6 et 6,9 mmol/ l) on parlera d'anomalie de la glycémie à jeun (AGJ).
- Si à la 2ème heure d'une HGPO la glycémie est comprise entre 140 et 199 mg/ dl (ou entre 7,8 et 11,1 mmol/ l) on parlera d'intolérance au glucose (IG).

L'IG et l'AGJ ne sont pas des entités cliniques en elles-mêmes mais des facteurs de risque d'un futur diabète ou de maladies cardiovasculaires.²¹

1.6.2 L'hémoglobine glyquée (HbA1c)

Le dosage de l'hémoglobine glyquée permet d'obtenir une estimation de la glycémie moyenne au cours des deux à trois derniers mois de suivi d'un patient . Sa valeur est généralement exprimée en pourcentage et permet la surveillance de l'équilibre glycémique des patients diabétiques . Il s'agit principalement d'un élément de suivi de l'équilibre glycémique, mais un niveau supérieur ou égal à 6,5% d'HbA1c, déterminé par HPLC (chromatographie en phase liquide à haute performance), à deux reprises, a récemment été intégré aux critères diagnostiques du diabète par l'ADA (American Diabetes Association).²²

L'hémoglobine glyquée est issue de la glycation de l'hémoglobine sanguine au cours d'épisodes d'hyperglycémie prolongée. La glycation est une réaction non enzymatique au cours de laquelle le glucose se lie aux protéines de manière irréversible. Le degré de glycation des protéines dépend de l'exposition au glucose et donc du niveau d'hyperglycémie associé à la durée d'exposition des protéines au glucose. Le dosage de l'HbA1c est le reflet de l'équilibre glycémique sur une période de 4 à 8 semaines. Une corrélation a été établie entre le taux moyen de glycémie et le pourcentage d'HbA1c²³.

Un bon contrôle de la glycémie est représenté par une valeur d'HbA1c peu élevée, et celle-ci est attendue dans la prévention de l'apparition des complications microvasculaires et macrovasculaires du diabète. Une augmentation relative de 30% des complications microvasculaires du diabète a été observée pour chaque pourcent d'élévation de l'HbA1c²⁴. Cette mesure, marqueur rétrospectif de la glycémie moyenne des deux derniers mois permet d'évaluer l'efficacité des traitements pour ainsi les réadapter en fonction des objectifs thérapeutiques fixés²⁵. Une HbA1c supérieure à 7,5% constitue également un facteur de risque de complication cardiovasculaire.

1.7 Complications

Les complications sont beaucoup moins fréquentes et moins graves chez les personnes qui ont bien contrôlé leur taux de sucre dans le sang, (Nathan et al, 2005). En fait, plus le contrôle est mieux, plus le risque de complications est faible. C'est pourquoi l'éducation des patients, la compréhension et la participation sont essentielles.

Les Professionnels de la santé qui traitent le diabète peuvent aussi traiter les problèmes de santé qui peuvent accélérer les effets délétères du diabète, tels que le tabagisme, les hypercholestérolémie (contrôle avec un régime alimentaire, l'exercice ou un médicament), l'obésité (perte de poids, même modeste, peut être bénéfique), l'hypertension artérielle et le manque d'exercice physique régulier .

1.7.1 Complications aiguës :

1.7.1.1 Hypoglycémie : «0.6 g/L ou 3,3 mmol/L

Fréquence élevée chez le diabétique insulino-dépendant. Cet accident peut n'entraîner qu'une gêne légère avec des fringales, des sueurs, des tremblements, des sensations de malaise. Si ce malaise n'est pas traité, il peut conduire au coma. L'hypoglycémie est généralement due à un mauvais équilibre du traitement, mais elle peut survenir après le saut d'un repas, après un exercice physique trop intense ou non prévu, après la prise de médicaments hypoglycémisants trop puissants et/ou de médicaments masquant les signes annonciateurs (ex: bêta-bloquant).

1.7.1.2 Acido-cétose :

Elle survient surtout chez le diabétique type 1 quand l'organisme ne peut plus utiliser le glucose à cause d'une carence absolue ou relative en insuline.

Les cellules utilisent alors les graisses qui sont métabolisées en corps cétoniques toxiques pour l'organisme. Cette complication peut être également due à une infection souvent fébrile, un stress important tel que l'infarctus du myocarde, ou à des facteurs entraînant des hyperglycémies (hyperthyroïdie ou traitement par corticoïdes...). Le syndrome polyuro-polydypsique, la fatigue, les nausées, les crampes, l'anorexie doivent alerter le malade: c'est la phase de la cétose. Il faut alors d'urgence rechercher la présence d'acétone dans les urines. Si cette phase n'est pas prise en charge, la phase de acidocétose s'installe avec:

- dyspnée bruyante.

- odeur acétonique de l'haleine.
- déshydratation extracellulaire (hypotension) et intracellulaire (sécheresse des muqueuses).
- trouble de la conscience.

Cette complication est diagnostiquée biologiquement par une glycémie située entre 3 et 7 g/L (16,5-38,5 mmol/L), ainsi que par la présence de corps cétoniques dans les urines.²⁶

1.7.2 Les complications chroniques (dégénératives) du diabète sucré :

Les complications à long terme du diabète sont classiquement divisées en deux catégories :

- les complications macroangiopathiques : maladies cardiovasculaires dont les facteurs de risque sont l'hyperglycémie, l'insulinorésistance, des carences en insuline, une dyslipidémie, l'hypertension, l'hyperlipidémie et l'inflammation
- les complications microangiopathiques :
 - Neuropathie.
 - Néphropathie.
 - Rétinopathie.

Dont le facteur de risque majeur est l'hyperglycémie chronique.

1.7.2.1 Macroangiopathies :

La macroangiopathie est définie comme l'atteinte des artères de moyen et gros calibre. Elle regroupe des atteintes des artères coronaires, des artères à destinée cervicale et celles des membres inférieures. Elle est à l'origine de complications cardiovasculaires qui sont le problème majeur des diabétiques de type 2 puisque près de trois quart d'entre eux vont mourir d'une cause cardiovasculaire.

Le diabète multiplie par 2 à 3 fois le risque relatif de morbidité et de mortalité cardiovasculaire chez l'homme et par 4 à 5 fois chez la femme. Le diabète est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant et le sur-risque associé au diabète varie selon le lit artériel .

- risque coronarien multiplié par 2 à 4 fois (les infarctus du myocarde sont plus fréquents et plus graves dans le DT2 par rapport à la population générale)
- risque AVC ischémique multiplié par 1,5 à 2 fois.
- risque d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs(AOM) multiplié par 5 à 10 fois.

La mortalité des AVC et des infarctus du myocarde est supérieure dans le diabète (risque de décès multiplié par 2 environ).

La physiopathologie de la macroangiopathie associe un processus accéléré d'athérosclérose lequel est potentialisée par l'hyperglycémie du DT2, ce qui va conduire à un vieillissement de la paroi artérielle (souffrance endothéliale).

Par ailleurs les facteurs de risque classiques de la maladie coronaire (HTA, dyslipidémies, obésité abdominale, tabagisme) se retrouvent avec une fréquence accrue dans le DT2 et leur pouvoir pathogène est supérieur à celui de la population générale ; ce sont l'ensemble de ces facteurs associés à l'hyperglycémie qui conduisent à la macroangiopathie diabétique.

On comprend mieux ainsi la notion de prise en charge globale de la pathologie diabétique dont la mesure où il apparaît nécessaire d'intervenir sur l'ensemble des anomalies métaboliques responsables de la survenue de la macroangiopathie facteur de risque majeur de la mortalité liée au DT2 .

certains de ces facteurs de risque cardiovasculaires comme l'HTA , interviennent également dans la survenue de la microangiopathie comme nous le verrons plus loin.

D'un point de vue clinique, on distingue plusieurs pathologies cardiovasculaires consécutives à la macroangiopathie.

1.7.2.2 Coronaropathie et insuffisance cardiaque :

La maladie coronarienne est la première cause de mortalité chez les patients DT2. L'atteinte coronarienne peut se manifester par **l'ischémie myocardique silencieuse (angor)**. Elle se définit comme une anomalie électrographique (et/ou scintigraphique et/ou échographique), silencieuse et transitoire observée à l'occasion d'un stress chez un sujet dont l'ECG de repos est strictement normal, sa prévalence est élevée quand d'autres facteurs de risques cardiovasculaires sont associés au diabète.

Une des caractéristiques chez le diabétique est la grande fréquence (de l'ordre de 30 %) de l'ischémie myocardique silencieuse, beaucoup plus élevée que chez le non-diabétique (risque multiplié par 3); elle est associée à la survenue d'un accident cardiovasculaire majeur (infarctus du myocarde).

L'ischémie coronarienne est grave (lésions de sténoses souvent diffuses) et on comprend que le pronostic après un infarctus en cas de diabète soit plus mauvais que dans la population générale avec une augmentation de la mortalité précoce ou tardive (en général multipliée par 2).

D'après les résultats d'ENTRED 2007, 16,7% des DT2 ont un antécédent d'angor ou d'infarctus du myocarde et 13,9% ont eu une revascularisation coronarienne.

L'insuffisance cardiaque est aussi une pathologie plus fréquente en cas de diabète, elle est une conséquence des anomalies coronariennes responsables de multiples infarctus du myocarde passés inaperçus, et de l'HTA. Elle est liée à la fois à la coronaropathie mais aussi à l'atteinte microangiopathique cardiaque responsable d'une dysfonction ventriculaire gauche.

1.7.2.3 Atteinte carotidienne :

Celle-ci est responsable de la survenue d'AVC, plus fréquents chez les diabétiques et favorisés par la coexistence d'une HTA. Ils sont responsables d'une lourde mortalité puisque 20% des diabétiques meurent des suites d'un AVC. Le diabète multiplie le risque d'AVC par 2 chez l'homme et par 3 chez la femme .

1.7.2.4 Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) :

Elle est là encore plus fréquente (20 à 40 fois plus par rapport aux non – diabétiques), précoce et grave chez le sujet diabétique, et elle reflète l'atteinte vasculaire globale de l'organisme ; l'atteinte obstructive des artères des membres inférieurs est égale dans les 2 sexes ; une atteinte vasculaire périphérique infra clinique ou clinique est un facteur de mauvais pronostic car la majeure partie des patients vont décéder d'une cause cardiaque. Les lésions sont favorisées par le tabagisme et leur association à la neuropathie diabétique explique le caractère fréquemment indolore de l'artérite et le retard au diagnostic. La palpation des pouls distaux, l'examen des pieds, la recherche de symptômes de claudication (douleur à la marche) doit être systématique chez le patient diabétique , en effet les patients sont souvent asymptomatiques car seuls 50% d'entre eux présentent une claudication intermittente .

1.7.2.5 Diabète et dyslipidémie :

La présence d'une dyslipidémie est fréquente chez les patients diabétiques de type 2 : elle touche près de 50 % de ces patients et aggrave le risque de pathologies cardio vasculaires chez ces patients déjà à haut risque cardio vasculaire. Les anomalies lipidiques typiques du patient diabétique de type 2 sont particulières car elles associent l'hypertriglycéridémie à un HDL-C bas.

Le contrôle de ces anomalies lipidiques chez le diabétique est l'un des objectifs thérapeutiques primordiaux dans la prévention des complications cardiovasculaires.

Or, ces anomalies restent largement incontrôlées chez ces patients malgré les traitements par les statines qui agissent principalement sur le LDL-C.

La perturbation du métabolisme lipidique semble être un événement précoce dans le développement de diabète de type 2, et pourrait précéder la maladie de plusieurs années.

Les désordres de l'insuline (insulinorésistance et déficit "relatif" en insuline) semblent jouer un rôle majeur dans les modifications du métabolisme lipidique. Les anomalies observées sont à la fois quantitatives et qualitatives. Les principales anomalies quantitatives, observées chez 50 % des patients diabétiques de type 2, sont l'augmentation des triglycérides plasmatiques et la diminution du HDL-C. Le taux plasmatique du LDL-C est le plus souvent normal ou légèrement augmenté. Des anomalies similaires sont observées chez les intolérants au glucose et parfois chez les obèses non diabétiques.

Les anomalies qualitatives, observées au cours du diabète de type 2, sont susceptibles de favoriser la survenue d'accidents cardiovasculaires, en raison de leur caractère athérogène. On note comme principales anomalies :

- des particules de VLDL de grande taille et riches en triglycérides .
- une modification de la composition des LDL-C qui sont denses et de petite taille.
- une augmentation de l'oxydation du LDL-C.
- un enrichissement du HDL-C en triglycérides et une augmentation de la glycation des apolipoprotéines.

Les LDL oxydés et glyqués ont in vitro une clairance réduite, leur épuration par les macrophages est responsable de la formation de cellules spumeuses qui initient le processus d'athérogenèse. Les mêmes anomalies sont retrouvées chez les sujets insulinorésistants non encore diabétiques.

1.7.2.6 Microangiopathies :

Elles correspondent à l'atteinte des artérioles et des capillaires avec lésion fondamentale et l'épaississement de la membrane basale.

Trois tissus sont particulièrement le siège de cette micro angiopathie : la rétine, le glomérule rénal et le nerf périphérique.

1.7.2.7 La rétinopathie :

En Occident, la rétinopathie diabétique demeure encore et toujours la cause la plus fréquente de cécité acquise dans le groupe d'âge des 25 à 75 ans. Une régulation stricte de la glycémie et de la tension artérielle permet de prévenir la rétinopathie ou d'en freiner la progression.

Au moment du diagnostic de diabète de type 2, 20 % des patients présentent déjà des lésions imputables à la rétinopathie car souvent, à ce stade, le diabète est déjà présent depuis des années. Vu que la rétinopathie est susceptible de causer des lésions irréversibles bien avant que ne surviennent des altérations sur le plan de la vision, un contrôle systématique est tout indiqué. Dès le moment du diagnostic, puis annuellement, il faut pourvoir aux examens suivants :

- contrôle de la vue pour chaque œil .
- contrôle de la rétine pupilles dilatées en chambre noire et mesure de la pression oculaire.

Ces examens nécessitent une expertise particulière et doivent donc être effectués par un ophtalmologue. Il ne faut pas oublier de prévenir le patient qu'il doit prévoir de se faire ramener chez lui car, à l'issue de l'examen, la vue peut demeurer floue pendant quelques heures (du fait de l'action résiduelle des gouttes oculaires administrées pour la dilatation des pupilles). La rétinopathie diabétique est caractérisée par des microanévrismes, hémorragies, exsudats, modifications veineuses, néovascularisation et épaississement de la rétine. Ces éléments peuvent endommager tant la rétine périphérique que la macula, voire les deux. Suivant la gravité, on distingue la rétinopathie non proliférative (légère, modérée à grave) et la rétinopathie proliférative. Lorsque la macula (la zone de la vision centrale) est touchée, on parle de maculopathie. En dehors des stades de rétinopathie non proliférative légère à modérée, les autres cas nécessitent une attention et une prise en charge urgentes. La rétinopathie est favorisée par une mauvaise régulation du diabète, par l'hypertension et par l'insuffisance rénale. Son traitement précoce (au laser) peut en freiner ou en stabiliser l'évolution dans plus de la moitié des cas.

1.7.2.8 Neuropathie :

La neuropathie est la complication la plus fréquente et la plus précoce du diabète sucré. Il s'agit d'une démyélinisation segmentaire des axones associée à des dépôts lipidiques sur les cellules de Schwann entourant les axones. Sa manifestation la plus commune est la polyneuropathie : atteinte bilatérale et symétrique au départ distale puis qui remonte progressivement au niveau proximal des membres, touchant quasi exclusivement les membres inférieurs. Elle débute par des paresthésies et des dysesthésies qui évoluent par une symptomatologie douloureuse notamment la nuit et qui cèdent en général au cours de l'exercice physique. On observe fréquemment une disparition des réflexes ostéo-tendineux, une altération des sensibilités profondes et superficielles, les troubles moteurs étant exceptionnels. La polyneuropathie diabétique peut être compliquée par des troubles trophiques, notamment le mal perforant plantaire. Il s'agit d'une ulcération cutanée au niveau des points de pression du pied, en général non douloureuse du fait de la neuropathie. La présence d'une infection à ce niveau est susceptible de la faire évoluer en lésions destructives articulaires et osseuses s'accompagnant d'une déformation du pied. La neuropathie peut également se manifester par des atteintes végétatives : vasomotrices, génito-urinaires et digestives. Sa prévention passe essentiellement par le maintien d'un bon équilibre glycémique.²⁷

1.7.2.9 La néphropathie :

Vingt à 30 % environ des patients diabétiques de type 2 développent une microalbuminurie. Vingt à 40 % de ceux-ci évoluent vers une maladie rénale avérée assortie d'une macroalbuminurie. Et parmi ces derniers, 20 % évolueront vers l'insuffisance rénale. Ce pourcentage est relativement limité car la majorité des patients décèdent de problèmes cardio-vasculaires avant la survenue de l'insuffisance rénale.

La microalbuminurie apparaît souvent dès le moment du diagnostic de diabète sucré de type 2 car, bien souvent, la maladie évolue déjà depuis plusieurs années et parce que, chez les patients de type 2.²⁸

1.7.2.9.1 Dépistage de la microalbuminurie :

Le premier signe indicatif d'une néphropathie est l'apparition de quantités faibles mais anormales d'albumine dans les urines (microalbuminurie). Chaque année, cette microalbuminurie doit être contrôlée. La mesure peut se faire de différentes manières mais, en général, on conseille de faire effectuer en laboratoire une mesure de la microalbuminurie et de la créatinine sur un échantillon d'urine du matin (première miction après le lever). On parle de microalbuminurie lorsque l'excrétion d'albumine est > 30 mg/g de créatinine. Ce test est remboursé pour les patients diabétiques. En raison des concentrations variables d'albumine dans les urines, ce test doit être répété et trouvé positif une seconde fois. Une série de facteurs (infection des voies urinaires, effort physique, fièvre et décompensation cardiaque) peuvent générer un faux résultat positif.

Chez tout patient diabétique de type 2 traité pharmacologiquement, il faudra contrôler annuellement le taux de créatinine plasmatique.

En fonction de la détérioration de la fonction rénale on pourra alors adapter en temps utile le traitement médical. ²⁹

1.7.2.9.2 Prise en charge de la microalbuminurie :

Lorsque l'on a constaté une microalbuminurie, une action rigoureuse s'impose pour prévenir toute progression ultérieure vers l'insuffisance rénale. Il convient notamment de :

- rechercher et de traiter les facteurs de risque cardio-vasculaire : la microalbuminurie est un marqueur de risque important pour les maladies cardio-vasculaires et associée à un risque de morbidité et de mortalité cardio-vasculaires multiplié par deux à trois fois;
- instaurer un contrôle strict de la tension artérielle : l'hypertension accélère l'évolution vers l'insuffisance rénale. Un contrôle strict de la tension artérielle (tension artérielle $\leq 130/80$ mmHg) freine cette évolution. Lorsqu'une microalbuminurie est détectée, on entame un traitement par un inhibiteur de l'EC ou par un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II158. Seuls les inhibiteurs de l'EC ont pu démontrer un effet réducteur sur la mortalité : ils doivent donc être privilégiés .

1.7.2.10 Le Pied diabétique :

Chez le diabétique, le pied nécessite une surveillance particulière: 50 à 70 % des amputations non traumatiques surviennent chez les diabétiques. Les lésions du pied du diabétique sont la conséquence de trois types d'atteinte:

- atteinte neurologique périphérique et végétative d'où des troubles de la sensibilité,
- atteinte micro- et macro-vasculaire,
- infections

Ces atteintes sont dues à des troubles circulatoires résultant de l'accumulation de sucre dans les artères des membres inférieurs. Le sang ne circule plus; il peut se former des petites crevasses où s'agglutinent les plaquettes, le cholestérol en excès s'y dépose. Ceci favorise les plaies et les infections.

De plus, le pied devient insensible: une blessure ne fera pas mal et ne cicatrisera pas bien, d'où à nouveau des infections, des ulcères qui peuvent se compliquer et évoluer vers une gangrène voire même l'amputation. Il est donc important d'éduquer le malade qui doit absolument prendre soins de ses pieds .

Figure 5 Pied diabétique infecté



1.7.2.11 Les problèmes sexuels :

Il est utile de procéder, avec tout le tact voulu mais de manière approfondie, à une évaluation des problèmes de sexualité chez les patients diabétiques : dysfonction

érectile chez les hommes, et lubrification perturbée, dyspareunie et diminution de la libido chez les femmes.³⁰

1.7.2.12 Autres complications dégénératives :

- OSTEO-ARTICULAIRES : Limitation de la mobilité articulaire de la main, canal carpien, algodystrophies, capsulites rétractiles de l'épaule, ténosynovites des doigts, hyperostose engainante vertébrale.
- CUTANÉES : Infection, prurit, dermopathies,
- BUCCALES : mycoses, nécessite une surveillance systématique.

1.7.3 PRISE EN CHARGE :

1.7.3.1 Hospitalisation :

Elle est systématique pour la mise en route du traitement , elle est urgente en cas d'acidocétose et de déshydratation , et peut nécessiter des mesures de réanimation .

1.7.3.2 Insulinothérapie :

Elle est débutée immédiatement en cas d'acidocétose , en association avec d'éventuelles mesures de réanimation (réhydratation, correction de l'hypokaliémie) . L'insuline peut ensuite être administrée selon différents schémas pour mimer au mieux l'insulinosécrétion physiologique .

1.7.3.3 Education thérapeutique et aide psychologique :

L'éducation thérapeutique chez le diabétique est essentielle et doit être dispensée par des professionnels de santé qui prennent en compte le vécu du patient et de son entourage .

En outre , le diabète peut provoquer une détresse personnelle et familiale grave , un soutien psychologique peut améliorer le contrôle métabolique.

1.7.3.4 Règles hygiéno-diététiques :

Les conseils nutritionnels doivent être adaptés aux traditions culturelles , ethniques et familiales , et agissent de façon indissociable de l'action de l'insulinothérapie .

La pratique régulière d'une activité physique permet souvent de diminuer les doses quotidiennes d'insuline et favorise un meilleur équilibre métabolique . Elle nécessite une éducation pour éviter l'hypo et l'hyperglycémie au moment du sport et/ou en différé .

1.7.3.5 Autosurveillance et adaptation du traitement :

L'autosurveillance glycémique par mesure de la glycémie capillaire est essentielle. Elle permet d'évaluer les réponses glycémiques à l'insuline, à l'alimentation et à l'exercice physique . L'adaptation est nécessaire en cas d'événements intercurrents : infections, fièvre, chirurgie, traumatisme.

La mesure continue de la glycémie permet, chez certains patients, d'améliorer le contrôle glycémique, notamment chez les patients sous multi-injections d'insuline .

1.7.3.6 Surveillance de l'HBA1C :

C'est un paramètre indispensable de surveillance, à interpréter en fonction de la présence éventuelle d'hypoglycémies.³¹

1.8 le Traitement :

Le premier objectif du traitement de diabète consiste à maintenir une glycémie plasmatique aussi près que possible de la normale, sans provoquer d'hypoglycémie. L'atteinte et le maintien d'une maîtrise adéquate de la glycémie permettent de prévenir les complications à long terme de diabète.

Pour atteindre ces objectifs, plusieurs thérapeutiques sont à notre disposition. Un régime alimentaire bien équilibré en glucides, en protéines et en lipides (Gin et Rigalleau, 1999), ainsi que l'exercice physique sont des composantes essentielles du traitement de diabète sucré (Charbonnel et Cariou, 1997).

Les années 90 ont été marquées par des avancées majeures dans le domaine des médicaments hypoglycémisants oraux, qui peuvent être regroupés en trois classes :

1.8.1 Les sulfamides hypoglycémiants (sulfonylurées)

qui stimulent la production d'insuline ; par les cellules β du pancréas en les sensibilisant à l'action du glucose. Leur action sur la cellule bêta se fait par le biais de l'inhibition des canaux potassiques et de l'activation des canaux calciques aboutissant à l'insulino-sécrétion (Cozmaet al, 2002).

1.8.2 Les biguanides

classés en deuxième lieu n'agissent pas sur la sécrétion insulinaire, ce sont des potentialisateurs d'effets de l'insuline. La seule metformine représente la famille d'antidiabétiques dont le mode d'action se situe au niveau du foie et des tissus cibles de l'insuline (diminution de la production hépatique du glucose et augmentation de la sensibilité périphérique à l'insuline) (Cheng et Fantus, 2005).

1.8.3 L'alpha-glucosidase

est une enzyme située dans l'intestin grêle. Elle transforme les polysaccharides en monosaccharides. L'inhibition de cette enzyme ralentit la digestion des glucides et diminue leur absorption, aboutissant à une baisse des glycémies postprandiales et de l'HbA1c (Cheng et Fantus, 2005 ; Henquin, 2005).

1.8.4 L'insuline

Elle occupe une place importante dans l'arsenal thérapeutique du diabète de type 1. L'insulinothérapie sous-cutanée adaptée sur les résultats des glycémies capillaires. La plupart des insulines actuellement utilisées sont des insulines dites "humaines" biosynthétiques, produites par génie génétique dont la structure est identique à celle de l'hormone native (Rodier, 2001).

Dans le cas de diabète de type 2 l'insulinothérapie est donnée en association avec d'autres antidiabétiques oraux, en cas d'obésité morbide, et en cas de carence insulinaire (maladie évoluée) (Henquin, 2005).³²

JEÛNE ET RAMADAN

1 Le jeûne

Le jeûne du Ramadan est un des rites les plus sacrés du monde musulman. Jeûner se traduit en particulier par l'interdiction de manger, de boire et de fumer, de l'aube au coucher du soleil, et ce pendant un mois. Le diabète est une maladie chronique pour laquelle le respect d'une alimentation équilibrée, de l'activité physique et d'un traitement médicamenteux est central dans la prise en charge médicale, sociale et psychologique des patients. L'observation du jeûne peut conduire à un déséquilibre du diabète, une aggravation de la maladie et la survenue de complications secondaires plus ou moins graves. Pourtant, malgré les textes religieux qui autorisent à ne pas respecter le jeûne dans certaines situations, une forte majorité des patients diabétiques musulmans observent le rite du jeûne durant le mois de Ramadan. Cette posture pose un problème de santé important et met les médecins face à un dilemme : celui d'autoriser ou non les patients diabétiques à observer le jeûne, dilemme d'autant plus fort que les médecins musulmans sont eux-mêmes pris entre le respect des recommandations médicales, les préceptes religieux et leur propre croyance.

1.1 définition du jeûne

Selon le dictionnaire Robert historique de la langue française, 2000, jeûner vient du latin chrétien « jejunare » qui signifie « faire abstinence, ne pas s'alimenter par acte de pénitence ». Au sens figuré, jeûner signifie « se priver, se tenir à l'écart de, s'abstenir de toutes réjouissances ». Jeûner, en dehors du contexte religieux, est employé au sens d' « être privé de nourriture ». De jeûner est dérivé le nom masculin jeûne (XIV^e siècle), avec tous les sens correspondants au verbe. En consultant d'autres ressources linguistiques, le mot jeûne est invariablement associé à la privation alimentaire. Celle-ci peut-être restrictive et complète : « privation de toute nourriture »³³ ; ou permissive et équivoque : « privation partielle ou totale, à l'exception le plus souvent d'eau, de toute alimentation pendant un certain temps».

1.2 Le jeûne du Ramadan

Est un jeûne religieux obligatoire prescrit à tous les musulmans dans le Coran par la révélation du verset suivant : « Ô *croyants* ! On vous a prescrit le jeûne comme on l'a prescrit *a ceux d'avant vous, ainsi atteindrez-vous la piété.* » (55) (56)³⁴

C'est une obligation pour tout musulman pubère, sain d'esprit et n'ayant pas de motif particulier d'exemption ; Les jeunes filles font le Ramadan pour la première fois lorsqu'elles ont leur règle, les garçons lorsqu'ils démontrent des signes de maturité (pilosité, voix). Faisant partie des 5 piliers de l'Islam cette obligation est également d'ordre prophétique. Elle est instituée à la 2ème année de l'hégire (624 apr. J.C.) du mois lunaire de shaabane (le mois précédent le mois de Ramadan (57)

1.3 Epidémiologie

Plusieurs études multinationales et régionales au cours de la dernière décennie ont fourni des informations importantes concernant la fréquence du jeûne pendant le Ramadan chez les personnes atteintes de diabète et leurs caractéristiques associées. Ces études nous aident à mieux comprendre les différences et les similitudes en ce qui concerne les modèles de jeûne dans différentes régions géographiques, principalement l'Asie, l'Europe, le Moyen-Orient et les pays du Golfe et l'Afrique du Nord les estimations de la population musulmane mondiale et de la prévalence mondiale du diabète suggèrent qu'une Grande majorité de musulmans jeûnent pendant le Ramadan.

En comparant les principales études multinationales portant sur le jeûne pendant le Ramadan des 2 dernières décennies, nous soulignons les résultats de l'étude EPIDIAR du Ramadan 2001³⁵, l'étude CREED du Ramadan 2010³⁶, l'étude DAR-MENA du Ramadan ³⁷et l'enquête mondiale DAR récemment achevée sur le Ramadan 2020 ³⁸. Toutes ces études impliquaient des participants adultes atteints de DT1 et de DT2 ³⁹, à l'exception de la plus récente enquête DAR Global qui comprenait également des participants de moins de 18 ans. L'étude multirégionale EPIDIAR était la plus grande étude sur le jeûne du Ramadan chez les personnes atteintes de diabète (n = 12 914), suivie de l'enquête mondiale DAR (n = 7 348)

qui a été réalisée près de 2 décennies après EPIDIAR. L'étude DAR-MENA a été réalisée dans 10 pays de la région du Moyen- trois études ⁴⁰, il y avait des proportions variables de personnes atteintes de DT1 et de DT2; l'étude CREED n'a rapporté que les participants au DT2.

1.4 **La physiologie du jeûne ramadan**

1.4.1 **La Physiologie du jeûne chez le sujet sain**

Ramadan est basé sur le calendrier lunaire (355 jours par an), ce qui signifie que le début du Ramadan varie d'une année à l'autre. Dans certaines parties du monde, la lumière du jour peut durer jusqu'à 20 h au plus fort de l'été. Les conditions climatiques varient également en fonction de la date du Ramadan, les gens jeûnant par temps très sec et chaud certaines années. ^{41 42}

Pendant ce mois, il y a un changement total et brutal des apports alimentaires, tant sur le

plan quantitatif que qualitatif. Pendant la période de non-alimentation, les apports glucidiques diminuent. Pour empêcher l'hypoglycémie, il y a une inhibition de l'insulinosécrétion et une stimulation de la lipolyse. Les acides gras produits en excès sont oxydés en corps cétoniques, d'où la tendance à la cétogenèse. Parallèlement, la production du glucagon augmente pour stimuler la néoglucogenèse et la glycogénolyse .

Après la rupture du jeûne, l'apport alimentaire, souvent excessif, stimule la sécrétion d'insuline par le pancréas qui entraîne à son tour une diminution de celle des hormones de contre-régulation et par conséquent une inhibition de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse. Ce phénomène empêche l'hyperglycémie postprandiale .⁴³

Le ramadan survient sans transition et les pratiquants changent leur style de vie assez brusquement. Ceci peut entraîner des modifications biologiques dues à l'adaptation de l'organisme à l'état déjeune .⁴⁴ Plusieurs travaux ont été réalisés sur les effets du jeûne du mois de ramadan sur l'état de santé des individus. La plupart des études ont rapporté un effet bénéfique du jeûne de ramadan sur certains paramètres métaboliques, en particulier le glucose sanguin, et une réduction du poids notable chez les sujets en bonne santé ou en

surpoids ⁴⁵. Cependant, une étude récente portant sur 46 jeunes, n'a pas observé de diminution du poids durant le mois de ramadan⁴⁶. À l'inverse, l'étude menée par Frost et Pirani en 1987 pour comparer les apports nutritionnels et le schéma alimentaire de 15 jeunes saoudiens pendant et après le ramadan avait conclu à une élévation du nombre de calories ingérées et une augmentation significative du poids corporel pendant le ramadan.

Une autre étude, concernant les mesures de la glycémie plasmatique de 9 sujets non-diabétiques ayant observé le jeûne du mois de ramadan en Iran, a rapporté une légère diminution du glucose sanguin ($4,6 \pm 0,2$ vs $3,8 \pm 0,2$ mmol/L, $p > 0,05$) durant les 10 premiers jours de ramadan, suivie par une normalisation au 20^e jour et une légère augmentation au 29^e jour de ramadan ⁴⁷. Les auteurs ont souligné que ces variations du glucose sanguin étaient associées à la consommation alimentaire nocturne pendant le ramadan. Ces résultats suggèrent également que plus de dix jours sont nécessaires à l'organisme du sujet sain pour parvenir à une homéostasie du glucose pendant le ramadan . Chez 36 Tunisiens en bonne santé, Haouari et al en 1998 ont observé une diminution de la glycémie aux 7^e et 21^e jours, qu'ils ont attribuée à l'existence de mécanismes d'adaptation via l'ajustement des fonctions endogènes, particulièrement l'absorption intestinale et la sécrétion de l'insuline par les cellules P, par l'inversion de l'horaire des repas. ⁴⁸avec une augmentation du C-HDL⁴⁹. Par contre, d'autres auteurs n'ont pas observé de changement des triglycérides ⁵⁰alors que le C-HDL diminuait et le C-LDL augmentait⁵¹. Les auteurs ont attribué les impacts négatifs sur les lipides sanguins à la surconsommation alimentaire lors du repas de rupture du jeûne ⁵²

1.4.2 La physiologie de jeûne de ramadan chez le patient diabétique

Chez le diabétique, pour qu'il y ait une adaptation optimale, il faudrait qu'il existe un équilibre normal entre les différents mécanismes, or ces derniers sont défectueux. En effet, dans le diabète, l'insuline endogène est encore sécrétée, mais de façon inadéquate ou inadaptée et le glucagon est prépondérant. Les anomalies sous-citées ont pour conséquence une réponse inadéquate aux hypoglycémies et un excès de libération du stock énergétique avec une tendance à la cétogenèse. Cette situation est aggravée par des difficultés d'adaptation des doses thérapeutiques pendant ce mois de jeûne, ce qui n'est pas sans conséquence. ⁵³

1.5 Conséquences du jeûne chez le patient diabétique

1.5.1 avantages du jeune

1.5.1.1 Effets physiques du jeune pendant le ramadan

Le jeûne en général s'est avéré bénéfique pour la santé. Des études précliniques montrent systématiquement l'efficacité du jeûne intermittent dans des modèles animaux sur un large éventail de troubles chroniques, notamment l'obésité, le diabète, les maladies cardiovasculaires (MCV), le cancer et les maladies neurodégénératives du cerveau.⁵⁴

Le jeûne peut également avoir des effets mentaux et physiques positifs : Diverses études ont impliqué des résultats métaboliques bénéfiques chez des personnes en bonne santé qui jeûnent pendant le Ramadan. Les effets physiologiques positifs chez les individus en bonne santé comprennent des réductions de poids corporel et des améliorations des taux d'HbA1c, de lipides et de pression artérielle.⁵⁵

1.5.1.2 Maladie de la stéatose hépatique :

Les améliorations du poids corporel total peuvent se traduire par des améliorations de l'adiposité viscérale. Diverses études l'ont démontré en étudiant la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD). La NAFLD peut se présenter à différents stades, la stéatose hépatique étant le stade le plus précoce.

La stéatose hépatique se définit par une accumulation excessive de triglycérides (TG) dans les hépatocytes (> 55 mg par g de foie) ou par la présence de gouttelettes cytoplasmiques de TG dans plus de 5 % des hépatocytes. Arabi et al. ont démontré, en étudiant des individus âgés de 18 à 65 ans atteints de NAFLD, que la participation au jeûne pendant le Ramadan pouvait réduire l'IMC, le taux de cholestérol total, la glycémie à jeun et l'alanine aminotransférase⁵⁶. De plus, d'autres ont évalué les effets du jeûne pendant le Ramadan chez les personnes atteintes de NAFLD sur les mesures de la fonction hépatique, l'indice d'adiposité viscérale (VAI) et l'indice athérogène des valeurs plasmatiques (AIP). Parmi ceux qui jeûnaient, il y avait des améliorations des enzymes hépatiques et des niveaux

de cholestérol dans la période après le Ramadan. Il y a également eu des améliorations du VAI et de l'AIP après le Ramadan, mais aucune différence entre les groupes à jeun et non à jeun⁵⁷. Une autre étude portant sur les effets du jeûne du Ramadan sur les personnes atteintes de NAFLD a montré qu'il y avait des réductions plus importantes des marqueurs inflammatoires circulatoires, de la glycémie à jeun et de l'insuline sérique chez les personnes qui jeûnaient que chez celles qui ne le faisaient pas.⁵⁸

1.5.1.3 Les changements de mode de vie qui accompagnent le jeûne et leurs effets sur le bien-être mentale

La routine quotidienne d'un individu changera lors du jeûne pendant le Ramadan. Ceux-ci comprennent des changements dans les habitudes quotidiennes, les habitudes alimentaires, les horaires de sommeil et les habitudes d'activité physique. Dans le contexte des personnes atteintes de diabète, cela entraînera des changements dans les doses et les schémas thérapeutiques des médicaments et la fréquence de l'autosurveillance de la glycémie (SMBG). Ces changements peuvent sembler inconfortables ou même irréalisables pour certains et devront être pris en compte par les individus lors de la prise de décision de jeûner pendant le Ramadan et par les professionnels de la santé lors de l'évaluation pré-Ramadan

1.5.1.4 Changements alimentaires

Bien que les personnes atteintes de diabète soient exemptées du jeûne, beaucoup continueront de le faire. Le jeûne modifiera considérablement les habitudes alimentaires habituelles et les personnes atteintes de diabète devront être correctement préparées à cela. La nourriture ne peut pas être consommée pendant la journée; le jeûne a lieu de l'aube jusqu'au coucher du soleil. Le repas pris avant l'aube (Suhoor) marque le début du jeûne quotidien, puis le repas au coucher du soleil (Iftar) marque la rupture du jeûne. Cela signifie qu'il y a une courte période de temps pendant laquelle on peut s'hydrater et manger des aliments et une planification minutieuse est nécessaire pour obtenir un jeûne sûr et réussi chez les personnes en bonne santé, encore plus chez les personnes atteintes de diabète.

Le jeûne pendant le Ramadan peut également aider les gens à apprendre à se contrôler, ce qui peut aider les personnes qui avaient auparavant de mauvaises habitudes alimentaires. Pour plus d'informations sur la nutrition et l'alimentation pendant le jeûne du Ramadan, Le plan nutritionnel du Ramadan (RNP) pour les personnes atteintes de diabète.

Une alimentation saine et équilibrée est vitale pour le bien-être général et l'humeur. L'écart entre les repas entraînera des changements d'énergie et cela peut conduire à des sensations de léthargie . Il est très important que les sensations de malaise soient reconnues et que l'on surveille régulièrement sa glycémie pour prévenir tout risque d'hypoglycémie.

1.5.1.5 Modifications de l'activité physique :

Il est bien établi que l'exercice peut provoquer la libération dans le cerveau de substances chimiques « de bien-être » appelées endorphines, qui peuvent entraîner des sentiments positifs et améliorer le bien-être mental d'un individu. Les gens peuvent également utiliser l'exercice comme mécanisme d'adaptation pour aider à gérer le stress. Pendant le mois de Ramadan, cependant, l'activité physique et la fréquence de l'exercice peuvent diminuer⁵⁹. Chez les personnes atteintes de diabète, cela peut être une mesure de précaution pour aider à éviter l'hypoglycémie ou en raison de sensations de léthargie et de faiblesse.

Les professionnels de la santé peuvent informer les personnes atteintes de diabète d'éviter une activité physique excessive pendant la journée et leur conseiller de faire de l'exercice léger après avoir rompu le jeûne. De plus, pendant le Ramadan, de nombreuses personnes entreprendront la prière de Tarawih. Bien que la participation à Tarawih soit une Sunna (coutumes et pratiques établies) et puisse procurer un immense sentiment de satisfaction spirituelle, il y a des implications physiques qui doivent être prises en compte. Dans cette prière, il pourrait y avoir plus de 20 raka'ahs (itérations de mouvements dans les prières) où une quantité importante d'énergie peut être dépensée. Il a été démontré que les personnes atteintes de diabète sucré de type 2 (T2DM) qui

ont participé aux prières de Taraweeh ont obtenu de meilleurs résultats tels que des réductions

dans l'HbA1c et la perte de poids par rapport à ceux qui n'ont pas participé aux prières de Tarawih . Chez toutes les personnes atteintes de diabète, en particulier celles qui présentent des risques relativement plus élevés, comme les femmes enceintes, les personnes âgées ou souffrant de comorbidités, il convient d'être prudent.

1.5.1.6 Modifications du sommeil

En général, un manque de sommeil est souvent associé à des troubles psychiatriques. Les personnes souffrant d'épisodes maniaques et/ou de dépression peuvent passer par des périodes de sommeil interrompu et peuvent souvent être dans un état de privation de sommeil. En effet, le sommeil a été utilisé comme thérapie pour les cas graves de dépression et peut souvent aider à soulager les sensations de fatigue ou de léthargie.

Lors du jeûne pendant le Ramadan, les horaires de sommeil normaux devront changer afin de s'adapter au repas du Suhoor qui peut souvent être très tôt le matin (selon la période de l'année où tombe le Ramadan). L'alimentation peut avoir un effet direct sur la qualité du sommeil pendant le Ramadan. Il n'y a pas de limite à la quantité de nourriture qui peut être consommée aux deux repas pendant le Ramadan et souvent les gens consomment des aliments riches en graisses et en sucre qui peuvent directement perturber le sommeil .⁶⁰

Ceci est encore plus important pour les personnes atteintes de diabète ; des recommandations spécifiques pour une alimentation optimale pour les personnes atteintes de diabète .

1.5.1.7 Cesser de fumer

Le tabagisme a un impact négatif évident sur le bien-être physique et mental. Le tabagisme est un facteur de risque pour de nombreuses maladies telles que le cancer, l'obésité, le diabète, les maladies cardiovasculaires, les infections telles que la

tuberculose, les problèmes du système immunitaire et bien d'autres. Pendant le Ramadan, la réduction soudaine du tabagisme peut être très stressante ⁶¹ et conduire à l'irritabilité⁶², mais le défi consiste à maintenir cela après le mois de Ramadan. Les interventions confessionnelles pour l'arrêt du tabac se sont avérées efficaces pour la période post-Ramadan ⁶³.

1.5.2 Les risques et complications liées au jeûne chez les patients diabétiques

Une étude de monitoring continu du glucose chez des sujets sains avant et pendant le Ramadan a démontré une remarquable stabilité de la glycémie durant le jeûne, suivie d'une minime hausse de la glycémie lors de l'Iftar, le repas qui rompt le jeûne. Par contre, d'importantes modifications ont été observées chez les patients diabétiques ⁶⁴Une montée rapide du taux de glucose après l'Iftar est observée en raison, probablement, de la richesse en glucides de ce repas et de la réduction excessive des thérapeutiques anti-diabétiques .

En effet, durant le Ramadan, les Musulmans se privent de boire et de manger, mais aussi de prendre des médicaments du lever au coucher du soleil.

En conséquence, le risque d'hyperglycémies sévères est trois à cinq fois plus important, respectivement, chez les DT1 et DT2.

1.5.2.1 Hypoglycémie

En ce qui concerne le risque d'hypoglycémies, il est près de cinq fois plus élevé pour les patients DT1 et plus de sept fois plus grand chez les patients DT2. De plus, ce risque est le plus

souvent sous-estimé car il ne requiert pas toujours une intervention médicale. Les facteurs favorisant les hypoglycémies sont le nombre d'heures jeûnées, l'oubli du repas avant l'aube (Suhour) et l'absence d'adaptation des médications, en particulier celle exposant à un risque accru d'hypoglycémie comme les sulfamides hypoglycémiantes (SU)

⁶⁵.

1.5.2.2 Hyperglycémie

Chez les diabétiques, le risque de complications micro et macrovasculaires augmente avec l'existence d'une hyperglycémie. L'étude EPIDIAR(103) a démontré que l'incidence des hyperglycémies augmente de 5 fois chez le diabétique de type 2 pendant le jeûne, et de 3 fois chez le diabétique de type 1. Ces résultats ont été attribués à la réduction excessive des doses de médicaments anti-hyperglycémiantes (dans le but de prévenir les hypoglycémies) et à la prise alimentaire riche en sucres.

1.5.2.3 Déshydratation et thromboses

Les heures de jeûne peuvent devenir sévères sous les climats chauds et humides ou en cas d'activité physique importante. La diurèse osmotique associée à l'hyperglycémie favorise la déplétion volumique. La contraction de l'espace intravasculaire peut contribuer à un état d'hypercoagulabilité lié à une augmentation des facteurs de coagulation, une diminution des anticoagulants endogènes et une altération de la fibrinolyse. L'augmentation de la viscosité sanguine, secondaire à la déshydratation, associée à l'état procoagulant du diabète, peut majorer le risque de thrombose, d'accident vasculaire cérébral et d'occlusion de la veine rétinienne.⁶⁶

1.5.2.4 Acidocétose

L'acidocétose diabétique est favorisée par un mauvais contrôle de la glycémie au cours de l'Iftar, la réduction excessive des doses d'insuline, une maladie aiguë ou une infection.⁶⁷

Cette complication s'observe essentiellement chez les sujets DT1 et est exceptionnelle dans le DT2.⁶⁸

Une étude prospective observationnelle, menée récemment dans plusieurs pays, a comparé l'incidence de l'acidocétose diabétique durant le mois du Ramadan, le mois qui le précède et le mois suivant (DKAR international).⁶⁹ Ce travail démontre une proportion plus importante d'acidocétoses diabétiques durant le mois du Ramadan en comparaison avec le

mois précédent. Le mois suivant, la proportion d'admission pour acidocétose diabétique était plus haute que la moyenne mensuelle. Tous les patients admis pour acidocétose pendant le Ramadan étaient DT1, la cause la plus courante étant la mauvaise observance au traitement. Près d'un tiers de ces patients n'avaient pas reçu de programme d'éducation structuré sur la gestion du diabète. Les durées

des séjours hospitaliers étaient comparables entre les différents mois⁷⁰.

1.5.2.5 Altération de la physiologie du sommeil

Par ailleurs, la physiologie du sommeil est souvent altérée durant le Ramadan . Typiquement, le sommeil est interrompu avant l'aube pour permettre le repas avant le début du jeûne. Beaucoup de sujets se recouchent ensuite et certains dorment à nouveau l'après-midi.

Après l'Iftar, une fois le soleil couché, beaucoup de Musulmans restent éveillés tard dans la nuit. ⁷¹

Cette privation de sommeil peut avoir des conséquences au niveau de la tolérance glucidique et de l'insulinorésistance. De plus, des modifications du rythme circadien du cortisol ainsi que des changements dans la température corporelle ont été observés durant le jeûne. ⁷²

Tout ceci peut donc contribuer à aggraver encore l'instabilité glycémique au cours de la période du Ramadan.

1.5.2.6 Autres complications

La déshydratation et l'hyperglycémie peuvent engendrer une hypotension et une hypovolémie avec pour conséquences des syncopes, chutes et une hypercoagulabilité sanguine (risque thrombose, voire coma hyper-osmolaire, complication aigüe gravissime). ⁷³

1.6 préparation des patients diabétiques au jeûne ramadan

1.6.1 consultation pré-ramadan

Doit avoir lieu, idéalement, 6 à 8 semaines avant le début du Ramadan. Ici, les professionnels de la santé pourront obtenir des antécédents médicaux détaillés et effectuer une évaluation des risques. Cette évaluation des risques constituera la base de toutes les recommandations ultérieures; il s'agit notamment de conseils indiquant si le jeûne est sûr (scores de risque faible ou modéré) ou non (score de risque élevé), de stratégies de modification des doses et d'ajustements du schéma thérapeutique, de la fourniture d'une éducation axée sur le Ramadan et de conseils nutritionnels. Par la suite, les personnes qui décident de jeûner devront respecter les directives sur la gestion de leur diabète pendant la RF, y compris les modifications des horaires de surveillance de la glycémie et les ajustements posologiques des médicaments. Enfin, après la fin du Ramadan, il est conseillé d'effectuer un suivi post-Ramadan. Un suivi après le Ramadan aidera les professionnels de la santé à obtenir des informations cruciales sur les succès et les défis de l'individu pendant la RF et garantira que la RF l'année suivante peut être plus réussie. Ce processus doit être entrepris à chaque Ramadan, car un jeûne réussi une année.

Elle portera sur le contrôle de la glycémie, de la pression artérielle et des lipides. Un bilan biologique approprié doit être demandé et analysé. Des conseils médicaux spécifiques doivent être donnés individuellement aux patients concernant les risques potentiels qu'ils doivent accepter s'ils décident de jeûner. Pendant cette évaluation, les changements nécessaires de diététique ou médicamenteux doivent être opérés pour que le patient débute le jeûne dans des conditions stables et sécurisées. Cette évaluation doit aussi toucher les patients qui ne désirent pas jeûner du fait qu'ils sont exposés au risque d'hypoglycémie et d'hyperglycémie durant le Ramadan ⁷⁴

1.6.2 Adaptation thérapeutique chez les patients diabétiques durant ramadan

1.6.2.1 Adaptations de l'alimentation Durant le Ramadan

Les musulmans changent subitement leur rythme alimentaire, la qualité et quantité de leur alimentation. Certains conseils permettent de limiter les risques de complications lors de cette période alternant privation et excès, et conserver voire améliorer l'équilibre alimentaire mis en place par les patients le reste de l'année :

- 1) Retarder au maximum le Suhour jusqu'au lever du soleil, à l'heure autorisée et rompre le jeûne aussi tôt que possible lors de l'Iftar, dès le coucher du soleil.⁷⁵
- 2) Eviter les aliments à fort index glycémique durant le Suhour : préférer des glucides complexes, afin d'éviter une hypoglycémie en fin de matiné. ⁷⁶
- 3) Lors de l'Iftar limiter les aliments à fort index glycémique (pas plus de trois dattes par exemple). ⁷⁷
- 4) Limiter la consommation d'aliments frits et riches en huile tels que parothas, puris, pakodas, samossas, etc... Cuisiner les autres aliments en utilisant peu de gras, en les faisant griller ou bouillir, au lieu de les faire frire.
- 5) Augmenter la consommation de fruits et légumes frais, de salade (en restant vigilant sur la quantité d'huile dans la sauce), de lentilles, yaourts, céréales complètes, légumes bouillis ou à la vapeur.
- 6) Lors de l'Iftar et plus tard, boire beaucoup d'eau et de boisson non-sucrées afin d'éteindre la soif et de compenser d'éventuelles pertes d'eau et d'électrolytes durant la journée.
- 7) Lors du Suhour, éviter de boire trop de thé. Son effet diurétique augmente le risque de déshydratation. ⁷⁸
- 8) Noter tous les jours son poids et appeler le médecin en cas de variation de plus de 2 kg.
- 9) Noter ses menus quotidiens afin d'éviter toute sur ou sous-alimentation.

Certaines croyances et coutumes peuvent rendre difficile l'application de certains de ces conseils. Il est donc important de bien connaître ces coutumes pour les soignants, afin de trouver avec le patient une stratégie d'adaptation la plus respectueuse des coutumes du Ramadan et des exigences de santé. ⁷⁹

1.6.2.2 Adaptations de l'activité physique

Une activité physique régulière fait partie des conseils de prise en charge du diabète, surtout de typ2. Ses objectifs sont la limitation de l'insulino-résistance, l'augmentation des dépenses énergétiques, le maintien ou la perte de poids, le maintien voire le gain de masse musculaire. Néanmoins son effet hypoglycémiant peut le rendre dangereux durant le jeûne. Certains conseils peuvent donc permettre aux patients de percevoir les risques et d'adapter leurs activités physiques pendant la période de jeûne:

- 1)** Conserver une activité physique légère quotidienne, surtout lors des périodes de rupture de jeûne
- 2)** Eviter des efforts trop importants durant les heures de jeûne, en particulier pour les patients traités par sulfamides ou insuline, et en fin de journée, lorsque le risque d'hypoglycémie est le plus élevé.
- 3)** Encourager les patients à participer aux prières de Taraweeh pratiquées avant le coucher, en plus des cinq prières quotidiennes, pendant le mois du Ramadan. Elles seront prises en compte comme une activité physique à part entière.

1.6.2.3 Adaptations des traitements anti-diabétiques

Concernant les patients diabétiques de type 2, selon la thérapeutique antidiabétique, différentes adaptations peuvent être proposées :

- 1. Les patients bien contrôlés par les seules règles hygiéno-diététiques :** devraient limiter les aliments caloriques, riches en sucres ou en matières grasses, et frits,

surtout après l'Iftar. Il sera aussi important de conserver une activité physique, surtout après l'Iftar, tout en évitant des efforts trop importants avant le coucher du soleil. Ces conseils sont bien sûr valables pour tous les patients diabétiques de type 2, quel que soit leur traitement médicamenteux.

2. Metformine : en général les patients traités par monothérapie pourront jeûner en toute sécurité. Pour les patients traités par deux doses par jour, il est recommandé de prendre la dose totale lors de l'Iftar, et la moitié de la dose lors du Suhour pour les patients traités par trois doses quotidiennes, prendre la dose normale lors du Suhour et les doses de midi et du soir lors de l'Iftar .⁸⁰

Il est recommandé, comme tout le reste de l'année, de prendre la metformine pendant ou à la fin du repas afin de limiter ses potentiels effets gastro-intestinaux. Il est important de sensibiliser le patient au risque d'insuffisance rénale fonctionnelle liée à une déshydratation, qui pourrait entraîner un effet indésirable grave de la metformine : l'acidose lactique. Une hydratation suffisante devra être conseillée au patient aux moments où cela lui est permis, lors des heures de rupture du jeûne.

3. Sulfamides : Les patients traités par des sulfamides à longue durée d'action (comme le glibenclamide) seront plus en sécurité avec un sulfamide de deuxième génération (comme le glicazide, le glipizide ou le glimepiride). Ces médicaments ayant une plus courte durée d'action, ils provoquent moins d'épisodes d'hypoglycémies. Pour ces patients traités par glibenclamide, prendre uniquement la dose du matin lors de l'Iftar. Pour les patients traités par deux doses quotidiennes de sulfamide de deuxième génération, prendre la dose du matin lors de l'Iftar et la moitié de la dose du soir lors du Suhour.

Pour les patients traités par trois doses quotidiennes, prendre un tiers de la dose totale avec le Suhour, et deux tiers avec l'Iftar⁸¹. Pour les patients traités par gliclazide LM, prendre uniquement la dose du matin lors de l'Iftar.⁸²

4. Glinides: Le repaglinide et le nateglinide peuvent être intéressants durant le jeûne car ils ont une courte durée d'action. L'incidence d'hypoglycémie est bien moindre qu'avec les sulfamides. Il est recommandé de prendre la dose habituelle deux fois par jour

durant le Ramadan, lors de l'Iftar et du Suhour.

5. Incrétino-mimétiques : Ces médicaments n'entraînent pas seuls d'hypoglycémie, du fait de leur action glucose-dépendante, que ce soit avec des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) (sitagliptine, vildagliptine, saxagliptine, linagliptine, alogliptine) ou bien les analogues du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) (exenatide, liraglutide). Cependant ils sont prescrits en association avec d'autres traitements, eux-mêmes à risques d'hypoglycémies et potentialisent leurs effets. Concernant les inhibiteurs de la DPP-4, une étude internationale⁶⁶ a comparé l'incidence des hypoglycémies chez des patients diabétiques de type 2 traités par sulfamides ou par inhibiteur des DPP-4 durant le Ramadan. Cette étude a concerné plus de 1000 patients dans 6 pays du proche et moyen orient. Tous étaient traités par sulfamides (avec ou sans metformine) avant le Ramadan et ont été répartis aléatoirement dans un groupe conservant le sulfamide (glibenclamide, glimépiride, gliclazide), avec les ajustements nécessaires durant le jeûne (n = 514), et un groupe où le traitement par sulfamide était remplacé par de la sitagliptine (n = 507). 323 hypoglycémies symptomatiques ont été reportées au cours du Ramadan. 128 chez 34 patients traités par sitagliptine (6,7 %) et 195 chez 68 patients traités par sulfamide (13,2 %). Cela correspond à une réduction du risque relatif d'environ 50 % lors du traitement par sitagliptine par rapport au traitement par sulfamide. Cette étude montre que la sitagliptine est associée à un moindre risque d'hypoglycémie que les sulfamides durant le Ramadan. Le glibenclazide semble présenter le risque maximal. Cependant, l'efficacité de ces traitements n'a pas été comparée. Aucun changement de dose ne sera nécessaire avec les inhibiteurs de DPP-4. Ils seront pris avant l'Iftar et éventuellement avant le Suhour. Concernant les analogues du GLP-1, la dose de liraglutide peut être conservée et administrée lors de l'Iftar alors que la dose matinale d'exenatide sera administrée avant l'Iftar et la dose du soir avant le Suhour⁸³. L'effet satiétogène perçu par certains patients traités par analogues du GLP-1 pourra les aider à limiter la quantité d'aliments consommés durant la nuit, favorisant ainsi le maintien voire la perte de poids.

6. Thiazolidinediones: cette classe a été retirée du marché en France. Cependant dans les pays où ces médicaments sont encore disponibles, aucune adaptation de dose ne sera nécessaire. La dose quotidienne sera prise durant l'Iftar. Si les thiazolidinediones ne provoquent pas elles-mêmes des hypoglycémies, elles potentialisent les effets d'autres médicaments hypoglycémisants par leur effet insulino-sensibilisateur.

7. Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase: L'utilisation de l'acarbose et du miglitol est limitée par leur efficacité inférieure aux autres traitements (diminution de l'HbA1c \leq 0,5 %) et leur mauvaise tolérance gastro-intestinale (fréquentes flatulences). Ce traitement, s'il est maintenu au cours du jeûne du Ramadan, sera pris uniquement avant chaque repas.

8. Glitazones : Les patients sous glitazones, qui sont des agents insulino-sensibilisateurs, ont un risque faible d'hypoglycémie. Mais ces molécules peuvent amplifier l'effet hypoglycémique des sulfamides, des glinides et de l'insuline. Les données cliniques sur l'utilisation de la pioglitazone au cours du Ramadan révèlent que comparativement au placebo, la pioglitazone améliorerait considérablement le contrôle glycémique au début, au milieu et après le Ramadan. Il n'y avait pas de différence dans le nombre d'événements hypoglycémiques entre les deux groupes mais par contre une augmentation significative du poids⁸⁴. Aucun ajustement de traitement n'est nécessaire pendant le Ramadan et les doses peuvent être prises avec l'IFTAR ou SU- HOOR.

9. agonistes du récepteur du GLP1 : de nouveaux agonistes du GLP-1 (lixisénatide, dulaglutide et albiglutide) pendant La liraglutide permet de réduire efficacement le poids, le taux d'HbA1c pendant le Ramadan avec beaucoup moins d'hypoglycémies en comparaison aux sulfamides hypoglycémisants.⁸⁵Tant que la titration a été faite de manière appropriée avant le Ramadan (6 semaines avant), aucune autre modification du traitement n'est nécessaire. Les données relatives à l'utilisation le Ramadan font défaut.

10. Inhibiteurs de SGLT2 «Glifozines» : Les glifozines ont démontré une amélioration efficace du contrôle glycémique et de la perte de poids et sont associés à un faible risque d'hypoglycémie. Pour cette raison, ces médicaments pourraient constituer une option de traitement sans danger pour les diabétiques de type 2 pendant le Ramadan. Cependant, certains problèmes de sécurité ont été soulevés, tels que l'augmentation de la déshydratation ou de l'hypotension orthostatique ainsi que le risque d'acidocétose.⁸⁶

11. Les patients considérés plus à risque de complications, tels que les personnes âgées, les insuffisants rénaux, les hypotendus ou ceux prenant des diurétiques, ne doivent pas être traités avec des glifozines. Ils devraient être pris avec l'IFTAR et il faut assurer une bonne hydratation. En raison du faible risque d'hypoglycémie associé aux glifozines, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire

11. Insulinothérapies : les patients diabétiques de type 2 bien équilibrés, sans complications, traités par insuline seule ou en association avec des antidiabétiques oraux pourront jeûner de façon sécurisée, moyennant une adaptation du traitement. Des recommandations ont été publiées en 2012 en Asie du Sud⁸⁷ et proposent différents ajustements possibles lors du Ramadan pour les patients diabétiques de type 2 .

- Pour les patients traités par des pré-mélanges d'insulines, administrer la dose habituelle du matin lors de l'Iftar et la moitié de la dose habituelle du soir lors du Suhour.
- Pour les patients traités par un protocole "basale-bolus", l'insuline basale sera administrée :
 - lors du Suhour, à la moitié de la dose habituelle s'il s'agit d'insuline NPH
 - o Au coucher, en conservant la dose habituelle s'il s'agit d'un analogue d'action lente Concernant les bolus d'analogue rapide d'insuline ou d'insuline rapide, la dose habituelle du matin sera administrée lors de l'Iftar, la moitié de la dose habituelle du soir lors du Suhour, et la dose habituelle de midi lors d'un éventuel troisième repas au cours de la nuit.

- Pour les patients traités par deux injections quotidiennes d'insulines rapide et intermédiaire séparées :
 - Au Suhour, administrer la moitié de la dose habituelle du soir de chacune des insulines
 - Lors de l'Iftar, administrer la dose habituelle du matin de chaque insuline
- Pour les patients traités à la fois par un pré-mélange d'insulines matin et soir, et par metformine :
 - Au Suhour, administrer uniquement la dose habituelle de metformine du soir. Contrôler la glycémie vers midi. Si elle est trop élevée, ajouter le matin suivant une injection du pré-mélange d'insulines correspondant à la moitié de la dose habituelle de soir.
 - Lors de l'Iftar, administrer les doses habituelles du matin de metformine et du pré-mélange d'insulines. Pour ajuster la dose d'insuline d'action lente du Suhour, la glycémie sera :: à midi et avant l'Iftar. La glycémie post-prandiale permettra d'ajuster les doses d'insuline rapide à administrer avant chaque repas.
 - Selon une étude bibliographique publiée en 2012, les ajustements possibles seraient légèrement différents :
 - Pour les patients traités par une seule dose d'insuline basale ou un pré-mélange, administrer 70 % de la dose habituelle lors de l'Iftar.
 - Pour les patients traités par deux injections quotidiennes d'insuline basale ou de prémélanges, prendre la dose la plus importante lors de l'Iftar et 70 % de la plus petite dose lors du Suhour.
 - Pour les patients traités par deux injections de pré-mélanges d'insulines, plus un bolus d'insuline rapide à midi, prendre la dose la plus importante lors de l'Iftar, la plus petite dose lors du Suhour et la dose d'insuline rapide seulement lors d'un éventuel repas au cours de la nuit.
 - Pour les patients traités par un protocole basale-bolus, prendre la dose d'insuline basale sans modification lors de l'Iftar et les doses bolus pourront

être ajustées (possibles augmentation avant l'Iftar et diminution avant le Suhour).

1.6.3 Education thérapeutique

L'éducation sur le diabète axée sur le Ramadan vise à donner aux patients les connaissances nécessaires pour prendre des décisions éclairées sur la façon de gérer leur état pendant le Ramadan. Les éléments clés sont la quantification des risques, la surveillance de la glycémie, les conseils nutritionnels, les conseils en matière d'exercice, l'ajustement des médicaments et la connaissance du moment où il faut rompre le jeûne pour minimiser les complications aiguës . Implémentation d'un programme d'éducation thérapeutique et accompagnement En effet , une étude a évalué précisément l'impact de l'éducation thérapeutique en pré-Ramadan sur le déroulement du jeûne chez les diabétiques type2 , L'étude READ (Ramadan Education and Awareness in Diabetes) a démontré une diminution significative du nombre d'événements hypoglycémiques dans un groupe de patients atteints de DT2 ayant reçu une éducation sur le diabète (de neuf événements avant le Ramadan à seulement cinq pendant le Ramadan), comparativement à une augmentation (de neuf à 36 événements) dans un groupe témoin n'ayant pas reçu de conseils éducatifs ($p < 0,001$) . Pendant le Ramadan, il y a un changement radical dans les habitudes alimentaires par rapport aux autres mois de l'année. Les recommandations alimentaires doivent être individualisées et adaptées aux exigences du mode de vie des patients, à leur âge, à leurs comorbidités et à leurs autres besoins médicaux . C'est pourquoi les conseils diététiques sont d'une importance capitale dans l'évaluation avant le Ramadan.

- Concernant la préparation des repas (quantité et qualité), les conseils sont les mêmes que pour les repas en dehors de cette période mais seront à adapter en fonction des plats spécifiques proposés lors du Ramadan en essayant de privilégier des aliments à faible index glycémique, de limiter les matières grasses saturées et d'augmenter la consommation de fruits et légumes frais.
- Le patient pourra pratiquer régulièrement du diabétique type 2 au mois de Ramadan

En effet , une étude a évalué précisément l'impact de l'éducation thérapeutique en pré-Ramadan sur le déroulement du jeûne chez les diabétiques type2 , L'étude READ (Ramadan Education and Awareness in Diabetes) a démontré une diminution significative du nombre d'événements hypoglycémiques dans un groupe de patients atteints de DT2 ayant reçu une éducation sur le diabète (de neuf événements avant le Ramadan à seulement cinq pendant le Ramadan),.

- Le patient pourra pratiquer régulièrement une activité légère mais sera vigilant à ne pas réaliser un effort trop important dans les heures précédant l'Iftar du fait d'une augmentation du risque de survenue d'hypoglycémie. Sa participation aux prières de Taraweeh sera intégrée à ses activités physiques.

- Selon l'IDF(La fédération internationale du diabète), les patients à risque faible ou modéré peuvent jeûner après avoir consulté un professionnel de santé un à deux mois avant le début du Ramadan et reçu une éducation thérapeutique adaptée, avec ajustement de leur traitement et renforcement de leur suivi (et notamment de l'autosurveillance glycémique). A contrario, l'IDF précise que les patients à haut risque « ne devraient pas jeûner » et que les patients à très haut risque « ne doivent pas jeûner ». Sur le plan thérapeutique, certains antidiabétiques oraux ne nécessitent aucune modification pendant le mois du Ramadan (en dehors de la suppression d'une éventuelle prise de midi) : c'est le cas de la metformine, de l'acarbose, des iDPP4 et, pour les agents non commercialisés en France, des thiazolidinediones et des inhibiteurs de SGLT2 (en privilégiant pour ces derniers une prise avant l'Iftar et se méfiant du risque potentiel de déshydratation).

Concernant les sulfamides, le gliclazide et le glimépiride doivent être favorisés par rapport à des produits plus anciens comme le glibenclamide du fait d'un risque accru d'hypoglycémie : on veillera à préconiser une administration avant l'Iftar pour les sulfamides en une prise par jour, et à baisser la posologie quotidienne chez les patients bien équilibrés. Pour le répaglinide, la dose journalière sera également diminuée, avec une redistribution en deux prises par jour, le plus souvent plus importante avant l'Iftar. Aucune modification ne sera apportée pour les aGLP1, à condition que ceux-ci aient été introduits

et titrés au moins 6 semaines avant le début du mois de Ramadan. En ce qui concerne l'insuline basale, il est conseillé de réduire la dose de 15 à 30 % si elle est administrée une fois par jour (Iftar) et, chez les patients recevant deux injections par jour, de conserver la dose usuelle du soir (Iftar) et de réduire la dose de 50 % du matin (Suhur) ; pour les insulines rapides, il est préconisé de ne pas changer la dose du soir (avant l'Iftar), de diminuer de 25 à 50 % la dose du matin (avant le Suhur) et de ne pas faire d'injection à midi. Des conseils spécifiques existent également pour les insulines prémélangées, ainsi que pour les traitements par multi-injections ou par pompe à insuline des patients DT1.⁸⁸

1.6.4 place du pharmacien

Le pharmacien joue un rôle primordial dans l'éducation thérapeutique des patients diabétiques pendant Ramadan :

1.6.4.1 Education thérapeutique avant le Ramadan :

Elle est basée sur le renforcement des connaissances des patients afin qu'ils puissent prendre des décisions éclairées concernant la gestion de leur maladie pendant le Ramadan.

1.6.4.2 Surveillance fréquente des glycémies :

L'autosurveillance glycémique (ASG) est essentielle pour les patients à haut risque qui choisissent de jeûner et il convient de souligner que les tests n'invalident pas le jeûne religieux. L'ASG doit être pratiquée plusieurs fois par jour et surtout lorsque des symptômes d'hypoglycémie ou de maladie aiguë se manifestent

1.6.4.3 Nutrition

La diététique durant Ramadan ne doit pas être différente de la diététique saine et équilibrée. Les conseils diététiques doivent être adaptés en fonction des besoins et des problèmes médicaux. Les apports excessifs d'aliments riches en

glucides et en lipides, particulièrement lors de l'IFTAR doivent être évités. Les glucides à absorption lente peuvent être conseillés lors du SUHOOR et les glucides à 9 Diabète et Ramadan index glycémique élevés lors de l'IFTAR. Il est aussi recommandé d'augmenter les apports liquidiens entre l'IFTAR et l'IMSAK et que le repas du SUHOOR doit être pris le plus tardivement possible, proche de l'IMSAK.

1.6.4.4 Exercice physique

Il faut conseiller une activité physique régulière et adaptée. On peut proposer une activité physique deux heures après l'IFTAR. La prière du TARAWIH, doit être considérée comme une partie du programme de l'exercice physique quotidien.

1.6.4.5 Rupture du jeûne avant IFTAR

- Tous les diabétiques doivent comprendre qu'il faut arrêter le jeûne en cas de survenue de signes d'hypoglycémie, car la glycémie peut chuter d'avantage si retard de prise en charge.
- Le jeûne doit être rompu si la glycémie est inférieure à 0,7 g/l durant les premières heures après l'IMSAK, particulièrement si les patients ont pris lors du SUHOOR un traitement à base d'insuline, de sulfamides hypoglycémisants ou de répaglinide.
- Le jeûne doit être rompu si la glycémie est supérieure 3 g/l.
- Les patients doivent éviter de jeûner s'ils sont souffrants d'une autre pathologie.

LA COVID-19

2 LA COVID-19

2.1 Généralités

Une épidémie de pneumonie de cause inconnue a été signalée pour la première fois dans la ville de Wuhan (province de Hubei, Chine) en décembre 2019.

Le 09 janvier 2020, la découverte d'un nouveau corona virus a été annoncée officiellement par les autorités sanitaires chinoises et l'Organisation mondiale de la santé. D'abord appelé 2019-nCoV puis SARS-CoV-2. Ce nouveau virus est l'agent responsable de cette nouvelle maladie infectieuse respiratoire appelée COVID-19.⁸⁹ Actuellement, le virus se propage de manière agressive et rapide infectant des millions de personnes dans le monde et entraînant une mortalité et une morbidité élevées. Chez l'homme, les signes et les symptômes courants comprennent la toux, les maux de gorge, la fièvre, les douleurs musculaires, les difficultés respiratoires, l'anosmie et des douleurs thoraciques. Les outils de santé publique disponibles pour contrôler la transmission sont des approches passives, telles que l'isolement, la quarantaine, la distanciation sociale et les mesures de confinement communautaire.⁹⁰

2.2 Historique

La famille du coronavirus existe depuis longtemps. Le coronavirus a été identifié pour la première fois en 1930, responsable de la bronchite chez les oiseaux causée par le virus de la bronchite infectieuse [IBV]. Une décennie plus tard, dans les années 1940, deux coronavirus d'origine animale (l'hépatite virus de la souris et le virus de la gastro-entérite transmissible) ont été isolés. (3) Des chercheurs ont découvert des preuves de coronavirus humains dans les années 1960. Le virus B814s a été isolé du nez d'un garçon ayant un rhume commun. Pendant ce temps, un autre nouveau virus 229E a été isolé. Dans la même période, les instituts nationaux de santé ont isolé un autre membre de ce nouveau groupe de virus appelé OC43. Tous ces virus au microscope électronique présentaient des pointes distinctives en forme de club. Ce nouveau groupe de virus en raison de leur aspect morphologique distinctif est connu sous le nom de coronavirus. (3) D'autres coronavirus humains ont été découverts notamment le SARS-CoV (2003), le HCoV NL63 (2004), le HCoV HKU1 (2005), le MERS-CoV (2012) et le SRAS-CoV-2 (2019). Le SRAS-CoV a été reconnu pour la première fois en Chine en 2003 puis le MERS-CoV a été isolé chez un patient en Arabie saoudite en 2012 et dernièrement le SRAS-CoV-2 qui a été découvert en 2019 à Wuhan en Chine responsable de la pandémie mondiale actuelle.⁹¹

2.3 Epidémiologie

Les premiers cas d'infection par ce nouveau coronavirus ont été identifiés en Chine (source de l'épidémie), à Wuhan en décembre 2019 s'est étendue en quelques semaines à l'ensemble de la Chine où elle semble avoir rapidement maîtrisée grâce aux mesures de santé publique. Des cas ont cependant été diagnostiqués sur tous les continents. À partir de fin février 2020, l'Europe de l'ouest est devenue la région où l'épidémie se développait le plus rapidement.

Le 11 mars 2020, avec plus de 121 000 cas rapportés, l'Organisation mondiale de la Santé a officiellement déclaré que l'épidémie de la COVID-19 était maintenant considérée comme une pandémie mondiale.⁹²

Aujourd'hui, l'épidémie ne cesse de se développer, particulièrement en Amérique et en Europe.

En Algérie, l'épidémie se propage à partir du 25 février 2020 lorsqu'un ressortissant italien est testé positif au SARS-CoV-2.

À partir du 1er mars 2020, un foyer de contagion se forme dans la Wilaya de Blida, seize membres d'une même famille ont été contaminés par le coronavirus lors d'une fête de mariage à la suite de contacts avec des ressortissants algériens en France. Progressivement, elle se propage pour toucher toutes les wilayas.

À ce jour le 04 juin 2021, un total de 130 361 malades et un 3 504 décès.⁹³

2.4 Coronavirus :

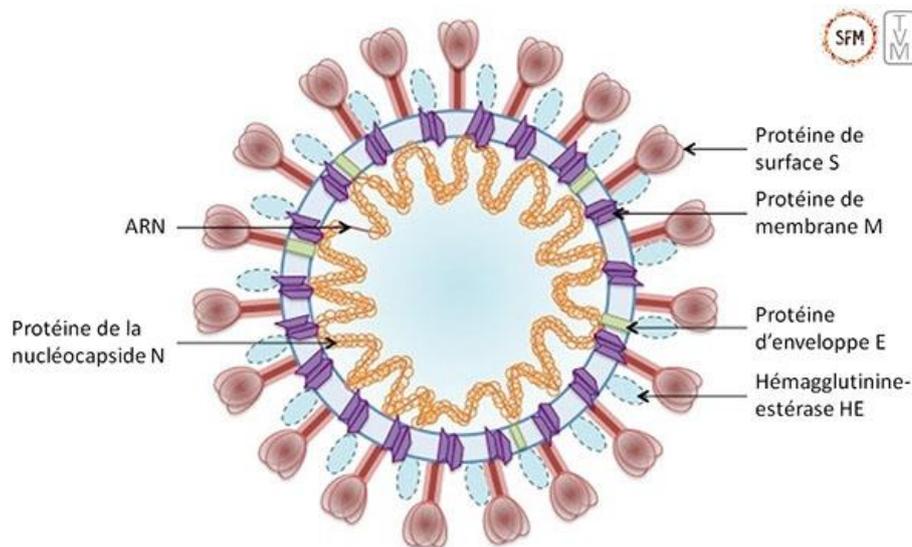
2.4.1 Structure de virus :

Les coronavirus sont un groupe de virus à ARN qui infectent largement les vertébrés. Pour notre intérêt, les coronavirus humains sont divisés en quatre sous-groupes : alpha, bêta, gamma et delta. Il existe sept souches de coronavirus qui peuvent infecter les humains.⁹⁴

SRAS-CoV-2 de la lignée B du coronavirus bêta est un virus à ARN enveloppé, le génome est constitué d'un ARN monopartite linéaire. En outre, tous les coronavirus possèdent

des gènes spécifiques (gènes de réplicase virale) dans un nombre variable glycoprotéine cadre de lecture ouvert (ORF) des régions en aval qui codifient les protéines essentielles pour la réplication virale, la nucléocapside et les pointes formation incluant pointe (S), la protéine de la petite enveloppe (E), la protéine de la matrice (M) et la protéine de la nucléocapside (N).⁹⁵

Figure 6 structure du virus



2.4.2 Entré et réplication de SRAS-Cov 2 :

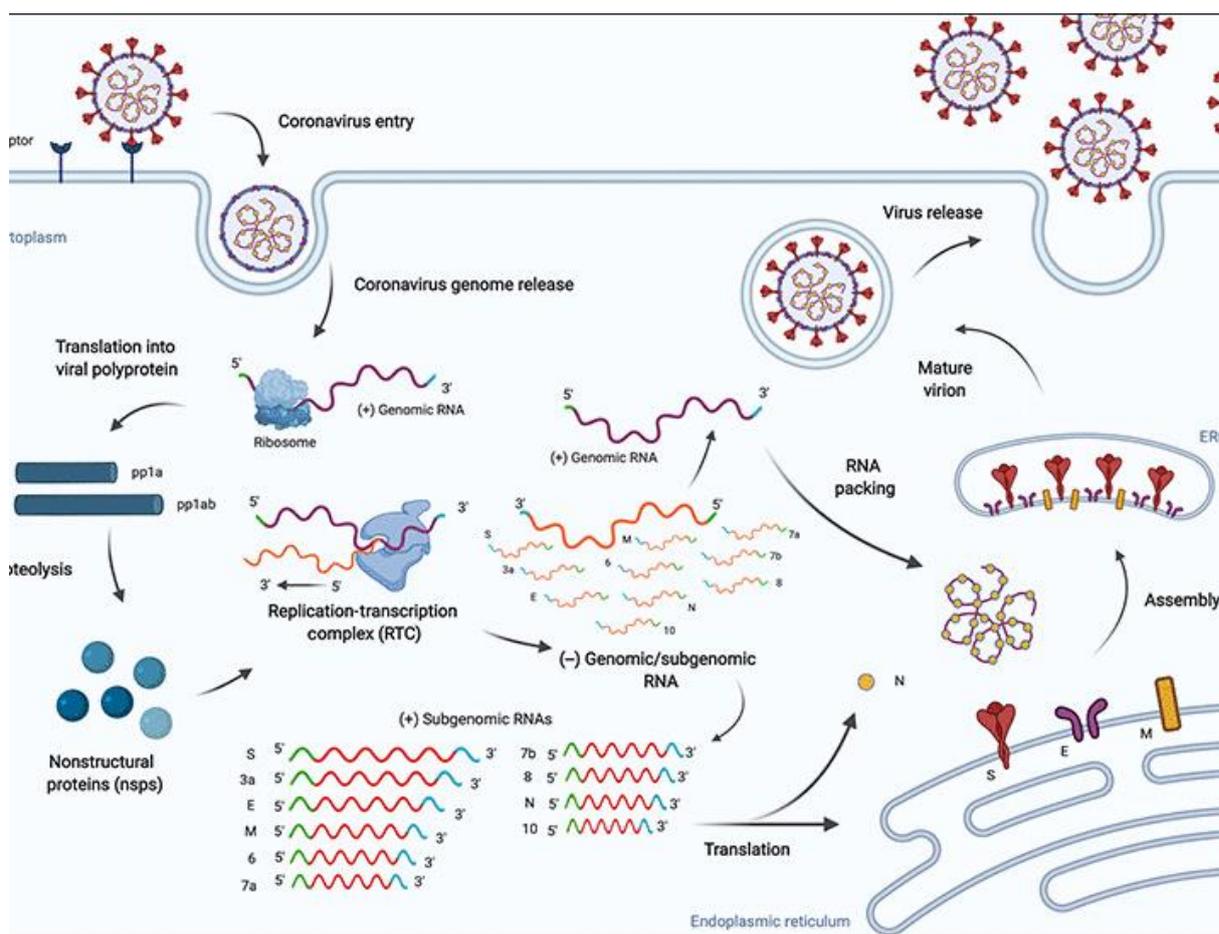
2.4.2.1 Entré de virus dans la cellule :

La protéine S du SARS-CoV-2 utilise le récepteur cellulaire ACE2 pour rentrer dans la cellule hôte. Bien étudiée chez le SARS-CoV-1, la liaison de la sous unité S1 à ACE2 entraîne une modification conformationnelle de la protéine S, exposant S2 et permettant l'endocytose puis la fusion membranaire. Cette fusion nécessite l'activation de S par le clivage au niveau de la jonction S1/S2 et d'un autre site de S2, notamment réalisée par la protéase membranaire TMPRSS2 (transmembranaire protéase serine 2). Dans le cas du SARS-CoV-2, l'ajout d'un site de clivage furane permet un clivage des sous-unités S1/S2 dès la biosynthèse virale et pourrait majorer le potentiel infectant du virus. ⁹⁶

2.4.2.2 Réplication

Après la fusion de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, la machinerie cellulaire traduit le gène de la réplicase en deux polyprotéines (pp1a et pp1ab) clivées en nombreuses protéines indispensables au cycle viral (notamment deux protéases virales et une ARN-polymerase ARN-dépendant) s'assemblant en un large complexe de transcription et de réplication. Ce complexe permet d'une part de reproduire l'ARN viral et d'autre part la production de protéines de structure des nouveaux virions. Enfin ; les brins d'ARN synthétisés sont combinés avec la protéine N pour former la nucléocapside et l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales.

Figure 7 Entrée et répllication de SRAS-Cov 2



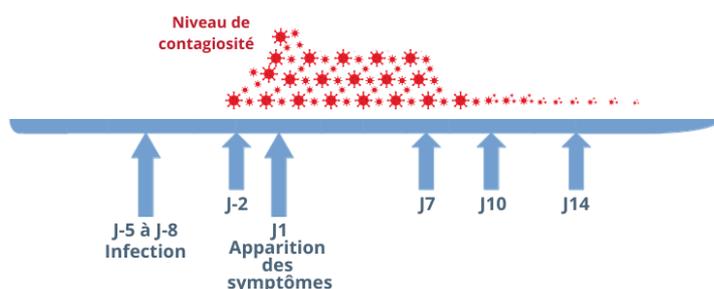
2.4.3 Période d'incubation

La période d'incubation est le temps qui s'écoule entre l'exposition à l'agent infectieux et l'apparition des symptômes. Le temps médian pour l'incubation du SRAS-CoV-2 est de cinq jours. Des périodes d'incubation allant jusqu'à 17 jours ont été rapportées chez les personnes âgées et les enfants.⁹⁷

2.4.4 Contagiosité de SARS-Cov 2

Il se déroule en moyenne 5 à 8 jours entre l'infection par le virus et la possibilité de le transmettre à un tiers que l'on développe des symptômes ou non. Le risque de transmission est maximal à l'apparition de ces symptômes mais il débute en moyenne 2 à 3 jours avant. Ce risque diminue ensuite progressivement à partir du 7ème jour suivant l'apparition des symptômes. Il devient limité au-delà de 10 jours et exceptionnel après 14 jours. Il faut faire attention car ces durées ne sont que des moyennes : plus les symptômes sont sévères et persistent plus la possibilité de transmettre le virus se prolonge.⁹⁸

Figure 8 Contagiosité de SARS-Cov 2



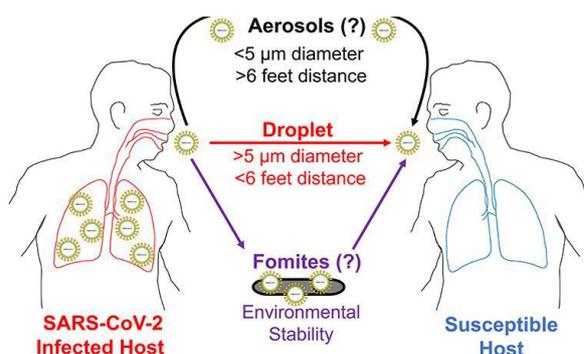
2.5 Transmission :

2.5.1 Transmission par aérosols

Le virus SARS-CoV-2 est excrété par les voies respiratoires et peut se retrouver dans des aérosols de proximité expulsés par la personne infectée. Selon leur taille, ces particules pourront se déposer dans le nez, la gorge, les bronches ou se rendre jusqu'aux alvéoles pulmonaires. Elles peuvent également se déposer sur les conjonctives.

Ces aérosols de proximité sont émis en quantité variable quand la personne respire, parle, chante, tousse, éternue. La distance sur laquelle pourront se déplacer les aérosols de différentes tailles (moins de 100 μm) varie en fonction de leur diamètre aérodynamique.⁹⁹

Figure 9 Transmission par aérosols



2.5.2 Transmission indirecte

Les gouttes et aérosols de plus gros diamètre projetés par une personne infectée peuvent se déposer sur les surfaces environnantes. La viabilité du SRAS-CoV-2 sur les

différentes surfaces varie selon les facteurs environnementaux (température, humidité relative et rayonnement) et le type de surface. Il est possible que le SRAS-CoV-2 puisse survivre jusqu'à quelques jours sur les surfaces.

2.5.3 Transmission par les selles et autres liquides biologiques

La transmission par voie fécale-orale n'est pas établie malgré que l'ARN du SRAS-CoV-2 a été isolés dans les selles. Ainsi, la transmission par l'urine, le plasma ou le sérum n'a pas été documentée, même si l'ARN du virus a été identifié dans ces liquides biologiques.

2.5.4 Transmission de la mère à l'enfant

Plusieurs études soulèvent la possibilité d'une transmission verticale du SRAS-CoV2. En effet,

l'ARN viral a été détecté dans des prélèvements nasopharyngés chez 7 % de nouveau-nés dont la mère était positive au SRAS-CoV2. Le virus a été détecté en de rares occasions dans le placenta de mères atteintes par la COVID-19. Toutefois, aucun cas n'a été confirmé par la détection du SRAS-CoV2 dans le tissu ou le sang du cordon ombilical.

À ce jour, aucune évidence scientifique n'indique une transmission de la COVID-19 par l'allaitement..

2.5.5 Transmission zoonotique

Le réservoir principal de ce virus semble être la chauve-souris fer à cheval, mais plusieurs questions se posent toujours sur la façon dont il a pu être transmis à l'humain.

La transmission du vison vers l'humain a été confirmée dans le contexte des fermes d'élevage de visons infectés par un variant spécifique. Les implications des changements identifiés dans ce variant ne sont pas encore bien comprises.

Des cas de transmission de l'humain à l'animal ont été rapportés pour différentes espèces incluant le chat, le chien, le furet, le vison, le hamster et le singe.

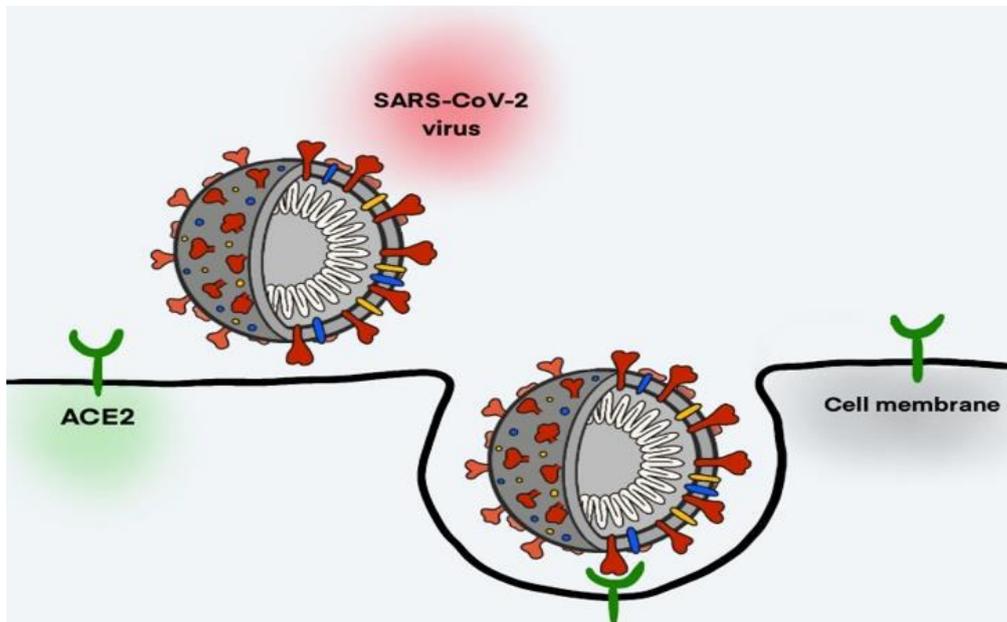
2.6 Physiopathologie

2.6.1 Invasion virale

C'est la première étape de la pathogenèse du COVID-19. Le SARS-CoV-2 peut traverser les muqueuses des voies respiratoires supérieures, principalement les épithéliums nasaux et pharyngés ou pénétrer directement dans les voies respiratoires inférieures et

infecter les cellules épithéliales bronchiques et alvéolaires via ACE2. En plus des poumons, ACE 2 est également exprimé dans divers autres tissus humains tels que l'intestin grêle, les reins, le coeur, la thyroïde, les testicules et le tissu adipeux, ce qui indique que le virus peut infecter directement les cellules d'autres systèmes organiques en cas de virémie .¹⁰⁰

Figure 10 Invasion virale



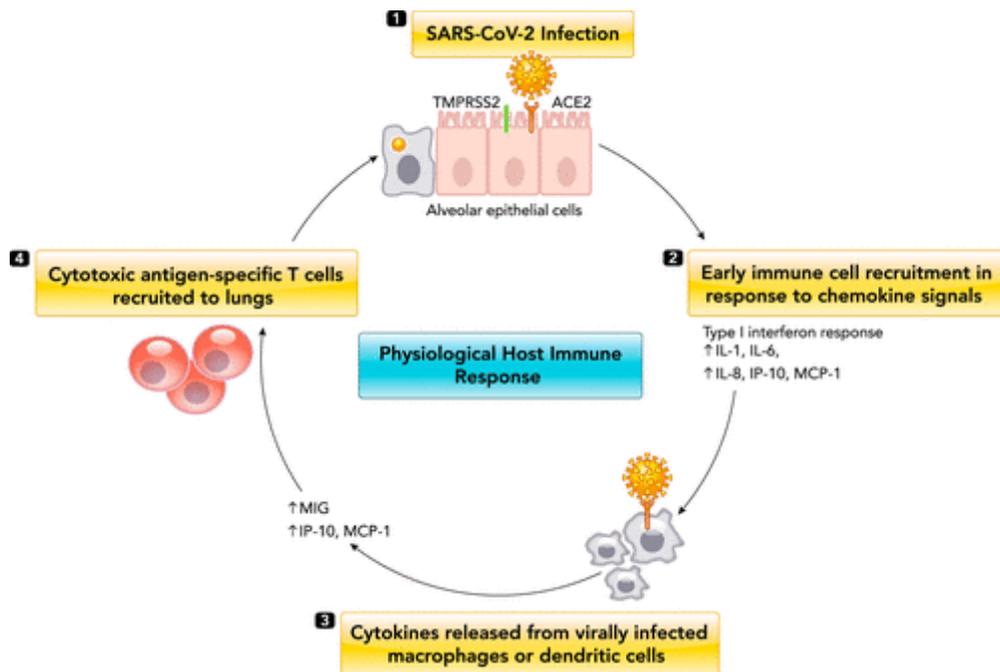
2.6.2 Réponse immunitaire physiologique initiale :

Une réponse immunitaire présente la première ligne de défense physiologique contre l'infection par le SRAS-CoV-2. Semblable à d'autres virus cytopathologie, l'infection par le SRAS-CoV-2 induit la mort cellulaire et des lésions dans les cellules épithéliales des voies respiratoires par le biais de divers processus. On suivant ces étapes :

- Le SRAS-CoV-2 pénètre dans les cellules épithéliales alvéolaires en se liant à ACE2 par l'intermédiaire de la protéine de pointe de surface (S).
- Recrutement pulmonaire de macrophages et de cellules dendritiques en réponse à la libération de chimiokines et de cytokines (phase précoce).
- L'infection virale directe des macrophages pulmonaires et des cellules dendritiques provoque l'expression de plusieurs cytokines et chimiokines pro-inflammatoires.
- Les cellules dendritiques phagocytent le virus dans les poumons, migrent vers les organes lymphoïdes secondaires et activent les cellules T spécifiques de l'antigène qui se déplacent vers les poumons et détruisent les cellules alvéolaires infectées par le virus.

Chez la plupart des patients atteints de COVID-19, la réponse immunitaire combinée de la libération initiale de cytokines et l'activation de la réponse antivirale à l'interféron suivie du recrutement des cellules immunitaires devrait aboutir à une clairance du SARS-CoV-2 des poumons. Cependant, comme cela a été largement rapporté, l'infection virale peut évoluer vers une maladie grave en raison d'une réponse immunitaire dérégulée.¹⁰¹

Figure 11 Réponse immunitaire physiologique



2.6.3 Induction d'une tempête de cytokine pro-inflammatoire marquée et pathogène

Après la pénétration de virus dans la cellule ; les pneumocytes chargés de virus libèrent de nombreuses cytokines et marqueurs inflammatoires tels que les interleukines (IL-1, IL-6...) TNF- α , l'IFN - λ et IFN- β , monocyte chimio attractant protein-1 (MCP-1) et macrophage inflammatoire protein-1 α (MIP-1 α). Cette «tempête de cytokines» agit comme un chimio attractant pour les neutrophiles, les lymphocytes T auxiliaires CD4 et les lymphocytes T cytotoxiques CD8, qui commencent alors à être séquestrés dans le tissu pulmonaire. Ces cellules sont chargées de lutter contre le virus mais ils sont responsables de l'inflammation et des lésions pulmonaires ultérieures. La cellule hôte subit une apoptose avec la libération de nouvelles particules virales, qui infectent ensuite les cellules épithéliales alvéolaires de type 2 adjacentes de la même manière. En raison de la lésion persistante causée par les cellules inflammatoires séquestrées et la réplication virale conduisant à la perte des pneumocytes de type 1 et de type 2, il existe des lésions alvéolaires diffuses aboutissant finalement à un syndrome de détresse respiratoire aiguë.¹⁰²

2.7 Effets pathogènes de SARS-Cov2 sur les organes ¹⁰³

2.7.1 Tropisme respiratoire et lésions pulmonaires

Le SARS-CoV-2 principalement transmis via les gouttelettes respiratoires, peut infecter les pneumocytes qui expriment l'ACE2 et peut provoquer une réaction inflammatoire se traduisant par une détresse respiratoire de gravité variable pouvant aboutir dans sa forme la plus grave à un SDRA.

2.7.2 Tropisme et lésions du tube digestif

ACE2 est fortement exprimé dans le tube digestif et le virus est détecté plus longuement dans les selles. De plus, il a été démontré que le SARS-CoV-2 était capable d'infecter les entérocytes humains.

2.7.3 Tropisme rénal et néphropathie

ACE2 est exprimé dans tous les segments tubulaires et le glomérule. Une insuffisance rénale aiguë est fréquemment rapportée (5 à 20 % des patients) constitue un facteur de risque indépendant de mortalité. Une hématurie ou une protéinurie sont aussi fréquentes (36 à 44 % des patients).

Les analyses histologiques montraient des lésions de nécrose tubulaire aiguë des suffusions hémorragiques et parfois la présence de bouchons de myoglobine dans les tubules.

2.7.4 Tropisme cardiaque et atteintes cardiologiques

ACE2 est exprimé par les cellules myocardiques. Dans les études cliniques, l'insuffisance cardiaque concernait 7 à 20 % des patients COVID-19 et une atteinte myocardique, définie par une élévation de la troponinémie supérieure à 0,028 ng/mL, concernerait environ 17 % des patients hospitalisés.

2.7.5 Atteintes endothéliales

Les cellules endothéliales expriment ACE2 et une étude histologique portant sur trois patients retrouvait des lésions d'endothélite dans plusieurs organes (poumon, coeur, rein, foie, intestin grêle) avec la présence d'inclusions virales dans les cellules endothéliales. Ceci

suggère que les atteintes d'organes observées dans la COVID-19 peuvent être liées à des lésions vasculaires.

2.7.6 Tropismes divers

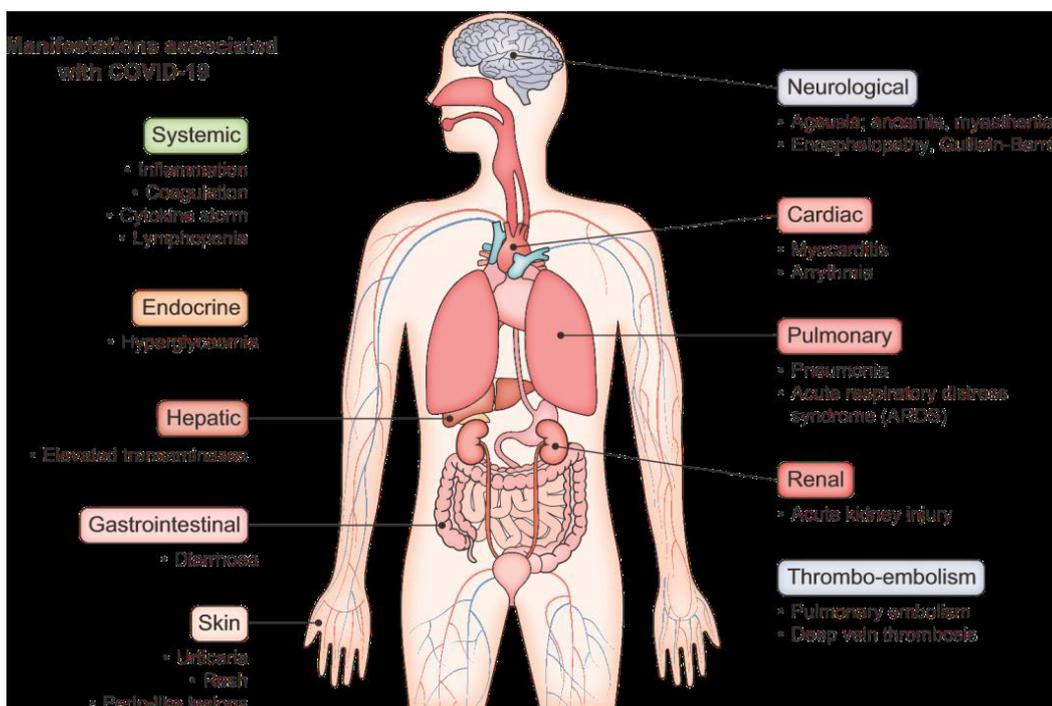
2.7.6.1 Cutanée

les manifestations cutanées décrites dans la COVID-19 sont inflammatoires (érythèmes, vésicules, urticaire) mais aussi vasculaires (macules violacées, livedo, purpura, engelures, angiome). Elles pourraient être secondaires à la réponse inflammatoire dérégulée comme à l'état d'hypercoagulabilité.

2.7.6.2 Ophthalmologique

la présence de SARS-CoV-2 a été détecté dans des prélèvements de larmes. Les manifestations oculaires étaient essentiellement de type inflammatoires (conjonctivites, kératites) mais des atteintes oculaires vasculaires semblent possibles.

Figure 12 Effet de SARS-COV 2 sur les organes



2.8 Manifestation clinique

Le COVID -19 a en effet déconcerté les professionnels de santé du monde entier avec sa symptomatologie largement répandue. Son implication multi organe et un large spectre

de gravité de la maladie allant de l'asymptomatique à la symptomatique (légère ; modérée ; sévère) nécessitant une prise en charge des soins intensif.

Selon OMS ; environ 80 % des infections liées au COVID 19 sont légères à modérée ou asymptomatique ; 15% développent une maladie grave qui nécessite de l'oxygène supplémentaire et 5% présente une maladie critique accompagnée de complication comme l'insuffisance respiratoire ; le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), thromboembolique, défaillance multi organe. Les autres affections aiguës et potentiellement mortelles décrites chez les patients atteints du COVID -19 comprennent l'embolie pulmonaire aiguë, le syndrome coronarien aiguë, le délire et l'accident vasculaire cérébral aiguë. Les cas symptomatique développent souvent un large spectre de manifestations cliniques sur une moyenne de 5 à 6 jours après l'exposition au virus.

Tableau 3 Critères cliniques pour évaluer la gravité de COVID 19 chez les adultes

Sévérité de la maladie	Caractéristiques cliniques
Asymptomatique	Aucun symptôme clinique Aucun résultat sur l'imagerie thoracique
Forme légère	Patients symptomatique présente des symptômes minimes Aucun d'hypoxie Aucun signe de pneumonie virale sur TDM
Forme modérée	Pneumonie présence de fièvre, toux, dyspnée et respiration rapide mais aucuns signes de pneumonie grave SpO ₂ . 90% dans l'air ambiant multiple ombre éparses limitées et changements interstitiels dans TDM.
Forme sévère	Pneumonie présence de fièvre, toux, dyspnée et respiration rapide avec une fréquence respiratoire supérieurs à 30respiration /min ou détresse respiratoire grave ou SpO ₂ <90% dans l'air ambiant ou PaO ₂ /FiO ₂ 300mmHg Maladie multi lobulaire ou progression des lésions >50% dans un délai de 48 h. Evolution Séquentielle et la défaillance d'un organe de 2points et /ou d'autres conditions cliniques.

Forme critique	<p>Syndrome de détresse respiratoire aigüe avec imagerie thoracique montrant des opacités bilatérales, non entièrement expliqué par une surcharge de volume, un effondrement lobaire ou pulmonaire, ou des nodules.</p> <p>Dysfonctionnement multi-organes</p>
----------------	--

Tableau 4 Manifestations cliniques de la COVID-19 propres à un organe

Général	<p>Fièvre ; Anorexie ; douleur dans la gorge , rhinorrhée ; congestion nasale, étourdissement ; fatigue ou myalgie et arthralgie</p>
Respiratoire	<p>Toux respiratoire ; dyspnée ou essoufflement ; oppression thoracique ou tachypnée ; silencieux hypoxémie ; production excessive de mucus avec expectoration ; hémoptysie, épaississement pleural adjacent, broncho gramme d'air.</p>
Neurologique	<p>Céphalée, myalgie, étourdissements, anosmie, hypogée, altération de la conscience, maladie cérébrovasculaire aiguë (AVC ischémique aigu et hémorragie cérébrale aiguë), ataxie, convulsions ; méningite/encéphalite, encéphalomyélite disséminée aiguë, encéphalopathie aiguë, myélite transversale aiguë, syndrome de Guillain-Barré et ses variantes, lésions nerveuses</p> <p>Délire, anxiété, dépression, sautes d'humeur, insomnie, psychose et idées suicidaires</p>
Cardiovasculaire	<p>Myocardite, épanchement péricardique et/ou tamponnade cardiaque, arythmie, blessure myocardique aiguë, insuffisance cardiaque nouvelle ou qui s'aggrave, cardiomyopathie de stress, arythmie, choc cardiogénique, événements thromboemboliques artériels et veineux et arrêt cardiaque</p>
Gastro-intestinal et hépatique	<p>Anorexie, nausées et vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, troubles de la fonction hépatique (augmentation des</p>

	taux d'alanine aminotransférase, d'aspartate aminotransférase et de bilirubine; hypo albuminémie).
Hématologique et biochimique	Leucopénie ou numération WBC normale, leucocytose, lymphopénie, thrombocytose, thrombopénie, thrombopénie, coagulopathie de consommation, augmentation des taux de cytokines (IL-6, IL-10 et TNF- α) et marqueurs inflammatoires (ferritine, LDH, CRP, ESR et procalcitonine)
Ophthalmique	Conjonctivite, épiphore, uvéite antérieure, rétinite ou névrite optique
Dermique	Éruption exanthémateuse, lésions vasculaires, éruption urticaire et éruption acro-papulaire. Effets indésirables de médicaments sur la peau, y compris le syndrome de Steven-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique

2.9 Facteurs de risque de gravité de COVID 19

L'analyse des données épidémiologiques montre que l'âge (> 65 ans) et le sexe (masculin) favorisent le développement d'une forme grave de la maladie. Elle montre aussi que les personnes souffrant de certaines pathologies ont plus de risque de développer une forme grave de COVID-19 que les autres(10). Il s'agit principalement de :

- Pathologies cardiovasculaires (hypertension artérielle compliquée, antécédents d'AVC ou de chirurgie cardiaque...)
- Diabète mal équilibré ou compliqué
- Pathologies chroniques respiratoires (asthme sévère ou mal contrôlé, BPCO...)
- Insuffisance rénale (sujets en dialyse)
- Obésité (IMC supérieur à 30 kg/m²)

En raison d'un risque présumé, les recommandations incluent également cette liste :

- Immunodépression (liée à un médicament, à un cancer, au VIH...)
- Cirrhose avancée
- Syndrome drépanocytaire majeur
- Grossesse (troisième trimestre)

En France, les patients > 65 ans représentent trois à quatre personnes diagnostiquées qui nécessitent une hospitalisation et la moitié de celles qui nécessitent une réanimation. (10)

Par ailleurs, les hommes sont 2 à 3 fois plus nombreux que les femmes à présenter une forme de la maladie qui nécessite une admission en réanimation.(10)

2.10 **Diagnostic**

Poser rapidement le diagnostic de COVID-19 avec plus d'exactitude possible est la pierre angulaire du contrôle de la pandémie. En plus de la présentation clinique, des marqueurs biologiques et de l'imagerie qui contribuent également au diagnostic du COVID-19, la confirmation de cette maladie virale est faite par (14) :

- Dans la phase précoce des manifestations infectieuses : la réaction de transcription inverse suivie d'une réaction de polymérisation en chaîne quantitative en temps réel (RT-qPCR), et le test de diagnostic rapide basé sur la détection de l'antigène spécifique du SARS-CoV-2. (14)
- Dans la phase ultérieure et après la guérison : Les tests de détection des anticorps sériques (ELISA et test de flux latéral). (14)

2.10.1 **RT-PCR :**

Il permet de quantifier la charge virale dans un échantillon et de mesurer l'évolution au cours du temps ; l'écouvillon nasal est le prélèvement habituel et le meilleur pour confirmer la présence du SARS-CoV2 dans un «cas suspect», bien que la spécificité de la RT-qPCR pour le diagnostic de la COVID-19 soit élevée, sa sensibilité dépend largement du type d'échantillon ; du moment du prélèvement ; de la technique d'échantillonnage ; de la qualité du test et l'équipe de test . Notons aussi que lorsque l'écouvillon nasopharyngé est difficile à obtenir, un échantillon oropharyngé est une alternative valable. (14)

2.10.2 **Tests immunologiques ou tests sérologiques**

Ils permettent de mesurer des anticorps (IgM et IgG circulants) de patients atteints de COVID-19. On distingue les tests ELISA et les tests immunochromatographiques. Ces derniers incluent les tests rapides de détection d'anticorps et les tests rapides de détection d'antigène. (14)

- L'ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) : C'est une technique immuno-enzymatique de détection qui se fait en laboratoire et qui permet de visualiser une réaction antigène-anticorps grâce à une réaction colorée produite par l'action sur un substrat d'une enzyme préalablement fixée à l'anticorps. (14)
- Les tests rapides immunochromatographiques sur bandelette de nitrocellulose : Par opposition au test ELISA, ce sont des tests rapides qui permettent d'établir un diagnostic en quelques minutes (<15 minutes). Une réaction chimique, enzymatique ou immunologique fait apparaître une coloration particulière permettant d'interpréter immédiatement le résultat. (14)

•

2.10.2.1 Tests rapides de détection des antigènes du virus SARS-CoV-2 :

Ce test « COVID-19 Ag Respi-Strip diagnostic assay » est un test immun chromatographique pour la détection rapide de l'antigène SARS- CoV-2 sur un échantillon nasopharyngé qui constitue une alternative à la RT-PCR et permet de prendre rapidement des décisions cliniques. (14)

Néanmoins, il n'existe actuellement aucun «test de référence» parfait pour le diagnostic du COVID- 19, donc les sensibilités et spécificités respectives citées dans les différentes études doivent être considérées avec prudence .(14)

2.11 Prévention

Si la COVID-19 se propage dans votre communauté, la prévention doit se faire en prenant quelques précautions simples :

- Laisser une distance d'au moins un mètre pour réduire le risque d'infection lorsqu'en toussant, éternuant ou en parlant. Garder une distance encore plus grande à l'intérieur. (15)
- Considérer le port du masque comme normal avec d'autres personnes. Pour que les masques soient aussi efficaces que possible, il est essentiel de les porter, de les ranger et de les laver ou de les jeter correctement. (15)
- Laver les mains régulièrement et soigneusement avec une solution hydro alcoolique ou à l'eau et au savon. Eviter de toucher les yeux, le nez et la bouche. (15)
- En cas de toux ou d'éternuement, couvrir la bouche et le nez avec le pli du coude ou avec un mouchoir. (15)
- Nettoyer et désinfectez les surfaces fréquemment, en particulier celles qui sont régulièrement touchées. (15)
- Appareiller à connaître tout l'éventail des symptômes de la COVID-19. Rester isolé si les symptômes mineurs tels que la toux, des maux de tête, une légère fièvre sont apparaitre. (15)
- En cas de fièvre, de toux et de difficulté à respirer, demander immédiatement l'avis d'un médecin. (15)
- Tender au courant des dernières informations auprès de sources fiables, telles que l'OMS ou les autorités sanitaires. (15)

2.12 Traitement :

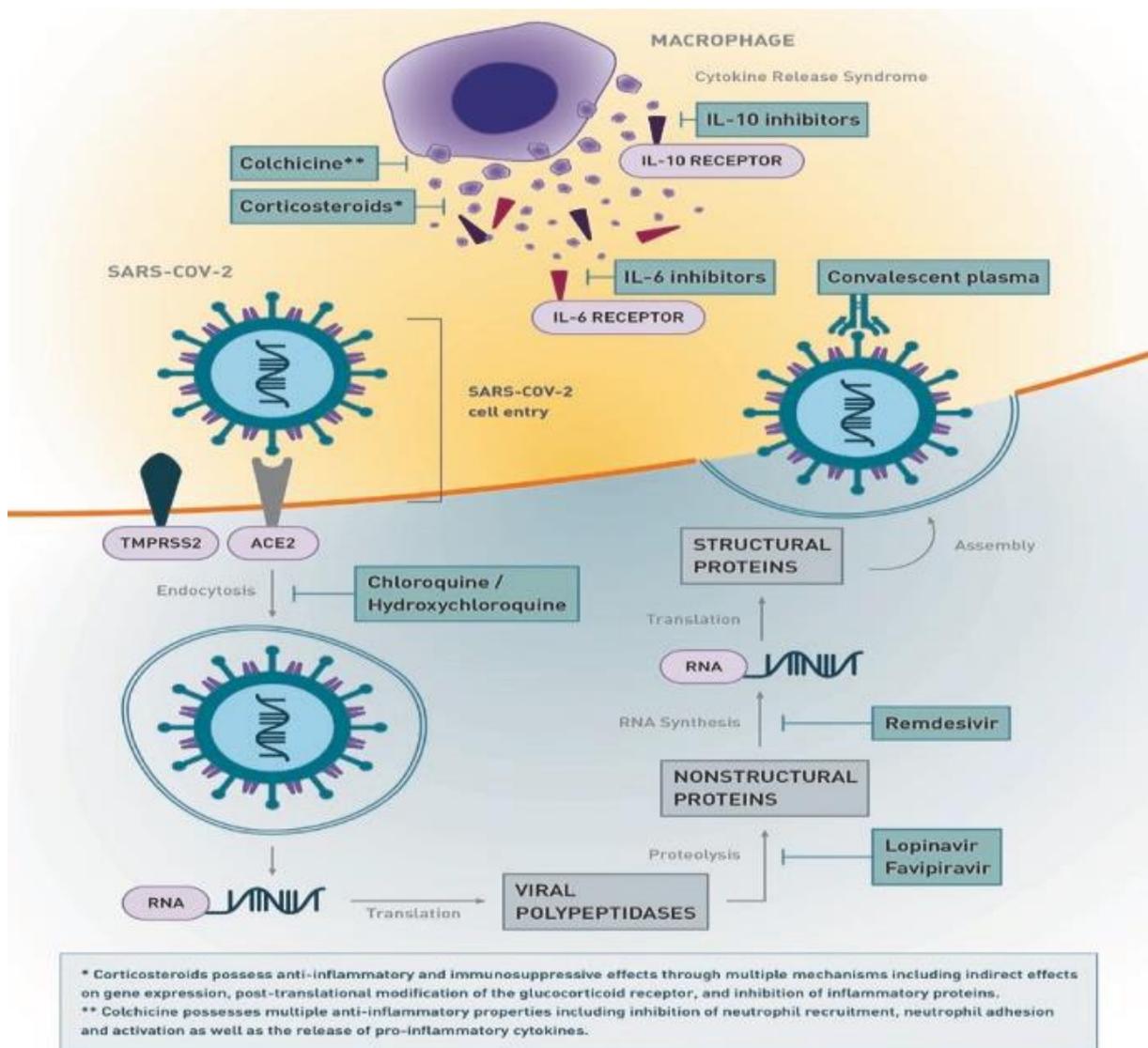
2.12.1 Cible thérapeutique potentielle pour le développement de médicaments pour COVID-19 :

- Le SRAS-CoV-2 est caractérisé par une contagiosité élevée, une morbidité et une mortalité élevées. De nombreux chercheurs ont proposé plusieurs

cibles thérapeutiques du virus pour découvrir des médicaments ciblés à haute efficacité et à faible toxicité⁽¹⁷⁾. Il agit sur : L'inhibition du virus SARS-CoV-2 avec des anticorps monoclonaux ou du plasma convalescent

- Le blocage du récepteur ACE2 de l'hôte
- Le blocage de l'endocytose virale et l'inhibition de la protéolyse des polypeptides impliqués dans la réplication et la prolifération virales sont quelques-uns des sites cibles proposés, comme indiqué dans figure 8. ⁽¹⁷⁾

Figure 13 Cibles thérapeutiques potentielle contre COVID-19



2.12.2 Classes thérapeutiques utilisées contre la COVID 19 :

2.12.2.1 Antiviraux :

• Remdesivir :

Le remdesivir est un médicament antiviral à large spectre qui est un analogue nucléotidique d'adénosine 1'-substitué. Le remdesivir a un mode d'action conservé dans un groupe diversifié de virus à ARN et a été parmi les premiers agents antiviraux à être testés pour leur activité contre le SARS-CoV-2. En effet, lors des premiers tests in vitro, le remdesivir a inhibé l'infection par le SARS-CoV-2 dans les cellules Vero E6 et les lignées cellulaires primaires pulmonaires humaines. (18)

Il est important de noter que le fabricant du remdesivir a signalé que l'utilisation parallèle du remdesivir et de l'hydroxychloroquine pourrait inhiber l'effet du remdesivir et réduire à la fois le taux et la probabilité de guérison chez les patients recevant les deux médicaments. (18)

Le tableau3 ci-dessous citée les autres antiviraux et leur mode d'action :

2.12.2.2 Immun modulateur :

• Chloroquine et Hydroxy chloroquine (CQ / HCQ)

est un antipaludique utilisé pour la prise en charge de la fièvre chronique et de différentes maladies auto-immunes. Il a un effet antiviral à large spectre, notamment le coronavirus du SARS, le virus Zika, le virus de la rage, le virus Ebola, le poliovirus, le VIH. (17) CQ / HCQ bloque l'entrée, la fusion, la libération et la réplication de différents virus par divers modes d'action :

1) CQ / HCQ bloque l'entrée virale en inhibant la synthèse des acides sialiques qui provoque une affinité de liaison supprimée entre le récepteur ACE2 hôte et la protéine S. (17)

2) CQ / HCQ se lie aux acides sialiques de la cellule hôte, inhibant l'interaction de la protéine S avec la membrane de la cellule hôte. (17)

3) CQ / HCQ bloque également l'endocytose du SARS-CoV-2 en supprimant la protéine d'assemblage de la clathrine de liaison au phosphatidylinositol. (17)

4) CQ / HCQ stocké dans des endosomes, des appareils de Golgi et des lysosomes où il augmente le PH de ces organites acides. L'augmentation du pH inhibe la dégradation protéolytique acido-dépendante par des enzymes protéases qui sont cruciales pour la fusion virale et l'entrée par endocytose dans les cellules hôtes. (17)

5) CQ / HCQ inhibe la fusion de la membrane endosome-lysosome qui conduit à un décapsulage de la membrane virale et à une exocytose du génome dans le cytoplasme de la cellule hôte.(17)

2.12.2.3 Corticostéroïdes :

• Dexaméthasone :

La dexaméthasone est un corticostéroïde aux propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives.

Selon l'équipe RECOVERY, le traitement par dexaméthasone à une dose de 6 mg / jour pendant jusqu'à 10 jours a réduit le taux de mortalité d'environ un cinquième et un tiers chez les patients COVID-19 nécessitant respectivement de l'oxygène et du ventilateur. L'OMS

a inclus l'utilisation de la dexaméthasone et d'autres stéroïdes dans les directives de traitement du COVID-19. (19)

2.12.2.4 Antibiotique :

- **Azithromycine**

L'azithromycine est un antibiotique macrolide couramment utilisé qui possède des propriétés antivirales principalement attribuées à une réduction du transfert endosomal des virions ainsi qu'à des effets anti-inflammatoires établis. Le schéma posologique est de 250 mg pendant 5 jours.(20)

- **Doxycycline**

La doxycycline est un autre antibiotique courant avec de multiples effets intracellulaires qui peuvent réduire la réplication virale, les dommages cellulaires et l'expression de facteurs inflammatoires. L'un des nombreux schémas posologiques est de 200 mg suivi de 100 mg pendant 5 jours. La doxycycline peut être utile avec HCQ pour les patients chez qui l'association HCQ-azithromycine n'est pas souhaitée.(20)

2.12.2.5 Minéraux :

- **Pastilles de zinc et sulfate de zinc**

Le zinc est un inhibiteur connu de la réplication du coronavirus. Ils peuvent être administrés 5 fois par jour pendant 5 jours et prolongés si les symptômes persistent. La quantité de pastilles de zinc élémentaire est <25% de celle d'un seul comprimé quotidien de sulfate de zinc de 220 mg. Cette dose de sulfate de zinc a été utilisée efficacement en association avec des antipaludiques dans le traitement précoce des patients ambulatoires à haut risque par COVID-19.(20)

2.12.2.6 Anticoagulant :

La Société internationale sur la thrombose et l'hémostase a récemment recommandé que tous les patients hospitalisés atteints du COVID-19 même ceux qui ne sont pas admis aux soins intensifs, devraient recevoir une dose prophylactique de HBPM (>25*10⁹/L).

- D'autres lignes directrices préconisaient une anticoagulation systémique prophylactique avec de l'héparine non fractionnée plutôt que de l'HBPM qui peut être nécessaire à des doses élevées en raison de la résistance à l'héparine. (21)

2.13 COVID-19 et Diabète :

D'après les données épidémiologiques actuellement disponibles, le diabète ne semble pas être un facteur de risque d'infection par le SARS-CoV-2. Il est cependant associé à une maladie plus sévère principalement en raison de sa haute prévalence chez les personnes âgées

et poly morbides dont l'évolution est plus souvent défavorable. Comme lors de n'importe quelle autre infection, un diabète préexistant, surtout s'il est mal contrôlé, peut favoriser les surinfections et entraîner des complications aiguës liées à l'hyperglycémie, elle-même majorée par l'infection. Une insulinothérapie doit être envisagée en cas d'hyperglycémie persistante chez tout patient hospitalisé pour une infection aiguë.⁽²²⁾

PARTIE PRATIQUE

3 Partie pratique

3.1 Rappel des objectifs de notre étude

Notre travail avait comme objectif principal voir l'attitude des médecins et personnel de santé vis-à-vis les personnes diabétiques qui veulent jeuner durant le mois de ramadan, et aussi en plein pandémie covid-19 .

3.2 Type de l'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective sur 234 personnels de santé (médecins , pharmaciens , paramédicaux ...) qui étaient en relation directe avec des patients diabétiques durant la pandémie covid-19 .

3.3 Critères d'inclusion

Nous avons appliqué, pour réaliser cette étude, comme critères d'inclusion : Personnel de santé : adultes, des deux sexes ,du secteur publique et privé, généralistes et spécialistes , des régions urbaines et rurales . qui sont en contact avec les patients diabétiques .

3.4 Critères d'exclusion

Les professionnels de santé qui sont pas en contacte régulier avec les diabétiques.

3.5 Difficulté de l'étude

Le risque de contamination représente la difficulté principale à laquelle nous avons été confronté durant la réalisation de cette étude , et aussi les mesures sanitaires prises durant cette pandémie .

3.6 Type et cadre de l'étude

il s'agit d'une étude cohorte rétrospective menée entre le 06 Juillet et le 28 août 2022 au niveau national .

3.7 **Analyse statistique**

Toutes les données et les renseignements consignés sur les fiches d'exploitation ont été transposés et analysés à l'aide du logiciel « IBM SPSS statistiques 20 et Microsoft Excel 2007 afin de réaliser les statistiques descriptives.

3.8 **Site de l'étude**

3.8.1 des centres hospitaliers universitaires

- Douera (CHU Douera)
- sidi ghiles (EPH Sidi ghiles - TIPAZA)
- Cherchell (EHS Cherchell –TIPAZA)
- Laghouat (CHU Laghouat)

3.8.2 partager sur les reseau sociaux (facebook)

- groupes médicaux destine au médecins, pharmaciens et paramédicaux ...
- -groupes d'échange d'expériences médicales entre médecins

3.9 **Saisie des données :**

Pour la saisie des données nous avons utilisé le logiciel Microsoft Excel

3.10 **Questionnaire**

Douze (12) questions présentées sous forme de questions à choix simples et des questions directes .

Les questions ont été sélectionnées et formulées pour pouvoir être présentées sous forme de graphes.

Deux questionnaires étaient préparés pour l'enquête :

3.10.1 Questionnaire destiné aux personnels de santé avant covid-19

- **Partie 1** : Données sociodémographiques : âge, genre, spécialité, et milieu de vie.
- **Partie 2** : En rapport avec leur spécialité et lieu de travail
- **Partie 3** : évaluation des connaissances et étude des expériences du personnel de santé concernant le diabète et le jeûne pendant le Ramadan .

3.10.2 Questionnaire destiné aux personnels de santé durant covid-19

Il renseignait sur les mesures prises et les conseils donnés aux personnes diabétiques et la recherche d'une éventuelle complication du diabète pendant le jeûne en pleine pandémie covid-19.

Les résultats de l'étude ont été présentés en deux grandes étapes : descriptive et analytique.

- La phase descriptive représentait l'estimation de mesures du personnel de santé : effectifs, pourcentages, moyennes et écart-types ;
- la phase analytique est faite dans le but de la recherche d'éventuelles relations entre les variables du questionnaire.

L'étude descriptive de l'échantillon du personnel de santé était divisée à elle-même en quatre grandes parties :

- Description selon les caractéristiques sociodémographiques
- Description selon leur spécialités
- Évaluation des connaissances du personnel de santé sur le jeun du Ramadan,
- Description des habitudes et expériences du personnel de santé vis-à-vis les personnes diabétiques durant le mois de ramadan et rapport d'éventuelles complications dues au jeûne du ramadan.

L'étude analytique a pris en compte :

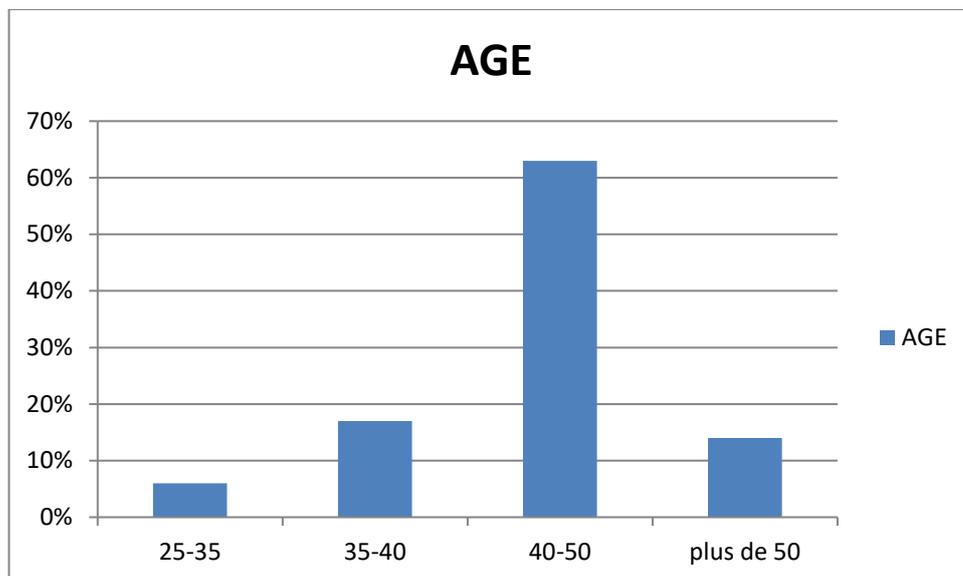
- Analyse de type avant-après de la concordance entre la permission et interdiction de jeûner et les faits observés réellement après le mois du ramadan.
- Comparaison des proportions d'interruption du jeûne entre le Ramadan de l'année passée et le Ramadan de l'année actuelle.
- Comparaison entre les taux d'hospitalisation pendant le ramadan de l'année précédente et cette année

3.11 **Résultats de l'étude descriptive des patients**

3.11.1 **caractéristiques sociodémographiques**

3.11.1.1 **Répartition des personnel de santé selon l'âge**

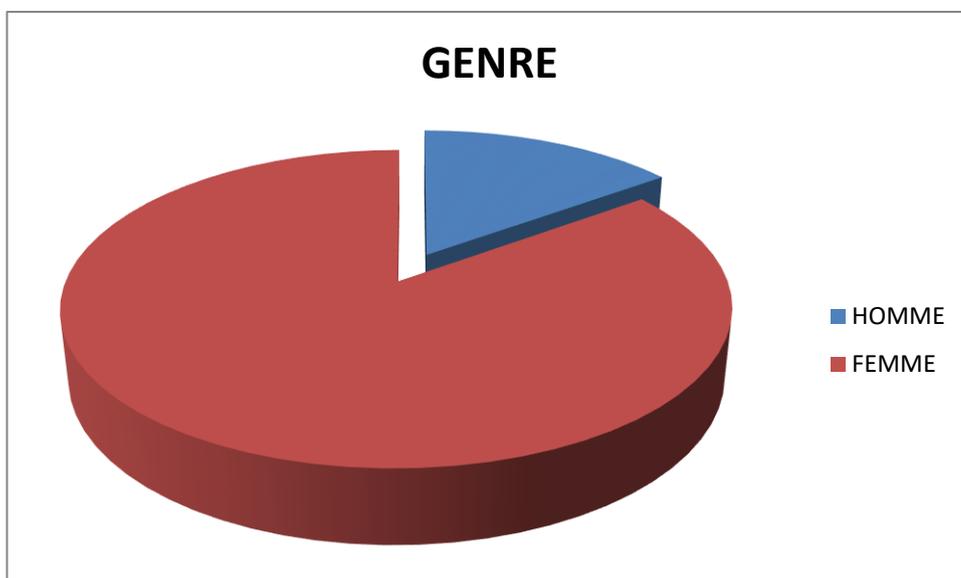
Figure 14 Répartition des proportion de 234 personnel de santé selon les tranches d'âge



L'étude a révélé que 6 % du personnel enquêté avaient entre 25-35 ans, 17 % étaient âgés entre 35 et 40 ans, 63 % entre 40 et 50 ans, 14 % entre 40 avaient plus de 50 ans.

3.11.1.2 Répartition du personnel de santé selon le genre

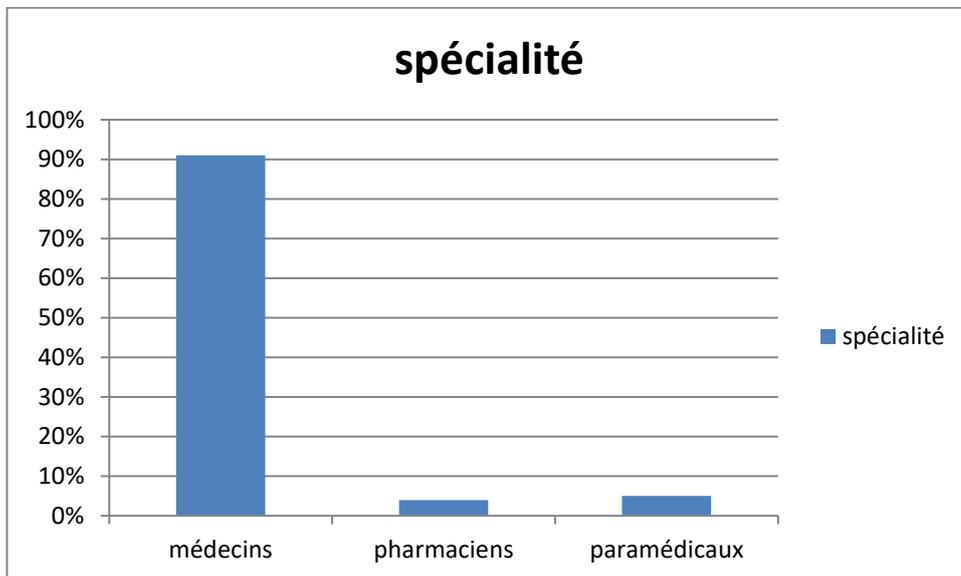
Figure 15 Répartition du personnel de santé selon le genre



Sur un échantillon de 234 personnel de santé , 198 (soit 85 %) étaient des femmes et 36 (soit 15 %) étaient des hommes.

3.11.1.3 Répartition selon a spécialité

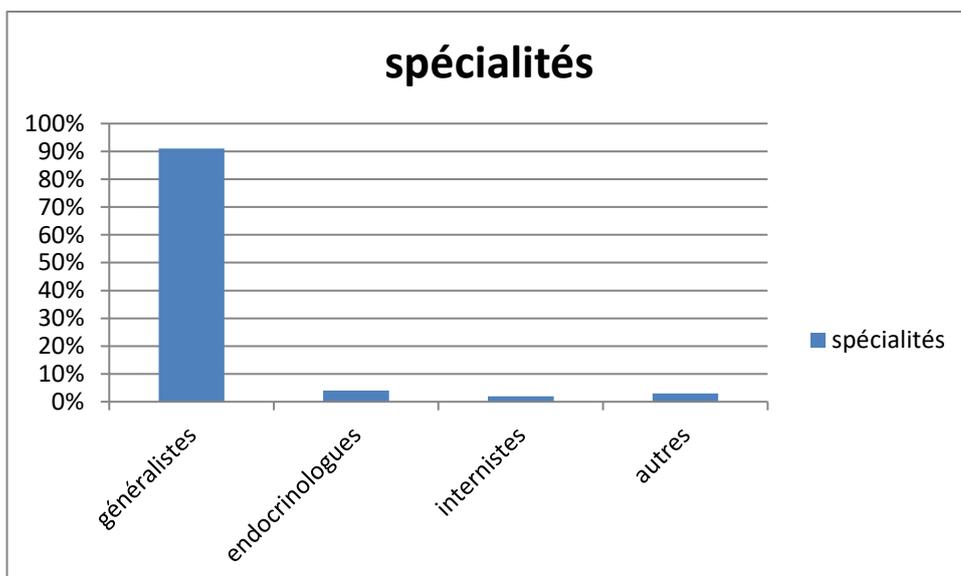
Figure 16 Répartition selon a spécialité



Nous avons trouvé que 91 % étaient des médecins, 4 % des pharmaciens et 5 % étaient des paramédicaux .

3.11.1.4 Répartition des médecins selon leur spécialité

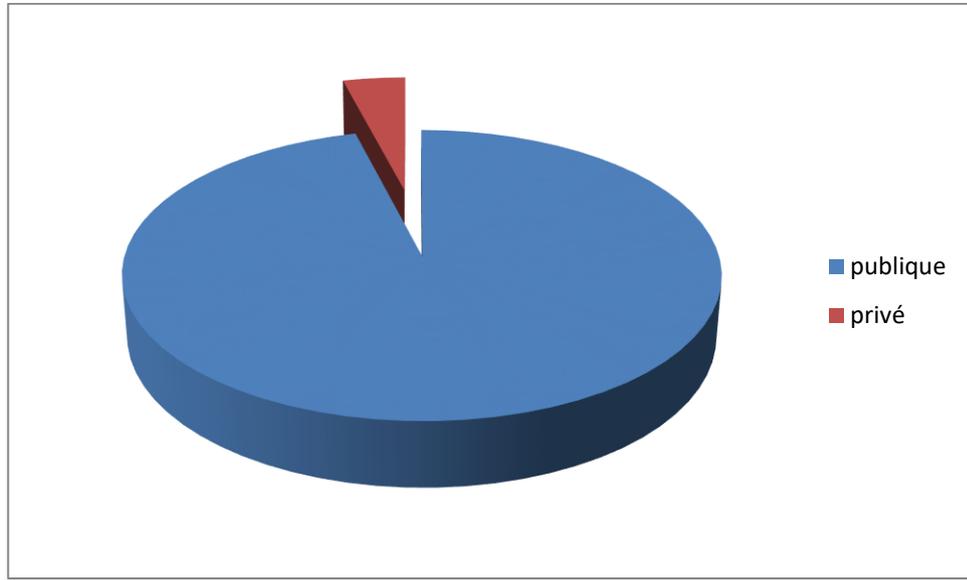
Figure 17 Répartition des médecins selon leur spécialité



Les médecins généralistes représentaient la grande partie de l'échantillon avec 91 % de l'ensemble, arrivent ensuite les endocrinologues avec 4 %, les internistes avec 2% et enfin médecins ayant d'autres spécialités avec 3%.

3.11.1.5 Répartition du personnel de santé selon le secteur (privé / publique)

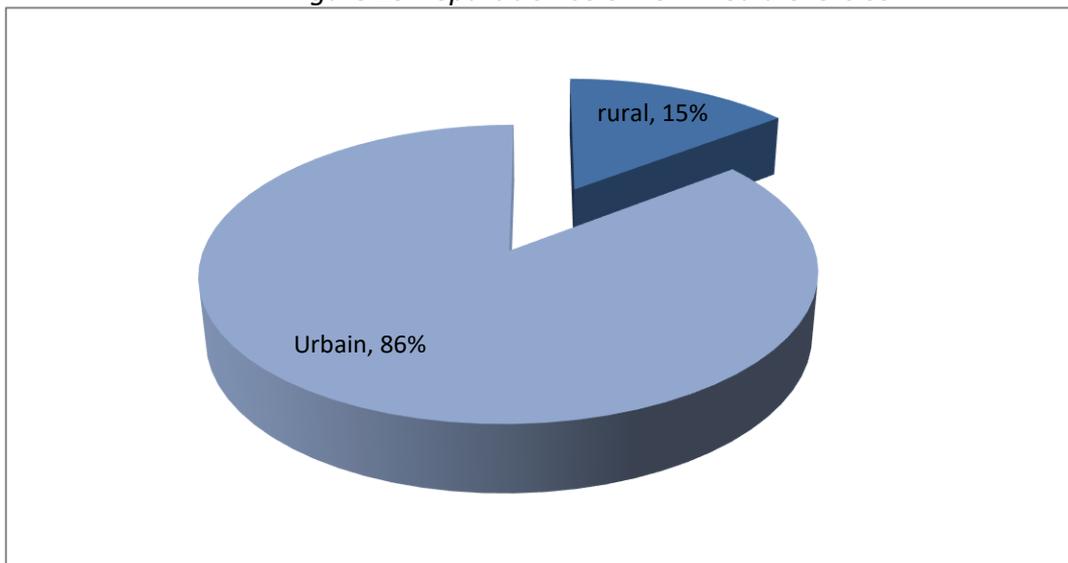
Figure 18 Répartition du personnel de santé selon le secteur (privé / publique)



La majorité de la population enquêtée occupe des postes au sein des établissements publics (96% de la population) .

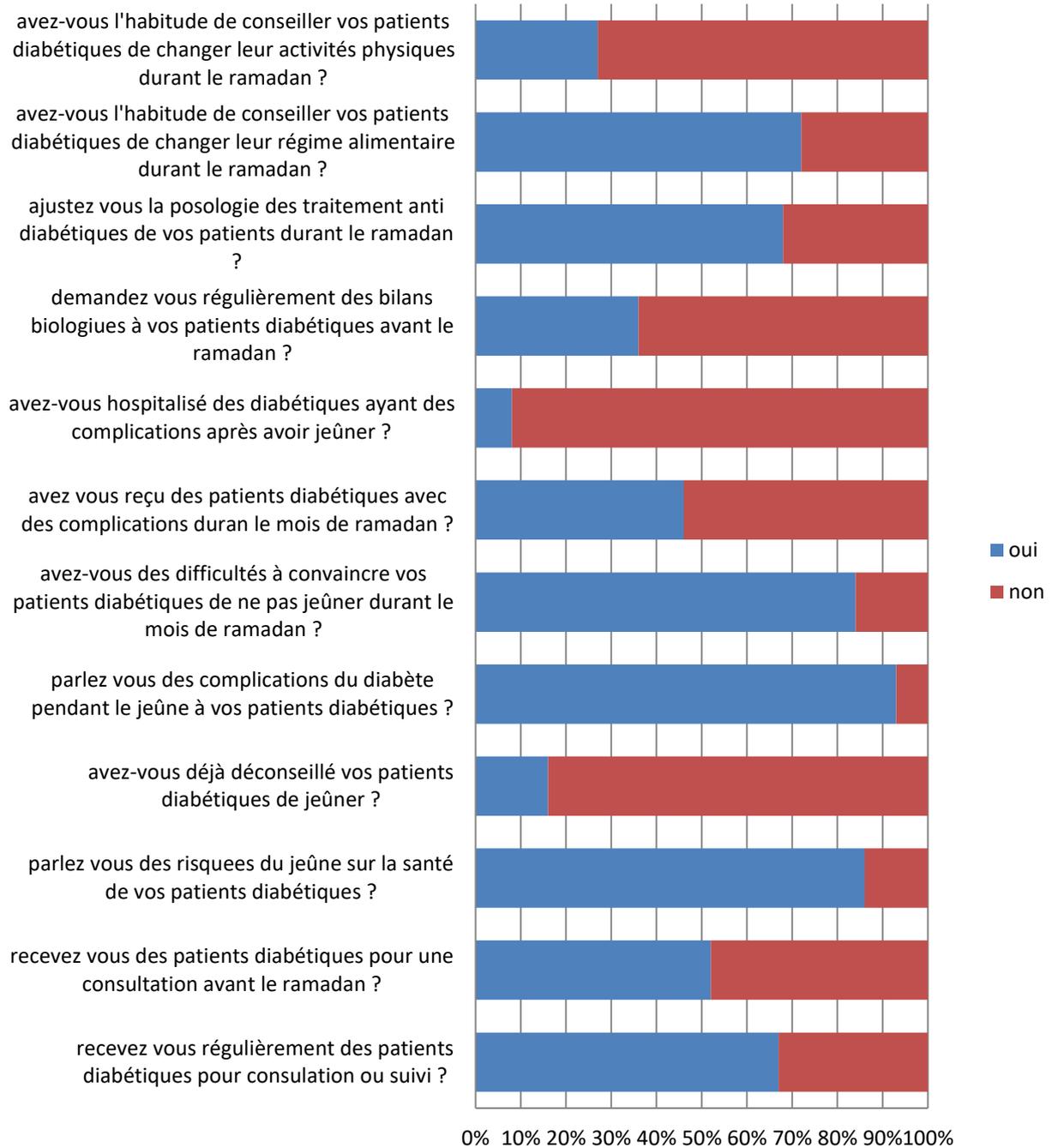
3.11.1.6 Répartition selon le milieu d'exercice

Figure 19 Répartition selon le milieu d'exercice



Le personnel exerçant dans un milieu urbain représentait 85.5%, tandis que 14.5% dans un milieu rural.

Réponses du personnel de santé enquêté



3.12 **Discussion :**

La majorité du personnel de santé ayant un contact régulier avec les patients diabétique était les médecins généralistes qui exercent dans le secteur publique vu la facilité présentée devant les malades (gratuité de consultation et pas besoin d'une prise de rendez-vous).

On a remarqué aussi que les médecins reçoivent régulièrement des patients diabétiques pour consultation ou suivi , et particulièrement avant le mois de ramadan .

Ils leur parlent des risque du jeûne et les complications sur leur santé . et parfois ils sont dans l'obligation d'interdire le jeûne à certain patients ayant un diabète mal équilibré , surtout les diabétiques du type 1 . et cela leur met face à des difficultés à les convaincre de ne pas observer le jeûne .

La plupart des médecins n'ont pas changé de conseils ou recommandations sur le jeûne durant le mois de ramadan en période de pandémie covid-19 .

3.12.1 De la permission à l'interdiction

Les attitudes des médecins que nous avons rencontrés peuvent être répertoriées comme suit :

- autorisation de jeûner et demande faite aux patients de surveiller de près leur état de santé et d'adapter le traitement en fonction du jeûne et de ses effets : « Tu peux jeûner mais fais attention au traitement : si tu constates que ton état de santé s'aggrave, tu dois arrêter le jeûne » ;
- état de santé estimé comme n'étant pas inquiétant, autorisation de jeûner, mais pas d'explications : « Tu n'as rien de grave, tu peux jeûner sans risque » ;
- mise en garde sur les conséquences graves (à court et long terme) qui pourraient résulter du jeûne et patient fortement incité à prendre lui-même sa décision : « Si tu jeûnes et que tu prends tes médicaments, tu risques de perdre connaissance » ;
- jeûne fortement déconseillé afin d'éviter le moindre risque, selon le principe de précaution, point de vue du patient non considéré ;

- après évaluation de l'état de santé, le médecin conseille de ne pas jeûner et use de l'argument religieux, ou de l'argument médical, ou des deux à la fois en se basant sur ses propres croyances de santé et/ou ses propres croyances religieuses.

Par ailleurs, pour un même patient, selon l'interprétation faite de son état de santé, les positions adoptées par les médecins peuvent être divergentes ; l'un peut conseiller le jeûne et un autre peut le déconseiller.

Certains médecins expliquent que leur attitude dépend du stade de la maladie et des caractéristiques du patient ; Pour les patients traités à l'insuline, ils interdisent le jeûne. Par contre, pour les patients diabétiques non insulino-dépendants et en l'absence de complication ils le permettent à condition de renforcer la surveillance . Mais d'autres ne cachent pas que, du fait de leurs convictions religieuses, ils ne déconseillent pas le jeûne lorsque l'état de santé est « normal » .

3.12.2 Convaincre de ne pas jeûner

Les médecins qui interdisent le jeûne utilisent différents arguments pour convaincre les patients. L'argumentaire religieux est un recours très utilisé : « Je crois que la meilleure façon de convaincre les malades de ne pas jeûner est l'argument religieux parce qu'il est très efficace et qu'il a un côté très sensible » (médecin généraliste, 50 ans, région de cherchell) ; « On explique au malade qu'au cas où il jeûnerait, il aurait plus de péché que s'il ne jeûnait pas. Ceci est dit dans le Coran. J'explique aussi à mes patients que s'ils observent le jeûne ils s'exposent à la mort alors que Dieu nous a sommé de faire attention à notre vie » (femme, médecin généraliste, 47 ans, cabinet privé, tipaza). Mais l'argument médical est aussi un recours : « Le jeûne est dangereux pour la santé, je conseille au patient de l'éviter » (médecin interne, Hôpital sidi ghiles) qui peut se combiner avec l'argument religieux : « J'explique au patient que le jeûne peut aggraver son état de santé et que Dieu lui a donné l'autorisation de ne pas jeûner » (endocrinologue, 60 ans, cabinet privé, kolea).

Le jeûne du mois de Ramadan constitue un dilemme pour les patients diabétiques du fait de la complexité de la prise en charge du diabète dans la période de Ramadan et des impacts qui peuvent résulter de l'observation, comme de l'absence d'observation, du jeûne. Dans un cas comme dans l'autre plusieurs facteurs concomitants interviennent : les croyances religieuses, les dimensions d'ordres psychosociologique , culturel, sanitaire, l'expérience concrète du jeûne, l'éducation pour la santé, sans oublier les influences des médecins et des religieux.

Si la gestion sociale et médicale d'une telle maladie chronique est complexe, elle l'est davantage pendant le mois de Ramadan puisque cette période impose des changements importants du mode de vie, situation qui est à l'origine de risques pour la santé des patients diabétiques et source de conflits avec les médecins. Face à ce dilemme, les patients adaptent leur adhésion au rite du Ramadan en fonction de leurs croyances de santé, de leurs croyances religieuses, de leur état de santé et de leur propre expérience concrète du jeûne. Mais, c'est avant tout leur culture religieuse qui domine sur la décision. Ils ne demandent conseil à leur médecin que lorsque survient une expérience négative du jeûne.

3.12.3 Limites et points forts de l'enquête

3.12.3.1 Points forts :

- Nous avons travaillé sur un groupe suffisant
- Par l'utilisation d'un outil logiciel performant, nous avons pu repéré les fautes de saisie, faire et corriger les calculs pour les résultats rapidement.
- Il n'y a pas eu assez d'études sur le thème abordé, comme la pandémie covid-19 est récente.

3.12.3.2 Limites

- Le risque de contamination

4 Conclusion

Le diabète est une pathologie chronique au cours de laquelle peuvent survenir des complications aux conséquences parfois sévères, c'est une maladie qui nécessite une prise en charge rigoureuse et optimale.

Le jeûne de Ramadan représente un réel défi pour le patient diabétique vu les risques potentiellement graves qu'il peut engendrer, dont les principaux sont l'hypoglycémie, l'hyperglycémie, la déshydratation et les thromboses. Les patients diabétiques se retrouvent donc face à un dilemme à résoudre, jeûner ou ne pas jeûner? Le rôle du médecin est alors de les guider, de les conseiller afin que ce choix personnel soit fait dans les meilleures conditions possibles, en toute connaissance de cause et quel que soit la décision prise par le patient, il doit être accompagné. D'où l'intérêt de stratifier le risque de jeûne ainsi que le rôle du programme d'éducation thérapeutique qui a pour objectif d'aider les patients diabétiques à mieux gérer leur maladie pendant Ramadan, éviter la survenue des complications liées au jeûne pendant cette période. Eduquer les patients à mieux prendre en charge leur maladie, évaluer leur état de santé, ajuster et modifier leur traitement, insister sur l'auto surveillance glycémique, reconnaître les signes d'hypo et d'hyperglycémies, établir les règles hygiéno-diététiques, et stratifier le risque du jeûne pour chaque patient selon les recommandations officielles de prise en charge du diabète type 2 pendant Ramadan.

Nous souhaitons à travers cette étude voir les modifications des recommandations et de la prise en charge des diabétiques, qui veulent jeuner durant le mois de Ramadan, par le personnel de santé durant la pandémie covid-19.

RÉFÉRENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

¹ Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes--2012. *Diabetes Care* 2011; **35**: S4–10.

² Fédération International du Diabète. Atlas du Diabète 10ème Edition. 2021.

³ M. Rodier, “M. Rodier Définition et classification du diabète . Définition et classification du diabète,” *Médecine Nucléaire - Imag. Fonct. métabolique*, vol. 25, pp. 91–93, 2001.

⁴ T. E. Sucre, P. A. R. L. Ada, and E. T. L. Oms, “Diabetesucre.Pdf,” *Sfdiabete.Org*, pp. 72–83, 1999, [Online]

Available ;<https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/diabetesucre.pdf>

⁵ T. E. Sucre, P. A. R. L. Ada, and E. T. L. Oms, “Diabetesucre.Pdf,” *Sfdiabete.Org*, pp. 72–83, 1999, [Online]

Available ;<https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/diabetesucre.pdf>

⁶ E. Schick, “18,” no. 3, pp. 0–1, 2011

⁷] T. Souad, “Département de Biologie,” pp. 2016–2017, 2017. MEMOIRE <Etude du statut sélénié chez les diabétiques de type 2> 2017 Université Abou-Bakr Belkaid Tlemcen Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l’Univers

⁸ SPINAS G.A ; LEHMANN R ; 2001. Diabète sucré: Diagnostic, classification et pathogénèse. Rev ; Forum Med ; No 20.520p

⁹] MONNIER.L ; COLETTE.C ; 2010. Le diabète .Livre. Masson ;éd .France.37-45

¹⁰ T. E. Sucre, P. A. R. L. Ada, and E. T. L. Oms, “Diabetesucre.Pdf,” *Sfdiabete.Org*, pp. 72–83, 1999, [Online]

Available ;<https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/diabetesucre.pdf>.

¹¹ Alberti, K.G., Zimmet, P.Z. (1999). Definition, Diagnosis and Classification of DiabetesMellitus and its Complications Part 1: Diagnosis and Classification of DiabetesMellitus. World Health TransplantationWHO/NCD/NCS/99.2

¹² YOUSOUF.DD ; 2007. Complications métaboliques aiguës du diabète en milieu de réanimation au point «G». Thèse doctorat d’état en Médecine .Univ de Bamako, Mali.25-48

¹³ MONNIER.L ; COLETTE.C ; 2010. Le diabète .Livre. Masson ;éd .France.37-45

¹⁴ KLEIN.M ; 2009. Relations entre le diabète sucré de type 2 et l’amyloïdose chez le .Thèse d’état en vitrine .Univ de Toulouse, France.17-88

¹⁵ <https://diabete.ooreka.fr/comprendre/causes-diabete-type-1>

¹⁶ <https://diabete.ooreka.fr/comprendre/causes-diabete-type-1>

¹⁷ R. Géraldine, “Présentation d’une classe thérapeutique innovante dans le traitement du diabète de type 2 : Les inhibiteurs de la DPP-4,” pp. 2–207, 2015

¹⁸ A. Guerin-Dubourg, “Structural and functional impairments of albumin in type 2 diabetes – Focus on cardiovascular disease-associated biomarker identification,” pp. 1–170, 2014.

¹⁹ <https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/diabete-type-2.html> .

²⁰ <https://diabete.ooreka.fr/comprendre/diabete-type-2>

²¹ Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes--2012. *Diabetes Care*

2011; **35**: S4–10.

²² American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2008.

Diabetes Care 2008; **31 Suppl 1**: S12–54.

²³ Gillery P. [Assays of HbA1c and Amadori products in human biology]. *Ann Pharm Fr* 2014; **72**: 330–6.

²⁴ Kowall B, Rathmann W. HbA1c for diagnosis of type 2 diabetes. Is there an optimal cut point to assess high risk of diabetes complications, and how well does the 6.5% cutoff perform? *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther* 2013; : 477.

²⁵ Procopiou M. [HbA1c: review and recent developments]. *Rev Médicale Suisse* 2006; **2**: 1473–4, 1476–9.

²⁶ <https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/diabete-type-1/complications.html>

²⁷ A. Guerin-Dubourg, “Structural and functional impairments of albumin in type 2 diabetes – Focus on cardiovascular disease-associated biomarker identification,” pp. 1–170, 2014.

²⁸ J. Wens *et al.*, “Auteurs DIABÈTE SUCRÉ DE TYPE 2 Recommandations de Bonne Pratique Société Scientifique de Médecine Générale,” 2007.

²⁹ J. Wens *et al.*, “Auteurs DIABÈTE SUCRÉ DE TYPE 2 Recommandations de Bonne Pratique Société Scientifique de Médecine Générale,” 2007.

³⁰ J. Wens *et al.*, “Auteurs DIABÈTE SUCRÉ DE TYPE 2 Recommandations de Bonne Pratique Société Scientifique de Médecine Générale,” 2007.

³¹ http://static.probioqual.com/pdf/Doc/EPU_160919_21H00.pdf

³² T. Souad, “Département de Biologie,” pp. 2016–2017, 2017. MEMOIRE <Etude du statut sélénié chez les diabétiques de type 2> 2017 Université Abou-Bakr Belkaid Tlemcen Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l’Univers

³³ Académie, 9e édition et Dictionnaire Médical Masson, 4e édition, 2004

³⁴ CHIADMI M. Le Noble Coran. Tawhid ed; 2004. . KASIMIRSKI. Coran. Garnier Flammarion ed. Paris; 1970

³⁵ Salti, I., et al., Une étude basée sur la population du diabète et de ses caractéristiques pendant le mois de jeûne du Ramadan dans 13 pays: résultats de l'étude épidémiologique du diabète et du Ramadan 1422/2001 (EPIDIAR). *Soins du diabète*, 2004. 27(10) : p. 2306-11 pendant le mois de jeûne du Ramadan dans 13 pays: résultats de l'étude épidémiologique du diabète et du Ramadan 1422/2001 (EPIDIAR). *Soins du diabète*, 2004. 27(10) : p. 2306-11

³⁶ Babineaux, SM, et al., Étude observationnelle rétrospective multi-pays de la prise en charge et des résultats des patients atteints de diabète de type 2 pendant le Ramadan en 2010 (CREED). *Diabet Med*, 2015.

³⁷ 2016 [01-. Hassanein, M., et al., Les caractéristiques et le modèle de soins pour la population diabétique de type 2 dans la région MENA pendant le Ramadan : Une étude prospective internationale (DAR MENA T2DM). *Diabetes Res Clin Pract*, 2019. 151 p. 275-284. 02-Awadi, FF, et al., Modèles de soins du diabète chez les personnes atteintes de diabète de type 1 pendant

le Ramadan: une étude prospective internationale (DAR-MENA T1DM). *Avancées en thérapie*, 2020. 37(4) : p. 1550-1563

³⁸ Hassanein, M., et al., Le jeûne du Ramadan chez les personnes atteintes de diabète de type 1 pendant la pandémie de COVID-19: L'enquête DaR Global. *Recherche et pratique clinique sur le diabète*, 2020

³⁹ Hassanein, MM, et al., Changements dans les schémas de jeûne pendant le Ramadan et résultats cliniques associés chez les adultes atteints de diabète de type 2 : Une revue

narrative des études épidémiologiques au cours des 20 dernières années. Recherche sur le diabète et pratique clinique, 2020; p. 108584.

⁴⁰ EPIDIAR; enquête mondiale DAR; DAR-MENA

⁴¹ "Guidelines." <https://www.idf.org/e-library/guidelines/87-diabetes-and-ramadan-practical-25.html> (accessed Jun. 08, 2020)

⁴² "Sourate 02 : Al Baqara - " <http://www.coran-en-ligne.com/Sourate-002-Al-Baqara-La-vache-francais.html> (accessed Jun. 08, 2020)

⁴³ P. E. Cryer, S. N. Davis, et al "Hypoglycemia in diabète," Diabète Care, vol. 26, no. 6. American Diabète Association, pp. 1902–1912, Jun. 01, 2003, doi: 10.2337/diacare.26.6.1902.

⁴⁴ Farad-Bensenouci étal. 2002

⁴⁵ Takruri 1989; Fazel 1998; Azizi et Siahkollah 2003; Fakhrzadeh et al. 2003; Ziaee et al. 2006; Salehi et Neghab 2007

⁴⁶ Lamri-Senhadji et al. 2009

⁴⁷ Azizi et Rasouli 1987

⁴⁸ ahim et al. 2008

⁴⁹ Aldouni et al. 1997; Fakhrzadeh et al. 2003

⁵⁰ Maislos et al. 1993; el Ati et al. 1995; Ziaee et al. 2006; Salehi et Neghab 2007

⁵¹ Ziaee et al. 2006

⁵² Maislos et al. 1993

⁵³ A. Zantar, S. Azzoug et al "Diabète et Ramadan," Presse Med., vol. 41, no. 11, pp. 1084–1088, 2012, doi: 10.1016/j.lpm.2012.07.012

⁵⁴ Nencioni, A., et al., Jeûne et cancer : mécanismes moléculaires et application clinique. Nature Reviews Cancer, 2018. 18(11): p. 707-719.

⁵⁵ Sadiya, A., et al., Effet du jeûne du Ramadan sur les marqueurs métaboliques, la composition corporelle et l'apport alimentaire chez les Emiratis d'Ajman (EAU) atteints du syndrome métabolique. Diabète, syndrome métabolique et obésité : cibles et thérapie, 2011. 4 : p. 409-416

⁵⁶ Arabi, SM, et al., L'effet du jeûne du Ramadan sur les patients atteints de stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) Journal du jeûne et de la santé, 2015. 3(2) : p. 74-80.

⁵⁷ Ebrahimi, S., et al., Le jeûne du Ramadan améliore la fonction hépatique et le cholestérol total chez les patients atteints de stéatose hépatique non alcoolique. Journal international de recherche sur les vitamines et la nutrition, 2019

⁵⁸ Aliasghari, F., et al., Les effets du jeûne du Ramadan sur la composition corporelle, la pression artérielle, le métabolisme du glucose et les marqueurs d'inflammation chez les patients NAFLD: un essai observationnel. Journal de l'American College of Nutrition, 2017. 36(8) : p. 640-645

⁵⁹ Ziaee, V., et al., Les changements du profil métabolique et du poids pendant le jeûne du Ramadan. Revue médicale de Singapour, 2006. 47(5) : p. 409.

⁶⁰ Qasrawi, SO, SR Pandi-Perumal et AS BaHammam, L'effet du jeûne intermittent pendant le Ramadan sur le sommeil, la somnolence, la fonction cognitive et le rythme circadien. Sommeil et respiration, 2017. 21(3) : p. 577-586.

⁶¹ chez Moghadam Nia, M. et S. Maghsoudi, Une enquête sur les effets du jeûne du Ramadan sur le niveau de stress. Journal de l'Université des sciences médicales de Guilan, 2004. 13(49): p. 54-60

-
- ⁶² Kadri, N., et al., Irritabilité pendant le mois de Ramadan. Médecine psychosomatique, 200285
- ⁶³ Ismail, S., et al., L'effet de l'intervention professionnelle de sevrage tabagique pendant le Ramadan les fumeurs malais. Revue médicale du Qatar, 2016. 2016(2) : p. 16.
- ⁶⁴ Hassanein M, Al-Arouj M, Hamdy O, et al.— Diabetes and Ramadan: practical guidelines. *Diabetes Res Clin*
- ⁶⁵ Almansour HA, Chaar B, Saini B.— Fasting, diabetes, and optimizing health outcomes for Ramadan observers: a literature review. *Diabetes Ther*, 2017, 8, 227-249
- ⁶⁶ Hassan A, Meo S.A., Usmani AM et al.— Diabetes during Ramadan- PRE-approach model : Presentation, risk stratification, education. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18, 1798-180
- ⁶⁷ Raveendran AV, Zargar AH.— Diabetes control during Ramadan fasting. *Cleve Clin J Med*, 2017, 84, 352-356.
- ⁶⁸ Raveendran AV, Zargar AH.— Diabetes control during Ramadan fasting. *Cleve Clin J Med*, 2017, 84, 352-356.
- ⁶⁹ Abdelgadir E, Hassanein M, Bashier A, et al.— A prospective multi-country observational trial to compare the incidences of diabetic ketoacidosis in the month of Ramadan, the preceding month, and the following month (DKAR international). *J Diabetes Metab Disord*, 2016, 15, 1-6.
- ⁷⁰ Almalki M, Alshahrani F.— Options for controlling type 2 diabetes during Ramadan. *Front Endocrinol*, 2016, 7, 32, 1-8.).
- ⁷¹ Lee SW, Lee JY, Tan CS, et al.— Strategies to make Ramadan fasting safer in Type 2 diabetics : a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Medicine*, 2016, 95, 1-9.
- ⁷² Ajabnoor GM, Bahijri S, Borai A et al.— Health impact of fasting in Saudi Arabia during Ramadan: association with disturbed circadian rhythm and metabolic and sleeping patterns. *PLoS ONE*, 2014, 9, 1-7
- ⁷³ The EPIDIAR Study Group. A population-based study of diabetes and its characteristics during the fasting month of Ramadan in 13 countries: results of the Epidemiology of Diabetes and Ramadan (EPIDIAR) study. *Diabetes Care*. 2004; 27:2306-11
- ⁷⁴ <https://www.idf.org/component/attachments/?task=download&id=2424:DAR-IDF-Francophone-webinar-programme-2021>
- ⁷⁵ Al-Arouj M, Ibrahim MA, Asaad-Khalil S et al, Recommendations for management of diabetes during Ramadan. *Diabetes Care*, 2010 ; 33(8) : 1895-1902 -
- ⁷⁶ Jaleel MA, Raza SA, Fathima FN et al, Ramadan and diabetes : As-Saun (the fasting). *Indian J of Endocrinol and Metab*. 2011 ; 15(4) : 268-273
- ⁷⁷ Beshyah SA, Benbarka MM, Sherif IH, Practical management of diabetes during Ramadan fast. *Libyan journal of Medecine*, 2007, 2(4,) : 185-189 06-.Sheikh A, Wallia A, 10-minute-consultation : Ramadan fasting and diabetes, *BMJ*, 2007,335 : 614-615)
- ⁷⁸ Akhtar S, Fasting during Ramadan: a Muslim pharmacist's perspective, <http://www.pharmj.com/Editorial/20011110/articles/ramadan.html>, site consulté le 20 mars 2013)
- ⁷⁹ Azizi F. Islamic Fasting and Health. *Annals of Nutrition and Metabolism* 2010; 56: 273-282)
- ⁸⁰ 01-09.Hui E, Bravis V, Hassanein² M et al, Management of people with diabetes wanting to fast during Ramadan. *BMJ*, 2010 ; 26(340) : 1407-1411)
- ⁸¹ AlMaatouq M., Pharmacological approaches to the management of type 2 diabetes in fasting adults during Ramadan. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2012; 5: 109–119

-
- ⁸² Zargar AH, Siraj M, Jawa AA et al, Maintenance of glycaemic control with the evening administration of a long acting sulphonylurea in male type 2 diabetic patients undertaking the Ramadan fast. *Int J Clin Pract*, 2010 ; 64(8) : 1090–1094)
- ⁸³ (05-11-67.Pathan F, Sahay RK, Zargar AH et al, South Asian Consensus Guideline: Use of GLP-1 analogue therapy in diabetes during Ramadan. *Indian J Endocrinol Metab*, 2012 ; 16(4): 525–527
- ⁸⁴ Vasan S, et al. A double-blind, randomized, multicenter study evaluating the effects of pioglitazone in fasting Muslim subjects during Ramadan. *Int J Diabetes Dev Ctries* 2006;26:70–6
- ⁸⁵ Brady E, et al. A randomized controlled trial comparing the GLP-1 receptor agonist liraglutide to a sulphonylurea as add on to metformin in patients with established Type 2 diabetes during Ramadan: the Treat 4 Ramadan Trial. *Diabetes Obes Metabol* 2014;16:527–36./ 02). Khalifa A, et al. A. Safety and efficacy of liraglutide as an add-on therapy to pre-existing anti-diabetic regimens during Ramadan, a prospective observational trial. *J Diabetes Metab* 2015;6:590.
- ⁸⁶ Beshyah SA, et al. Use of SGLT2 inhibitors during Ramadan: a survey of physicians' views and practical guidance. *Br J Diabetes* 2016;16:20–4.].
- ⁸⁷ Pathan M, Sahay RK, Zargar AH et al, South Asian Consensus Guideline: Use of insulin in diabetes during Ramadan. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2012 ; 16(4) : 499–502)
- ⁸⁸ *Diabetes and Ramadan: practical guidelines. International Diabetes Federation (IDF), in collaboration with the Diabetes and Ramadan (DAR) International Alliance. April 2016. <http://www.idf.org/guidelines/diabetes-in-ramadan>*
- ⁸⁹ [https://www.pasteur.fr/fr/centre médical/fiches-maladies/maladie Covid19](https://www.pasteur.fr/fr/centre_m%C3%A9dical/fiches-maladies/maladie_Covid19)
- ⁹⁰ Prasun K. Datta , Fengming Liu , Tracy Fischer , Jay Rappaport , et Xuebin Qin Pandémie du SRAS-CoV-2 et lacunes de la recherche: Comprendre l'interaction du SRAS-CoV-2 avec le récepteur ACE2 et ses implications pour le traitement
- ⁹¹ Hemanshu Prabhakar • Indu Kapoor Charu Mahajan Clinical synopsis of COVID 19
- ⁹² Rafael Mahieu Caractéristiques cliniques et épidémiologiques de la Covid-19
- ⁹³ <https://covid19.sante.gov.dz/carte/>
- ⁹⁴ Hemanshu Prabhakar • Indu Kapoor Charu Mahajan Clinical synopsis of COVID 19
- ⁹⁵ Melika Lotfi -Nima Rezaei SARS - CoV - 2: un examen complet de la pathogénicité du virus aux conséquences clinique <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.26123>
- ⁹⁶ V. Bonny, A. Maillard, C. Mousseaux, L. Plaçais, et Q. Richie COVID- 19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages
- ⁹⁷ Institut national de santé public du Québec INSPQ . Fiche épidémiologique et clinique de la COVID 19 mise à jour le 27 janvier 2021 version 03 .
- ⁹⁸ <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov>
- ⁹⁹ Tarik Asselah, David Durantel, Eric Pasmant, George Lau, Raymond F. Schinazi COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(20\)33675-8/fulltext#secsectitle0025](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(20)33675-8/fulltext#secsectitle0025)
- ¹⁰⁰ Mary Kathryn Bohn .Salle Alexandra .Lusia Sepiashvili .Benjamin Jung .Shannon Steele et Khosrow Adeli Physiopathologie du COVID-19 : mécanismes sous-jacents à la gravité et à la

progression de la maladie 12/08/2020

<https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physiol.00019.2020>

¹⁰¹ Mary Kathryn Bohn .Salle Alexandra .Lusia Sepiashvili .Benjamin Jung .Shannon Steele et Khosrow Adeli Physiopathologie du COVID-19 : mécanismes sous-jacents à la gravité et à la progression de la maladie 12/08/2020

<https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physiol.00019.2020>

¹⁰² Anant Parasher COVID-19: Compréhension actuelle de sa physiopathologie, de sa présentation clinique et de son traitement

¹⁰³ V.Bonnya1A.Maillardb1C.Mousseauxc1L.Plaçaisd1Q.Richie COVID-19: Pathogenesis of a multi-faceted disease