



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie
Mémoire de fin d'études
En vue de l'obtention du diplôme de Master dans le domaine SNV

Filière : Sciences Biologiques

Option : Biochimie

Thème

**Etude prospective et rétrospective du statut clinico-métabolique
chez les sujets diabétiques atteints du covid19**

Soutenu le : 13/07/2022

Présenté par :

NEFFAI Amira

BELBACHIR Ibtissem

Devant le jury :

Nom	Grade/Lieu	Qualité
Mme TOBAL S.	MAA /USDB1	Présidente
Mme CHALAL N EI H.	MCA/USDB1	Examinatrice
Mme EDDAIKRA A.	MCB/USDB1	Promotrice
Mme GUESSAIBIA N.	MCA/USDB1	Co-promotrice

Année universitaire : 2021/2022

Remerciements

الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات:

(ولقد اتينا لقمان الحكمة ان اشكر الله ومن يشكر فإنما يشكر لنفسه ومن كفر فان الله غني حميد) لقمان:12

Avant toute chose nous tenons à remercier Allah le tout puissant de nous avoir donné les moyens, la force et la patience durant toutes ces années d'étude, afin que nous puissions en arriver là et pouvoir réaliser ce travail.

Nous remercions sincèrement et du fond du cœur, notre promotrice **Mme EDDAIKRA Atika** pour tous ses efforts qu'elle a déployés avec nous, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils ; qui ont contribué à alimenter notre réflexion Nous espérons que dieu lui accordera la bonne santé et accepterons notre grand respect et notre appréciation.

Nous sommes également heureux de remercier notre Co promotrice **Mme GUESSAIBIA Nadia**, pour le soutien et ses conseils qu'elle nous a apportés.

Nos remerciements et remercions les membres du jury nos professeurs de cette spécialité ; composer par le présidente **Mme TOBAL. S** d'avoir accepté de consacrer du temps à examiner et juger notre travail et l'examinatrice **Mme CHALAL N.El H** c'est notre honneur d'examiner ce travail et pour le temps et les efforts que vous avez fait pour lire et corriger ce travail.

Nous tenons à remercier tous les employés de l'hôpital Faubourg pour leur patience avec nous ; leurs conseils scientifiques professionnel. Précisément Chef service CHU ; M .BENSAFRA M, M. MEZOUARI M, Mme HADDAR K médecin CHU, le coordinateur de service PNH ; M.BELIDI Kamel, chef service PNF ; Mme Amina; chef médecin M.BENSELEMA. Nous tenons à vous exprimer notre gratitude.

Nous remercions tous les participants Algériens qui ont participé dans les interviews personnelles, sans leurs réponses cette idée d'étude ne pouvait jamais voir la lumière de ce jour.

Nos remerciements vont aussi à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'aboutissement de ce travail.



MERCI

Dédicaces

عن ابي هريرة رضي الله عنه مرفوعا عن النبي ﷺ قال:
"لا يشكر الله من لا يشكر الناس"

C'est avec un profond amour et les mots les plus sincères que je dédie ce modeste travail à :

Mes très chers parents,

À vous qui m'ont accompagnée dans mon chemin, qui m'a comblée d'amour et de tendresse, qui ne m'ont laissée manquer de rien. A vos sacrifices, à votre soutien, à votre présence continue. Les plus beaux mots du monde ne sauront exprimer la reconnaissance que j'éprouve à votre égard. L'amour que je porte pour vous ne peut être exprimé en quelques lignes et le mot je vous aime est peu dans votre droit ; vous êtes la chose la plus précieuse que j'ai dans la vie.

A mes deux merveilleuses sœurs Fatima ; Ikram et mes chers frères Khaled ; Mohamed et Imad

Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais. Merci pour votre soutien et encouragement à nos fous rires, à nos délires, avec vous la joie et la bonne humeur sont toujours au rendez-vous

A ma grand-mère et mon grand-père,

Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières .Que Dieu vous préserve santé et longue vie.

A mes deux chères tantes Fatima et Razika

Je ne peux pas vous exprimer à quel point je suis heureux de vous avoir dans ma vie ; à quel point je vous aime ; merci pour votre grand soutien pour moi à tout moment, votre peur et vos prières pour moi, merci.

A toute la famille NEFFAI et la famille HAMIDI

A mon cher binôme Ibtissem,

J'ai passé des belles moments avec toi, je te remercie énormément pour tout, à toi la réussite du monde.

A mon amie intime Kaouther et mes chers amis, Imen-amel, Oumaima, Imen et Samah.

Merci pour tous les moments de partage, pour tous ces instants précieux vécus à vos côtés, merci de faire de ces sept dernières années les plus belles de ma vie.

A toute personne que la vie a mis sur mon chemin, pour que ce projet soit possible, je vous dis merci

Amira N



Dédicaces

Je dédie cette mémoire

Au bon Dieu Tout puissant

*Qui m'as inspiré Qui m'a guidé dans le bon chemin Je vous dois ce Que je suis devenue
Louanges et remerciements Pour votre clémence et miséricorde*

A mes très chère parents

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour vous.

Vous n'avez pas cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, vous avez toujours été présents à mes cotés pour me consoler quand il fallait.

Vos conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite.

Votre patience sans fin, votre compréhension et votre encouragement sont pour moi le soutien indispensable que vous avez toujours su m'apporter.

Je vous dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester votre fierté et ne jamais vous décevoir.

Que Dieu le tout puissant vous préserve, vous accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et vous protège de tout mal.

A mes chers frères Rafik et Abd elrezak

La source de mes efforts, ma vie et mon bonheur, Merci d'avoir toujours été présents pour moi, aussi bien dans les bons que dans le mauvais moments.

A toute la famille ABDELLAH ELHADJ et la famille TAIF

Je vous dédie tous ce travail pour votre soutien, amour et encouragements.

A mon cher binôme Amira, Qui a une place spéciale dans mon cœur, une amie qui a été à mes cotés cotés tous au long de cette année qui a partagé avec moi tous les moments d'émotion lors de la réalisation de cette travail.

A mes très chères amis Oumaima, Amira, Sabrina, manel et Assia

Avec tout mon respect, je vous souhaite un avenir souriant. Que ce travail soit l'expression de mon estime pour vous et que Dieu vous protège, vous accorde santé, succès et plein de bonheur dans votre vie.

Ibtisssem B



Résumé

Très rapidement après le début de la pandémie de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), le diabète (DT) a été identifié comme facteur associé aux formes graves, ainsi qu'un facteur pronostique. Dans ce contexte nous avons réalisé une étude à la fois clinique et biologique qui vise à identifier les facteurs de risques de COVID-19 chez les patients diabétiques. Pour ce faire, nous avons inclus dans notre étude quatre groupes de patients : 63 patients diabétiques sans COVID, 39 patients diabétiques atteints du COVID, 39 patients diabétiques après COVID et 16 patients atteints COVID seule.

Les résultats obtenus montrent qu'il ya un déséquilibre métabolique chez les 4 groupes étudiés (un glycémie à jeun $>1.20\text{g/l}$) avec une hémoglobine glyquée (HBA1c $>6,2\%$) chez les patients (DT avec/après et sans COVID). Ainsi des paramètres anormaux de la fonction hépatique (ASAT, ALAT, GGT) et inflammatoire (CRP et PAL) surtout chez les patients (DT avec COVID). En outre des taux très importants de D-dimère, INR, VS et TCK particulièrement chez les patients (DT avec COVID) indiquent la présence d'une perturbation de l'état hémodynamique des vaisseaux. De plus des niveaux élevés de GB et granulocytes et des niveaux réduits de lymphocytes et d'hématocrite chez les patients diabétiques associés à un COVID-19 témoignent la perturbation de statut hématologique.

Ces résultats peuvent indiquer le fait que les patients diabétiques avaient souffert d'une infection à COVID-19 plus grave avec un haut risque de déséquilibre métabolique et inflammatoire.

Mots clés : Coronavirus, Diabète, COVID-19, facteur de risque, statut clinco-métabolique, déséquilibre métabolique

Résumé

Abstract

Very quickly after the start of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, diabetes was identified as a factor associated with severe forms, and a prognostic factor. In this context, we have carried out a clinical and biological study which aims to identify the risk factors of COVID-19 in diabetic patients. To do this, we included four groups of patients in our study: 63 diabetic patients without COVID, 39 diabetic patients with COVID, 39 diabetic patients after COVID and 16 patients with COVID alone.

The results obtained show that there is a metabolic imbalance in the 4 groups studied (fasting blood sugar $>1.20\text{g/l}$) with glycated hemoglobin (HBA1c $>7.5\%$) in (DT patients with/after and without COVID). Thus abnormal parameters of liver function (ASAT, ALAT, GGT) and inflammatory (CRP and PAL) especially in (DT patients with COVID). In addition, very high levels of D-dimer, INR, VS and TCK, particularly in (DT patients with COVID), indicate the presence of a disturbance in the hemodynamic state of the vessels. In addition, elevated levels of WBC and granulocytes and reduced levels of lymphocytes and heamtocrit in diabetic patients associated with COVID-19 testify to the disturbance in hematological status.

These results may indicate that the diabetic patients had suffered from a more severe COVID-19 infection with a high risk of metabolic and inflammatory imbalance.

Keywords: Coronavirus, Diabetes, COVID-19, risk factor, clinical-metabolic status, metabolic imbalance.

المخلص

بسرعة كبيرة بعد ظهور جائحة فيروس كورونا 2019 (كوفيد 19) ، تم تحديد مرض السكري كعامل مرتبط بأشكال حادة وعامل تنبؤي. في هذا السياق ، أجرينا دراسة سريرية وبيولوجية تهدف إلى تحديد عوامل خطر الإصابة بكوفيد 19 لدى مرضى السكري. للقيام بذلك ، أدرجنا في دراستنا أربع مجموعات من المرضى: 63 مريضاً مصاباً بالسكري فقط، و 39 مريضاً مصاباً بالسكري و كوفيد ، و 39 مريضاً بالسكري بعد الإصابة بفيروس كورونا و 16 مريضاً مصاباً بكوفيد وحده.

أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها أن هناك خللاً في التمثيل الغذائي في المجموعات الأربع المدروسة (سكر الدم الصائم $>1.20\text{ جم / لتر}$) مع الهيموجلوبين السكري ($\text{HBA1c} > 7.5\%$) لدى مرضى السكري مع/بعد وبدون كوفيد. بالإضافة إلى قيم غير طبيعية لوطنف الكبد (ASAT ، ALAT ، GGT) والالتهابات خاصة لدى مرضى السكري المصابين بكوفيد. بالإضافة إلى ذلك ، تشير المستويات العالية جداً من (D-dimer و INR و VS و TCK) ، إلى وجود اضطراب في حالة الدورة الدموية للأوعية. بالإضافة إلى ذلك ، فإن المستويات المرتفعة من كريات الدم البيضاء والخلايا المحببة وانخفاض مستويات الخلايا الليمفاوية والهيماتوكريت لدى مرضى السكري و كوفيد تشير إلى اضطراب في حالة الدم

قد تشير هذه النتائج إلى أن مرضى السكري قد عانوا من عدوى فيروس كورونا أكثر حدة مع وجود مخاطر عالية من اختلال التوازن الأيضي والالتهاب

الكلمات المفتاحية: فيروس كورونا ، مرض السكري، كوفيد19، عامل الخطر ، الحالة الأيضية السريرية ، عدم التوازن الأيضي.

Liste des abréviations

γ – GT : gamma-glutamyl transférase	HDL-cholestérol : high-density lipoproteins-cholesterol
4-AF : 4-aminophénazone	HGPO : test hyperglycémie provoquée par voie orale
ACD : Acidocétose diabétique	HTA : Hypertension Artérielle.
ACD : acidocétose diabétique	ICTV : Comité Internationale de Taxonomie de Virus.
ACE2 : Enzyme de conversion de l'angiotensine 2	IgG : Immunoglobulines G.
ADP : adénosine-5-diphosphate	IgM : Immunoglobulines M
ALAT : Alanine-Amino-Transférase	IL-6 : Interleukine6.
AMP : Adénosine Mono Phosphate	IL-8 : Interleukine8
AMPK : Protéine Kinase Activée par l'AMP	IMC : Indice de Masse Corporelle
ARA : Antagoniste des Récepteurs de L'angiotensine.	K ⁺ : Potassium
ARN : Acide Ribonucléique.	LDH : Lactate Déshydrogénase.
ARNsg : ARN sous-génomique	LDL-cholestérol : low density lipoprotein-cholesterol
ARNsg : ARN sous-génomique	LPL : lipoprotéinlipase
ASAT : Aspartate-Amino-Transférase	MCV : maladies cardiovasculaires
AVC : Accident Vasculaire Cérébral.	MDH : malate déshydrogénées
BCG : vert de bromocrésol	MERS : Syndrome respiratoire du Moyen-Orient
CD3 : cluster de différenciation 3	MPOC : Maladie Pulmonaire Obstructive Chronique.
CD4 : cluster de différenciation 4	N95 : Masque médical
CD8 : cluster de différenciation 8	Na ⁺ : Sodium
CDC : Centres pour le contrôle et la prévention des maladies	NFS : Numération Formule Sanguine.
CHE : cholestérol estérase	NH ₃ : ammoniac
CHOD : cholestérol oxydase	Nsps : Protéines non structurales
CHU : Centre hospitalo universitaire.	OMS : Organisation mondiale de la santé
CIONa : hypochlorithe	ORF : cadres de lecture ouverts
CO ₂ : anhydride carbonique	PAD : Pression Artérielle Diastolique.
CoV : Corona Virus.	PAL : Phosphatase Alcaline
Covid-19 : Maladie à coronavirus 2019	PaO ₂ : Pression partielle de l'O ₂ .
CPK : Créatine Phospho-Kinase.	PAS : Pression Artérielle Systolique.
CRP : Protéine C Réactive.	PCR : Réaction de Polymérisation en Chaîne.
CSG : Groupe d'étude Coronaviridae	PNPP : p-nitrophénylphosphate
CT : Cholestérol Total	POD : peroxydase
DAP : dihydroxiacétone phosphate	Pp1a : Polyprotéines 1a
DCPS : 2-4 Diclrophénol sulphonate	Pp1b : polyprotéines 1b
D-Dimères : molécules résultant de la destruction de la fibrine	Protéine E : Protéine de l'Enveloppe.
DLCO : capacité de diffusion du monoxyde de carbone	Protéine M : Protéine Membranaire. Protéine
DT1 : diabète type 1	Protéine N : Protéine de Nucléocapside.
DT2 : diabète type 2	Protéine S : Protéine Spike
DTG : diabète de type gestationnel	R0 : Taux de reproduction.
ECA : Enzyme de conversion de l'angiotensine	RdRp : ARN polymérase ARN-dépendante
EDTA : l'Acide Ethylène-Diamine-Tétra-Acétique	RT-PCR : Réaction en chaîne par polymérase en temps réel
ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assays ittéralement « dosage d'immunoabsorption par enzyme liée »	SARS-CoV : Coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère
FFP3 : Respirateur	SARS-CoV2 : Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère
G3P : glycérol-3-phosphate	SIDA : Syndrome d'Immuno-Déficienc Acquis
GGT : gamma-glutamyl transférase	Spo ₂ : Saturation pulsée en oxygène.
GK : glycérol kinase	SRAS : Syndrome respiratoire aigu sévère
GOD : glucose oxydase	TDM : Tomodensitométrie.
GOT : Glutamate-Oxaloacétate-Transaminase	TG : Triglycéride
GPO : glycérophosphate déshydrogénase	TMPRSS2 : Protéase transmembranaire à sérine 2
GPT : Glutamate-Pyruvate-Transaminase	TNF α : Facteur Nécrosant des Tumeurs α .
H ₂ O ₂ : peroxyde d'hydrogène	
HbA1C : hémoglobine glyquée	

Liste des abréviations

TP : Taux de Prothrombine

TQ : Le Temps de Quick

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

VOC : Variantes préoccupantes.

VOI : variants d'intérêt

VS : vitesse de sédimentation

VUM : variants sous surveillance

Liste des tableaux

Tableau I: Situation épidémiologique du COVID-19 dans le monde et en Algérie selon l'OMS ...	3
Tableau II: Classification étiologiques des diabètes sucrés.....	5
Tableau III: Caractéristiques cliniques distinguant les 2 principaux types de diabète sucré (le diabète de type 1, le diabète de type 2).....	6
Tableau IV : les variants de SARS-CoV2 de préoccupation actuels définis par l'Organisation Mondiale de la Santé	9
Tableau V: Symptômes cliniques de Covid-19	11
Tableau VI: Distribution de la population selon les groupes de l'étude	31
Tableau VII: Distribution des groupages des diabétiques avec et sans COVID	33
Tableau VIII: Distribution de la population en fonction du sexe	35
Tableau IX: Distribution de la population en fonction de l'âge	36
Tableau X: Distribution de la population en fonction de l'IMC	38
Tableau XI: Distribution de la population en fonction de l'âge du début du diabète	39
Tableau XII: Distribution de la population en fonction de la durée du diabète	40
Tableau XIII: Distribution de la population en fonction de la pression artérielle systolique (PAS)	42
Tableau XIV: Distribution de la population en fonction de la pression artérielle diastolique (PAD)	42
Tableau XV: Distribution de la population en fonction de statut glycémique	44
Tableau XVI: Distribution de la population en fonction de statut hépatique.....	45
Tableau XVII: Distribution de la population en fonction de statut inflammatoire	47
Tableau XVIII: Distribution de la population en fonction de statut vasculaire et thrombotique	48
Tableau XIX: Distribution de la population en fonction de saturation en oxygène	50
Tableau XX: Distribution de la population en fonction de statut oligominérale	51
Tableau XXI: Distribution de la population en fonction de statut hématologique.....	52

Liste des figures

Figure 1: présentation de la virologie du SARS-CoV2.	8
Figure 2: le cycle de vie putatif du SARS-CoV	10
Figure 3:Manifestations systémiques du COVID-19.	12
Figure 4:physiopathologie du diabète sucré et COVID-19.	14
Figure 5:Dommages pancréatiques induits par le SARS CoV-2.....	15
Figure 6:La maladie microvasculaire diabétique augmente le risque d'infection grave au COVID-19.	16
Figure 7: Traitement thérapeutique du diabète de type 2 dans le covid-19.....	17
Figure 8: Répartition de la population en fonction des groupes de l'étude	31
Figure 9:Répartition de la population en fonction des groupes de l'étude	32
Figure 10: Répartition des groupages des diabétiques avec ou sans COVID	34
Figure 11: Répartition de la population de l'étude en fonction du sexe	35
Figure 12: Répartition de la population de l'étude en fonction de l'âge.....	37
Figure 13: Répartition de l'étude en fonction de l'IMC.....	38
Figure 14: Répartition de la population de l'étude en fonction de l'âge du début du diabète ...	40
Figure 15:Répartition de la population de l'étude en fonction de la durée du diabète	41
Figure 16: répartition de la population l'étude en fonction de la PAS.....	42
Figure 17: Répartition de la population de l'étude en fonction de la PAD.....	43

Sommaire

Résumé

Liste des Abreviations

Liste des Figures

Listes des tableaux

Introduction.....1

Chapitre 1 : Généralités

1	Généralités.....	3
1.1	Epidémiologie.....	3
1.2	Transmission et infectiosité.....	3
1.2.1	Infectiosité.....	3
1.2.2	Modes de transmission.....	4
1.3	Diabète.....	4
1.3.1	Classification du diabète sucré.....	5
1.4	Covid-19.....	7
1.4.1	Caractéristiques structurelles et génomiques du SARS-CoV2.....	7
1.4.2	Variantes de SARS COV 2.....	8
1.4.3	Mécanisme d'infection cellulaire du SARS-CoV-2.....	9
1.5	Diagnostic.....	11
1.6	Physiopathologie du Diabète associé au Covid 19.....	12
1.6.1	SARS-CoV2, ACE2 et pancréas.....	14
1.6.2	Complications micro vasculaires du diabète et covid 19.....	15
1.6.3	Gestion du diabète au cours du COVID-19.....	16

Chapitre 2 : Matériel et Méthodes..... 18

2.1	Matériel.....	18
2.1.1	Matériel non biologique.....	18
2.1.2	Matériel biologique.....	18
2.2	Méthodes.....	19
2.2.1	Description de la méthode de recrutement.....	19
2.2.2	Dosage biochimique.....	20
2.2.3	Analyse statistique.....	29

Chapitre 3 : Résultat et discussion..... 31

3.1	La répartition de la population selon les groupes de l'étude.....	31
3.2	Répartition de la population de l'étude selon la vaccination au COVID.....	32

Sommaire

3.3	Répartition des groupages des diabétiques en fonction de l'atteinte ou non au COVID	33
3.4	Répartition de la population de l'étude en fonction du sexe	35
3.5	Répartition de la population de l'étude en fonction de l'âge.....	36
3.6	Répartition de la population de l'étude en fonction de l'IMC.....	37
3.7	Répartition de la population de l'étude en fonction de l'âge du début du diabète ...	39
3.8	Répartition de la population de l'étude en fonction de la durée du diabète	40
3.9	Répartition de la population de l'étude en fonction de la PAS et PAD.....	41
3.10	Résultats du bilan biologique	44
3.10.1	Résultat du statut glycorégulation	44
3.10.2	Résultat du statut hépatique.....	45
3.10.3	Résultat du statut inflammatoire.....	47
3.10.4	Résultat du statut vasculaire et thrombotique.....	48
3.10.5	Statut de saturation en oxygène	50
3.10.6	Résultat du statut oligominérale	51
3.10.7	Résultat du statut hématologique.....	52
	Conclusion	55
	Références bibliographiques	
	Annexes	

Introduction

Introduction

Depuis son apparition en décembre 2019 à Wuhan, en Chine, le syndrome respiratoire aigu sévère causé par le coronavirus 2 (SRAS-CoV-2), appelé par la suite maladie à coronavirus 19 (Covid-19), a ravagé le monde (**Andersen et al., 2020**). Il a été déclaré comme pandémie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en mars 2020 (**Pal et Bhansali, 2020**).

Le SRAS-CoV-2 est un bêta-coronavirus présentant des homologies de séquence avec le SRAS-CoV (79 %) et des similitudes éloignées (50 %) avec le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) (**Yi et al., 2020 ; Neurath, 2020**). Il est très contagieux et se transmet entre les individus par des gouttelettes aérosolisées et par contact avec des surfaces infectées (**Zhong et al., 2020**).

Les personnes atteintes de COVID-19 peuvent présenter un large spectre de gravité, nécessitant une prise en charge individualisée. La majorité présente une infection COVID-19 légère et présente de la fièvre, de la toux et de la dyspnée (**X. Huang et al., 2020**). Cependant, environ 5 % des personnes développent des formes graves de la maladie nécessitant une hospitalisation (**Beltrán-García et al., 2020**). Les voies respiratoires sont principalement touchées et l'insuffisance respiratoire est la principale cause de décès dans le COVID-19 (**Torres Acosta et Singer, 2020**).

Les données épidémiologiques disponibles montrent que les patients âgés et ceux connus pour des maladies chroniques, telles que diabète, hypertension, maladies coronariennes, maladies cérébro-vasculaires, semblent être plus à risque d'atteinte sévère du COVID-19. On note, dans les données initiales chinoises et selon les auteurs, 12 à 22 % de diabète parmi les patients atteints (**Yang et al., 2020 ; J. jin Zhang et al., 2020**).

Les critères des patients diabétiques infectés par le virus COVID-19 sont moins précisés (**Conway et al., 2020**). Cependant des preuves émergent également que l'infection par le SRAS-CoV2 exacerbe la physiopathologie sous-jacente de l'hyperglycémie chez les personnes atteintes de diabète (**Muniangi-Muhitu et al., 2020**).

En revanche, aucune étude ne s'est concentrée sur la corrélation directe entre les niveaux de glycémie à jeun (FBG) et le pronostic de COVID-19. De plus, on ne sait pas si les antécédents de diabète ou la glycémie sont plus importants pour la mortalité des patients atteints de COVID-19 (**Cai et al., 2020**).

La présence d'un diabète était donc associée aux formes graves et aux complications de la COVID-19 : syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), nécessité d'admission en unité

de soins intensifs (USI), nécessité de recours à une ventilation mécanique, et risque majoré de décès (**Zhou et al., 2020**). Cette association entre diabète et formes graves de la COVID-19 a été confirmée dans un premier temps au niveau national en Chine (**Z. Wu et McGoogan, 2020**), puis confortée par les données des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) aux États-Unis montrant une prévalence du diabète de 6 %, 24 %, et 32 % chez les personnes COVID-19 positives, respectivement non hospitalisées, hospitalisées sans soins intensifs, et hospitalisées avec soins intensifs (**Chow et al., 2020**).

Avec une prévalence élevée de diabète, il est important de comprendre les aspects particuliers de l'infection au COVID-19 chez les personnes atteintes de diabète. Cela devient encore plus important, car la plupart des régions du monde voient des restrictions à la mobilité des patients afin de contenir la pandémie (**Singh et al., 2020**).

D'après nos investigations, peu de recherches ont été menées jusqu'à présent ciblent l'impact de cette pandémie sur les complications chroniques associé au diabète, en Algérie.

C'est dans ce contexte que s'inscrit ce travail de mémoire de fin d'étude ; qui porte sur :

L'évaluation et l'identification des facteurs de risques du covid 19 chez les diabétiques.

Chapitre 1 : Généralités

1 Généralités

1.1 Epidémiologie

Depuis le début de la pandémie de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) provoquée par le coronavirus SARS-CoV-2, il est apparu que le diabète était un facteur de risque de forme sévère de la maladie (Cariou et *al.*, 2021)

La prévalence du diabète chez les personnes atteintes de COVID-19 et la gravité de la COVID-19 chez les patients diabétiques varie, en fonction de la localisation et de l'âge des patients et de la gravité de la pandémie (Jeong et *al.*, 2020).

Les premières données qui ont émergé de Wuhan, en Chine, mettaient en évidence une prévalence du diabète de 12 à 22 % chez les patients hospitalisés pour la COVID-19 (Yang et *al.*, 2020), (J. jin Zhang et *al.*, 2020). Cependant, la charge de morbidité du diabète est maintenant aggravée par son association COVID-19, causée par le syndrome respiratoire aigu sévère Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). En effet, des études ont montré que le diabète est un facteur de risque d'infection et de mauvais pronostic au COVID-19 (Richardson et *al.*, 2020 ; Bornstein et *al.*, 2020).

La Fédération Internationale de Diabète (IDF) en 2021 rapporte qu'il y avait environ 537 millions d'adultes souffrant de diabète en 2021 (IDF, 2021). Cependant, L'épidémiologie mondiale actuelle du SARS-CoV-2 est caractérisée par la dominance mondiale de la variante Omicron (WHO, 2022). Les derniers chiffres enregistrés en mars 2022 sont répertoriés par le tableau I.

Tableau I: Situation épidémiologique du COVI19 dans le monde et en Algérie selon l'OMS

Total des décès	Nombre total de cas	Cas par un million d'habitant	Total des décès	Nouveau cas
Dans le monde	484898808	62360	6133410	1742638
En Algérie	265651	6178	6874	10
Wilaya de Blida	4435	Aucune donnée	131	Aucun

<https://news.google.com/covid19/map> (29/03/2022).

1.2 Transmission et infectiosité

1.2.1 Infectiosité

Le SARS CoV2 diffère des infections à coronavirus précédentes (SARS et MERS) en raison de sa forte infectiosité (valeur de reproduction, R0, généralement 2-4) et de sa transmission de

propriétés pré- ou asymptomatique, qui ont contribué à la pandémie mondiale actuelle de Covid-19 (Muniangi-Muhitu *et al.*, 2020)

Puisque le virus est très contagieux, il se propage rapidement et évolue continuellement dans la population humaine (Y. C. Liu *et al.*, 2020)

Les taux de contagion signalés chez un patient présentant une infection symptomatique varient selon le lieu et l'efficacité des mesures de contrôle de l'infection.

Sur la base d'un rapport conjoint OMS-Chine, le taux d'infection secondaire au COVID-19 variait de 1 à 5 % parmi des dizaines de milliers de patients confirmés en Chine (Kenneth McIntosh *et al.*, 2020) (Lot *et al.*, 2020)

1.2.2 Modes de transmission

Il existe actuellement trois modes confirmés de transmission du SARS-CoV-2 qui sont connus et vérifiés :

- a) Contact direct avec des individus et des surfaces infectés (fomites)
- b) Grande taille gouttelettes respiratoires
- c) petits aérosols (aéroportés) (Tang *et al.*, 2020) (Kumar *et al.*, 2022)

Certaines des voies de transmission peuvent comprennent les transmissions fécales-orales et les bio aérosols (pollution à l'homme) (Anand *et al.*, 2022) (Yeo *et al.*, 2020)

Même si ces voies ne sont pas bien étudiées et se trouvent actuellement à un stade spéculatif, elles ne peuvent être ignorées / totalement écartées, uniquement en raison du manque de preuves concrètes ; pour la sécurité (Huraimel *et al.*, 2020) (Kumar *et al.*, 2022)

1.3 Diabète

Le diabète décrit un groupe de troubles métaboliques caractérisés et identifié par la présence d'une hyperglycémie en l'absence de traitement. Son étiopathologie est hétérogène. Elle comprend les défauts de sécrétion à l'insuline, l'action de l'insuline ou les deux, ainsi que des perturbations du métabolisme des glucides, des lipides et des protéines.

A long terme les complications du diabète peuvent se développer comme : la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie, ainsi que d'autres complications. En effet, les personnes atteintes de diabète ont également un risque élevé pour les maladies cardiaques, artérielles périphériques, cérébro-vasculaires, l'obésité, les cataractes, la dysfonction érectile et la stéatose hépatique non alcoolique. Ils sont également confrontés au de risque d'avoir certaines

maladies infectieuses, telles que la tuberculose. Le diabète peut présenter des symptômes caractéristiques tels que le soif, polyurie, la vision floue et la perte de poids (Adler et al., 2021)

Le diagnostic de diabète peut être retenu dans quatre situations différentes :

- Glycémie à jeun (depuis huit heures au moins) supérieure ou égale à 1,26 g/l (7,0 mmol/l)
- Glycémie deux heures après ingestion de 75 g de glucose (test hyperglycémie provoquée par voie orale « HGPO ») supérieure ou égale à 2,00 g/l (11,1 mmol/l)
- présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) et glycémie (sur plasma veineux) mesurée n'importe quand, supérieure ou égale à 2,00 g/l (11,1 mmol/l)
- HbA1c supérieure ou égale à 6,5 % (48 mmol/mol)

Pour que le diagnostic de diabète soit retenu, il convient d'obtenir confirmation par une deuxième mesure du même échantillon ou dans deux échantillons d'essai distincts montrant un nouveau résultat anormal, sauf s'il existe des symptômes cliniques. Dans cette seule situation, une unique mesure anormale suffit à porter le diagnostic de diabète (Simon, 2022), (Tests & Diabetes, 2016).

1.3.1 Classification du diabète sucré

Le diabète est un trouble métabolique chronique caractérisé par une glycémie élevée résultant d'une carence absolue ou relative en insuline, dans le contexte d'un dysfonctionnement des cellules bêta de pancréas, d'une résistance à l'insuline ou des deux. Bien que le diabète soit classiquement divisé en 2 type principaux : une forme auto-immune d'apparition précoce (diabète de type 1; DT1) et une forme non auto-immune d'apparition tardive (diabète de type 2; DT2), il existe d'autres sous-types cliniquement reconnaissables, tels que le diabète gestationnel et le diabète monogénique (Cole & Florez, 2020) (tableau II, tableau III).

Tableau II: Classification étiologiques des diabètes sucrés

<i>I- Le diabète de type 1 ou DT1</i>	Dû à la destruction auto-immune des cellules bêta du pancréas, entraînant généralement un déficit en insuline, y compris le diabète auto-immun latent de l'âge adulte
<i>II- Le diabète de type 2 ou DT2</i>	Dû à une perte progressive de la sécrétion adéquate d'insuline des cellules bêta du pancréas souvent sur

	fond de résistance à l'insuline
III- Le diabète sucré gestationnel (diabète de type gestationnel) ou DTG	diabète diagnostiqué au cours du deuxième ou du troisième trimestre de grossesse qui n'était pas manifestement diabétique avant la gestation
IV- D'autres types spécifiques de diabète dus à d'autres causes	Cas de syndromes de diabète monogénique (tels que le diabète néonatal et le diabète de la maturité chez les jeunes), les maladies du pancréas exocrine (telles que la mucoviscidose et la pancréatite), et le diabète induit par des médicaments ou des produits chimiques (comme avec l'utilisation de glucocorticoïdes, dans le traitement du VIH/SIDA ou après une greffe d'organe)

(Care et Suppl, 2022)

Cependant, le diabète monogénique est un trouble rare causé par des anomalies génétiques de la fonction des cellules bêta que présentent généralement les jeunes (<25 ans). Ce type de diabète est familial et non insulino-dépendant. C'est un modèle dominant autosomique lié à l'hérédité (Punthakee et *al.*, 2018).

Tableau III: Caractéristiques cliniques distinguant les 2 principaux types de diabète sucré (diabète de type 1, diabète de type 2)

	Diabète Type 1	Diabète Type 2
Âge de découverte	Avant 35 ans	Après 35 ans
Circonstances de découverte	Polyurie, soif Acido-cétose (enfant)	Dépistage (90 %) Complication vasculaire d'emblée (10 %)
Hérédité	DT1 possible (3 à 5 % des parents atteints)	DT2 habituel (20 % des parents atteints)
Histoire pondérale	Perte de poids	Surpoids androïde
Index de masse corporelle	<25 kg/m ²	>25 kg/m ²
Pathologies associées	Maladies auto-immunes d'organes (thyroïdites, vitiligo, etc.)	Hypertension artérielle, dyslipémie
Fréquence	10 %	90 %
Production d'insuline	Absente	Présent
Traitement de première intention	Insuline	Pas d'insuline, agents anti-hyperglycémiques, la dépendance progressive à l'insuline peut se produire
Acidocétose diabétique (ACD)	Commune	Rare

(Rigalleau et *al.*, 2022)(Punthakee et *al.*, 2018)

1.4 Covid-19

La Covid-19 est une pandémie et une maladie infectieuse d'apparition récente causée par le nouveau coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère SARS-CoV2 (Muniangi-Muhitu et *al.*, 2020) qui a été signalé pour la première fois à Wuhan, en Chine en 2019 (Y. C. Liu et *al.*, 2020). C'est une menace grave pour la santé mondiale et se propage de façon spectaculaire dans le monde entier (Zhu et *al.*, 2020). Le virus responsable du COVID-19, nommé coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2). C'est un virus à ARN simple brin de la famille à coronavirus. Il partage une identité de séquence élevée avec le SARS dérivé des chauves-souris et des pangolins -comme les coronavirus, suggérant une origine zoonotique (Asselah et *al.*, 2021).

1.4.1 Caractéristiques structurales et génomiques du SARS-CoV2

Les coronavirus (CoV) sont des virus enveloppés grossièrement sphériques, avec un diamètre allant de 80 à 200 nm. Leur enveloppe porte à sa surface de hautes projections formées de la protéine de surface S (spike) et disposées en couronne, d'où le préfixe « corona » (Vabret et *al.*, 2019).

Le SRAS-CoV-2 appartient aux genres bêta des coronavirus constitués d'un ARN simple brin de sens positif dont le génome mesure environ 29,8 Kb et possède près de 14 cadres de lecture ouverts (ORF) codant pour 4 protéines structurales et 16 protéines non structurales (nsp1 – 16) et au moins six protéines accessoires (fig1).

Les protéines structurales, y compris une protéine de pointe (S), une protéine d'enveloppe (E), une protéine de membrane (M) et une protéine de nucléocapside (N), sont codées par l'ARN sous-génomique (ARNsg) et jouent un rôle important dans l'attachement à la cellule hôte, la réplication et l'assemblage du virus mature (A. Wu et *al.*, 2020; F. Wu et *al.*, 2020)

Les nsps sont générés par un clivage protéolytique de deux grandes polyprotéines (pp1a et pp1a/b) qui sont traduites à partir des cadres de lecture ouverts (ORF) 1a/1b de l'ARN.

Les Nsps interviennent dans de multiples rôles cruciaux dans le cycle de vie du virus, tels que le cycle de réplication et la pathogenèse de l'hôte.

Parmi ces 16 nsps, la protéase de type papaïne (PLPro; connue sous le nom de nsp3) et l'ARN polymérase dépendante de l'ARN (RdRp; connue sous le nom de nsp12) sont considérées

comme des cibles essentielles pour les médicaments antiviraux car elles assurent la médiation de rôles vitaux qui se chevauchent à l'intérieur de la cellule hôte à partir de le clivage polyprotéique à la réplication et à la transcription virales (Henderson et *al.*, 2020). D'autre part, on pense que les protéines accessoires régulent les voies de signalisation de l'interféron et la production de cytokines pro-inflammatoires mais ne sont pas nécessaires à la réplication (D. X. Liu et al., 2014) ; (Alabbas et Alamri, 2022)

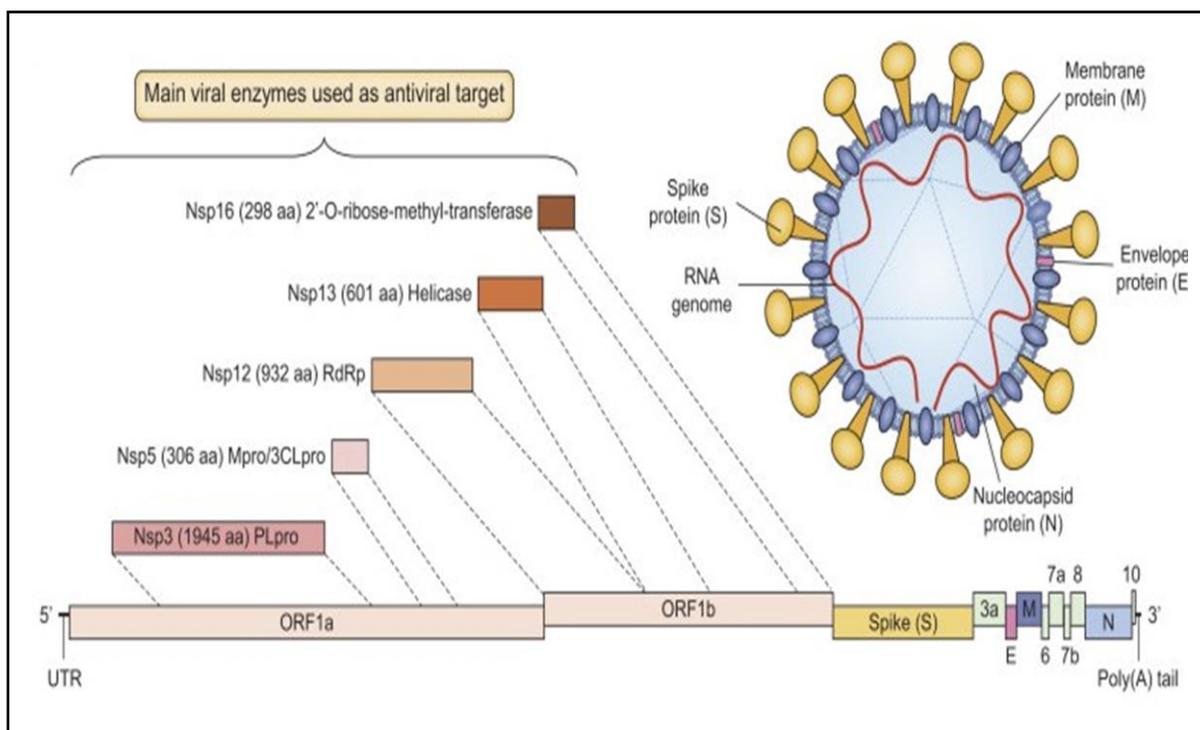


Figure 1: présentation de la virologie du SARS-CoV2 (Asselah et al., 2021).

1.4.2 Variantes de SARS C0V 2

Selon la classification des familles et la taxonomie sont développées par le « Coronaviridae Study Group (CSG) », un groupe de travail de l'ICTV. Le SARS-CoV-2 se regroupe avec les SARS-CoV dans les arbres de l'espèce Coronavirus lié au syndrome respiratoire aigu sévère et du genre Beta-coronavirus (Gorbalenya et *al.*, 2020).

La réplication des virus à ARN pourrait générer des mutations en raison de la faible capacité de relecture de leur RdRP. (Hanada et *al.*, 2004). Comme pour les autres virus à ARN, le SRAS-CoV-2 a un taux de mutation génétiquement élevé. Ces mutations ont un impact sur les caractéristiques du virus, y compris la transmissibilité, l'antigénicité et le développement de la résistance aux médicaments et aux vaccins.(Alabbas et Alamri, 2022)

Les variants potentiels préoccupants (VOC), les variants d'intérêt (VOI) ou les variants sous surveillance (VUM) sont régulièrement évalués en fonction du risque posé pour la santé publique mondiale (WHO, 2022). Le tableau IV, ci-dessous résume les Variants préoccupants actuels définis par l'organisation mondiale de la santé.

Tableau IV : les variants de SARS-CoV2 de préoccupation actuels définis par l'Organisation Mondiale de la Santé

Dénomination de l'OMS	Lignée PANGO+	Clade/Lignée GISAID	Clade Nextstrain	Surveillance des changements supplémentaires d'acides aminés°	Premiers échantillons répertoriés	Date de désignation
Delta	B.1.617.2	G/478K.V1	21A, 21I, 21J	+S:417N +S:K484K	Inde, octobre 2020	VOI : 4 avril 2021 VOC : 11 mai 2021
Omicron*	B.1.1.529	GR/484A	21K	+S:R346K	Plusieurs pays Novembre 2021	VUM: 24 novembre 2021 VOC: 26 novembre 2021

<https://www.who.int/fr/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>

1.4.3 Mécanisme d'infection cellulaire du SARS-CoV-2

Les infections virales dépendent de l'entrée du virus dans la cellule et l'utilisation des mécanismes de l'hôte cellulaire pour répliquer plusieurs copies qui vont ensuite infecter plus de cellules (Lima-Martínez et al., 2021).

De nombreux types de cellules expriment l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) et la Protéase transmembranaire à sérine 2 (TMPRSS2) (fig 2). Ces 2 facteurs cellulaires sont importants pour l'entrée virale (Hoffmann et al., 2020) y compris les cellules épithéliales nasales, les voies respiratoires inférieures (pneumocytes), les cellules immunitaires résidentes pulmonaires, les cellules endothéliales, ainsi que les neurones, les entérocytes, les cardiomyocytes, les hépatocytes et les cellules rénales (Lamers et al., 2020; Sungnak et al., 2020).

L'infection des cellules individuelles par le virus commence par le clivage de la protéine Spike (S), une glycoprotéine de surface portée par les spicules, en 2 sous-unités S1 et S2. La sous-unité S1 de la protéine de pointe se lie à la région N-terminale d'ACE2 (Mourad et Levy, 2020). La deuxième sous-unité, S2, interagit alors avec la protéase transmembranaire assistée par la sérine 2 (TMPRSS2) qui clive la protéine S (Hoffmann et *al.*, 2020). Le changement conformationnel de la protéine S après la liaison au récepteur facilite la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire par la voie endosomale.

Le génome de l'ARN viral est ensuite libéré dans le cytoplasme et traduit en poly protéines de réplicase virale pp1a et 1b, qui peuvent être clivées en petits produits par des protéinases codées par le virus. La polymérase transcrit une série d'ARNm sous-génomiques par transcription discontinue. Les ARNm sous-génomiques sont finalement traduits en protéines structurales virales. Les protéines S, E et M pénètrent dans le réticulum endoplasmique (RE) et l'appareil de Golgi. La protéine N est combinée avec l'ARN génomique à brin positif pour former un complexe nucléoprotéique. Les protéines structurales et le complexe nucléoprotéique sont assemblés avec l'enveloppe virale au niveau du compartiment intermédiaire ER-Golgi. Les particules virales nouvellement assemblées sont ensuite libérées de la cellule infectée. (Liu et *al.*, 2020)

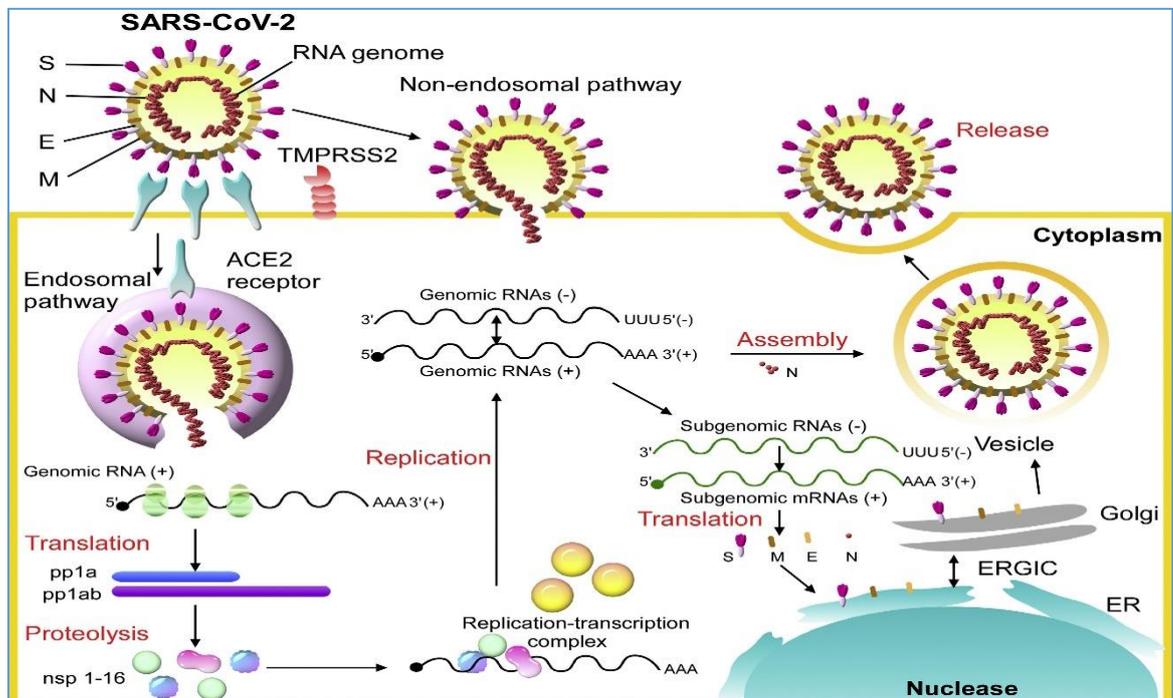


Figure 2: le cycle de vie putatif du SARS-CoV (Y. C. Liu et al., 2020)

De façon intéressante, en dehors d'ACE2, le SARS-CoV-2 pourrait également utiliser d'autres récepteurs cellulaires de la protéine S pour infecter les cellules n'exprimant pas ACE2, ainsi que démontrée sur des lymphocytes T in vitro (X. Wang et al., 2020) ; (Bonny et al., 2020).

1.5 Diagnostique

Les manifestations cliniques de la COVID-19 vont des cas précoces asymptomatiques prodromiques à la pneumonie sévère avec défaillance multi viscérale. (Jamal et al., 2021)

La période d'incubation s'étend sur les 14 jours suivant l'exposition. La médiane se situerait entre 4 et 5 jours après le contagé. 97,5 % des patients développeraient des symptômes dans les 11,5 jours et 2,5% dans les 2,2 jours (Pateron, 2020). Tous ces symptômes cliniques subjectifs ne sont pas spécifiques au COVID-19, ils doivent être interprétés avec plus de confiance avec l'utilisation de marqueurs biologiques « bio marqueurs » (Legge, 2021).

Le tableau V et la figure3 représentent les différents symptômes déclaré par l'organisation mondiale de santé.

Tableau V: Symptomes cliniques de Covid19

Symptômes les plus courants	Symptômes moins courants	Symptômes graves
Fièvre Toux fatigue perte du goût ou de l'odorat	Maux de gorge Maux de tête courbatures et douleurs diarrhée éruption cutanée ou décoloration des doigts ou des orteils rougeur ou irritation des yeux	Difficultés respiratoires ou essoufflement Perte de la parole, difficultés à se déplacer ou confusion douleurs thoraciques

<https://www.who.int/fr/health-topics/coronavirus>

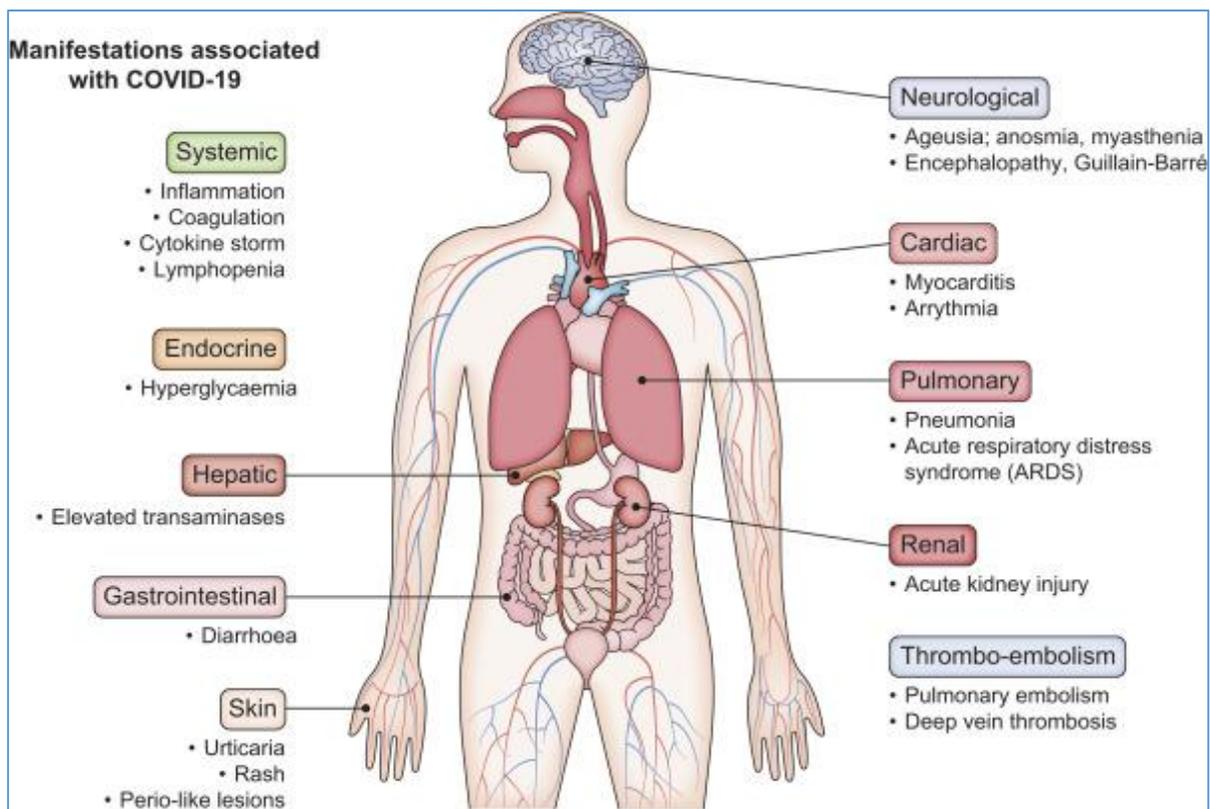


Figure 3: Manifestations systémiques du COVID-19 (Asselah et al., 2021).

1.6 Physiopathologie du Diabète associé au Covid 19

Le diabète auto-immun et l'état chronique du diabète prédispose à des conditions morbides comme les infections (virales, bactériennes, fongiques), les maladies cardio-cérébrovasculaires, rénales et hépatiques. Ces maladies contribuent à un risque élevé de développer une infection grave au COVID-19 (Apicella et al., 2020). En effet, le diabète est une condition de comorbidité pour l'infection au COVID-19 (Poaty et al., 2021) (fig 4).

Dans le cadre de la physiopathologie du diabète, en particulier ceux dont le statut glycémique est incontrôlé, le système immunitaire inné et l'immunité humorale sont compromis (Jafar et al., 2016). Cela rend inefficace la défense de la première ligne contre toute infection, y compris le SRAS-CoV-2 (Cuschieri et Grech, 2020b).

L'entrée du SRAS-CoV-2 dans la cellule hôte déclenche une réponse inflammatoire, le recrutement de cellules T auxiliaires avec la production d'interféron gamma conduisant à une tempête de cytokines. (Singh et al., 2020) Ainsi, compte tenu des mécanismes cellulaires déclenchés par le COVID-19 et la physiopathologie du diabète, les personnes atteintes de diabète sont plus sensibles à une tempête de cytokines avec des lésions organiques

potentielles si elles sont infectées par le COVID-19. Le diabète provoque également un état pro-inflammatoire avec une réponse exagérée des cytokines (Cuschieri et Grech, 2020b).

L'inflammation aberrante ou élevée est due à la surproduction de cytokines pro-inflammatoires telles que les interleukines (IL)-1, IL-6, IL-8, le facteur de nécrose tumorale α (TNF α) et les chimiokines avec une concentration sanguine élevée de marqueurs inflammatoires (protéine C-réactive, pro-calcitonique, fibrinogène, ferritine). L'hyperglycémie entraîne également une réponse inflammatoire sévère (I. Huang et al., 2020) ; (Tadic et al., 2020).

L'augmentation de l'activité de coagulation est causée par un dysfonctionnement endothélial et une hypoxie qui exposent à des complications thromboemboliques (Hussain et al., 2020), (Apicella et al., 2020). L'augmentation de l'inflammation et de l'état coagulant entraîne une défaillance de plusieurs organes entraînant une covid sévère et un risque accru de décès (Apicella et al., 2020) ; (I. Huang et al., 2020).

Le SRAS-CoV-2 infecte les cellules alvéolaires des poumons et empêche le bon fonctionnement de l'unité alvéolo-capillaire et entraîne un dysfonctionnement respiratoire. Il infecte également les cellules immunitaires circulantes (CD3, CD4, CD8, lymphocytes T) et entraîne une lymphocytopenie entraînant une réduction ou une suppression de la réponse immunitaire innée à l'infection au COVID-19 (Apicella et al., 2020).

Les personnes atteintes de diabète de type 1 ont un risque élevé de développer une acidocétose diabétique (ACD) lorsqu'elles contractent une infection, ce qui entraîne des complications métaboliques supplémentaires chez ces personnes. Il a été rapporté également, que les niveaux hyperglycémiques augmenteront directement la concentration de glucose dans la sécrétion des voies respiratoires (Morra et al., 2018). Ceci est mis à part le fait que le diabète est associé à des changements structurels pulmonaires. (Philips et al., 2003) ; (Cuschieri et Grech, 2020b).

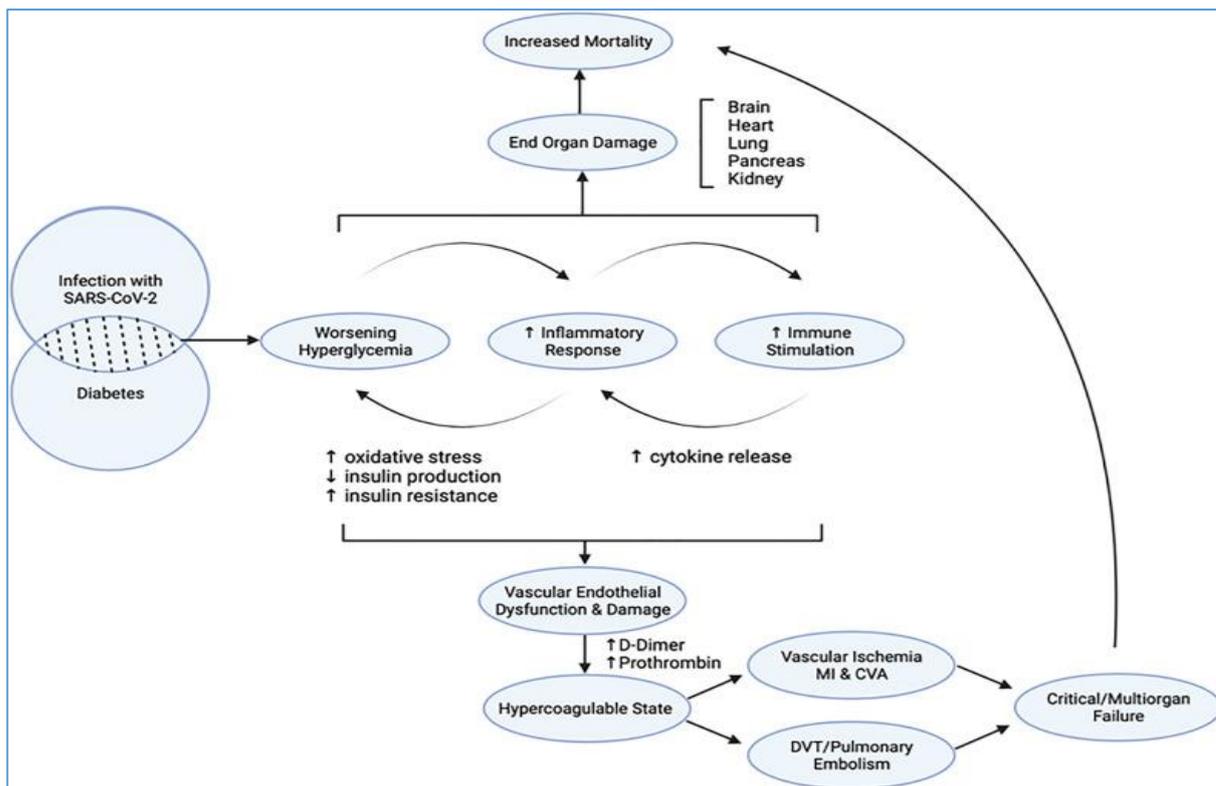


Figure 4: physiopathologie du diabète sucré et COVID-19 (Nassar et *al.*, 2021).

1.6.1 SARS-CoV2, ACE2 et pancréas

L'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE-2) est une glycoprotéine membranaire exprimée à la surface des cellules épithéliales des poumons, des vaisseaux sanguins, du cerveau, des tissus cardiovasculaires, rénaux, intestinaux et pancréatiques et les cellules immunitaires (Hussain et *al.*, 2020) ; (I. Huang et al., 2020) ;(Fang et *al.*, 2020).

A l'état normal, ACE2 convertit l'angiotensine II à l'angiotensine 1-7 qui ont un rôle anti-inflammatoire et antioxydant. Ce processus biologique est perturbé dans le cas du diabète avec un déséquilibre des voies d'activation de l'ACE-2 en cas d'infection au COVID-19 (Cuschieri et Grech, 2020a). En effet, le SRAS-CoV-2 utilise l'ACE2 comme récepteur fonctionnel pour sa glycoprotéine de pointe (gène S), pour infecter les cellules épithéliales de divers organes, y compris les cellules β pancréatiques (Pal et Bhansali, 2020) ; (Cuschieri et Grech, 2020a) ;

(Fang et *al.*, 2020).

Le tropisme du SRAS-CoV-2 pour les cellules β pancréatiques, induit et augmente la sécrétion d'insuline, la destruction des cellules entraînant une dérégulation supplémentaire du

glucose, une aggravation de l'hyperglycémie, et dans certains cas l'apparition du diabète (Apicella et *al.*, 2020), (Cuschieri et Grech, 2020a) (fig 5).

Il a été démontré que l'expression de l'ACE2 dans le pancréas (principalement dans les cellules des îlots) est très élevée par rapport au poumons (F. Liu et *al.*, 2020).

Le SRAS-CoV-2 se lie au domaine extracellulaire de l'ACE2 et pénètre dans la cellule du pancréas, où il induit un dysfonctionnement cellulaire qui pourrait conduire à une diminution de la sécrétion d'insuline et finalement à une hyperglycémie (Lima-Martínez et *al.*, 2021).

En fait, il existe des preuves sérologiques d'infection à partir d'isolement du virus dans le pancréas chez les patients atteints de diabète d'apparition récente. Ainsi, il est donc possible que certains virus agissent comme agents diabétogènes (Jaeckel et *al.*, 2002).

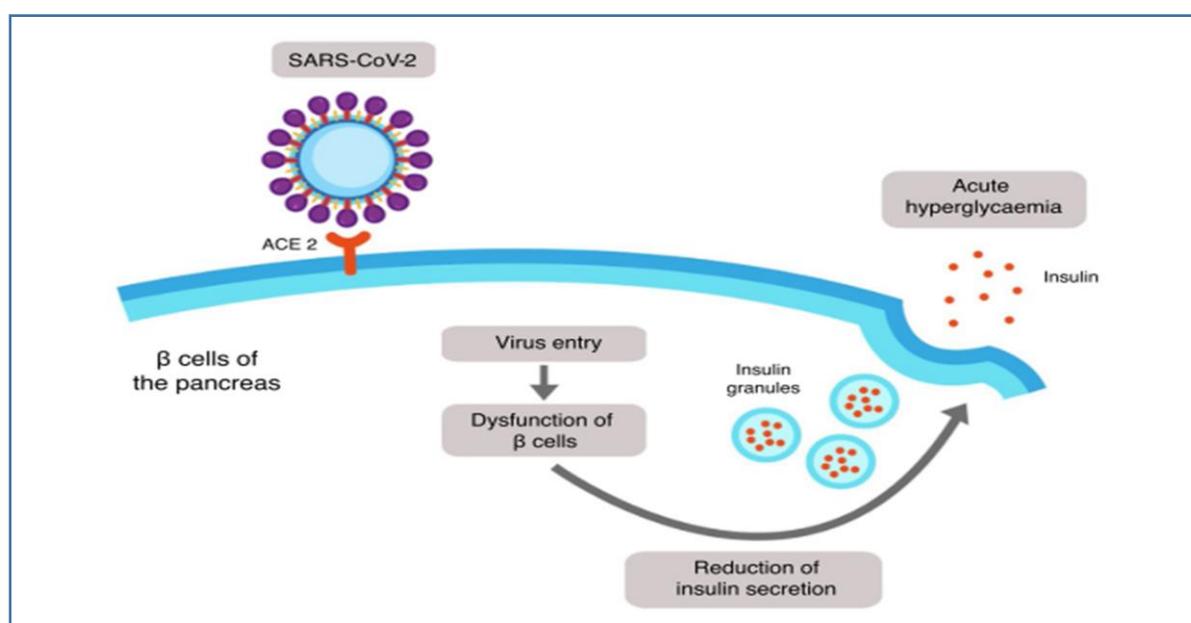


Figure 5: Dommages pancréatiques induits par le SARS CoV-2 (Lima-Martínez et *al.*, 2021)

1.6.2 Complications micro vasculaires du diabète et covid 19

Les complications chroniques du diabète sont une manifestation d'un dysfonctionnement endothélial et microvasculaire. Ainsi, l'hyperglycémie contribue au développement d'un dysfonctionnement endothélial. La dysfonction endothéliale perturbe l'homéostasie vasculaire et elle est étroitement associée au développement de maladies microvasculaires et macrovasculaires (fig 6). Il en est de même pour la néphropathie diabétique (albuminurie persistante et diminution du taux de filtration glomérulaire), la rétinopathie et les maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires (Basra et *al.*, 2022).

Les preuves suggèrent que le système vasculaire pulmonaire est un site qui manifeste des lésions microvasculaires chez les diabétiques (Khateeb et al., 2019). En effet, il a été constaté au cours du COVID, les personnes atteintes de diabète ont une fonction pulmonaire altérée, avec une réduction significative de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO). Aussi, des études rapportent que les personnes atteintes de diabète courent un risque accru de développer des affections respiratoires indésirables telles que l'asthme, la fibrose et la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) (Ehrlich et al., 2010)(Fontaine-Delaruelle et al., 2016). En effet, un dysfonctionnement microvasculaire pulmonaire préexistant peut faciliter le shunt vasculaire pulmonaire pour maintenir l'oxygénation avec le COVID-19. Il se caractérise par une fuite capillaire pulmonaire et une formation de micro-thrombose avec un risque accru d'effets indésirables du COVID-19(Basra et al., 2022).

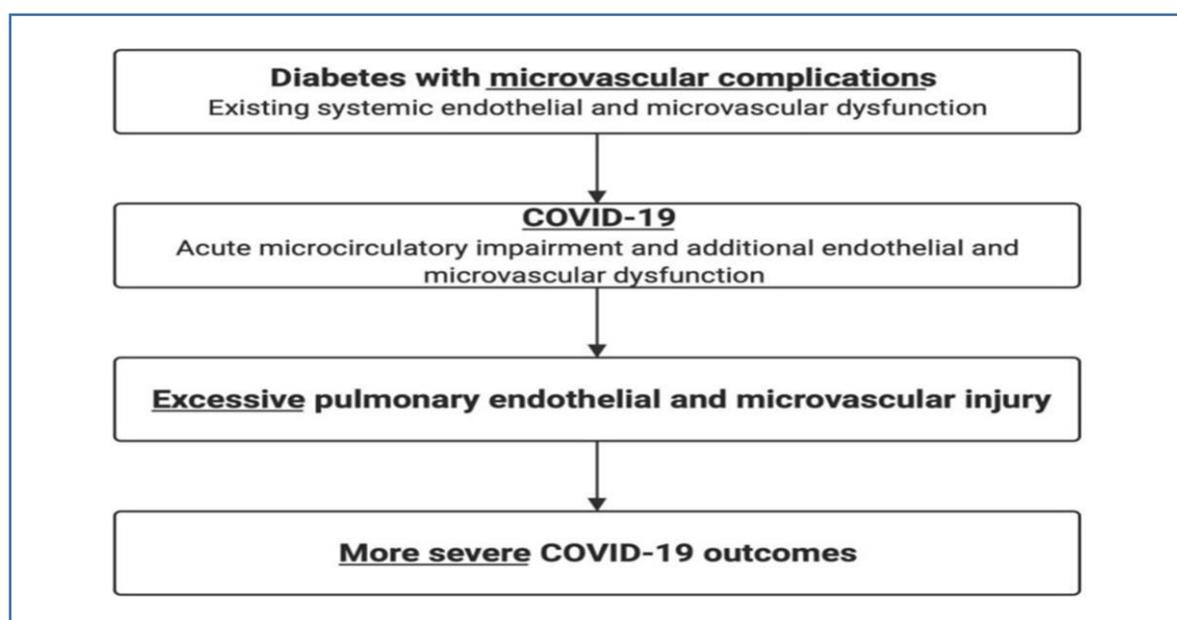


Figure 6: La maladie microvasculaire diabétique augmente le risque d'infection grave au COVID-19 (Basra et al., 2022).

1.6.3 Gestion du diabète au cours du COVID-19

La priorité absolue pour chaque personne atteinte de diabète est de contrôler la taux de glycémie. Comme indiqué précédemment, le COVID-19 peut jouer un rôle dans la dérégulation du contrôle glycémique. Ces personnes sont donc plus susceptibles d'être hospitalisées pour une gestion de l'insuline et le contrôle de leur glycémie. Et par conséquent expose accrue le personnel de la santé à un risque de contamination au COVID-19 (Singh et al., 2020).

Cependant, le traitement spécifique du COVID-19 est similaire chez les diabétiques et les non

diabétiques (Lima-Martínez et al., 2021).

De plus, en présence de détresse respiratoire, ces individus auront également besoin d'une ventilation mécanique qui augmente encore le risque d'aérosolisation des particules virales (Cuschieri et Grech, 2020a). La figure 7 résume les six principales classes de médicaments hypoglycémisants en fonction de leur effet rapporté sur l'inflammation, les maladies cardiovasculaires, les maladies respiratoires et la sécurité des patients gravement malades.

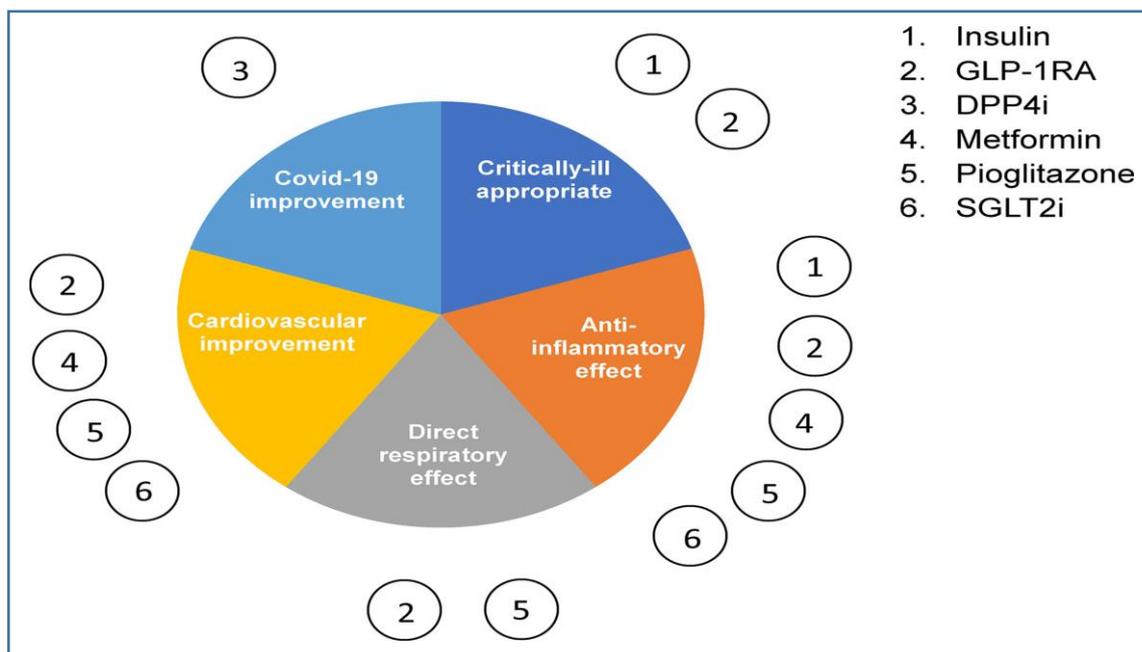


Figure 7: Traitement thérapeutique du diabète de type 2 dans le covid-19 (Muniangi-Muhitu et al., 2020).

Chapitre 2 :
Matériel et Méthodes

La partie pratique de notre étude s'est étalée sur une période de quatre (4) mois (Février-Mai 2022). Les services du CHU Ibrahim TIRICHINE (Faubourg) Blida que nous avons sollicités pour réaliser notre étude sont les suivants :

- Laboratoire central, pour le dosage biochimique.
- Service Pneumologie et le service rhumatologie pour le recrutement des patients infectés par le SARS-CoV2 pour l'étude prospective.
- Service des archives pour l'étude rétrospective
- Service de médecine interne pour le recrutement des diabétiques sans covid.

Rappelons que le but de notre étude est l'identification des facteurs de risques du covid19 chez les diabétiques.

2 Matériel et Méthodes

2.1 Matériel

2.1.1 Matériel non biologique

Appareillages ; accessoires de palliasse et les instruments biochimiques de laboratoire.

Réactifs et solutions (Annexe).

2.1.2 Matériel biologique

Le matériel biologique que nous avons utilisé était constitué par le sang total veineux prélevé des patients après 12 heures de jeûne entre 8H30 et 10 heures du matin. Les échantillons de sang ont été recueilli dans des tubes avec anticoagulant (héparines, EDTA) préalablement étiquetés et numérotés pour chaque patient, puis centrifugés à 4000 tours/min pendant 15 minutes. Le plasma et le sérum obtenus ont été utilisés pour le dosage des paramètres biochimiques. En revanche, les échantillons de sang de sang total prélevé sur EDTA ont été utilisés pour le dosage d'hémoglobine glyquée et ne nécessite pas de centrifugation.

- Les plasmas obtenus à partir des tubes héparinés ont été utilisés pour le dosage de la glycémie, transaminases (ASAT/ALAT), sodium (Na⁺), potassium (K⁺), phosphatase alcaline (PAL)) et C- réactive (CRP)
- Les tubes citratés ont été utilisés après centrifugation pour estimer la vitesse de sédimentation, le taux de prothrombine et le Temps de Quick)

2.2 Méthodes

2.2.1 Description de la méthode de recrutement

Notre étude est une étude observationnelle rétrospective (étude de dossier cliniques) et prospective unicentrique ont été réalisées au CHU Ibrahim TIRICHINE (Faubourg) Blida à l'aide de :

****Population de l'étude***

Les patients inclus dans notre étude sont répartis en 4 groupes :

- Diabétiques sans covid
- Diabétiques avec COVID
- Diabétiques après covid
- Et patients covid sans diabète

157 participants ont répondu à des interviews personnelles

****Questionnaire***

Pour le collecte des données nous avons utilisé une fiche standardisée pour saisir toutes les informations pertinentes pour chaque patient (voir annexe). Le questionnaire préétabli à concerner plus particulièrement aux données suivantes (liste non exhaustive) :

- ✓ Caractéristiques sociodémographiques des participants (Les participants ont indiqué leurs : wilaya de résidence en Algérie, sexe, âge, antécédents médicaux).
- ✓ Les paramètres cliniques et anthropométriques (la taille, le poids corporel, groupage sanguin).
- ✓ Les paramètres biochimique (l'équilibre glycémique évalué par la mesure de l'hémoglobine glyquée A1c (HbA1C) et la glycémie à l'admission, FNS ; les paramètres inflammatoires ; bilan hépatique ...).
- ✓ Le type de diabète (DT1, DT2, autres) ; la durée du diabète et les complications diabétiques.
- ✓ Les autres comorbidités associées (hypertension artérielle [HTA], insuffisance cardiaque, cancer, etc.)
- ✓ Pourcentage de pneumopathie COVID (TDM) et symptômes associés au COVID-19
- ✓ Traitements antidiabétiques ; antiinflammatoire ; antihypertenseurs et vaccination contre covid19.

***Critères d'inclusion**

- Les critères d'inclusion
- Être un volontaire (homme ou femme) diabétique
- Diabétique hospitalisé ou non avec covid19

L'identification des cas diabétique (type 1 et type 2) a été vérifiée par le diagnostic confirmé dans les dossiers médicaux ou par l'utilisation de médicaments hypoglycémiant (traitement antidiabétique) à l'admission, ou nouvellement diagnostiqué (hémoglobine glyquée (HbA1C) 6,5 % dans les 7 premiers jours après l'hospitalisation).

Cependant, les patients COVID, ont été détectés et vérifiés par le diagnostic confirmé dans les dossiers médicaux. Les critères de diagnostic sont les suivants :

- ✓ Un test RT-PCR ou antigéniques positif pour le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2)
- ✓ Et/ou la présences des signes cliniques ou radiologiques spécifique au scanner thoracique dans une unité dédiée,
- ✓ Syndrome de détresse respiratoire aiguë ou grippe comme une maladie associée à des symptômes des troubles respiratoires supplémentaires de toux persistante, fièvre, voix rauque, écoulement nasal...etc.

***Critères d'exclusion**

Sujets ayant indiqué leur opposition à l'exploitation de leurs données ;

Personnes protégées.

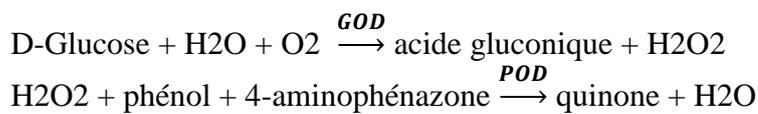
Remarques : Les antécédents médicaux, les données anthropométriques, les traitements et le bilan biologique à l'admission étaient relevés dans le dossier médical par les investigateurs et/ou les attachés de recherche clinique de chaque centre. Seules les données disponibles dans les dossiers médicaux ont été recueillies, mais d'autres tests pertinents, qui ne sont pas systématiquement effectués dans notre pratique, tels que HDL-cholestérol, LDL-cholestérol, l'IL-6, n'étaient pas disponibles et c'était une limite de cette étude.

2.2.2 Dosage biochimique

Dans cette partie, nous développerons les principales analyses biochimiques et biologiques, proposées aux patients de notre étude.

2.2.2.1 Dosage du la glycémie

Principe : La glycémie est dosée par la méthode enzymatique colorimétrique selon **Trinder, 1969**. Le principe de la réaction est basé sur l'action de glucose oxydase (GOD) sur le glucose, le transformant en acide gluconique en donnant du peroxyde de l'hydrogène (H₂O₂). Ce dernier peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) ainsi formé, en présence du phénol et de 4-aminophénazone et sous l'action de peroxydase (POD) se transforme en quinonémine. Cette coloration est d'autant plus intense que la quantité de glucose présente dans l'échantillon est élevée. Le schéma réactionnel du dosage de glucose se résume comme suit :



Mode opératoire

Pour chaque patient, on prépare 3 tubes (blanc, étalon, échantillon) puis on pipette dans chaque tube (étapes en annexe). Par la suite, les tubes sont mélangés et incubés soit 5 à 10 minutes, dans un bain marie à 37°C, ou 20 minutes à température ambiante entre 20 et 25°C. L'absorbance (A) de l'étalon et l'échantillon contre le blanc du réactif est lu à 505 nm. La coloration finale est stable au moins 30 minutes. Le calcul de la concentration du glucose sérique est réalisé selon la formule ci-après :

$$[\text{Glycémie}] \text{ g/l} = \frac{(\text{A}) \text{ échantillon} - (\text{A}) \text{ Blanc}}{(\text{A}) \text{ étalon} - (\text{A}) \text{ blanc}} \times n \quad (n = 1 \text{ g/l de Glucose})$$

Où n = concentration de l'étalon ; A = Absorbance

Composition des réactifs (annexe 03)

Préparation des réactifs (annexe 03)

Valeurs physiologiques (annexe 03)

2.2.2.2 Dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c)

Principe : L'hémoglobine glyquée est dosée par chromatographie sur micro-colonne échangeuse de cation. L'HbA1c résulte de la fixation irréversible non enzymatiques de glucose à l'extrémité N-terminale des chaînes β de l'hémoglobine A selon la méthode de **Motte et al., 2011**. La concentration d'HbA1c dans le sang dépend de la durée de vie du

globule rouge (120 jours) et de la glycémie. Elle renseigne donc sur la qualité de l'équilibre glycémique des 120 jours précédant le dosage. Après la préparation de l'hémolysât, dont la fraction labile est éliminée, les hémoglobines sont retenues sur une serine cationique, puis l'hémoglobine A1c est éluée de manière spécifique après avoir éliminé par lavage l'hémoglobine A1a+b (HbA1a+b). L'estimation du pourcentage de HbA1c est obtenue par lecture de l'absorbance à 415 nm.

Mode opératoire

La première étape consiste à la préparation de colonne. La partie supérieure de la colonne est débouchée, puis la languette inférieure est cassée. Ainsi l'éluât est éliminé. Elle est suivie de la récupération de l'hémolysât, spécifiquement des fractions labiles à une température comprise entre (21-26°C). Par la suite, 50 µl de sang ont été ajoutés à 500 µl de réactif (annexe 3) dans le tube à essai, puis bien agités et laissés à température ambiante pendant 10 à 15 minutes. La fraction HbA1c de l'éluât est ensuite récupérée. La fraction HbA1c par rapport à l'eau distillée est lue à une absorbance de 415 nm. Le calcul de la concentration de HbA1c est réalisé selon la formule ci-après :

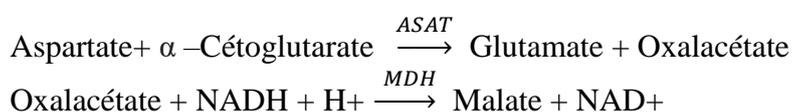
$$\text{HbA1c \%} = \frac{\text{DO HbA1c}}{\text{DO Hb totale} \times 3} \times 100$$

Valeurs physiologiques (annexe 03)

Composition des réactifs (annexe 03)

2.2.2.3 Dosage d'ASAT (Aspartate-Amino-Transférase)

Principe : Nous avons utilisé pour le dosage des ASAT une méthode cinétique pour la détermination de l'activité de la GOT. Le principe de la réaction basé sur l'action de (Glutamate-Oxaloacétate-Transaminase (GOT) sur le mélange « L-aspartate et le 2-oxoglutarate » et les transformant en L-glutamate + oxaloacétate. L'oxaloacétate ainsi formé, en présence du pouvoir réducteur le NADH +H, et sous l'action de malate déshydrogénase (MDH) se transforme en L-malate. Le schéma réactionnel de la détermination colorimétrique de l'activité d'ASAT se résume suit :



Mode opératoire

Les étapes de la méthode manuelle du dosage de l'ASAT est représenté en annexe. Pour chaque patient, on prépare 3 tubes à essais (blanc, étalon, échantillon). La diminution de l'absorbance due à la conversion de NADH en NAD⁺ est proportionnelle à l'activité d'ASAT dans l'échantillon. La lecture des différentes concentrations est réalisée à une longueur d'onde de 340 nm contre un blanc. Le calcul de la concentration de l'ASAT est réalisé selon la formule ci-après.

$$[\text{ASAT}] \text{ U/L} = \Delta A / \text{min} \times 1750 = \text{U/L de ASAT}$$

Avec A : absorbance

Unités: L'unité internationale (UI) correspond à la quantité d'enzymes qui converti 1 umol de substrats par minute, dans des conditions standard. La concentration est exprimée en unité (U/L).

Composition des réactifs (annexe 03)

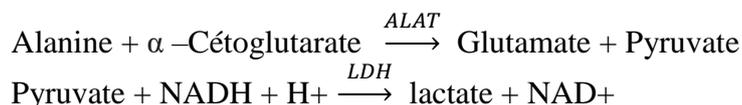
Préparation des réactifs (annexe 03)

Valeurs physiologiques (annexe 03)

2.2.2.4 Dosage d'ALAT (Alanine-Amino-Transférase)

Principe : Nous avons utilisé pour le dosage des ALAT une méthode cinétique pour la détermination de l'activité de la GPT. L'alanine amino transférase (ALAT) initialement appelée transaminase glutamique pyruvique (GPT) catalyse le transfert réversible d'un groupe animique d'alanine vers l'alpha-cétoglutarate à formation de glutamate et de pyruvate. Le pyruvate produit est réduit en lactate en présence de lactate déshydrogénase (LDH) et NADH.

Le schéma réactionnel d'ALAT est le suivant :



Mode opératoire

Les étapes de la méthode manuelle du dosage de l'ALAT est représenté en annexe. Pour chaque patient, on prépare 3 tubes à essais (blanc, étalon, échantillon). La diminution de l'absorbance due à la conversion de NADH en NAD⁺ est proportionnelle à l'activité d'ALAT

dans l'échantillon. La lecture des différentes concentrations est réalisée à une longueur d'onde de 340 nm contre un blanc. Le calcul de la concentration de l'ALAT est réalisé selon la formule ci-après, en calculant la moyenne de l'augmentation d'absorbance par minute ($\Delta A/\text{min}$).

$$[\text{ALAT}] \text{ U/L} = \Delta A/\text{min} \times 1750 = \text{U/L de ALAT}$$

Avec A : absorbance

Unités: L'unité internationale (UI) correspond à la quantité d'enzymes qui converti 1 umol de substrats par minute, dans des conditions standard. La concentration est exprimée en unité (U/L).

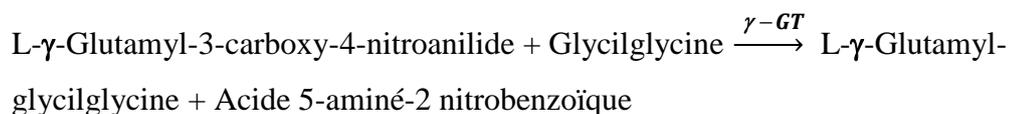
Composition des réactifs (annexe 03)

Préparation des réactifs (annexe 03)

Valeurs physiologiques (annexe 03)

2.2.2.5 Dosage de gamma-glutamyl transférase (γ – GT ou GGT)

Principe : le dosage de gamma-glutamyl transférase (γ – GT ou GGT) repose sur une méthode cinétique colorimétrique selon la méthode de Szasz, 1974, Persijn 1976 (méthode Szasz modifiée). La Gamma-GT catalyse le transfert de l'acide glutamique sur des accepteurs comme, en l'occurrence, la glycyl-glycine. Le 4-amino-2-nitrobenzoate ainsi libéré absorbe la lumière à 405 nm. L'augmentation d'absorbance à cette longueur d'onde est directement liée à l'activité de la Gamma-GT. Le schéma réactionnel du dosage de gamma-glutamyl transférase (γ – GT) se résume comme suit :



Mode opératoire

Les étapes de la méthode manuelle du dosage de gamma-glutamyl transférase (γ – GT) par le spectrophotomètre est représenté en annexe. Pour chaque patient, on prépare 3 tubes à essais (blanc, étalon, échantillon). La lecture des différentes concentrations est réalisée à une longueur d'onde de 405 nm contre un blanc. Le calcul de la concentration de γ – GT est réalisé selon la formule ci-après.

$$[\gamma - \text{GT}] \text{ U/L} = \Delta A / \text{min} \times 1190 = \text{U/L de } \gamma - \text{GT}$$

Avec A : absorbance

ΔA : la moyenne de l'augmentation d'absorption par minute

Unités: L'unité internationale (UI) correspond à la quantité d'enzymes qui converti 1 umol de substrats par minute, dans des conditions standard. La concentration est exprimée en unité (U/L).

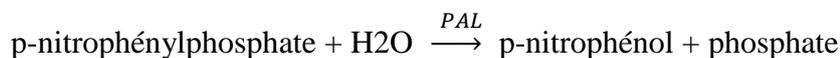
Composition des réactifs (annexe 03)

Préparation des réactifs (annexe 03)

Valeurs physiologiques (annexe 03)

2.2.2.6 Dosage de phosphatase alcaline (PAL)

Le dosage de phosphatase alcaline a été réalisé selon une méthode cinétique colorimétrique. La PAL catalyse l'hydrolyse du P-nitrophénylphosphate (PNPP) à un pH de 10.4, en libérant du P-nitrophénol et du phosphate, selon la réaction suivante :



La vitesse d'apparition du p-nitrophénol, suivi par la variation de l'absorbance à 405 nm, est proportionnelle à l'activité PAL dans le spécimen.

Mode opératoire

Les étapes de la méthode manuelle du dosage de phosphatase alcaline PAL par le spectrophotomètre est représenté en annexe. Le mélange est incubé pendant 1 min à 37 °C. La lecture des différentes concentrations est réalisée à une longueur d'onde 405 nm, la lecture de l'absorbance est faite à chaque minute pendant 3 min. Le calcul de la concentration de PAL est réalisé selon la formule ci-après.

$$[\text{PAL}] \text{ U/L} = \Delta A / \text{min} \times 5450 = \text{U/L de PAL}$$

Avec

A : absorbance

ΔA : la moyenne des variations d'absorption par minute

Composition des réactifs (annexe 03)

Préparation des réactifs (annexe 03)

Valeurs physiologiques (annexe 03)

2.2.2.7 Dosage de la Protéine Réactive C (CRP)

Principe : La technique Turbilatex CRP est un essai quantitatif immuno-turbidimétrique destiné à déterminer la protéine réactive C (CRP) dans le sérum ou le plasma humain. Les particules de Latex enrobées d'anticorps humains CRP sont agglutinées lorsqu'elles sont mélangées aux échantillons qui contiennent la CRP.

L'agglutination cause une variation de l'absorbance qui dépend du contenu de la CRP dans l'échantillon du patient qui peut être quantifié en comparaison avec un calibreur d'une concentration connue de la CRP.

Mode opératoire

Les étapes de la méthode manuelle du dosage de CRP par le spectrophotomètre est représenté en annexe. 5 µl de sérum sont ajouté à 500 µl du réactif, L'ensemble est bien mélangé à température ambiante 37°C. La lecture des différentes concentrations est réalisée à une longueur d'onde de à 540nm (530-550nm). Le calcul de la concentration de CRP est réalisé selon la formule ci-après.

$$\frac{(A2-A1)Echantillon}{(A2-A1)calibreur} \times \text{Concentration calibreur} = \text{mg/l CRP}$$

Composition des réactifs (annexe 03)

Préparation des réactifs (annexe 03)

Valeurs physiologiques (annexe 03)

2.2.2.8 La vitesse de sédimentation (VS)

Principe : C'est un test utilisé pour évaluer le syndrome biologique qui peut détecter une anomalie des immunoglobines. La réaction inflammatoire est le principal facteur qui accélère la VS par la production de différentes protéines médiatrices de l'inflammation.

Mode opératoire

Nous remplissons la pipette de 10 millilitres avec du sang, fermée des deux côtés. La pipette est disposée verticalement sur un support spécialisé. Après la sédimentation dans la pipette verticale, nous mesurons la distance parcourue par les hématies. La lecture est faite à la première heure, puis à la deuxième heure. Les valeurs de référence des normes de la VS sont :

1 heure :

- Homme : 5 mm
- Femme : 7 mm

2 heures :

- Homme : 15 mm
- Femme : 17 mm

2.2.2.9 Hémogramme

Principe : L'hémogramme correspond à l'étude quantitative et qualitative du sang. Il est classiquement dénommé "Numération Formule Sanguine" (NFS). Il comprend, parmi d'autres, les paramètres suivants :

- Numération des cellules sanguines ;
- Dosage de l'hémoglobine ;
- Mesure et calcul des constantes et indices érythrocytaires et plaquettaires ;
- Etablissement de la différentielle leucocytaire.

2.2.2.10 Dosage de Sodium (Na⁺)

Principe : Nous avons utilisé pour le dosage du sodium (Na⁺) plasmatique l'analyseur automatique Système *SYNCHROM CX*. Ce dernier détermine la concentration du Na⁺ par une méthode de potentiomètre par électrodes sélectives (électrométrie). Ces électrodes fonctionnent comme des piles de concentration et mesurent la différence de potentiel (DDP) de part et d'autre d'une membrane sélective, c'est à dire la DDP relié à l'activité de l'ion.

Un tampon à forte concentration molaire est employé pour établir une force ionique constante. Ceci sert maintenir un coefficient d'activité constant pour l'électrode. Une fois l'activité et la fraction moléculaire constantes établies, l'électrode est étalonnée sur des valeurs de concentrations. Selon la réaction suivante :

$$E = \text{constante} + (\text{pente}) (\log [\text{Na}^+])$$

Lorsque le mélange échantillon/tampon entre en contact avec l'électrode, les ions sodium subissent un échange ionique dans la couche externe hydratée de l'électrode en verre. Lors de cet échange ionique, un changement de tension (potentiel) s'effectue à la surface de

l'électrode. Ce potentiel suit l'équation de Nernst et permet de calculer la concentration de sodium dans la solution. Dans des conditions idéales, l'électrode a une sélectivité de 300/1 relative au potassium, et est insensible aux ions hydrogène dans les solutions tamponnées d'un PH de 6 à 10.

Valeurs physiologiques (annexe 03)

2.2.2.11 Dosage de potassium (K⁺)

Principe : Nous avons utilisé pour le dosage quantitatif du potassium (K⁺) plasmatique l'analyseur automatique système *SYNCHRON CX*. Ce dernier détermine la concentration du K⁺ par une méthode de potentiomètre par l'électrode sélective (électrométrie). Une fois l'activité constante établie, l'électrode est étalonnée sur des valeurs de concentrations. Selon la réaction suivante :

$$E = \text{constante} + (\text{pente}) (\log [K^+])$$

L'électrode K⁺ consiste en une membrane de valinomycine. La structure physique de la membrane de valinomycine est telle que les sites de complexation dans la membrane égalent le diamètre de l'ion de potassium. Dans des conditions idéales, l'électrode a une sélectivité de 1000 :1 pour les ions de sodium et est insensible aux ions d'hydrogène dans des solutions tamponnées avec pH compris entre 3 et 9.

2.2.2.12 Taux de Prothrombine (TP)

Principe : Le Temps de Quick (TQ) permet une exploration de la voie extrinsèque de la coagulation. Le TQ, converti en "taux de prothrombine" (TP) permet d'évaluer l'activité des facteurs du complexe prothrombinique en référence à un plasma normal à 100%. Cette technique est basée sur les travaux de Quick et Al. Le temps de coagulation est mesuré à 37°C en présence de Thromboplastine tissulaire et de calcium. Le temps ainsi mesuré sera converti en TP (%) ou en INR.

Mode opératoire

La première étape consiste à la préincubation de la thromboplastine au moins 15 minutes à 37 °C. Par la suite 100 µl de plasma sont mis dans une cuvette pour une incubation 2 minutes à

37°C. En fin 200 µl de thromboplastine sont ajoutés jusqu'à coagulation. Le taux de prothrombine est exprimé en pourcentage

Valeurs physiologiques (annexe 03)

Composition des réactifs (annexe 03)

Préparation des réactifs (annexe 03)

2.2.2.13 Groupage sanguin

Sur plaque d'opaline, on dépose quatre gouttes de sang de patient, et sur chaque goutte on dépose toujours dans le même ordre, une goutte de sérum test anti A (couleur bleu), sérum test anti B (couleur jaune), Sérum test anti AB (incolore) et sérum test anti D (incolore).

- La présence d'agglutination nette sur fond blanc indique une réaction positive.

- L'absence d'agglutination indique une réaction négative

2.2.3 Analyse statistique

A la fin de notre stage pratique, nous avons enregistré et groupé les données des résultats sur une base de données Excel puis nous les avons traités par le logiciel *STATISTICA version 10 et Graph PAD Prism 6*.

Les moyennes des différents groupes ont été représenté par la moyenne \pm l'erreur standard à la moyenne ($X \pm ESM$). Le test t appariés de Student pour comparer les groupes dont les distributions qui sont homogénéisées et le test de Mann Whitney ont été utilisé pour comparer les groupes dont les distributions sont non homogénéisées. Le test ANOVA à une variable (tukey test) a été utilisé pour comparer les variables deux à deux. Le test du Khi-deux a été utilisé pour la comparaison des variables qualitatives.

Nos résultats sont exprimés par la moyenne X , affectée de l'erreur standard à la moyenne (SEM), Les effectifs ont été noté par l'abréviation « N » dont les formules sont les suivantes :

La moyenne arithmétique (X) des valeurs individuelles :

$$\bar{X} = \frac{\sum X_i}{n}$$

X_i = somme des valeurs individuelles

$$ESM = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

$$s(\text{écart type}) = \sqrt{\frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{n - 1}}$$

Erreur standard de la moyenne (ESM) :

Le degré de signification « p » lu sur la table de Student permet de fixer le degré de signification.

La différence entre deux moyennes X_a et X_b est significative si :

$0,01 < P < 0,001$ *** hautement significatif

$0,05 < P < 0,01$ ** très significatif

$P < 0,05$ * significatif

$P > 0,05$ non significatif

Chapitre 3 :

Résultats et discussion

3 Résultat et discussion

Dans ce chapitre nous nous sommes intéressés à établir un lien entre le diabète et le COVID. Plus particulièrement les facteurs de risques et les troubles cardio-métaboliques associés à une atteinte au COVID. Ainsi, notre enquête nous a permis d'enregistrer une population de 157 patients que nous avons répartie en 4 groupes :

- Diabétiques avec COVID (N= 39)
- Diabétiques après COVID (N= 39)
- Diabétiques sans COVID (N= 63)
- COVID sans diabète (N= 16)

Les résultats que nous avons obtenus se répartissent comme suit :

3.1 La répartition de la population selon les groupes de l'étude

La fréquence de répartition des groupes de notre étude sont répertoriés par le tableau VI et représentés par la figure 8 ci-après.

Tableau VI: Distribution de la population selon les groupes de l'étude

	N (%)	H	F	Sexe-Ratio
Diabétiques avec COVID	39 (24.84 %)	20 (26.67%)	19 (23.17 %)	20/19
Diabétiques sans COVID	63 (40.13 %)	35 (46.66 %)	28 (34.15 %)	35/28
COVID sans diabète	16 (10.19 %)	0 (0%)	16 (19.51%)	0/16
Diabète après COVID	39 (24.84 %)	20 (26.67%)	19 (23.17 %)	20/19

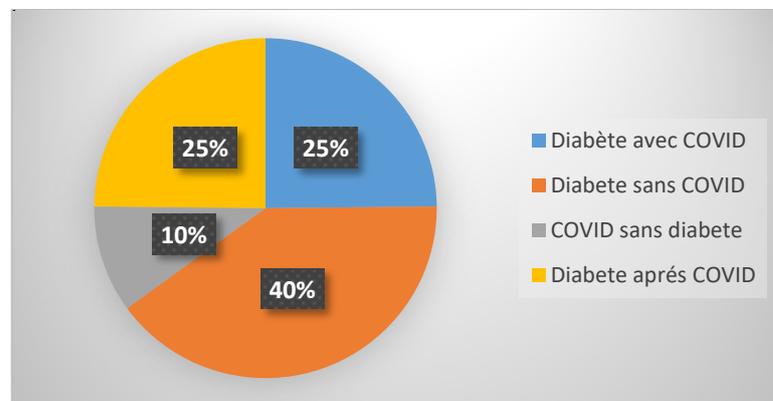


Figure 8: Répartition de la population en fonction des groupes de l'étude

Nos résultats montrent que le nombre de diabète sans COVID était beaucoup plus important que le nombre des autres groupes avec une fréquence de 40.13%. Alors que nous avons enregistré que 10.19% de patients COVID sans diabète. Aussi, nous constatons que les fréquences des diabétiques avec et après covid est de 24.84 %.

Selon Bouhanick et coll en 2020, le diabète n'augmente pas la probabilité d'être infecté par le COVID-19. En revanche, une fois infectés, les patients diabétiques sont susceptibles d'être victimes d'une forme grave de la maladie (Bouhanick et al., 2020).

Plusieurs études ont montré dans plusieurs pays que les sujets hospitalisés pour COVID-19 sont atteints de diabète (Guo et al., 2020 ; McGurnaghan et al., 2021).

3.2 Répartition de la population de l'étude selon la vaccination au COVID

Concernant la répartition des patients hospitalisés selon qu'ils soient vacciné ou non vacciné est illustrée par la figure 9 ci-après. Notons que nous avons retenus dans cette présentation que les informations des patients qui ont pu répondre à notre questionnaire.

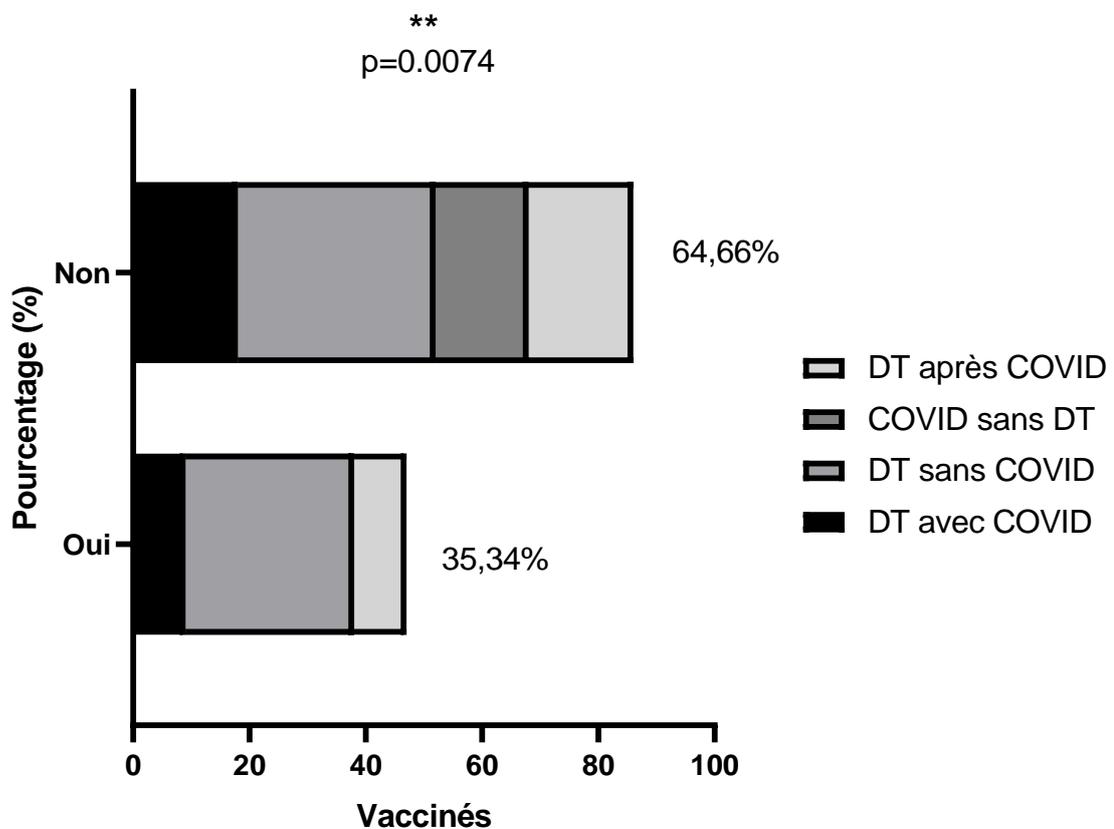


Figure 9: Répartition de la population en fonction des groupes de l'étude

Nos résultats montrent qu'il y a une différence hautement significative ($p=0,0074$) entre les groupes vaccinés et les groupes non vaccinés.

En effet, on constate un pourcentage très important des sujets déclarés non vaccinés (64.66%). Cette fréquence concerne les 4 groupes. On remarque que seulement 35.34% ont été vaccinés. Cependant aucun patient n'était vacciné dans la population covid sans diabète.

Selon Asselah et coll en 2021, les vaccins sont la stratégie la plus efficace pour prévenir les maladies infectieuses, car ils réduisent la morbidité et la mortalité, et ils sont plus rentables que les traitements (Asselah et al., 2021).

Bien que ces données préliminaires soient encourageantes, le SRAS-CoV-2 est un nouvel agent pathogène chez l'homme, et de nombreuses technologies utilisées pour fabriquer des vaccins sont relativement non testées. Il reste encore un long chemin à parcourir et les essais de phase III de ces vaccins nécessiteront des milliers de participants afin de confirmer l'efficacité et l'innocuité (Asselah et al., 2021).

Aussi, chez les patients diabétiques, un risque accru de présenter des complications liées à l'infection virale est bien connu et fait préconiser la vaccination contre la grippe saisonnière ou le pneumocoque (Kosinski et al., 2020).

Des analyses épidémiologiques, cliniques, sérologiques et génomiques ont confirmé que le patient avait eu une réinfection au lieu d'une excrétion virale persistante de la première infection (Chu et al., 2020).

Les principales raisons de la réticence à la vaccination incluent sa production rapide, des essais de vaccins insuffisants et une incertitude vis-à-vis des composants génétiques (Aldossari et al., 2021).

3.3 Répartition des groupages des diabétiques en fonction de l'atteinte ou non au COVID

Nous nous sommes intéressés au cours de notre étude à évaluer l'atteinte du COVID chez les diabétiques par rapport aux groupages. Les résultats obtenus sont illustrés par la figure 10 et le tableau VII. Notons que nous avons retenus dans cette présentation que les informations des patients qui ont pu répondre à notre questionnaire.

Tableau VII: Distribution des groupages des diabétiques avec et sans COVID

Effectifs	DT sans	DT avec COVID
-----------	---------	---------------

	COVID	
A-	2	0
O-	4	0
A+	21	3
O+	16	8
B+	4	3
AB-	1	0
AB+	2	3
Total	50	17

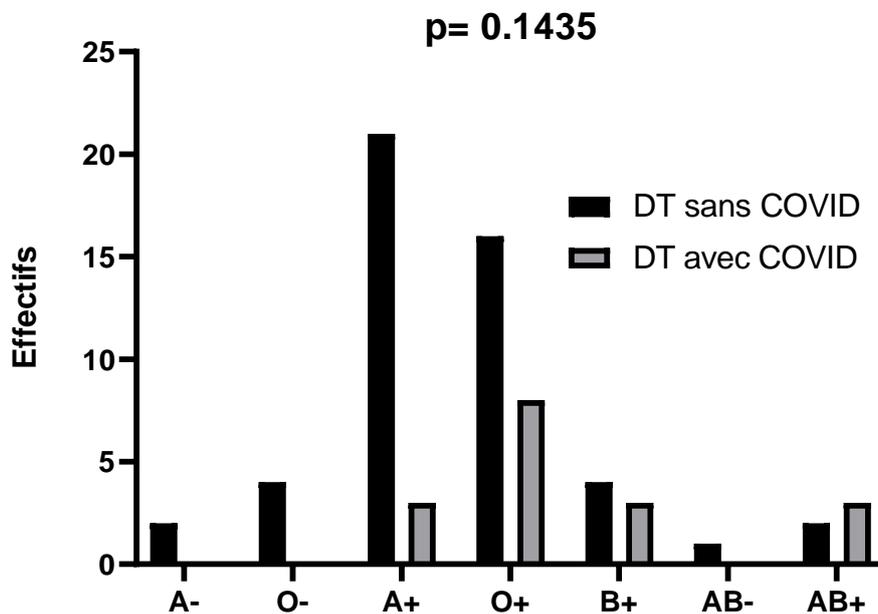


Figure 10: Répartition des groupages des diabétiques avec ou sans COVID

D'après le tableau VII et la figure 10 on a remarqué une prédominance de groupe sanguin A+ et O+ chez les patients diabétiques sans covid avec des effectives presque similaire respectivement 21 patients portent le groupe A+ vs 16 patients portent le groupes O+. Ainsi la répartition des autres groupes sanguin (O-,B+,AB+, A-, AB-) est très similaire avec des effectifs respectivement 4,4,2,2,1 .

Alors que chez les diabétiques avec covid, le groupe sanguin O+ est le plus dominant par rapport les autres groupes avec un effectif de 8 personnes portent ce groupe, suivi des groupes sanguin A+,B+,AB+ avec des effectif égales à 3 personnes pour chaque groupes.

Fait intéressant aucun patient diabétique avec covid ne possède l'un des groupes sanguin rhésus négatif. Cependant ces résultats n'étaient pas statistiquement significatifs.

Dans une étude menée par Oner et al, le sang de type A était le génotype le plus dominant dans tous les groupes de diabétiques des deux sexes (AbdelMassih et al., 2020).

En effet, les différences dans les antigènes ABO pourraient expliquer la différence d'adéquation à l'infection au COVID-19. Cela pourrait expliquer le risque plus faible d'infection au COVID-19 dans le groupe AB et le risque accru d'infection dans les groupes A et O (Kabrah et al., 2021).

En revanche, Hadj Taieb et coll (2021) rapportent que le groupe sanguin ne semble pas avoir une influence sur le risque d'infection au COVID-19.

3.4 Répartition de la population de l'étude en fonction du sexe

La distribution de la population de notre étude en fonction du sexe est illustrée par la figure 11 et présentée par le tableau VIII

Tableau VIII: Distribution de la population en fonction du sexe

Effectifs (N)	DT sans COVID	DT avec COVID	COVID sans DT	DT après COVID	P valeur ANOVA
H	20	35	0	20	0,0043 ***
F	19	28	16	19	

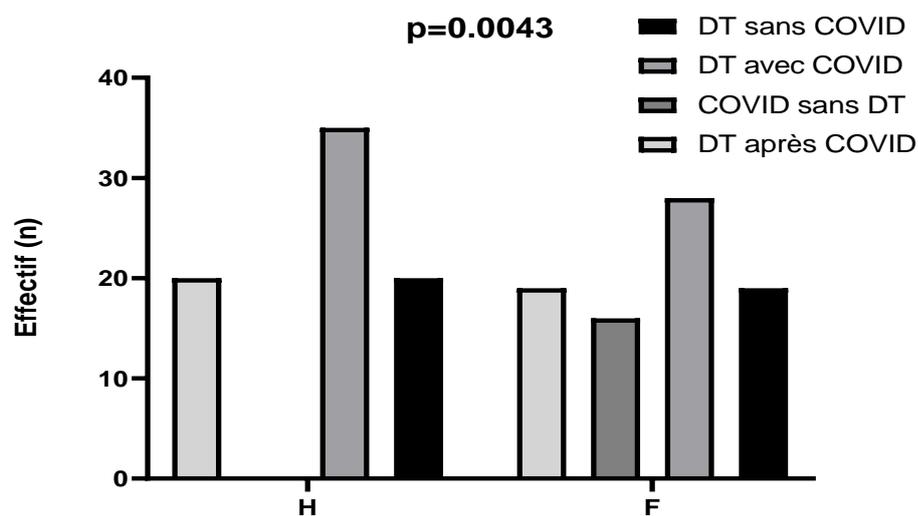


Figure 11: Répartition de la population de l'étude en fonction du sexe

D'après le tableau VIII et la figure 11 Nous avons remarqué que le nombre des DT sans covid, DT avec covid et DT après covid chez les hommes est plus importants que les femmes

avec des effectifs respectivement de (20, 35, 20) chez les hommes vs (19, 28, 19) chez les femmes.

Cependant tous les patients covid sans diabète sont des femmes avec un effectif de 16 personnes. Notons que nos résultats sont hautement significatives.

Les différences entre les sexes jouent un rôle important à la fois dans l'acuité et le taux de mortalité, avec plus d'hommes que de femmes mourant d'une infection aiguë à court terme (Abbas et al., 2021)

Le sexe masculin qui semble prédominer chez les patients infectés par le covid19 avec une proportion décrite allant de 56 % jusqu'à 82 % semble aussi sur-représenté chez ceux en unités de soins intensifs (61 % vs 52 %) mais cette différence n'est pas significative (Xu et al., 2020 ; Mehra et al., 2020 ; I. Huang et al., 2020)

Les femmes ont une réponse immunitaire humorale et une réponse immunitaire innée plus forte que les hommes, ce qui les rend moins sensibles à de nombreuses maladies parasitaires, fongiques, bactériennes et virales tout en étant plus susceptibles de développer des tumeurs malignes ou des maladies auto-immunes (Schurz et al., 2019). Bien que ces différences entre les sexes dans les taux de mortalité puissent être dues à des styles de vie spécifiques au sexe (Sharifpour et al., 2021).

3.5 Répartition de la population de l'étude en fonction de l'âge

Les données concernant l'âge des patients de l'étude sont représentées par le tableau IX et illustrées par la figure 12.

Tableau IX: Distribution de la population en fonction de l'âge

Age (ans)	N	Moyenne ± ESM	P valeur ANOVA
DT avec COVID	39	72,05128±1,83	P<0,0001 ****
DT sans COVID	63	56,47619±2,04	
COVID sans DT	16	60,87500±4,13	
DT après COVID	39	72,05128±1,83	

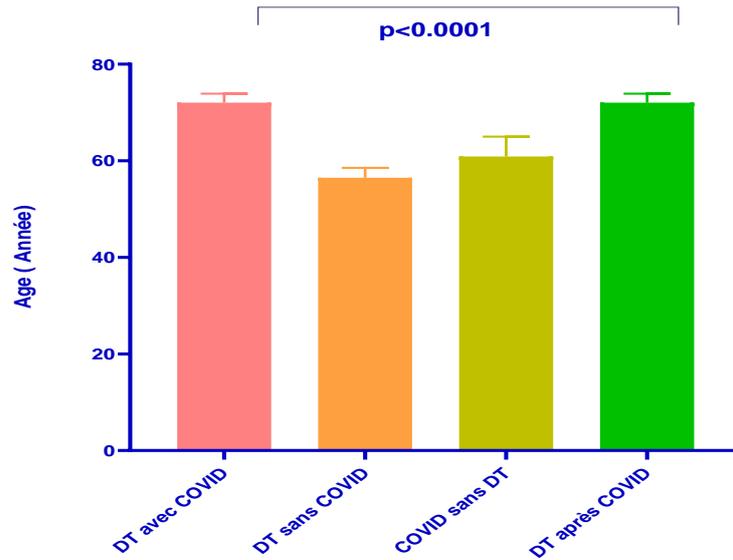


Figure 12: Répartition de la population de l'étude en fonction de l'âge

Nos résultats ne montrent qu'il y a une différence hautement significative ($p < 0,0001$, $\alpha = 0,05$) concernant l'âge entre les 4 groupes.

Nous avons constaté que les patients diabétiques avec COVID et les diabétiques après covid sont les plus âgés avec une moyenne de $(72,05128 \pm 1,83)$ ans. La moyenne d'âge chez les patients covid sans diabète est de $(60,87500 \pm 4,13)$ ans. Cependant les diabétiques sans covid sont les moins âgés par rapport aux autres groupes avec une moyenne de $(56,47619 \pm 2,04)$ ans.

On peut supposer que les patients atteints de DM sont plus susceptibles d'être plus âgés que ceux sans DM et l'âge avancé s'est toujours avéré associé à un mauvais pronostic dans le COVID-19, cependant, la plupart des études susmentionnées n'ont pas été ajustées en fonction de l'âge (Pal et Bhansali, 2020).

Le risque élevé des patients âgés diabétiques peut être attribué à leur mauvais état de santé général et une augmentation du nombre de complications (Y. Zhang *et al.*, 2021).

Il convient donc d'insister sur l'âge avancé des patients avec une atteinte sévère, ainsi que leurs multiples comorbidités, les définissant comme une population particulièrement à risque (Kosinski *et al.*, 2020).

3.6 Répartition de la population de l'étude en fonction de l'IMC

Le statut anthropométrique a fait l'objet d'un seul paramètre : l'indice de masse corporelle (IMC), les résultats obtenus sont représentés par le tableau X et illustrés par la figure 13.

Nous tenons à préciser que après le traitement des dossiers , nous avons trouvé un manque d'informations concernant les données anthropométriques. Nos résultats concerne que ceux qui avaient des informations sur l'IMC.

Tableau X: Distribution de la population en fonction de l'IMC

IMC (Kg/m ²)	N	Moyenne ± ESM	P valeur ANOVA
DT avec COVID	20	24,4±1,72	0,1025 ns
DT sans COVID	48	27,92±0,90	
COVID sans DT	-	-	
DT après COVID	19	25.71±1,21	

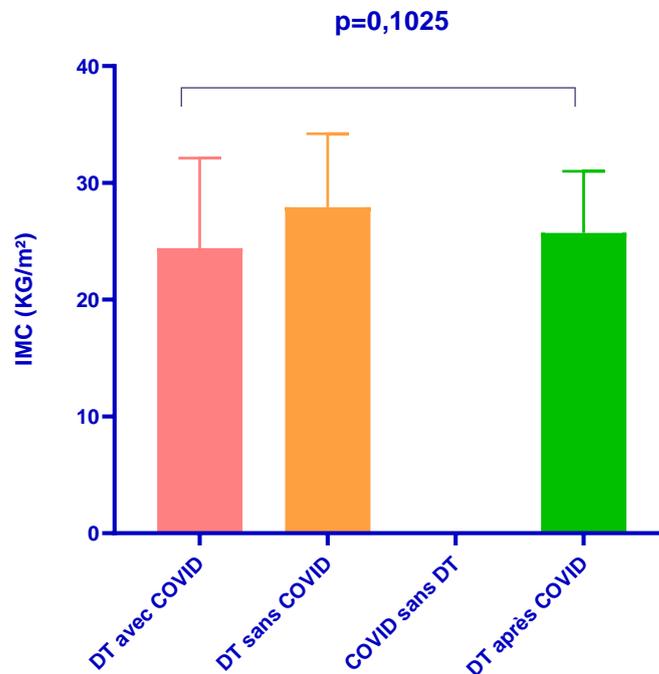


Figure 13: Répartition de létude en fonction de l'IMC

D'après le tableau X et la figure 13 on a constaté qu'il y a une différence non significative ($p=0,1025$, $\alpha=0,05$) entre les moyennes d'IMC entre les 4 groupes de l'étude.

Nous avons constaté que les valeurs de l'IMC chez les diabétiques avec covid sont dans les normes (≤ 25 Kg/m²) avec une moyenne de $(24,4\pm 1,72)$ Kg/m². En revanche, la valeur moyenne de l'IMC présente une légère augmentation ($IMC > 25$ Kg/m²), chez les diabétiques après covid $(25.71\pm 1,21)$ Kg/m² et les diabétiques sans covid $(27,92\pm 0,90)$ Kg/m².

Rappelons que l'indice de masse corporelle (IMC) permet de définir la corpulence et d'estimer l'excès de masse grasse dans le corps. En effet, plus l'IMC augmente plus les risques liés à l'obésité sont importants (Direction Générale de la Santé, 2013). Ainsi, le surpoids et l'obésité pourraient être un facteur de risque de forme sévère de la COVID-19 (Bhatraju et al., 2020)

Aussi, le mauvais contrôle glycémique et l'augmentation de l'indice de masse corporelle pendant le confinement lié au COVID-19 chez les patients atteints de diabète de type 2 pourraient être dus à des changements de mode de vie, notamment une réduction des activités physiques et de mauvais comportements alimentaires, qui ont entraîné une prise de poids (Ojo et al., 2022).

Il a été rapporté par Holman et coll en 2020, que parmi les personnes atteintes de diabète, certaines personnes sont encore plus exposées au risque de COVID-19 que d'autres. En effet, dans une étude, ils ont observé des associations indépendantes entre l'HbA1c et l'indice de masse corporelle (IMC) avec une mortalité chez les personnes atteintes de COVID-19 et de diabète (Basra et al., 2022).

3.7 Répartition de la population de l'étude en fonction de l'âge du début du diabète

Les données concernant l'âge du début du diabète sont représentées par le tableau XI et la figure 14.

Tableau XI: Distribution de la population en fonction de l'âge du début du diabète

Age du début du diabète (ans)	N	Moyenne ± ESM	P valeur ANOVA
DT avec COVID	26	61,27±3,32	p<0.0001 ****
DT sans COVID	63	44,52±1,89	
COVID sans DT	-	-	
DT après COVID	26	61,27±3,32	

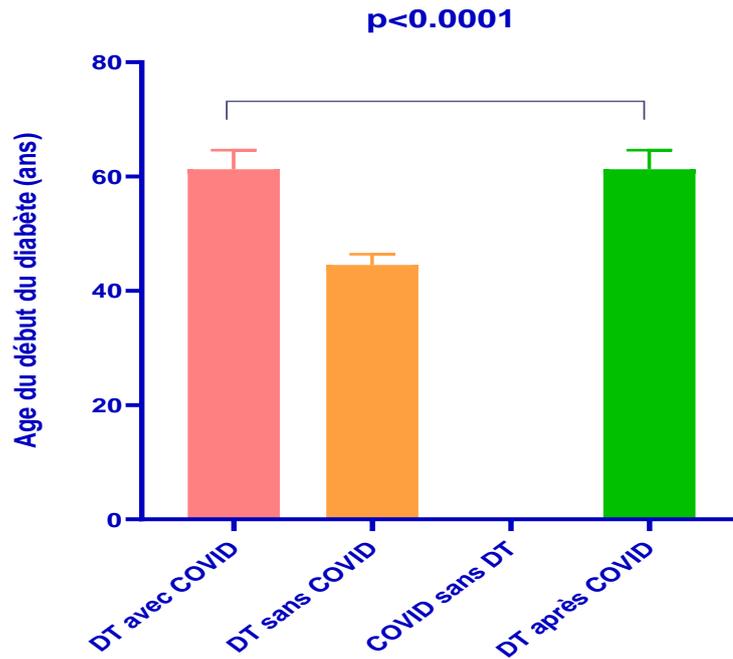


Figure 14: Répartition de la population de l'étude en fonction de l'âge du début du diabète

D'après nos résultats nous constatons que la moyenne d'âge du début de diabète était supérieure à 40 ans pour les 3 groupes diabétiques, avec un moyen âge de (61,27±3,32) ans chez les diabétiques avec et après covid et de (44,52±1,89) ans pour les diabétiques sans covid.

Un âge avancé du début du diabète peut être attribuée à un mauvais état de santé général et une augmentation du nombre de complications avec l'âge.

3.8 Répartition de la population de l'étude en fonction de la durée du diabète

Les données concernant la durée du diabète des patient de l'étude sont représentées par le tableau XII et illustrées par la figure 15.

Tableau XII: Distribution de la population en fonction de la durée du diabète

Durée du diabète (Ans)	N	Moyenne ± ESM	P valeur ANOVA
DT avec COVID	26	12.19±1.922	0.9838 ns
DT sans COVID	63	12.52±1.229	
COVID sans DT	-	-	
DT après COVID	26	12.19±1.922	

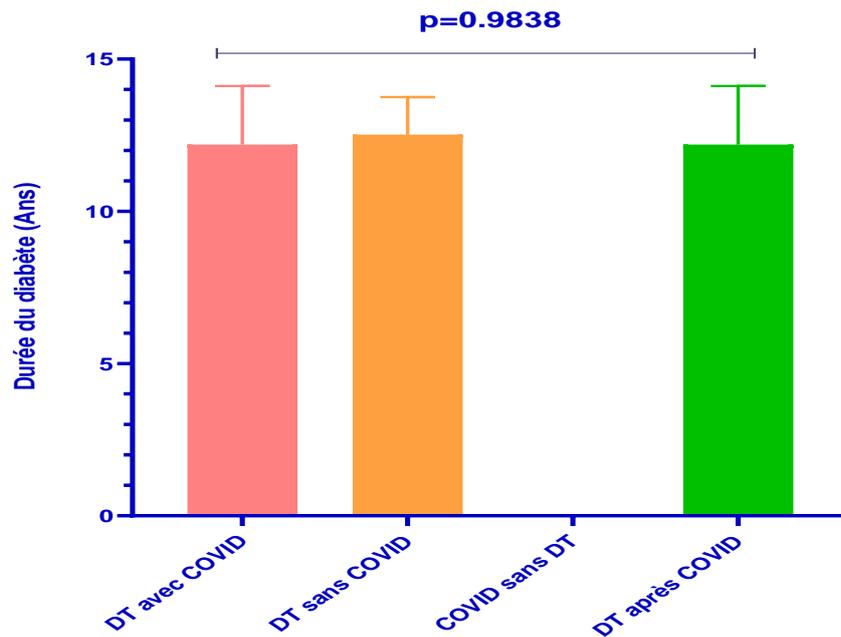


Figure 15:Répartition de la population de l'étude en fonction de la durée du diabète

Nos résultats ne montrent pas de différence significative concernant la durée du diabète entre les trois groupes de l'étude ($p=0.9838$, $\alpha=0,05$), avec des valeurs moyennes de (12.19 ± 1.922) ans chez DT avec COVID et les DT après COVID, (12.52 ± 1.229) ans chez DT sans COVID et (12.52 ± 1.229) ans chez les DT sans COVID.

En effet, la longue durée du diabète est l'une des caractéristiques des patients diabétiques à risque d'infection au COVID 19 (Conway et al., 2020). Il convient également de noter qu'une étude algérienne de Eddaikra et coll en 2018 a rapporté que la durée moyenne du diabète chez les patients diabétiques était supérieure à 12 ans (Eddaikra, 2018).

3.9 Répartition de la population de l'étude en fonction de la PAS et PAD

Le statut hémodynamique a fait l'objet de deux paramètres (chiffres) de pression artérielle (PA) mesurés au brassard : la PA systolique (PAS) et la PA diastolique (PAD).

Les données concernant la PAS des patients de l'étude sont représentées par le tableau XIII et illustrées par la figure 16.

Tableau XIII: Distribution de la population en fonction de la pression artérielle systolique (PAS)

PAS (mmHg)	N	Moyenne \pm ESM	P valeur ANOVA
DT avec COVID	39	120.21 \pm 0.28	0,3457 ns
DT sans COVID	63	120.37 \pm 0.15	
COVID sans DT	16	120 \pm 0.5	
DT après COVID	29	110.76 \pm 0.28	

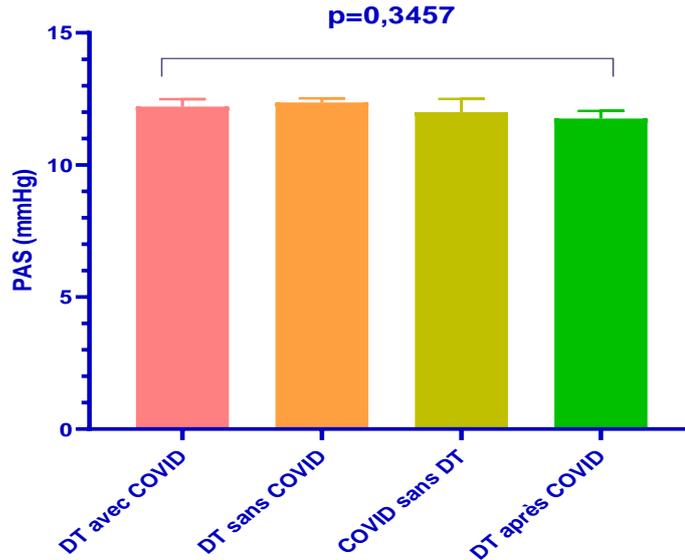


Figure 16: Répartition de la population de l'étude en fonction de la PAS

Les données concernant la PAD des patients de l'étude sont représentées par le tableau XIV et illustrées par la figure 17.

Tableau XIV: Distribution de la population en fonction de la pression artérielle diastolique (PAD)

PAD (mmHg)	N	Moyenne \pm ESM	P valeur ANOVA
DT avec COVID	39	60.372 \pm 0.15	<0.0001 ****
DT sans COVID	63	70.413 \pm 0.13	
COVID sans DT	16	60.625 \pm 0.31	
DT après COVID	29	60.552 \pm 0.18	

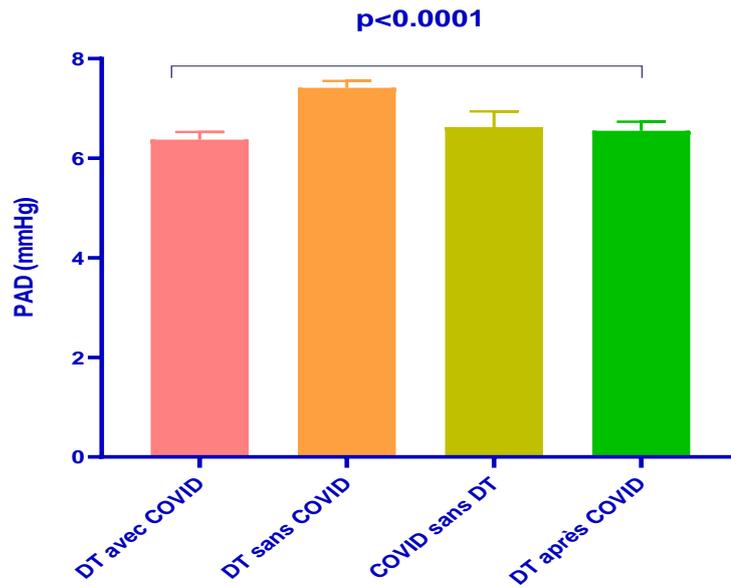


Figure 17: Répartition de la population de l'étude en fonction de la PAD

Nos résultats montrent que les valeurs de la pression artérielle (PAS et PAD) chez les patients sont dans les normes. En effet, nos résultats ne montrent pas de différences significatives ($p=0.3457$; $\alpha=0,05$) pour la PAS entre les 4 groupes de notre étude avec des moyennes de (120.21 ± 0.28) mmHg chez les DT avec COVID, (120.37 ± 0.15) mmHg chez les DT sans COVID, (120 ± 0.5) mmHg chez les COVID sans DT et de (110.76 ± 0.28) mmHg chez les DT après COVID .

En revanche, nos résultats montrent une différence hautement significative pour la PAD ($p < 0,0001$, $\alpha=0,05$) avec des moyennes de PAD respectivement (60.372 ± 0.15) mmHg chez les DT avec COVID , (70.413 ± 0.13) mmHg chez les DT sans COVID, (60.625 ± 0.31) mmHg chez les COVID sans DT, et (60.552 ± 0.18) mmHg chez les DT après COVID.

Rappelons que la PAD est liée au tonus vasomoteur artériel, à la fréquence cardiaque et à la compliance artérielle. Une PAD basse peut correspondre à un tonus artériel faible (état de choc vasoplégique, médicament vasodilatateur) (Chelma Denis, 2001).

Il a été rapporté par Elemam et coll en 2021 que la comorbidité la plus élevée associée à la COVID-19 est l'hypertension. Dans cette même étude, les patients diabétiques présentaient des facteurs de risque associés tels que l'hypertension. Il semble que les comorbidités (diabète et hypertension) rendent les patients plus vulnérables par rapport à d'autres facteurs de risque (Elemam et al., 2021).

3.10 Résultats du bilan biologique

3.10.1 Résultat du statut glycorégulation

Le statut glycorégulation a fait l'objet de deux paramètres : la glycémie et l'hémoglobine glyquée. Les données obtenues sont représentées par le tableau XV.

Tableau XV: Distribution de la population en fonction de statut glycémique

	DT avec COVID	DT sans COVID	COVID sans DT	DT après COVID
Glycémie (g/l)	2.216±0.21 (n=38)	2.35±0.15 (n=61)	1.56±0.21 (n=14)	1.65±0.14 (n=22)
HBA1c(%)	9.75±0.99 (n=12)	10.53±0.50 (n=38)	6.2±0 (n=1)	10.34±1.11 (n=10)

Nos résultats montrent que les taux des valeurs moyenne de la glycémie sont supérieurs à la norme (<1.20 g/l) reflétant ainsi un déséquilibre glycémique remarquable chez les 4 groupes de l'étude.

avec des moyennes de glycémie légèrement différentes entre les DT avec COVID (2.216±0.21) g/l vs les DT sans COVID (2.35±0.15) g/l, ainsi entre les DT après COVID (1.65±0.14) g/l vs les patients COVID sans DT (1.56±0.21) g/l qui sont les plus proches à la norme par rapport les autres groupes. Cependant l'analyse statistique a montré une différence hautement significative ($p < 0.0001$, $\alpha = 0.05$) entre les quatres groupes de l'étude.

En effet ce déséquilibre glycémique est confirmé par les valeurs moyennes de l'hémoglobine glyquée (HBA1c) qui sont hautement supérieure à la norme [4.2 – 6.2 %] chez les 3 groupes diabétiques respectivement (9.75±0.99)% chez les DT avec COVID vs (10.53±0.50)% chez DT sans COVID et (10.34±1.11)% chez DT après COVID. Cependant la moyenne de HBA1c chez les patients COVID seul est de (6.2±0)% et elle est dans la norme [4.2 – 6.2 %]

Il est utile de rappeler que l'hémoglobine glyquée correspond à l'ensemble des molécules d'hémoglobine modifiées par glycation non enzymatique. Elle est le reflet des glycémies moyennes des 120 jours (2 à 3 mois) précédents, correspondant à la durée de vie des globules rouges (Inzucchi SE et al., 2012).

Selon Geerlings et Hoepelman en 1999, l'augmentation de la glycémie chez les patients atteints de le diabète engendre une glycosylation des immunoglobulines, un trouble de

l'immunité humorale (y compris une activation altérée du complément) et une diminution de la réponse des cytokines après stimulation (Geerlings et Hoepelman, 1999).

Selon, Nassar et coll en 2021, la progression sévère du COVID-19 est significativement associée à une augmentation de la glycémie (Chen et *al.*, 2020). Dans le cadre d'une infection concomitante par le SRAS-CoV-2 et du diabète sucré, la surveillance de la glycémie pour suivre l'aggravation de l'hyperglycémie a plus de valeur pronostique que l'hémoglobine A1c (HbA1c) chez ces patients (Nassar et *al.*, 2021).

Selon, Barron et coll en 2020, les taux de glycation hémoglobine (HbA1c) > 9% ont été associés à un risque accru de 60% d'hospitalisation et de gravité liée à la pneumonie au cours infectieuse (Akbar, 2001). Cette même étude a rapporté qu'une association indépendante entre l'HbA1C et les taux de mortalité liés au Covid-19 a été révélée dans une récente étude de cohorte basée sur la population britannique atteinte de diabète de type 1 (T1D) ou de type 2 (T2D) (Barron et *al.*, 2020). D'autre part, le COVID-19 peut aggraver l'équilibre glycémique en favorisant la survenue de complications métaboliques telles que l'acidocétose (Orioli et *al.*, 2020). En effet, l'aggravation de l'hyperglycémie se produit de manière aiguë et peut entraîner une détérioration clinique rapide chez les patients présentant une vasculopathie préexistante et un dysfonctionnement endothélial. L'hyperglycémie aiguë chez ces patients induit une inflammation, une dysfonction endothéliale et une thrombose via la génération de stress oxydatif (Ceriello, 2020). Cela peut également améliorer le tropisme tissulaire et la pénétration virale dans les cellules, entraînant une augmentation de la virulence, de la pathogénicité et de la sensibilité aux infections graves (Nassar et *al.*, 2021).

3.10.2 Résultat du statut hépatique

Le statut hépatique a fait l'objet de trois paramètres : Les transaminases ALAT (alanine aminotransférase) et ASAT (aspartate aminotransférase) et la gamma-glutamyl transférase (GGT). Les données obtenues sont représentées par le tableau XVI.

Tableau XVI: Distribution de la population en fonction de statut hépatique

	DT avec COVID	DT sans COVID	COVID sans DT	DT après COVID
GGT(U/l)	128.5±89.57 (n=6)	83.09±49.62 (n=10)	44.38±15.78 (n= 8)	7.7±0 (n=1)
ASAT(u/l)	58.01±11.57 (n=13)	25.47±1.65 (n=47)	66.91±16.63 (n=12)	48±23.03 (n=3)
ALAT(u/l)	55.12±13.91 (n=13)	16.68±1.29 (n= 47)	47.9±13.43 (n=12)	53±38.63 (n=3)

Nos résultats montrent des niveaux de GGT hautement élevés que la norme internationale ($[11-50]$ UI/l) chez les DT avec COVID et les DT sans COVID respectivement avec des moyennes de (128.5 ± 89.57) UI/l vs (83.09 ± 49.62) UI/l. Alors qu'un niveau bas de GGT était enregistré chez un seul patient DT après covid avec une moyenne de (7.7 ± 0) UI/l. Cependant la moyenne de GGT chez les patients COVID sans diabète est dans les normes (44.38 ± 15.78) UI/l.

D'autre part, les valeurs moyennes d'ASAT dépassent largement la norme intentionnelle (≤ 38 U/L) chez les 3 groupes infectés par le COVID avec des moyennes respectives de (66.91 ± 16.63) U/L chez les COVID sans DT vs (58.01 ± 11.57) U/L chez les DT avec COVID vs (48 ± 23.03) U/L chez les DT après COVID. Cependant la moyenne d'ASAT chez les DT sans COVID (25.47 ± 1.65) U/L est dans la norme (≤ 38 U/L).

Aussi, les valeurs moyennes d'ALAT sont hautement supérieures à la norme internationale (≤ 40 U/L) chez les 3 groupes infectés par le COVID avec des moyennes respectives de (55.12 ± 13.91) chez les DT avec COVID vs (53 ± 38.63) chez les DT après covid vs (47.9 ± 13.43) chez les patients COVID sans DT. Cependant la moyenne d'ALAT chez les diabétiques sans covid (16.68 ± 1.29) U/L est dans la norme (≤ 40 U/L).

La gamma-glutamyl transférase (GGT) est une enzyme qui est présente dans quasiment tous les tissus de l'organisme, elle apparaît notamment dans le foie (Asselah et *al.*, 2021).

Selon Liu et coll en 2021, une augmentation des taux de GGT était courante dans les cas graves, et son élévation était positivement corrélée à la gravité de la maladie et à un séjour hospitalier plus long. En raison de l'expression cohérente avec ACE2, la GGT peut servir de biomarqueur indiquant la sensibilité à l'infection par le SRAS-CoV-2, ainsi les patients atteints de COVID-19 sévère semblaient avoir une incidence plus élevée de dysfonctionnement hépatique (Liu et *al.*, 2021).

Rappelons que le dosage de ALAT et ASAT est nécessaire pour le diagnostic et la surveillance de toutes les maladies impliquant directement ou indirectement le foie, d'origine infectieuse (hépatites virales, toxique par médicaments ou alcool, etc.), traumatique, auto-immune, cancéreuse, etc. Il permet aussi d'estimer l'atteinte du foie (Eddaikra, 2018).

Par ailleurs, il a été constaté dans certaines études un lien entre élévation des transaminases et mauvais pronostic chez des sujets avec la COVID-19 (Sultan et Halimi, 2021).

En outre, nous avons constaté que les niveaux d'AST étaient fortement associés au risque de décès, ce qui était cohérent avec les études précédentes. Des études antérieures ont également

révélé que l'augmentation de l'ASAT était plus fréquente que celle de l'ALAT chez patients sévères à l'admission (Wang et al., 2020 ; Guan et al., 2020). Récemment, l'étude de Lei F confirmé que des indicateurs élevés de lésions hépatiques, en particulier ASAT, étaient fortement associés au risque de mortalité. Il a indiqué que les indicateurs de lésions hépatiques devraient être surveillé pendant l'hospitalisation (Huang et al., 2020).

3.10.3 Résultat du statut inflammatoire

Le statut inflammatoire à fait l'objet de deux paramètres : la protéine C-réactive (CRP) et la phosphatase alcaline (PAL) qui sont des biomarqueurs fiables pour la probabilité et le degré d'infection et d'inflammation. Les données obtenues sont représentées par par le tableau XVII

Tableau XVII: Distribution de la population en fonction de statut inflammatoire

	DT avec COVID	DT sans COVID	COVID sans DT	DT après COVID
CRP(mg/l)	92.03±10.74 (n=36)	43.6±5.59 (n=49)	78.85±15.8 (n=16)	17.95±5.55 (n=20)
PAL	310.5±94.2 (n=10)	192.7±17.57 (n= 35)	151.1±17.51 (n= 11)	125.5±6.5 (n=2)

Nous avons constaté d'après nos résultats qu'il y a une inflammation chez les 4 groupes étudiés.

En effet, les valeurs de la CRP sont largement supérieur à la norme intentionale (< 6 mg/l) avec des moyennes respectivement de (92.03±10.74) mg/l chez les DT avec COVID vs (17.95±5.55) mg/l chez les DT après COVID et de (43.6±5.59) mg/l chez les DT sans COVID vs (78.85±15.8) mg/l chez les patient ayant COVID sans DT

Ainsi que les valeurs moyennes des phosphatases alcalines chez les 4 groupes : (DT avec COVID (310.5±94.2) U/L, DT après COVID (125.5±6.5) U/L, DT sans COVID (192.7±17.57) U/L, COVID sans DT (151.1±17.51) U/L) sont augmenté par rapport à la norme intentionnelle (26-117) U/L

Le diabète est associé à des anomalies biologiques plus marquées parmi lesquelles l'élévation des biomarqueurs inflammatoires (Orioli et al., 2020).

En effet, la CRP est décrit comme l'un des biomarqueurs fiables pour la probabilité et le degré d'infection et d'inflammation, en particulier dans le COVID-19. Les niveaux de ces marqueurs étaient beaucoup plus élevés dans le groupe diabétique de patients COVID-19

(Elemam et al., 2021). En effet, Cai et coll, en 2020 ont rapporté que le taux de CRP était un facteur de risque de mortalité chez COVID-19 (Cai et al., 2020).

En outre, des études récentes ont montré que les patients atteints de diabète et de COVID-19 sévère présentaient une réponse inflammatoire sévère et étaient plus susceptibles de bénéficier d'une ventilation mécanique et d'avoir une mortalité plus élevée que les non-diabétiques (Yan et al., 2020 ; Powers et al., 2021).

Ainsi des taux sériques élevés de PAL et ASAT est un facteur de risque de mortalité hospitalière et de gravité de la maladie chez les patients diabétiques atteints de COVID-19 confirmé ou cliniquement suspecté (Pazoki et al., 2021) Shen et al. ont rapporté des résultats similaires (Shen et al., 2021). Cependant, des lésions hépatiques et des niveaux accrus d'enzymes hépatiques dans le sérum, y compris l'ASAT et la PAL, sont également signalés chez les patients diabétiques (Islam et al., 2020).

3.10.4 Résultat du statut vasculaire et thrombotique

Le statut thrombo-vasculaire a fait l'objet de 5 paramètres : Les D - dimères qui constituent un témoin d'une activation de la coagulation, le vitesse de sédimentation (Vs), taux de prothrombine(TP), le temps de Quick (TQ) et l'INR. Les données obtenues sont représentées par par le tableau XVIII

Tableau XVIII: Distribution de la population en fonction de statut vasculaire et thrombotique

	DT avec COVID	DT sans COVID	COVID sans DT	DT après COVID
TP%	74.23±10.04 (n=14)	79.43±4.35 (n=22)	91.73±2.38 (n= 3)	75.11±6.56 (n=10)
INR	1.88±0.34 (n=14)	1.51±0.25 (n= 22)	1.06±0.02 (n=3)	1.512±0.30 (n=9)
TCK(seconde)	28.9±15.5 (n=3)	19±0 (n= 1)	11.6±0 (n=1)	13.6±0.1 (n= 2)
VS (mm³)	84.7±12.93 (n=10)	63.61±9.37 (n= 28)	85±15.14 (n= 4)	1±0 (n= 1)
D-dimere(ng/ml)	2330±521.1 (n=33)	-	1747±52 (n= 12)	625.9±61.43 (n=21)

D'après le tableau XIX, nous avons remarqué des valeurs moyennes de TP sont dans la norme internationale (70-100 %) chez les 4 groupes : DT avec COVID (74.23±10.04)%, DT sans COVID (79.43±4.35)%, COVID sans DT (91.73±2.38)%, DT après COVID (75.11±6.56)%. Nous pouvons suggérer que l'équilibre des taux de prothrombine pourrait être associé aux traitements anticoagulants adressés aux patients diabétiques et ceux qui sont infectés par le covid19.

Les patients diabétiques ont une prédisposition à développer une thrombose. Aussi, dans le cadre d'une infection par le SRAS-CoV-2 ont un risque élevé d'événements thromboemboliques, ce qui pourrait justifier un traitement par anticoagulants (Riddle *et al.*, 2020).

Les valeurs moyennes de l'INR chez les DT avec COVID (1.88 ± 0.34), DT après COVID (1.512 ± 0.30) et DT sans COVID (1.51 ± 0.25) sont peu élevés par rapport à la norme (0.8 à 1.2) suggérant la présence d'une coagulopathie. Cependant, les patients COVID sans DT (1.06 ± 0.02) sont dans la norme intentionnelle (0.8 à 1.2).

De plus nous constatons des valeurs moyennes de TCK élevés chez les DT avec COVID (28.9 ± 15.5) sec et les DT sans COVID (19 ± 0) sec vs des valeurs moyennes normales chez les DT après COVID (13.6 ± 0.1) sec et COVID sans DT (11.6 ± 0) sec ; par rapport à la norme intentionnelle (11-16 seconds)

Concernant les valeurs moyennes de la VS, nous constatons que cette dernière a des valeurs hautement supérieures à la norme intentionnelle ($\leq 20 \text{ mm}^3$) chez les DT avec COVID (84.7 ± 12.93) mm^3 , COVID sans DT (85 ± 15.14) mm^3 et les DT sans COVID (63.61 ± 9.37) mm^3 , suggérant la présence d'une coagulopathie. Alors que la valeur moyenne des DT après COVID (1 ± 0) mm^3 est dans la norme intentionnelle ($\leq 20 \text{ mm}^3$).

En revanche les valeurs moyennes de D-dimère chez les 3 groupes infectés sont largement supérieures à la norme intentionnelle ($< 500 \text{ ng/ml}$) notamment chez les DT avec COVID (2330 ± 521.1) ng/ml , COVID sans DT (1747 ± 52) ng/ml par rapport au DT après COVID (625.9 ± 61.43) ng/ml . Ces résultats indiquent un facteur de risque de coagulation.

Le principal intérêt du dosage des D-dimères est le diagnostic d'exclusion d'une thrombose veineuse profonde (TVP) ou d'une embolie pulmonaire (EP) récente (datant de moins de 10 jours). L'association entre l'élévation des D-dimères et la mortalité hospitalière chez les patients diabétiques pourrait s'expliquer par des altérations liées à l'hyperglycémie dans la cascade de la thrombose (Lemkes *et al.*, 2010).

Les principales signes des complications vasculaires et des dysfonctionnements de la coagulation dans le diabète étaient l'augmentation des niveaux des marqueurs de coagulopathie D-dimère et INR, où le D-dimère était auparavant lié à des taux de mortalité élevés de COVID-19 (Yao *et al.*, 2020).

Ainsi, les D-dimères pourraient jouer un rôle de premier plan dans la gestion de la gravité des patients atteints de COVID-19 (Mudatsir *et al.*, 2021).

Néanmoins, il est important de préciser qu'une étude récente ne retrouve pas de différence significative du taux des D-dimères entre les pneumonies COVID-19 et non COVID-19 (Yin et al., 2021).

Le TP et le TCK apparaissent comme non pertinent pour une détection précoce de la gravité et peuvent être influencés par de nombreux facteurs (anticoagulation)(Farissi, 2020).

3.10.5 Statut de saturation en oxygène

La mesure du taux de saturation en oxygène est un examen qui permet d'évaluer la fonction d'hématose : l'oxygénation du sang. Cette analyse de la saturation en oxygène est particulièrement utilisée chez les personnes ayant une pathologie respiratoire.

Le statut de saturation en oxygène à fait l'objet de 2 paramètres : la saturation en oxygène à l'air libre (SPO2 %) et la saturation artérielle en oxygène (SaO2 %). Les données obtenues sont représentées par par le tableau XIX

Tableau XX: Distribution de la population en fonction de saturation en oxygène

	DT avec COVID	DT sans COVID	COVID sans DT	DT après COVID
SPO2%	87.47±1.59 (n=33)	-	84.02±2.49 (n=12)	92.11±1.286 (n= 20)
SaO2%	94.01±1.08 (n=29)	-	93.9±21.02 (n=11)	96.67±0.484 (n= 24)

Nos résultats montrent que la saturation en oxygène à l'air libre (SPO2 %) est inférieure à la norme (95- 100%) chez les DT avec COVID (87.47±1.59)%, COVID sans DT (84.02±2.49)% et DT après COVID (92.11±1.286)%.

En revanche les taux de la saturation artérielle en oxygène (SaO2 %) chez DT avec COVID (94.01±1.08)%, et COVID sans DT (93.9±21.02)% sont inférieure à la norme (95- 98%) vs un taux normale de SaO2 chez DT après COVID (96.67±0.484)%. Ces résultats suggèrent l'existence d'hypoxémie chez les patients DT avec COVID et COVID sans DT.

Nous tenons à signaler que ces paramètres de saturation en oxygène n'ont pas été évalués chez les patients diabète sans covid.

Les voies respiratoires sont principalement touchées et l'insuffisance respiratoire est la principale cause de décès dans le COVID-19 (Torres Acosta et Singer, 2020).

Une saturation en oxygène inférieure à 90 % à l'admission est un bon prédicteur de la mortalité hospitalière chez les patients atteints de COVID-19 (Mejía et al., 2020).

Selon Estedlal et coll en 2021, les patients diabétiques ont une saturation en oxygène (O2) inférieure malgré un niveau similaire de dyspnée et des paramètres de sévérité du scanner

thoracique (Estedlal et *al.*, 2021). Soto et coll en 2022, rapportent que la plupart des patients hospitalisés avaient des niveaux de saturation artérielle en oxygène diminués, avec une augmentation de la mortalité proportionnelle au degré d'hypoxémie (Soto et *al.*, 2022).

3.10.6 Résultat du statut oligominérale

Concernant le statut oligominérale quatre paramètres ont fait l'objet d'une exploration clinique pour le sodium (Na⁺), le potassium (K⁺), chlore (Cl⁻) et calcium (Ca⁺²). Les données obtenues sont représentées par le tableau XX.

Tableau XXI: Distribution de la population en fonction de statut oligominérale

	DT avec COVID	DT sans COVID	COVID sans DT	DT après COVID
Na ⁺ (mmol/l)	134.8±1.04 (n=36)	133.8±0.80 (n= 54)	137.9±1.50 (n=14)	139±3.038 (n=18)
k ⁺ (mmol/l)	4.31±0.12 (n=36)	4.162±0.08 (n=54)	4.03±0.18 (n= 14)	4.219±0.1437 (n=18)
Cl(mmol/l)	100.4±1.41 (n=38)	100.9±2.35 (n=47)	105.1±1.53 (n=14)	103.1±2.381 (n= 14)
Ca ⁺² (mmol/l)	1.194±0.04 (n=5)		1.24±0 (n=1)	2.26±41.05 (n= 2)

Nos résultats montrent que les valeurs moyennes de Na⁺ chez les DT avec COVID et les DT sans COVID sont peu inférieures à la norme intentionnelle [135-145] mmol/l respectivement avec des moyennes de 134.8±1.04) mmol/l vs (133.8±0.80) mmol/l contrairement par rapport aux valeurs moyennes chez les DT après COVID (139±3.038) mmol/l et COVID sans DT (137.9±1.50) mmol/l qui sont dans les normes.

En revanche, les valeurs moyennes de k⁺ chez les DT avec COVID (4.31±0.12) mmol, DT sans COVID (4.162±0.08) mmol , COVID sans DT (4.03±0.18) mmol et DT après COVID (4.219±0.1437) mmol sont dans la fourchette de la norme internationale (3.5-5 mmol).

Ainsi nos résultats montrent que les valeurs moyennes du Cl⁻ chez les DT avec COVID (100.4±1.41) mmol/l, DT sans COVID (100.9±2.35) mmol/l , COVID sans DT (105.1±1.53) mmol/l et DT après COVID (103.1±2.381) mmol/l sont dans la norme international [95-105] mmol/l.

D'autre part, les valeurs moyennes du Ca⁺² chez DT avec COVID (1.194±0.04) mmol et COVID sans DT (1.24±0) mmol sont inférieure à la norme internationale [2.25-2.5] mmol, alors que la valeur moyenne du Ca⁺² chez DT après COVID (2.26±41.05) est dans la norme intentionnelle [2.25-2.5] mmol.

La gravité de la COVID-19 est associée à une baisse concentrations sériques de sodium, de potassium et de calcium. Nous recommandons que les électrolytes soient mesurés lors de la présentation initiale et suivi en série pendant l'hospitalisation afin d'établir des mesures correctives opportunes et appropriées (Lippi et al., 2020).

Dans les premières études sur la COVID-19, certaines preuves ont montré que des troubles électrolytiques peuvent également être présents chez les patients à COVID, y compris les anomalies du sodium, du potassium, du chlorure et du calcium (Guan et al., 2020 ; C. Huang et al., 2020). En effet, La maladie à Covid-19 entraîne des désordres cellulaires responsables d'importantes perturbations ioniques (Allirot et al., 2021)

L'hyponatrémie, quelle que soit sa cause, a été clairement associée aux formes graves et à la mortalité de la COVID-19, indépendamment de tout autre risque grave facteurs (Ruiz-Sánchez et al., 2020).

3.10.7 Résultat du statut hématologique

L'hémogramme est l'examen biologique le plus prescrit toutes pathologies confondues. Il apporte des informations sur les cellules du sang contribuant au maintien de l'intégrité de l'organisme : oxygénation des tissus, défense de l'organisme contre les agents pathogènes, prévention du risque hémorragique. Les données obtenues sont représentées par par le tableau XXI

Tableau XXII: Distribution de la population en fonction de statut hématologique

	DT avec COVID	DT sans COVID	COVID sans DT	DT après COVID
HB(g/dl)	11.27±0.33 (n=39)	11.87±0.32 (n= 59)	12.02±0.60 (n= 16)	11.56±0.34 (n= 23)
GR	4.041±0.11 (n= 39)	4.18±0.10 (n=56)	4.127±0.20 (n= 16)	3.94±0.13 (n= 21)
GB	10.5±0.87 (n=39)	11.87±0.69 (n=59)	8.357±1.68 (n=16)	10.54±0.99 (n=23)
PLT	268.3±23.08 (n=38)	301.8±15.78 (n= 38)	200.4±19.48 (n=16)	232.3±27.84 (n= 23)
lymphocytes(%)	13.21±1.2 (n=37)	35.16±0.93 (n= 37)	36.75±1.72 (n= 16)	14.84±2.27 (n= 22)
hématocrite%	34.96±1.21 (n=38)	18.45±1.7 (n=52)	15.91±2.2 (n=16)	33.84±1.22 (n= 19)
Monocytes(%)	4.69±0.39 (n=35)	7.173±0.69 (n= 51)	3.76±0.51 (n= 16)	4.668±0.44 (n=19)
VGIM(fl)	86.39±1.15 (n=36)	85.3±1.04 (n= 54)	88.68±2.08 (n= 16)	86.82±1.34 (n= 19)
TGMH(pg)	28.14±0.52 (n=36)	28.58±0.45 (n= 54)	28.88±0.58 (n= 16)	28.92±0.68 (n=19)
granulocytes(%)	79.21±3.38 (n= 26)	74.3±2.04 (n= 51)	79.95±2.35 (n= 16)	78.24±2.29 (n=19)

D'après le tableau XXI nous avons constaté que les taux d'hémoglobine chez DT avec COVID (11.27 ± 0.33) g/dl, DT sans COVID (11.87 ± 0.32) g/dl, COVID sans DT (12.02 ± 0.60) g/dl, DT après COVID (11.56 ± 0.34) g/dl sont dans la norme intentionnelle (11.5- 15) g/dl.

Aussi, des valeurs moyennes de GR sont dans la norme ($4-5.5 \times 10^6/\mu\text{l}$) chez les DT avec COVID (4.041 ± 0.11) $\times 10^6/\mu\text{l}$, DT sans COVID (4.18 ± 0.10) $\times 10^6/\mu\text{l}$, COVID sans DT (4.127 ± 0.20) $\times 10^6/\mu\text{l}$ vs une moyenne peu inférieure à la norme chez les DT après COVID (3.94 ± 0.13) $\times 10^6/\mu\text{l}$.

Les valeurs moyennes des GB chez les 3 groupes diabétiques sont supérieures à la norme intentionnelle ($4-10 \times 10^3/\mu\text{l}$) avec des moyennes respectivement de (10.5 ± 0.87) $\times 10^3/\mu\text{l}$ chez les DT avec COVID, (11.87 ± 0.69) $\times 10^3/\mu\text{l}$ chez les DT sans COVID et (10.54 ± 0.99) $\times 10^3/\mu\text{l}$ chez les DT après COVID. Cependant la valeur moyenne chez les patients COVID sans DT (8.357 ± 1.68) $\times 10^3/\mu\text{l}$ est dans la norme.

D'autre part les pourcentages des lymphocytes chez DT avec COVID (13.21 ± 1.2)% et DT après COVID (14.84 ± 2.27)% sont inférieurs à la norme (20-40 %) vs des pourcentages normaux chez les DT sans COVID (35.16 ± 0.93)% et COVID sans DT (36.75 ± 1.72)%.

En revanche les valeurs moyennes des autres indicateurs notamment les Plaquettes (PLA), les VGM et les TGM sont dans les normes internationales respectivement ($150-400 \times 10^3/\mu\text{l}$), (80-100 fl) et (26-34 pg)

Les valeurs moyennes des hématocrites et des granulocytes chez les 4 groupes étudiés sont anormaux. En effet les valeurs moyennes des hématocrites chez DT avec COVID (34.96 ± 1.21)%, DT sans COVID (18.45 ± 1.7)%, COVID sans DT (15.91 ± 2.2)%, DT après COVID (33.84 ± 1.22)% sont inférieurs à la norme intentionnelle (35-55 %).

Au contraire, les valeurs moyennes des granulocytes chez DT avec COVID (79.21 ± 3.38)%, DT sans COVID (74.3 ± 2.04)%, COVID sans DT (79.95 ± 2.35)%, DT après COVID (78.24 ± 2.29)% sont supérieures à la norme intentionnelle (45-70 %).

La lymphopénie est fréquente chez les patients atteints de COVID-19 (Huang et al., 2020).

La réactivité des lymphocytes T était la plus élevée contre des protéines autres que la protéine de pointe du coronavirus, mais la réactivité des lymphocytes T a également été détectée contre la protéine de pointe (Asselah et al., 2021).

Conformément aux caractéristiques communes de l'infection virale, la lymphopénie s'est présentée après la COVID-19 et est revenue à la normale après la guérison de l'infection

virale (Pu et al., 2021). Selon Cai et coll en 2020, les valeurs médianes des autres indicateurs de laboratoire se situaient dans la normale gamme, comme le nombre de leucocytes, de plaquettes, d'érythrocytes et les taux d'hémoglobine (Cai et al., 2020).

D'autres études ont montré que les patients diabétiques présentaient un nombre plus élevé de globules blancs, de neutrophiles, de protéine C-réactive, de déshydrogénase lactique, d'interleukine (IL) 2R, d'IL-6, d'IL-8, de D-dimères, de N-terminal peptide natriurétique de type pro-B (NT-proBNP) et une diminution du nombre de lymphocytes. Ces auteurs, suggèrent une réponse des cytokines pro-inflammatoires plus élevée chez les diabétiques que chez les non-diabétiques (Yan et al., 2020 ; Shenoy et al., 2020).

Une autre étude sur l'association COVID et diabète a montré que le nombre de globules blancs a augmenté, le nombre de neutrophiles a augmenté et le nombre de lymphocytes a diminué de manière significative chez les patients COVID-19 atteints de diabète par rapport à ceux sans diabète, Ces résultats peuvent indiquer le fait que les patients diabétiques avaient souffert d'une infection virale plus grave et avaient une propension aux infections bactériennes (Akbariqomi et al., 2020).

Cependant, les niveaux élevés de leucocytes et de neutrophiles et des niveaux réduits de lymphocytes sont associés à un COVID-19 sévère. Dans d'autres infections virales, telles que la grippe, des niveaux élevés de leucocytes et de neutrophiles servent d'importants prédicteurs de la gravité de la maladie (Russell et al., 2019). Le rôle des leucocytes dans la pathogenèse du COVID-19 est contradictoire. Dans la plupart des cas, on a observé que les infections virales causaient une leucopénie (Mudatsir et al., 2021).

Conclusion

Conclusion

Plusieurs études ont montré que le diabète est l'une des comorbidités les plus importantes liées à la gravité de l'infection par le SARS-CoV-2. Ce travail avait principalement pour but d'identifier les facteurs de risques du COVID-19 chez les diabétiques, et d'enrichir les connaissances scientifiques sur le lien existant entre le diabète et le COVID 19.

Dans notre étude, il apparaît que (40.13%) de nos patients sont diabétiques sans COVID 19 Vs (24.84%) patients diabétiques avec COVID et (24.84%) diabétiques après COVID et (10.19 %) patients COVID seul. Avec une prédominance de sexe masculine Sex-Ratio (20/19) chez les patients diabétiques infectés par la covid19.

Cependant, le profil biologique et métabolique (statut glycorégulation, hépatique, inflammatoire, vasculaire et thrombotique, ionique et hématologique) des patients diabétiques de notre étude été remarquablement perturbé, cela est probablement en relation avec l'atteinte covid et à la baisse de la défense immunitaire.

La gravité de cette infection par le SARS COV-2 chez les patients diabétiques peut être associé à un risque élevé d'hypoxie et donc de pneumonie sévère, un état pro-inflammatoire et pro-thrombotique marqué par rapport aux non diabétiques infectés.

En effet, l'effet le plus remarquable est celui de la glycémie à jeun, et sur du statut inflammatoire car les diabétiques avec COVID montrent tous un déséquilibre métaboliques et des taux très élevés de biomarqueurs inflammatoires (CRP et PAL) qui sont associées aussi à des taux sériques élevés d'ASAT, ALAT et GGT témoignant la présence des atteintes hépatiques chez ces patients.

En perspective nous pouvons dire qu'au terme de cette étude et en réponse à une partie de cette recherche, des recherches complémentaires sont nécessaires pour évaluer d'autres facteurs de risques de la COVID-19 chez les diabétiques en corrélation avec les traitements antiviraux et antidiabétiques et les les troubles métaboliques.

Références Bibliographiques

Références Bibliographiques

- Abbas, H. M., Nassir, K. F., Al Khames Aga, Q. A., Al-Gharawi, A. A., Rasheed, J. I., AL-Obaidy, M. W., Al Jubouri, A. M., Jaber, A. S., & Al Khames Aga, L. A. (2021). Presenting the characteristics, smoking versus diabetes, and outcome among patients hospitalized with COVID-19. *Journal of Medical Virology*, 93(3), 1556–1567. <https://doi.org/10.1002/jmv.26487>
- AbdelMassih, A. F., Mahrous, R., Taha, A. F., Saud, A., Osman, A., Kamel, B., Yacoub, E., Menshawey, E., Ismail, H. A., Aita, L., Dous, M., Saad, M., AbdelAziz, M., Zaghar, M., Shebl, N., El-Husseiny, N., Fahmy, N., Hegazy, N., Khalid, O., ... Fouda, R. (2020). The potential use of ABO blood group system for risk stratification of COVID-19. *Medical Hypotheses*, 145(October), 110343. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110343>
- Adler, A., Bennett, P., Colagiuri Chair, S., Gregg, E., Venkat Narayan, K., Inês Schmidt, M., Sobngwi, E., Tajima, N., Tandon, N., Unwin, N., Wild, S., Yudkin, J., Levitt, N., Mohan, V., Montgomery, S., Nyirenda, M. J., Tuomilehto, J., Den Boon, S., & Hocking, S. (2021). Reprint of: Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 108972. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108972>
- Akbar, D. H. (2001). Bacterial pneumonia: Comparison between diabetics and non-diabetics. *Acta Diabetologica*, 38(2), 77–82. <https://doi.org/10.1007/s005920170017>
- Akbariqomi, M., Hosseini, M. S., Rashidiani, J., Sedighian, H., Biganeh, H., Heidari, R., Moghaddam, M. M., Farnoosh, G., & Kooshki, H. (2020). Clinical characteristics and outcome of hospitalized COVID-19 patients with diabetes: A single-center, retrospective study in Iran. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 169, 108467. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108467>
- Alabbas, A. B., & Alamri, M. A. (2022). Analyzing the effect of mutations in SARS-CoV2 papain-like protease from Saudi isolates on protein structure and drug-protein binding: Molecular modelling and dynamics studies. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 29(1), 526–533. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.09.028>
- Aldossari, K. K., Alharbi, M. B., Alkahtani, S. M., Alrowaily, T. Z., Alshaikhi, A. M., & Twair, A. A. (2021). COVID-19 vaccine hesitancy among patients with diabetes in Saudi Arabia. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 15(5), 102271. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102271>
- Allirot, X., Fianu, A., & Favier, F. (2006). Article original. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 54(1), 91–97. [https://doi.org/10.1016/s0398-7620\(06\)76697-4](https://doi.org/10.1016/s0398-7620(06)76697-4)
- Anand, U., Li, X., Sunita, K., Lokhandwala, S., Gautam, P., Suresh, S., Sarma, H., Vellingiri, B., Dey, A., Bontempi, E., & Jiang, G. (2022). SARS-CoV-2 and other pathogens in municipal wastewater, landfill leachate, and solid waste: A review about virus surveillance, infectivity, and inactivation. *Environmental Research*, 203, 111839. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111839>
- Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C., & Garry, R. F. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*, 26(4), 450–452. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
- Apicella, M., Campopiano, M. C., Mantuano, M., Mazoni, L., Coppelli, A., & Del Prato, S. (2020). COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 8(9), 782–792. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30238-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30238-2)
- Asselah, T., Durantel, D., Pasmant, E., Lau, G., & Schinazi, R. F. (2021). COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development. *Journal of Hepatology*, 74(1), 168–184. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.09.031>

- Barron, E., Bakhai, C., Kar, P., Weaver, A., Bradley, D., Ismail, H., Knighton, P., Holman, N., Khunti, K., Sattar, N., Wareham, N. J., Young, B., & Valabhji, J. (2020). Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 8(10), 813–822. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30272-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30272-2)
- Basra, R., Whyte, M., Karalliedde, J., & Vas, P. (2022). What is the impact of microvascular complications of diabetes on severe COVID-19? *Microvascular Research*, 140(December 2021), 104310. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2021.104310>
- Beltrán-García, J., Osca-Verdegel, R., Pallardó, F. V., Ferreres, J., Rodríguez, M., Mulet, S., Ferrando-Sánchez, C., Carbonell, N., & García-Giménez, J. L. (2020). Sepsis and Coronavirus disease 2019: Common features and anti-inflammatory therapeutic approaches. *Critical Care Medicine*, 48(12), 1841–1844. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004625>
- Bhatraju, P. K., Ghassemieh, B. J., Nichols, M., Kim, R., Jerome, K. R., Nalla, A. K., Greninger, A. L., Pipavath, S., Wurfel, M. M., Evans, L., Kritek, P. A., West, T. E., Luks, A., Gerbino, A., Dale, C. R., Goldman, J. D., O’Mahony, S., & Mikacenic, C. (2020). Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. *New England Journal of Medicine*, 382(21), 2012–2022. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2004500>
- Bonny, V., Maillard, A., Mousseaux, C., Plaçais, L., & Richier, Q. (2020). COVID-19 : physiopathologie d’une maladie à plusieurs visages. *La Revue de Médecine Interne*, 41(6), 375–389. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.05.003>
- Bornstein, S. R., Rubino, F., Khunti, K., Mingrone, G., Hopkins, D., Birkenfeld, A. L., Boehm, B., Amiel, S., Holt, R. I., Skyler, J. S., DeVries, J. H., Renard, E., Eckel, R. H., Zimmet, P., Alberti, K. G., Vidal, J., Geloneze, B., Chan, J. C., Ji, L., & Ludwig, B. (2020). Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 8(6), 546–550. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30152-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30152-2)
- Bouhanick, B., Cracowski, J.-L., & Faillie, J.-L. (2020). Diabetes and COVID-19. *Therapies*, 75(4), 327–333. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.05.006>
- Cai, Y., Shi, S., Yang, F., Yi, B., Chen, X., Li, J., & Wen, Z. (2020). Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ’ s public news and information . January.
- Care, D., & Suppl, S. S. (2022). 2 . *Classification and Diagnosis of Diabetes : Standards of Medical Care in Diabetes — 2022*. 45(January), 17–38.
- Cariou, B., Gourdy, P., Hadjadj, S., Pichelin, M., & Wargny, M. (2021). Diabetes and COVID-19: Lessons from the CORONADO study. *Medecine Des Maladies Metaboliques*, 15(1), 15–23. <https://doi.org/10.1016/j.mmm.2020.12.010>
- Ceriello, A. (2020). Hyperglycemia and COVID-19: What was known and what is really new? *Diabetes Research and Clinical Practice*, 167, 108383. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108383>
- Chelma Denis. (2001). mise au point Modèle de description. *Act. Méd. Int. - Hypertension (13)*, n°8/9(13), 196–199. <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/2951.pdf>
- Chen, J., Wu, C., Wang, X., Yu, J., & Sun, Z. (2020). The Impact of COVID-19 on Blood Glucose: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 11(October), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.574541>
- Chow, N., Fleming-Dutra, K., Gierke, R., Hall, A., Hughes, M., Pilishvili, T., Ritchey, M., Roguski, K., Skoff, T., & Ussery, E. (2020). Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with COVID-19 - US, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(13), 382–386.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32240123>
- Chu, H., Chan, W., Tam, A. R., Fong, C. H., Yuan, S., Tsoi, H., Ng, A. C., Lee, L. L., Wan, P., Tso, E., To, K., Tsang, D., Chan, K., Huang, J., & Kok, K. (2020). *1,2**. 1–25.
- Cole, J. B., & Florez, J. C. (2020). Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nature Reviews Nephrology*, *16*(7), 377–390. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0278-5>
- Conway, J., Gould, A. R., Raju, S. A., Oklopčić, A., & Broadbent, A. (2020). *Caractéristiques des patients diabétiques hospitalisé pour une infection au COVID-19 - un bref cas rapport de série.*
- Cuschieri, S., & Grech, S. (2020a). COVID-19 and diabetes: The why, the what and the how. *Journal of Diabetes and Its Complications*, *34*(9), 107637. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107637>
- Cuschieri, S., & Grech, S. (2020b). *Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information. January.*
- Direction Générale de la Santé. (2013). *Indice de Masse Corporelle.* https://www.canada.ca/content/dam/ircc/migration/ircc/francais/ministere/partenerariat/md/pdf/iemi_imc.pdf
- Eddaikra, A. (2018). *Association entre le polymorphisme des enzymes antioxydantes et la physiopathologie du diabète type1 chez la population Algérienne.*
- Ehrlich, S. F., Quesenberry, C. P., Van Den Eeden, S. K., Shan, J., & Ferrara, A. (2010). Patients diagnosed with diabetes are at increased risk for asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, and pneumonia but not lung cancer. *Diabetes Care*, *33*(1), 55–60. <https://doi.org/10.2337/dc09-0880>
- Elemam, N. M., Hannawi, H., Al Salmi, I., Naeem, K. Bin, Alokaily, F., & Hannawi, S. (2021). Diabetes mellitus as a comorbidity in COVID-19 infection in the United Arab Emirates. *Saudi Medical Journal*, *42*(2), 170–180. <https://doi.org/10.15537/SMJ.2021.2.25700>
- Estedlal, A. R., Jeddi, M., Heydari, S. T., Jahromi, M. G., & Dabbaghmanesh, M. H. (2021). Impacts of diabetes mellitus on clinical and para-clinical parameters among COVID-19 patients. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, *20*(2), 1211–1219. <https://doi.org/10.1007/s40200-021-00844-w>
- Fang, L., Karakiulakis, G., & Roth, M. (2020). Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The Lancet Respiratory Medicine*, *8*(4), e21. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)
- Farissi, A. (2020). *Troubles métaboliques et covid 19.*
- Fontaine-Delaruelle, C., Viart-Ferber, C., Luyton, C., & Couraud, S. (2016). Lung function in patients with diabetes mellitus. *Revue de Pneumologie Clinique*, *72*(1), 10–16. <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2015.03.010>
- Geerlings, S. E., & Hoepelman, A. I. M. (1999). Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, *26*(3–4), 259–265. [https://doi.org/10.1016/S0928-8244\(99\)00142-X](https://doi.org/10.1016/S0928-8244(99)00142-X)
- Gorbalenya, A. E., Baker, S. C., Baric, R. S., de Groot, R. J., Drosten, C., Gulyaeva, A. A., Haagmans, B. L., Lauber, C., Leontovich, A. M., Neuman, B. W., Penzar, D., Perlman, S., Poon, L. L. M., Samborskiy, D. V., Sidorov, I. A., Sola, I., & Ziebuhr, J. (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, *5*(4), 536–544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K.-Y., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., ... Zhong, N. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.

- New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>
- Guo, W., Li, M., Dong, Y., Zhou, H., Zhang, Z., Tian, C., Qin, R., Wang, H., Shen, Y., Du, K., Zhao, L., Fan, H., Luo, S., & Hu, D. (2020). Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 36(7). <https://doi.org/10.1002/dmrr.3319>
- Hadj Taieb, R., Mahjoub, S., Ben Amara, N., Chakroun, A., Baccouche, H., & Ben Romdhane, N. (2021). Groupe sanguin ABO et COVID-19. *Transfusion Clinique et Biologique*, 28(4), S116. <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2021.08.339>
- Hanada, K., Suzuki, Y., & Gojobori, T. (2004). A large variation in the rates of synonymous substitution for RNA viruses and its relationship to a diversity of viral infection and transmission modes. *Molecular Biology and Evolution*, 21(6), 1074–1080. <https://doi.org/10.1093/molbev/msh109>
- Henderson, J. A., Verma, N., Harris, R. C., Liu, R., & Shen, J. (2020). Assessment of proton-coupled conformational dynamics of SARS and MERS coronavirus papain-like proteases: Implication for designing broad-spectrum antiviral inhibitors. *Journal of Chemical Physics*, 153(11), 1–9. <https://doi.org/10.1063/5.0020458>
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N. H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Huang, I., Lim, M. A., & Pranata, R. (2020). Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – A systematic review, meta-analysis, and meta-regression: Diabetes and COVID-19. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 14(4), 395–403. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.018>
- Huang, X., Wei, F., Hu, L., Wen, L., & Chen, K. (2020). Epidemiology and clinical characteristics of COVID-19. *Archives of Iranian Medicine*, 23(4), 268–271. <https://doi.org/10.34172/aim.2020.09>
- Huang, Y., Guo, H., Zhou, Y., Guo, J., & Wang, T. (2020). *Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . January.*
- Huraimel, K. Al, Alhosani, M., Kunhabdulla, S., & Stietiya, M. H. (2020). Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information. *Science of the Total Environment*, 744(January), 2–8.
- Hussain, A., Bhowmik, B., & do Vale Moreira, N. C. (2020). COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 162, 108142. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108142>
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, M. D. (2012). *Hemoglobine glyquee*. 1–4. https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/HEMOGLOBINE_GLYQUEE.pdf
- Islam, S., Rahman, S., Haque, T., Sumon, A. H., Ahmed, A. M., & Ali, N. (2020). Prevalence

- of elevated liver enzymes and its association with type 2 diabetes: A cross-sectional study in Bangladeshi adults. *Endocrinology, Diabetes and Metabolism*, 3(2), 1–8. <https://doi.org/10.1002/edm2.116>
- Jaeckel, E., Manns, M., & Von Herrath, M. (2002). Viruses and diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 958, 7–25. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb02943.x>
- Jafar, N., Edriss, H., & Nugent, K. (2016). The effect of short-term hyperglycemia on the innate immune system. *American Journal of the Medical Sciences*, 351(2), 201–211. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2015.11.011>
- Jamal, M., Shah, M., Almarzooqi, S. H., Aber, H., Khawaja, S., El Abed, R., Alkhatib, Z., & Samaranyake, L. P. (2021). Overview of transnational recommendations for COVID-19 transmission control in dental care settings. *Oral Diseases*, 27(S3), 655–664. <https://doi.org/10.1111/odi.13431>
- Jeong, I. K., Yoon, K. H., & Lee, M. K. (2020). Diabetes and COVID-19: Global and regional perspectives. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 166(2020), 108303. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108303>
- Kabrah, S. M., Kabrah, A. M., Flemban, A. F., & Abuzerr, S. (2021). Systematic review and meta-analysis of the susceptibility of ABO blood group to COVID-19 infection. *Transfusion and Apheresis Science*, 60(4), 103169. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2021.103169>
- Kenneth McIntosh, M., Martin S Hirsch, M., & Allyson Bloom, M. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19). UpToDate Hirsch MS, Bloom A (Eds) Accessed Mar. 2020;5. *UpToDate*, 2019, 1–27. https://www.cmim.org/PDF_covid/Coronavirus_disease2019_COVID-19_UpToDate2.pdf
- Khateeb, J., Fuchs, E., & Khamaisi, M. (2019). Diabetes and lung disease: An underestimated relationship. *Review of Diabetic Studies*, 15(1), 1–15. <https://doi.org/10.1900/RDS.2019.15.1>
- Kosinski, C., Zanchi, A., & Wojtusciszyn, A. (2020). Diabète et infection à COVID-19. *Revue Médicale Suisse*, 16(692), 939–943. <https://doi.org/10.53738/revmed.2020.16.692.0939>
- Kumar, M., Manna, S., Jha, A. K., Mazumder, P., & Rastogi, N. (2022). Game of Transmissions (GoT) of SARS-CoV-2: Second Wave of COVID-19 is here in India. *Current Opinion in Environmental Science & Health*, 100355. <https://doi.org/10.1016/j.coesh.2022.100355>
- Lamers, M. M., Beumer, J., Vaart, J. Van Der, Knoops, K., Puschhof, J., Breugem, T. I., Ravelli, R. B. G., Schayck, J. P. Van, Mykytyn, A. Z., Duimel, H. Q., Donselaar, E. Van, Riesebosch, S., Kuijpers, H. J. H., Schipper, D., Wetering, W. J. V. De, Graaf, M. De, Koopmans, M., Cuppen, E., Peters, P. J., ... Clevers, H. (2020). SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*, 369(6499), 50–54. <https://doi.org/10.1126/science.abc1669>
- Legge, E. (2021). Letter to the Editor. *RACAR: Revue d'art Canadienne*, 18(1–2), 112. <https://doi.org/10.7202/1072991ar>
- Lemkes, B. A., Hermanides, J., Devries, J. H., Holleman, F., Meijers, J. C. M., & Hoekstra, J. B. L. (2010). Hyperglycemia: A prothrombotic factor? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 8(8), 1663–1669. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03910.x>
- Lima-Martínez, M. M., Carrera Boada, C., Madera-Silva, M. D., Marín, W., & Contreras, M. (2021). COVID-19 and diabetes: A bidirectional relationship. *Clínica e Investigación En Arteriosclerosis (English Edition)*, 33(3), 151–157. <https://doi.org/10.1016/j.artere.2021.04.004>
- Lippi, G., South, A. M., & Henry, B. M. (2020). Electrolyte imbalances in patients with

- severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Annals of Clinical Biochemistry*, 57(3), 262–265. <https://doi.org/10.1177/0004563220922255>
- Liu, D. X., Fung, T. S., Chong, K. K. L., Shukla, A., & Hilgenfeld, R. (2014). Accessory proteins of SARS-CoV and other coronaviruses. *Antiviral Research*, 109(1), 97–109. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2014.06.013>
- Liu, F., Long, X., Zhang, B., Zhang, W., Chen, X., & Zhang, Z. (2020). ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 18(9), 2128–2130.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.040>
- Liu, J., Yu, C., Yang, Q., Yuan, X., Yang, F., Li, P., Chen, G., Liang, W., & Yang, Y. (2021). The clinical implication of gamma-glutamyl transpeptidase in COVID-19. *Liver Research*, 5(4), 209–216. <https://doi.org/10.1016/j.livres.2021.09.001>
- Liu, Y. C., Kuo, R. L., & Shih, S. R. (2020). COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomedical Journal*, 43(4), 328–333. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.04.007>
- Lot, M., Hamblin, M. R., & Rezaei, N. (2020). *Clinica Chimica Acta COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities*. 508(May), 254–266. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.05.044>
- McGurnaghan, S. J., Weir, A., Bishop, J., Kennedy, S., Blackbourn, L. A. K., McAllister, D. A., Hutchinson, S., Caparrotta, T. M., Mellor, J., Jeyam, A., O'Reilly, J. E., Wild, S. H., Hatam, S., Höhn, A., Colombo, M., Robertson, C., Lone, N., Murray, J., Butterly, E., ... McCoubrey, J. (2021). Risks of and risk factors for COVID-19 disease in people with diabetes: a cohort study of the total population of Scotland. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 9(2), 82–93. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30405-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30405-8)
- Mehra, M. R., Desai, S. S., Kuy, S., Henry, T. D., & Patel, A. N. (2020). Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 382(25), e102. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2007621>
- Mejía, F., Medina, C., Cornejo, E., Morello, E., Vásquez, S., Alave, J., Schwalb, A., & Málaga, G. (2020). Oxygen saturation as a predictor of mortality in hospitalized adult patients with COVID-19 in a public hospital in Lima, Peru. *PLoS ONE*, 15(12 December). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0244171>
- Morra, M. E., Van Thanh, L., Kamel, M. G., Ghazy, A. A., Altibi, A. M. A., Dat, L. M., Thy, T. N. X., Vuong, N. L., Mostafa, M. R., Ahmed, S. I., Elabd, S. S., Fathima, S., Le Huy Vu, T., Omrani, A. S., Memish, Z. A., Hirayama, K., & Huy, N. T. (2018). Clinical outcomes of current medical approaches for Middle East respiratory syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in Medical Virology*, 28(3), 1–9. <https://doi.org/10.1002/rmv.1977>
- Mourad, J. J., & Levy, B. I. (2020). Interaction between RAAS inhibitors and ACE2 in the context of COVID-19. *Nature Reviews Cardiology*, 17(5), 313. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0368-x>
- Mudatsir, M., Fajar, J. K., Wulandari, L., Soegiarto, G., Ilmawan, M., Purnamasari, Y., Mahdi, B. A., Jayanto, G. D., Suhendra, S., Setianingsih, Y. A., Hamdani, R., Suseno, D. A., Agustina, K., Naim, H. Y., Muchlas, M., Alluza, H. H. D., Rosida, N. A., Mayasari, M., Mustofa, M., ... Harapan, H. (2021). Predictors of COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis [version 2; peer review: 2 approved]. *F1000Research*, 9, 1–26. <https://doi.org/10.12688/F1000RESEARCH.26186.2>
- Muniangi-Muhitu, H., Akalestou, E., Salem, V., Misra, S., Oliver, N. S., & Rutter, G. A. (2020). Covid-19 and Diabetes: A Complex Bidirectional Relationship. In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.582936>
- Nassar, M., Daoud, A., Nso, N., Medina, L., Ghernautan, V., Bhangoo, H., Nyein, A.,

- Mohamed, M., Alqassieh, A., Soliman, K., Alfishawy, M., Sachmechi, I., & Misra, A. (2021). Diabetes Mellitus and COVID-19: Review Article. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 15(6). <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102268>
- Neurath, M. F. (2020). COVID-19 and immunomodulation in IBD. *Gut*, 69(7), 1335–1342. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321269>
- Ojo, O., Wang, X. H., Ojo, O. O., Orjih, E., Pavithran, N., Adegboye, A. R. A., Feng, Q. Q., & McCrone, P. (2022). The Effects of COVID-19 Lockdown on Glycaemic Control and Lipid Profile in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(3). <https://doi.org/10.3390/ijerph19031095>
- Orioli, L., Hermans, M. P., Preumont, V., Loumaye, A., Thissen, J., Alexopoulou, O., Furnica, R., Burlacu, M., Maiter, D., Yombi, J., & Vandeleene, B. (2020). COVID-19 et diabète. *Louvain Med*, 139, 252–257.
- Pal, R., & Bhansali, A. (2020). COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: The conundrum. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 162, 108132. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108132>
- Pateron, D. (2020). *Fiche Coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. 2019, 1–11.
- Pazoki, M., Keykhaei, M., Kafan, S., Montazeri, M., Mirabdolhagh Hazaveh, M., Sotoodehnia, M., Kazemian, S., Talebpour, M., Ashraf, H., Shariat Moharari, R., Majidi, F., Hedayati Amlashi, N., Zare, S., Fathi, M., Azimbeik, Z., & Ebrahimi, M. (2021). Risk indicators associated with in-hospital mortality and severity in patients with diabetes mellitus and confirmed or clinically suspected COVID-19. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 20(1), 59–69. <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00701-2>
- Philips, B. J., Meguer, J. X., Redman, J., & Baker, E. H. (2003). Factors determining the appearance of glucose in upper and lower respiratory tract secretions. *Intensive Care Medicine*, 29(12), 2204–2210. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1961-2>
- Poaty, H., Poaty, G. E., Ndziessi, G., Ngakeni, E. G., Makouka, T. D., Gadoua, R. S., Ondzé, R., Kitembo, L., Msengui, P. J., Peya, J. M., Sapoulou, M. G., Ibata, P., Monabeka, H. G., & Dokekias, A. E. (2021). Diabetes and covid-19 in congolese patients. *African Health Sciences*, 21(3), 1100–1106. <https://doi.org/10.4314/ahs.v21i3.18>
- Powers, A. C., Aronoff, D. M., & Eckel, R. H. (2021). COVID-19 vaccine prioritisation for type 1 and type 2 diabetes. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 9(3), 140–141. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00017-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00017-6)
- Pu, S. L., Zhang, X. Y., Liu, D. S., Ye, B. N., & Li, J. Q. (2021). Unexplained Elevation of Erythrocyte Sedimentation Rate in a Patient Recovering From COVID-19: A Case Report. *World Journal of Clinical Cases*, 9(6), 1394–1401. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i6.1394>
- Punthakee, Z., Goldenberg, R., & Katz, P. (2018). Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Canadian Journal of Diabetes*, 42, S10–S15. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.003>
- Richardson, S., Hirsch, J. S., Narasimhan, M., Crawford, J. M., McGinn, T., Davidson, K. W., Barnaby, D. P., Becker, L. B., Chelico, J. D., Cohen, S. L., Cookingham, J., Coppa, K., Diefenbach, M. A., Dominello, A. J., Duer-Hefe, J., Falzon, L., Gitlin, J., Hajizadeh, N., Harvin, T. G., ... Zanos, T. P. (2020). Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(20), 2052–2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
- Riddle, M. C., Buse, J. B., Franks, P. W., Knowler, W. C., Ratner, R. E., Selvin, E., Wexler, D. J., & Kahn, S. E. (2020). COVID-19 in People with Diabetes: Urgently Needed Lessons from Early Reports. *Diabetes Care*, 43(7), 1378–1381.

<https://doi.org/10.2337/dci20-0024>

- Rigalleau, V., Monlun, M., Foussard, N., Blanco, L., & Mohammadi, K. (2022). *Diagnostic du diabète Hyperglycémie: rappel*. *6939(20)*, 1–7. [https://doi.org/10.1016/S1634-6939\(20\)44169-9](https://doi.org/10.1016/S1634-6939(20)44169-9)
- Ruiz-Sánchez, J. G., Núñez-Gil, I. J., Cuesta, M., Rubio, M. A., Maroun-Eid, C., Arroyo-Espliguero, R., Romero, R., Becerra-Muñoz, V. M., Uribarri, A., Feltes, G., Trabattoni, D., Molina, M., García Aguado, M., Pepe, M., Cerrato, E., Alfonso, E., Castro Mejía, A. F., Roubin, S. R., Buzón, L., ... Runkle, I. (2020). Prognostic Impact of Hyponatremia and Hypernatremia in COVID-19 Pneumonia. A HOPE-COVID-19 (Health Outcome Predictive Evaluation for COVID-19) Registry Analysis. *Frontiers in Endocrinology*, *11*(November), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.599255>
- Russell, C. D., Parajuli, A., Gale, H. J., Bulteel, N. S., Schuetz, P., de Jager, C. P. C., Loonen, A. J. M., Merekoulias, G. I., & Baillie, J. K. (2019). The utility of peripheral blood leucocyte ratios as biomarkers in infectious diseases: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*, *78*(5), 339–348. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.02.006>
- Saad, G., Abdelkrim, A. Ben, El Abed, Y. H., Tahri, S., Gorchene, A., Maaroufi, A., Chadli, M., Njah, M. K., & Ach, K. (2021). Disorders of sodium balance in covid-19 patients: Two tunisian patients report. *Pan African Medical Journal*, *39*. <https://doi.org/10.11604/pamj.2021.39.199.27626>
- Schurz, H., Salie, M., Tromp, G., Hoal, E. G., Kinnear, C. J., & Möller, M. (2019). The X chromosome and sex-specific effects in infectious disease susceptibility. *Human Genomics*, *13*(1), 2. <https://doi.org/10.1186/s40246-018-0185-z>
- Sharifpour, A., Safanavaei, S., Tabaripour, R., Taghizadeh, F., Nakhaei, M., Abadi, A., Fakhar, M., Banimostafavi, E. S., Nazar, E., Aliyali, M., Abedi, S., Mehravaran, H., Zakariaei, Z., & Azadeh, H. (2021). Alkaline phosphatase and score of HRCT as indicators for predicting the severity of COVID-19. *Annals of Medicine and Surgery*, *67*(June), 102519. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102519>
- Shen, J. X., Zhuang, Z. H., Zhang, Q. X., Huang, J. F., Chen, G. P., Fang, Y. Y., & Cheng, A. G. (2021). Risk factors and prognosis in patients with covid-19 and liver injury: A retrospective analysis. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, *14*, 629–637. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S293378>
- Shenoy, A., Ismaily, M., & Bajaj, M. (2020). Diabetes and covid-19: A global health challenge. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, *8*(1), 1–2. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001450>
- Simon, D. (2022). *Épidémiologie du diabète*. *13*(16), 1–19.
- Singh, A. K., Gupta, R., Ghosh, A., & Misra, A. (2020). Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, *14*(4), 303–310. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.004>
- Soto, A., Quiñones-Laveriano, D. M., Azañero, J., Chumpitaz, R., Claros, J., Salazar, L., Rosales, O., Nuñez, L., Roca, D., & Alcántara, A. (2022). Mortality and associated risk factors in patients hospitalized due to COVID-19 in a Peruvian reference hospital. *PLoS ONE*, *17*(3 March), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264789>
- Sultan, A., & Halimi, S. (2021). Relationship between type 2 diabetes and COVID-19: An update. *Medicine Des Maladies Metaboliques*, *15*(1), 9–14. <https://doi.org/10.1016/j.mmm.2020.12.008>
- Sungnak, W., Huang, N., Bécavin, C., Berg, M., Queen, R., Litvinukova, M., Talavera-López, C., Maatz, H., Reichart, D., Sampaziotis, F., Worlock, K. B., Yoshida, M., Barnes, J. L., Banovich, N. E., Barbry, P., Brazma, A., Collin, J., Desai, T. J., Duong, T. E., ... Figueiredo, F. (2020). SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nature Medicine*, *26*(5), 681–687.

- <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0868-6>
- Tadic, M., Cuspidi, C., & Sala, C. (2020). COVID-19 and diabetes: Is there enough evidence? *Journal of Clinical Hypertension*, 22(6), 943–948. <https://doi.org/10.1111/jch.13912>
- Tang, S., Mao, Y., Jones, R. M., Tan, Q., Ji, J. S., Li, N., Shen, J., Lv, Y., Pan, L., Ding, P., Wang, X., Wang, Y., MacIntyre, C. R., & Shi, X. (2020). Aerosol transmission of SARS-CoV-2? Evidence, prevention and control. *Environment International*, 144(May). <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106039>
- Tests, D., & Diabetes, F. O. R. (2016). 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*, 39(January), S13–S22. <https://doi.org/10.2337/dc16-S005>
- Torres Acosta, M. A., & Singer, B. D. (2020). Pathogenesis of COVID-19-induced ARDS: Implications for an ageing population. *European Respiratory Journal*, 56(3). <https://doi.org/10.1183/13993003.02049-2020>
- Vabret et al. (2019). Cours sur le Coronavirus humains. Chapitre 38. *Coronavirus Humains*, 547–562.
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(11), 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- Wang, X., Xu, W., Hu, G., Xia, S., Sun, Z., Liu, Z., Xie, Y., Zhang, R., Jiang, S., & Lu, L. (2020). SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cellular and Molecular Immunology*, March, 2–4. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0424-9>
- WHO. (2022). COVID-19 weekly epidemiological update. *World Health Organization*, 58, 1–23. <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-weekly-epidemiological-update>
- Wu, A., Peng, Y., Huang, B., Ding, X., Wang, X., Niu, P., Meng, J., Zhu, Z., Zhang, Z., Wang, J., Sheng, J., Quan, L., Xia, Z., Tan, W., Cheng, G., & Jiang, T. (2020). Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host and Microbe*, 27(3), 325–328. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.02.001>
- Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y. M., Wang, W., Song, Z. G., Hu, Y., Tao, Z. W., Tian, J. H., Pei, Y. Y., Yuan, M. L., Zhang, Y. L., Dai, F. H., Liu, Y., Wang, Q. M., Zheng, J. J., Xu, L., Holmes, E. C., & Zhang, Y. Z. (2020). A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 579(7798), 265–269. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>
- Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(13), 1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Xu, X. W., Wu, X. X., Jiang, X. G., Xu, K. J., Ying, L. J., Ma, C. L., Li, S. B., Wang, H. Y., Zhang, S., Gao, H. N., Sheng, J. F., Cai, H. L., Qiu, Y. Q., & Li, L. J. (2020). Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: Retrospective case series. *The BMJ*, 368(January), 1–7. <https://doi.org/10.1136/bmj.m606>
- Yan, Y., Yang, Y., Wang, F., Ren, H., Zhang, S., Shi, X., Yu, X., & Dong, K. (2020). Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, 8(1), 1–9. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001343>
- Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., Wu, Y., Zhang, L., Yu, Z., Fang, M., Yu, T., Wang, Y., Pan, S., Zou, X., Yuan, S., & Shang, Y. (2020). Clinical course and

- outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(5), 475–481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
- Yao, Y., Cao, J., Wang, Q., Shi, Q., Liu, K., Luo, Z., Chen, X., Chen, S., Yu, K., Huang, Z., & Hu, B. (2020). D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: A case control study. *Journal of Intensive Care*, 8(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s40560-020-00466-z>
- Yeo, C., Kaushal, S., & Yeo, D. (2020). Enteric involvement of coronaviruses: is faecal–oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, 5(4), 335–337. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30048-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30048-0)
- Yi, Y., Lagniton, P. N. P., Ye, S., Li, E., & Xu, R. H. (2020). COVID-19: What has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *International Journal of Biological Sciences*, 16(10), 1753–1766. <https://doi.org/10.7150/ijbs.45134>
- Yin, S., Huang, M., Li, D., & Tang, N. (2021). Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 51(4), 1107–1110. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02105-8>
- Zhang, J. jin, Dong, X., Cao, Y. yuan, Yuan, Y. dong, Yang, Y. bin, Yan, Y. qin, Akdis, C. A., & Gao, Y. dong. (2020). Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 75(7), 1730–1741. <https://doi.org/10.1111/all.14238>
- Zhang, Y., Wang, J., Tan, N., Du, K., Gao, K., Zuo, J., Lu, X., Ma, Y., Hou, Y., Li, Q., Xu, H., Huang, J., Huang, Q., Na, H., Wang, J., Wang, X., Xiao, Y., Zhu, J., Chen, H., ... Wang, W. (2021). Risk Factors in Patients with Diabetes Hospitalized for COVID-19: Findings from a Multicenter Retrospective Study. *Journal of Diabetes Research*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/3170190>
- Zhong, J., Tang, J., Ye, C., & Dong, L. (2020). The immunology of COVID-19: is immune modulation an option for treatment? *The Lancet Rheumatology*, 2(7), e428–e436. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30120-X](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30120-X)
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., & Tan, W. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 382(8), 727–733. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001017>

Sites Web :

- International Diabetes Federation. Diabetes facts & figures, (09/12/2021). [En ligne] Disponible sur le site :<https://idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html> (consulté le : 30/06/2022)
- Google News. Coronavirus (covid-19). [En ligne] Disponible sur le site : <https://news.google.com/covid19/map> (consulté le : 29/03/2022)
- Organisation Mondiale de la Santé. Suivi des variants du SARS-CoV-2. [En ligne]

Disponible sur le site : <https://www.who.int/fr/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
(consulté le : 07/05/2022)

-Organisation Mondiale de la Santé. Coronavirus (Symptômes). [En ligne] Disponible sur le site :<https://www.who.int/fr/health-topics/coronavirus> (consulté le : 07/05/2022)

Annexes

Annexe 01 : Questionnaire

Fiche des paramètres cliniques biologiques et biochimiques de patient

DT sans covid	<input type="checkbox"/>	DT avec covid	<input type="checkbox"/>	DT après covid	<input type="checkbox"/>	Covid sans DT	<input type="checkbox"/>
---------------	--------------------------	---------------	--------------------------	----------------	--------------------------	---------------	--------------------------

Patient N° :.....

N° dossier :...

Nom et prénom :.....

Lieu (prévenance) :

Service :.....

Date d'entrée :.....

Date de sortie :

Vaccinée : Oui Non

Sexe :

Age :

Poids :Kg

Taille :m

IMC :..... (Kg/m²)

Diabète type :....

HTA :

PAS (pression systolique maximale) : PAD (pression diastolique minimale) :.....

Groupage :...

*Complications:

Néphropathie

Neuropathie

Pieds

Cardiopathie

AVC :

Autre :.....

*Traitement :

Antidiabétiques :

Insuline :

Lovenox anticoagulant:

Autre :

*Date de début du diabète :.....

Durée du diabète :

* Statut glycémique :

Glycémie : (g/l)

HbA1c (hémoglobine glyquée) :%

FNS

GB :.....
GR :
VGIM :fl
Lymphocytes : ...%
Neutrophiles : ...%
Eosinophiles : ...%
Basophiles : ...%
Monocytes : ...%

Statut inflammatoire :
CRP :..... mg/L
Vs :mm³
TP :%
INR :
TCK :sec
Di dimère :

Ionogramme

Na+ :...
Cl⁻ : ...
Ca⁺² : ...
Mg⁺² :

SPO₂% :%
SaO₂% :%

***statut hépatique :**

GOT (ASAT) :

GPT (ALAT) :

GGT: Albumine :

***Statut rénal :**

Urée :

Créatinine :

Acide urique :

***Statut lipidique :**

Triglycérides :

Cholestérol total :

HDL :..... LDL :.....

Etats covid :
Modéré :
Sévère :
Etendue :
:

Symptômes :
.....
.....
.....

Annexe 02 :

1. Matériel non biologiques

- Seringues stériles de 5 ou 10 ml
- Coton
- Épicrâniennes
- Garrot en cartouche
- Tubes secs, héparines, citrates et EDTA
- Micropipettes de 100 à 1000 µl, 10 µl et autre de 50 µl avec les embouts (jaune et bleu)
- Portoir des cuves et des tubes
- Centrifugeuse
- Spectrophotomètre
- Chronomètre
- Agitateur
- Bain marie
- Réfrigérateur
- poubelle
- chariot

2. Réactifs et solutions

- Eau distillée stérile
- Alcool éthylique
- Réactifs SPINREACT : Dosage de glucose
- Réactifs QCA : Dosage de HbA1c
- Réactifs BIOLABO : Dosage d'ASAT et ALAT
- Réactifs SPINREACT : Dosage γ – GT
- Réactifs BIOLABO : Dosage de PAL
- Réactifs ACB (algérien company for biotechnology) : Dosage de CRP
- Réactifs BIOLABO : taux de prothrombine (TP)

3. Matériel et appareillages utilisés

 Le Chariot de prélèvement comporte

Gant, alcool, coton, garrot, diapositive de prélèvement sanguin : seringue ou épicroânienne, tubes de prélèvement (secs, héparine, citrate et EDTA) et portoirs.

☙ Appareillages et accessoires de pailasse

Spectrophotomètre



Centrifugeuse



Bain marie



Micropipettes réglables



Les réactifs utilisés



Les tubes utilisés



Les gants



les compresses



Les embouts



Annexe 03: Les réactifs

1-La composition des réactifs

❖ glucose sanguin (la glycémie)

Réactif 1 (R1) :

Tampon tris à PH 7.4	92 Mmol/L
Phénol	0.3 Mmol/L
glucose oxydase (GOD)	15000 U/L
peroxydase (POD)	1000 U/L
4-aminophénazone (4-AF)	2.6 Mmol/l

Étalon : solution aqueuse équivalente à 100 mg de Glucose /dl (5.5mmol/l)

❖ P'hémoglobine glyquée (HbA1c)

Réactif 1 (R1)

Phosphate de potassium	50 mmol/l
Détergent PH=5	5 g/l
Azoture de sodium	0.95 g/l

Réactif 2 (R2)

Un tampon de phosphate PH =6.5	30 mmol/l
Azoture de sodium	0.95 g/l

Réactif 3 (R3)

Un tampon de phosphate PH =6.5	30 mmol/l
Azoture de sodium	0.95 g/l

❖ Aspartate-Amino-Transférase (ASAT) ou Glutamate-Oxaloacétate-Transaminase (GOT)

Réactif 1 (R1) : Tampon

TRIS pH 7,8	80 mmol/L
L-aspartate	200 mmol/L

Réactif 2 (R2) : Substrat

NADH	0,18 mmol/L
Lactate déshydrogéné (LDH)	800 U/L
Malate déshydrogéné (MDH)	600 U/L
α -cétoglutarate	12 mmol/L

❖ **Alanine-Amino-Transférase (ALAT) ou Glutamate-Pyruvate-Transaminase (GPT)**

Réactif 1 (R1) : Tampon

TRIS pH 7,8	100 mmol/L
Lactate déshydrogénase (LDH)	1200 U/L
L-Alanine	500 mmol/L

Réactif 2 (R2) : Substrat

NADH	0,18 mmol/L
α -cétoglutarate	15 mmol/L

❖ **gamma-glutamyl transférase (γ – GT ou GGT)**

Réactif 1 (R1) : Tampon

TRIS pH 8,25	100 mmol/L
--------------	------------

Réactif 2 (R2) : Substrat

Glycylglycine	100 mmol/L
L- γ -glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide	3 mmol/L

❖ **phosphatase alcaline (PAL)**

Réactif 1 (R1) : Tampon

Diéthanolamine (DEA) pH 10 (25°C)	1 mol/L
Chlorure de magnésium	0,5 mmol/L

Réactif 2 (R2) : substrat

p-nitrophénylphospate (pNPP)	10 mmol/L
------------------------------	-----------

❖ **la Protéine Réactive C (CRP)**

Réactif 1 (R1) : tampon

Tampon TRIS (PH = 8.2)	20 mmol/l
Azoture de sodium	0.95 g/l

Réactif au latex (R2) :

Particules de latex recouvertes d'igG de chèvre anti-CRP humaine, PH7.3	
Azoture de sodium	0.95 g/l

❖ Taux de prothrombine (TP)

Réactif 1 (R1)	Thromboplastine lyophilisée (Tissu cérébral de lapin)
Réactif 2 (R2)	Tampon de reconstitution

❖ Groupage sanguine

Les 3 types sérum-test utilisés dans le groupage ABO sont :

- Sérum-test Anti-A agglutinant.
- Sérum-test Anti-B agglutinant.
- Sérum-test Anti-AB agglutinant.

Pour le rhésus on a utilisées :

- Sérum-test Anti-D agglutinant.

2-Préparation des réactifs

✚ Glycémie

- Le réactif et l'étalon sont prêt à l'emploi.
- Le réactif et l'étalon doivent être conservés entre 2 et 8 °C. Bien refermer le flacon pour éviter toute contamination lors de l'utilisation. Dans ces conditions, ils resteront stables jusqu'à la date indiquée sur l'étiquette.

✚ L'aspartate amino transférase (ASAT)

- Le réactif de travail : Dissoudre une tablette de substrats de R2 dans 50 ml de R1. Refermer et mélanger doucement, jusqu'à ce que le contenu soit totalement dissout, il est stable pendant 21 jours à 2-8°C.

✚ L'alanine amino transférase (ALAT)

- Le réactif de travail : Mélanger 1 volume de (R2) Substrats avec 4 volume de (R1) Tampon. Il est stable pendant 21 jours à 2-8°C.

✚ gamma-glutamyl transférase (γ – GT)

- Le réactif de travail : Dissoudre le contenu d'un flacon de R2 Substrat dans 50 ml de R1. Couvrir et mélanger délicatement jusqu'à dissoudre son contenu, il est stable pendant 21 jours à 2-8°C.

✚ phosphatase alcaline (PAL)

- Le réactif de travail : Mélanger 1 volume de (R2) substrat avec 4 volume de (R1) Tampon.
- il est stable pendant 21 jours à 2-8°C si les flacons sont bien fermés jusqu'à l'expiration de la date mentionnée sur l'étiquette.

✚ Protéine Réactive C (CRP)

- Reconstituer avec 1 ml (1000 ul) d'eau distillée. Mélanger doucement et incubé pendant 10 minutes sous la température ambiante avant l'utilisation.

- il est stable pendant 1 mois à 2-8°C si les flacons sont bien fermés jusqu'à l'expiration de la date mentionnée sur l'étiquette.

Taux de Prothrombine (TP)

- Flacon R1 : Utiliser un objet non coupant pour enlever la capsule.
- Flacon R2 : Ajouter sans délai au contenu du flacon R1 la quantité de tampon de reconstitution indiquée sur l'étiquette. Mélanger doucement jusqu'à dissolution complète.
- Le réactif de travail est stable pendant 5 jours à 2-8°C ou 8 heures à température ambiante.

3- Préparation des dosages biochimiques

Dosage du glucose sanguin

	Blanc (ul)	Etalon (ul)	Essai (ul)
Etalon (standard)	/	10	/
Echantillon (essai)	/	/	10
Réactif de travail	1000	1000	1000

Dosage d'ASAT (Aspartate-Amino-Transférase)

	Echantillon
Etalon (ul)	/
Echantillon (ul)	100
Réactif (ul)	1000

Dosage d'ALAT (Alanine-Amino-Transférase)

	Echantillon
Etalon (ul)	/
Echantillon (ul)	100
Réactif (ul)	1000

❖ **Dosage de phosphatase alcaline**

Echantillon (ul)	10
Réactif (ul)	1000

❖ **Dosage gamma-glutamyl transférase (γ – GT)**

	Echantillon
Etalon (ul)	/
Echantillon (ul)	100
Réactif (ul)	1000

❖ **Dosage de la protéine réactive C (CRP)**

Echantillon (ul)	5
Réactif de travail (ul) (400 ul de R1 + 100 ul de R2)	500

❖ **Dosage de prothrombine (TP)**

Echantillon (ul)	100
Réactif de travail (ul)	200

❖ **Les valeurs physiologiques des paramètres biochimiques**

Les paramètres sanguins	Les valeurs physiologiques
Glycémie	0.7-1.20 g/l
Hémoglobine glyquée	4.2 – 6.2 %
ASAT (GOT)	Homme : ≤ 38 U/L Femme : ≤ 31 U/L
ALAT (GPT)	Homme : ≤ 40 U/L Femme : ≤ 32 U/L
GGT	Homme : 11-50 U/L Femme : 7-32 U/L
PAL	26-117U/L
CRP	≤ 6
Ca ²⁺	[2.25-2.5] mmol
Cl ⁻	[95-105] mmol
Na ⁺	135-145 mmol/l
K ⁺	3.5-5 mmol
TQ	11-16 second
TP	70-100 %.

• **Les valeurs physiologiques de l'hémogramme**

Globules blancs (GB)	4-10 10 ³ /μl
Globules rouges (GR)	Homme : 4.5-6 10 ⁶ /μl Femme : 4-5.5 10 ⁶ /μl
Hémoglobine (HB)	Homme : 13-17 g/dl Femme : 12-16 g/dl
Hématocrite (HT)	35-55 %
VGM	80-100 fl
TGM	26-34 pg
Plaquettes (PLA)	150-400 10 ³ /μl
Lymphocytes	20-40 %
granulocytes	45-70 %