

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ SAAD DAHLEB BLIDA 1



FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DÉPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDE

EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE MASTER EN
SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

FILIÈRE : SCIENCES BIOLOGIQUES

OPTION : BIOCHIMIE

THÈME

ETUDE DES PARAMÈTRES MÉTABOLIQUES CHEZ LES DIABÉTIQUES COVID ET POST-COVID DE LA RÉGION DE BLIDA

Soutenue le : 19 / 09 / 2021

Présenté par :

- MORSLI KHADIDJA
- BERKOUK NOUR EL HOUDA

Devant le jury :

M ^r BENYAHIA.N	MAA	USDB 1	Président
M ^{me} TOBAL. S	MAA	USDB 1	Examinatrice
M ^{me} EDDAIKRA. A	MCB	USDB 1	Promotrice
M ^{me} HAMIDA-RAMDAN.F	MCA	CHU -Blida	Co-promotrice

ANNÉE UNIVERSITAIRE : 2020/ 2021

REMERCIEMENTS

Au terme de ce travail

*Avant toute chose, nous tenons à remercier **DIEU** le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.*

*Nous tenons à remercier vivement notre promotrice **Dr EDDAIKRA.A** pour son encadrement, pour l'aide compétente qu'elle nous a apportée, pour sa confiance, ces précieux conseils et ces orientations scientifiques. Nous voudrions également lui témoigner notre profonde gratitude pour la patience et son soutien.*

*Nous remercions **Dr BENYAHIA .N** d'avoir accepté de consacrer du temps à examiner et juger notre travail comme président du jury. Nous tenons à vous exprimer ici notre profonde gratitude et respects.*

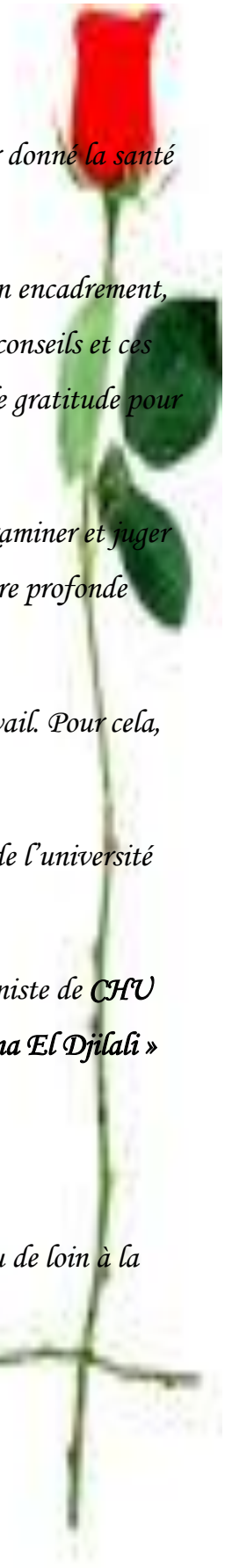
*Nous remercions **Dr TOBALS** d'avoir accepté d'honorer et d'enrichir notre travail. Pour cela, nous tenons à vous exprimer notre gratitude .*

*Nous remercions également tous les enseignements du département de biologie de l'université **BLIDA 1**.*

*Nous présentons nos le plus sincères respect à **Pr HAMIDA. F** médecine interniste de **CHU Frantz Fanon** , le groupe de laboratoire du la maison du diabétique « **Bounaama El Djilali** » pour toute l'aide apportée pendant notre stage .*

ainsi à tout les patients pour leur confiance .

Nous tenons également à remercier tous ceux qui ont contribué dans de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.



Dédicace

Avec tout respect et amour je dédie ce modeste travail

A ma Mère,

Tu m'as donné la vie, la tendresse et le courage pour réussir.

*Tout ce que je peux t'offrir ne pourra exprimer l'amour et la reconnaissance que je te
Porte.*

*En témoignage, je t'offre ce modeste travail pour te remercier pour tes sacrifices et pour
L'affection dont tu m'as toujours entourée. Puisse dieu, le très Haut, vous accorder santé, bonheur
et longue vie.*

A mon Père,

*L'épaule solide, L'œil attentif compréhensif et la personne la plus digne de mon estime et
De mon respect.*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mes sentiments, que dieu te préserve et te procure santé et longue
vie.*

A mes frères, Tedj el dine et Yakoub et A ma sœur, hafsa.,

*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 .*

A mes grands-mères ,

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

A toute ma famille

Amon cher binôme khadidja ,

*J'ai passé mes meilleurs moments avec toi , je te remercie énormément pour tout , a toi la réussite du
monde*

A ma promotrice Dr Eddaikra ,

Pour ces précieux conseils et son orientation ficelée tout au long de notre recherche

Ames chers amis : soumia , saida , meriem , houda , aicha , hadjer , maroua .

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible , je vous dis merci .

Nour .H

Dédicace

Avec l'aide de dieu le tout puissant qui m'a éclairé les chemins du savoir, j'ai pu réaliser ce modeste travail que je dédie à :

A ma très chère mère ; Meriem

Tu m'as comblé avec ta tendresse Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études. Tous les mots ne pourraient témoigner de ma gratitude, tu es pour moi l'exemple de droiture, de patience et de persévérance .je te dédie ce mémoire comme fruit de ton dévouement et le résultat de tes efforts Qu'Allah te protège et te donne la santé, le bonheur et longue vie.

A mon très cher père ; Djilali

je t'exprime mes profondes affections et mon éternelle gratitude Pour m'avoir soutenu moralement et matériellement jusqu'à ce jour, je n'ai été Guidée jusqu'à présent que par le désir de t'honorer .aucun mot ne saurait exprimer ma gratitude, mon amour et mon profond respect. . Qu'Allah le tout puissant te préserve, t'accorde Santé, bonheur et te protège de tout mal.

A mes sœurs; Fatma et Sarah

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 les mauvais moments ce travail n'aurait pas pu être finalisé sans votre présence dans ma vie.

Aux mes frères Amine, Mohamed et Ahmed ; que j'aime tant Pour leur petit mot et leur soutien.

A ma grande mère que dieu la garde pour nous.

A ma famille, mes tantes qui font confiance à moi et pour l'amour qu'elles me réservent, et mes oncles et mes tous cousins.

A mes chères proches amies.

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

A ma promotrice Dr Eddaikra qui ma dirigé dans ce labeur.

KHADIDJA

RÉSUMÉ

Résumé

Plusieurs études ont rapporté que le diabète de type1 (DT1) ou Type2 (DT2) était associé avec un mauvais pronostic dans les infections à coronavirus. La pandémie de COVID-19, causée par des troubles respiratoires aigus sévères syndrome du coronavirus 2 (SARS-CoV-2), participe aux complications du diabète. Dans le but d'identifier les troubles métaboliques chez le patient diabétique associé au COVID. Pour ce faire, nous avons inclus dans notre étude quatre groupes de patients : 94 patients diabétiques atteints du COVID (32 DT1 et 62 DT2), 57 patients atteints du COVID seule et 20 patients diabétiques post-COVID.

Dans notre étude, il apparaît que l'association du diabète type1 au COVID est en faveur d'un déséquilibre métabolique chez les DT1, les TD2, et le groupe COVID seul.

En effet, les patients COVID associé à un diabète ont glycémie à jeun ($>1.20\text{g/l}$) avec une hémoglobine glyquée (HBA1c $>7,5\%$). Ce déséquilibre glycémique est associé à une atteinte hépatique par élévation des valeurs moyenne de transaminase (ASAT,ALAT), Lactate déshydrogénase (LDH). Ce virus « CORONA » semble affecter l'état hémodynamique des vaisseaux par des taux élevés de D-dimère, INR, VS et PAL. De plus les taux élevés de GGT témoignent de la présence d'une infection associé à l'état général du patient à COVID.

Notre population a présenté un haut risque métabolique en faveur d'un déséquilibre métabolique due à l'infection par le COVID-19

Mots clés : Diabète, SARS-Cov2 , COVID, post- COVID , Trouble, Déséquilibre métabolique

RÉSUMÉ

ABSTRACT

Several studies have reported that type1 (T1D) or Type2 (T2D) diabetes is associated with a poor prognosis in coronavirus infections. The COVID-19 pandemic, caused by severe acute respiratory disease coronavirus syndrome 2 (SARS-CoV-2), is contributing to the complications of diabetes. With the aim of identifying metabolic disorders in the diabetic patient associated with COVID. To do this, we included in our study four groups of patients: 94 diabetic patients with COVID (32 T1D and 62 T2D), 57 patients with COVID alone and 20 post-COVID diabetic patients.

In our study, it appears that the association of type 1 diabetes with COVID is in favor of a metabolic imbalance in T1D, TD2, and the COVID group alone.

Indeed, COVID patients associated with diabetes have fasting blood sugar ($> 1.20\text{g} / \text{l}$) with glycated hemoglobin ($\text{HBA1c} > 7.5\%$). This glycemic imbalance is associated with liver damage by elevation of the mean values of transaminase (ASAT, ALAT), Lactate dehydrogenase (LDH). This "CORONA" virus appears to affect the hemodynamic state of the vessels by elevated levels of D-dimer, INR, VS and PAL. In addition, the elevated levels of GGT are indicative of the presence of an infection associated with the general condition of the patient with COVID.

Our population presented a high metabolic risk in favor of metabolic imbalance due to infection with COVID-19

Keywords : Diabetes, SARS-Cov2, COVID, post-COVID, Disorder, Metabolic imbalance

الملخص

أفادت العديد من الدراسات أن داء السكري من النوع 1 أو النوع 2 مرتبط بسوء التشخيص في حالات الإصابة بفيروس كورونا. تساهم جائحة COVID-19 ، الناجم عن مرض الجهاز التنفسي الحاد الوخيم متلازمة الفيروس التاجي 2 (SARS-CoV-2) ، في مضاعفات مرض السكري. بهدف تحديد الاضطرابات الأيضية لدى مريض السكري المصابة بفيروس كورونا ، قمنا بتضمين أربع مجموعات من المرضى في دراستنا: 94 مريضاً مصاباً بالسكري من بينهم 32 مصابين بالسكري النوع 1 و 62 مصابين بالنوع 2، و 57 مريضاً مصاباً بـ COVID وحده و 20 مريضاً مصاباً بالسكري بعد الإصابة بفيروس كورونا .

في دراستنا ، يبدو أن ارتباط مرض السكري بفيروس كورونا يسبب اختلال التوازن الأيضي لدى مرضى السكري النوع 1 والنوع 2 ومجموعة المرضى المصابين بفيروس كورونا فقط .

في الواقع ، مرضى (COVID) المرتبطين بمرض السكري لديهم سكر دم صائم ($< 1.20 \text{ جم} / \text{لتر}$) مع الهيموغلوبين السكري ($\text{HBA1c} > 7.5\%$). يرتبط هذا الخلل في نسبة السكر في الدم بتلف الكبد عن طريق ارتفاع متوسط قيم الترانساميناز (ALAT ، ASAT) ، اللاكتات ديهيدروجينيز (LDH). يبدو أن فيروس "CORONA" هذا يؤثر على حالة الدورة الدموية للأوعية بمستويات مرتفعة من D-dimer و INR و VS و PAL. بالإضافة إلى ذلك ، تدل المستويات المرتفعة من GGT على وجود عدوى مرتبطة بالحالة العامة للمريض المصاب بفيروس كورونا (COVID).

لقد عانى الكثير من الناس من مخاطر عدم التوازن الأيضي بسبب الإصابة بفيروس كورونا التاجي (COVID-19)

الكلمات المفتاحية : مرض السكري ، مرض الالتهاب الرئوي الحاد ، فيروس كورونا (COVID) ، ما بعد الإصابة بفيروس كورونا ، الاضطراب ، عدم التوازن الأيضي

Sommaire

Introduction	1
Chapitre 1: Rappels bibliographiques	
1. COVID 19	3
1.1. Définition	3
1.2. Épidémiologie.....	3
1.2.1. Contagiosité.....	4
1.2.2. Voies de transmissions.....	5
1.2.3. Gouttelettes.....	5
1.2.4. Autres voies de transmissions.....	5
1.2.5. Période d'incubation.....	6
1.3. Physiopathologie du SRAS-CoV2.....	6
1.3.1. Structure du SARS-CoV-2.....	6
1.3.2. Organisation du génome.....	7
1.3.3. Classification et taxonomie.....	7
1.3.4. La réplication et pathogenèse.....	8
1.3.4.1. Pénétration du virus dans la cellule hôte.....	8
1.3.4.2. Cycle de réplication.....	9
1.4. SARS-Cov 2 et Complications.....	10
2. Diabète	11
2.1. Définition du diabète.....	11
2.2. Classification étiologique du diabète.....	11
2.3. Complications liées au diabète	12
3. Diabète et COVID-19	13
3.1. Mécanismes physiopathologiques potentiels.....	13
3.2. La relation bidirectionnelle entre COVID-19 et diabète.....	15

Sommaire

Chapitre 2 : Matériel et méthodes

2.1. Matériel.....	17
2.1.1. Matériel non biologique.....	17
2.1.2. Matériel biologique.....	17
2.2. Méthodes d'étude.....	17
2.3. Méthodes de dosage.....	18
2.4. Analyse Statistique.....	35

Chapitre 3: Résultat et discussion

3.1. Distribution en fonction de l'âge et la durée du diabète.....	37
3.2. Distribution en fonction de la saturation en oxygène.....	38
3.3. Distribution en fonction du statut glycémique.....	39
3.4. Distribution en fonction du statut hépatique.....	41
3.4.1. ASAT et ALAT.....	41
3.4.2. Gamma glutamyl- Transférase (γ GT).....	42
3.4.3. Lactate déshydrogénase (LDH).....	43
3.5. Distribution en fonction de l'ionogramme.....	44
3.6. Distribution en fonction des D-dimère.....	45
3.7. Distribution en fonction du statut de l'hémostase.....	47
3.8. Distribution en fonction du statut inflammatoire.....	49
3.9. Distribution en fonction de l'hémogramme.....	49

Conclusion.....	50
------------------------	-----------

Références bibliographiques.....	..51
---	-------------

Annexes

Liste des abréviations

Liste des abréviations

4-AAP: 4-amino-antipyrine

ACE2 :Enzyme de conversion de l'angiotensine II

ACE2 :Enzyme de conversion de l'angiotensine II.

ALAT : Alanine-Amino-Transférase

ARN : Acide ribonucléique.

ARNm : acide ribonucléique messenger

ASAT : Aspartate-Amino-Transférase

CE: cholestérol estérase

CHOD: cholestérol oxydase

CHU : Centre- hospitalo- universitaire.

CK: glycérol kinase

COVID-19 : Coronavirus.

CRP : protéine C- réactive

CT: cholestérol

DIC : lésions intravasculaires disséminées-coagulation

DO: densité optique

DT1 : diabète type 1

DT2 : diabète type 2

E : protéine d'enveloppe.

EP: embolie pulmonaire

FNS : formule de numération sanguine .

GAD : anti-glutamate décarboxylase

GOD: glucose oxydase

GOT : Glutamate-Oxaloacétate-Transaminase

GPO: glycérol-phosphate-oxydase

GPT : Glutamate-Pyruvate-Transaminase

H2O2: peroxyded'hydrogène

HbA1c: hémoglobineglyquée

HCOV -HKU1 :Le bêta coronavirus humain.

HCoV-229^E:Coronavirus humain 229^E.

HCoV-NL63 : Coronavirus humain NL63.

HDL-CT: high-density lipoproteins- cholesterol

HE : l'Hémagglutinine-Estérase.

ICA : anti-cellules ilots

ICTV : Comité international de taxonomie virale.

IFN γ : L'interféron gamma

IM : insuffisance mitrale

INR : international normalized ratio

LDH : lactate déshydrogénase

LDL-CT: low density lipoprotein- cholesterol

LPL: lipoprotéine lipase

M : protéine de membrane.

MCV : maladie cardiovasculaire

MDH : malate déshydrogénase

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

N : protéine de capsid.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

ORF 1b: open reading frame/(protéines non structurales).

ORF :open Reading frame .

ORF1a: open reading frame / Polyprotéineréplicase / transcriptase.

Liste des abréviations

PAL : phosphatase alcaline

PEG: polyéthylène glycol

PNPP : P-nitrophénylphosphate

POD: peroxydase

R0 : Taux de reproduction.

RAAS: système rénine-angiotensine-aldostérone

Rdrp: RNA-dependent RNA polymerase .

ROS : reactiveoxygen species

RTC : Complexe réplication-transcription.

RT-PCR : Polymérase Chain réaction).

S: protéine *Spike*.

S1 ,s2 : sous unité.

SaO2 :saturation pulsée en oxygène

Sars-CoV-2 : Coronavirus syndrome respiratoire aigu sévère.

SIDA : Syndrome d'Immuno-Déficiences Acquises

SPO2 : saturation en oxygène

SRDA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë

TEV : thrombo-embolie veineuse

TG: triglycéride

TMPRSS2: Enzyme sérine protéase transmembranaire Type II.

TP : taux de prothrombines

TVP: thrombose veineuse profonde

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

VS : vitesse de sédimentation

Liste des Figures

	Titre	Page
Figure 1	Cas de COVID-19 signalés chaque semaine par région et décès dans le monde , au 15 aout2021 selon l'OM	4
Figure 2	Structure et génome du SARS-Cov2	6
Figure 3	Organisation génomique du Sars-cov2	7
Figure 4	Type de coronavirus (cui et al.,2019)	8
Figure 5	Le cycle de réplication des coronavirus	9
Figure 6	Mécanisme pathogène potentiels chez les patients atteints de DT et de COVID-19	14
Figure 7	L'infection par le SRAS-CoV-2aggrave le diabète	15
Figure 8	Répartition des patients COVID et post COVID	36
Figure 9	Répartition des patients COVID et post COVID selon l'âge et la durée du diabète.	37
Figure 10	Répartition des patients COVID et post COVID selon la saturation en oxygène	38
Figure 11	Répartition des patients COVID et post COVID selon le statut glycémique	39
Figure 12	Répartition des patients COVID et post COVID selon le statut hépatique	41
Figure 13	Evaluation du taux de Gamma glutamyl- Transférase chez les patients COVID et post COVID.	42
Figure 14	Evaluation du taux de LDH chez les patients COVID et post COVID	43
Figure 15	Répartition des patients COVID et post COVID selon les taux de Na ⁺	44
Figure 16	Répartition des patients COVID et post COVID selon les taux de K ⁺	44
Figure 17	Répartition des patients COVID et post COVID selon les taux de D-dimères	45
Figure 18	Evaluation du taux de l'INR chez les patients COVID et post COVID	47
Figure 19	Evaluation du taux de VS chez les patients COVID et post COVID	48
Figure 20	Evaluation du taux de phosphatase Alcaline chez les patients COVID et post COVID	49

Liste des tableaux

	Titre	Page
I	Classification étiologique des diabètes sucrés	12
II	Étapes du dosage du glucose sanguin	19
III	Étapes du dosage des triglycérides	22
IV	Étapes du dosage du cholestérol total	24
V	Étapes du dosage du HDL- cholestérol	25
VI	Étapes du dosage de l'urée sanguin	27
VII	Étapes du dosage de l'acide urique	28
VIII	Étapes du dosage de la créatinine	29
IX	Étapes du dosage de ASAT (Aspartate-Amino-Transférase)	31
X	Étapes du dosage de ALAT (Alanine-Amino-Transférase)	32
XI	Étapes du dosage de phosphatase alcaline	35
XII	Répartition de la population de l'étude	36

Introduction

INTRODUCTION

La maladie à coronavirus (COVID-19) est une maladie infectieuse causée par une nouvelle agent grave coronavirus du syndrome respiratoire aigu (SRAS-Cov-2) qui a initialement commencé à Wuhan province de Chine et a maintenant touché plus de 200 pays dans le monde et déclaré une pandémie (**Huang et al.,2020**) et (**Li et al.,2020**).

Le virus affecte principalement le système respiratoire provoquant une maladie pseudo-grippale avec des symptômes tels qu'une toux, de la fièvre et, dans des cas plus graves, cas, difficultés respiratoires (**Zou et al.,2020**).

Selon les statistiques disponibles, la mortalité est élevée chez les personnes âgées les individus du groupe d'âge (plus de 60 ans) et les personnes avec d'autres conditions. En plus du syndrome de détresse respiratoire aiguë et de l'insuffisance respiratoire, la maladie à coronavirus (COVID-19) est maintenant connue pour se manifester comme inflammation systémique, conduisant à une septicémie, une lésion cardiaque aiguë et une insuffisance cardiaque et multiviscérale dysfonctionnement chez les patients à haut risque (**Wang et al.,2020**).

La pandémie de COVID-19 exerce un impact majeur et universel impact sur la population humaine. Bien que le cas taux de mortalité des coronavirus précédents moyen-orient coronavirus du syndrome respiratoire MERS-CoV (35%) et le SRAS-CoV (11%) était considérablement plus élevé qu'avec le SARS-CoV-2 (environ 2 %), le SARS-CoV-2 a été transmis beaucoup plus rapidement et ne pouvait être confiné à certaines régions, ce qui entraîne une pandémie évolutive (**Meo et al., 2020**).

Lors de la pandémie par le virus H1N1 en 2009 et, plus récemment, lors de l'épidémie liée au Middle East Respiratory Syndrome-related CoronaVirus (MERS-CoV), le diabète s'est révélé être un risque majeur de mortalité (**Yang et al., 2006**) et (**Alqahtani et al., 2018**) .

Les premières séries de cas publiées ont décrit le diabète, parmi d'autres maladies couramment associées, telles que comme l'hypertension artérielle, l'obésité et le cœur coronaire maladie, pour être un facteur de risque soit pour COVID-19 lui-même ou une évolution clinique et une mortalité plus sévères (**Du et al.,2020**) et (**Li et al., 2020**).

Introduction

Le patient diabétique présente un risque accru de développer certains types d'infection, principalement bactériennes et fongiques (**Moutschen et al., 2005**). Sans surprise dès lors, le diabète a rapidement été identifié comme une des comorbidités les plus prévalentes parmi les patients hospitalisés suite à la COVID-19. Dès le début de l'épidémie, les données chinoises en provenance des hôpitaux de Wuhan, berceau de l'épidémie, ont indiqué que dans 25 % des décès liés au COVID-19, on retrouvait une histoire de diabète et que l'hyperglycémie et le diabète constituaient un facteur prédictif indépendant de morbidité et de mortalité chez les patients avec un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) (**Xie et al., 2020**).

Les données ultérieures récoltées dans d'autres pays atteints par la COVID-19 ont confirmé que les patients diabétiques étaient plus à risque de développer des complications sévères ou de décéder (**Fadini et al., 2020**) et (**Garg et al., 2020**).

Cependant, les caractéristiques précises des patients diabétiques hospitalisés n'étaient pas clairement mentionnées dans les premières études, de même que la relation entre le type de diabète et la sévérité de la COVID-19. A ce niveau, la publication récente de l'étude française CORONADO (Coronavirus SARS-CoV-2 and DiabetesOutcomes) a permis de préciser plusieurs aspects importants (**Cariou et al., 2020**).

Peu ou pas d'études épidémiologiques Algérienne se sont intéressé à l'association COVID diabète au COVID. Pour cela, nous nous sommes intéressés à explorer le métabolisme au stade COVID et post Covid chez le diabétique Algérien.

Nous avons structuré notre étude en trois chapitres :

Dans le premier chapitre, nous exposons les données bibliographiques dans le contexte actuel sur l'association du diabète au COVID.

Le deuxième chapitre concerne à décrire la méthode utilisée dans notre démarche de notre étude ainsi que le matériel utilisé

Et enfin le troisième chapitre qui va porter sur l'interprétation et la discussion des résultats.

1^{er} Chapitre : Rappels bibliographiques

1. COVID 19

1.1 Définition du COVID

La maladie COVID-19 qui veut dire coronavirus et provoquant des infections respiratoires sévères. Les coronavirus forment une famille de virus variés (Coronaviridae). Leur nom signifie "**virus en couronne**" et vient du fait qu'ils possèdent tous un aspect en forme de couronne lorsqu'ils sont observés au microscope. Encore appelé le Sars-CoV-2 par le Comité international de taxonomie virale (ICTV) (**Gorbalenya et al., 2020**). Il a été transmis à l'homme probablement par le pangolin, sur un marché de fruits de mer à Wuhan, en Chine, en décembre 2019 (**Dae-gyun et al., 2020**).

1.2.Épidémiologie

L'incidence du Sars-CoV-2 a très vite explosé, d'abord dans la région du Wuhan, puis dans les autres régions de Chine et d'autres pays de l'Asie du Sud-Est. Le 31 janvier 2020, de nombreux pays ayant notifié des cas, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a déclaré ce nouveau coronavirus comme une « urgence de santé publique de portée internationale ». La maladie causée par le « coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère » (SARS-CoV-2) a été dénommée le 11 février 2020 « CoronaVirus Disease 2019 » (COVID-19). Le 20 février 2020, un premier patient a été diagnostiqué en Italie dans la région de Lombardie. Depuis, l'épidémie s'est propagée en Italie avant de s'étendre aux autres pays d'Europe, puis sur tous les continents. Enfin, le 11 mars 2020, l'OMS a déclaré COVID-19 pandémie (**Khan et al., 2020**).

La vitesse de propagation du Sars-CoV-2 a conduit les scientifiques (**Derrar,2020**) partout dans le monde à mener de nombreuses recherches pour mieux connaître et affronter ce virus redoutable, qualifié par l'OMS d'« ennemi de l'humanité » (**Jamai Amir et al., 2020**)

Le nombre mondial de nouveaux cas a augmenté au cours des mois de juillet et Aout 2021. Dans la semaine du 9 au 15 août 2021, plus de 4,4 millions de cas ont été signalés, portant ainsi, le nombre cumulé de cas dans le monde à plus de 206 millions avec plus de 66 000 décès.

Cependant, la région africaine a signalé la plus forte baisse en pourcentage de l'incidence des cas et des décès, 23 % et 18 % respectivement, Alors que les régions du Pacifique occidental et de la Méditerranée orientale ont signalé des augmentations proportionnelles les plus élevées de l'incidence des décès de 23 % et 15 % respectivement au cours de la semaine du 9 au 15 août 2021 (**fig.1**).

1^{er} Chapitre : Rappels bibliographiques

En tenant compte de la gravité de la pandémie une mise à jour est constamment fournie sur les variants du SARS-CoV-2. Citons les variantes Alpha, Beta, Gamma et Delta. Ces derniers comprennent des mises à jour sur la répartition géographique des COV (**WHO ; 2021**)

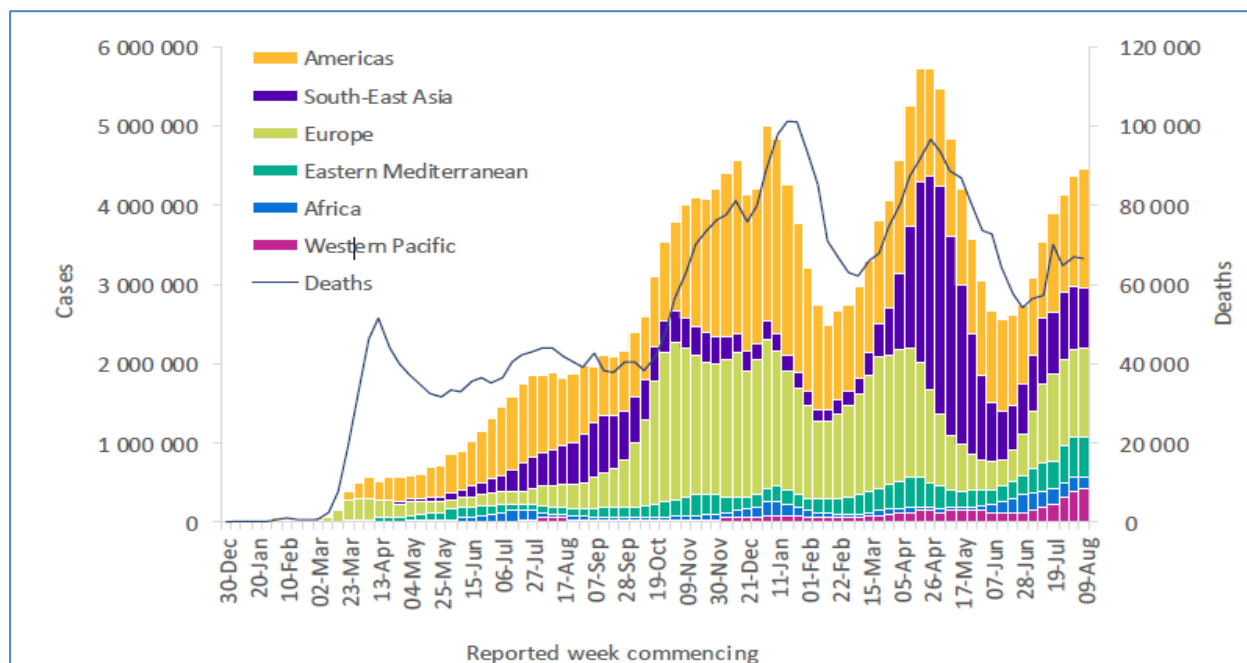


Figure 1 : cas de COVID-19 signalés chaque semaine par région et décès dans le monde , au 15 aout2021 selon l'OMS

L'Algérie comme d'autres pays est également touché par le COVID 19. C'est le troisième pays le plus touché d'Afrique (après le Sud Afrique Egypte et Maroc). Le premier cas a été signalé le 25 février 2020, un ressortissant italien testé positif dans Ouargla. Le 1er mars 2020, deux cas ont été signalé dans la région de Blida, suite à leurs contacts avec deux ressortissants algériens qui venaient de France qui ont été détectés positifs après leur retourner en France. Depuis lors, une épidémie de COVID-19 a commencé dans cette région (Blida).

Le séquençage génomique de la souche algérienne a montré 95-97% d'homologie avec la souche française et le virus a été classé dans un groupe génétique qui contient des souches françaises, italiennes et espagnoles renforçant l'hypothèse de son origine importée (**Derrar,2020**).

1.2.1. Contagiosité

Le taux de reproduction (R_0) est un indicateur qui apprécie le potentiel de contagiosité d'un agent infectieux. C'est le nombre moyen de sujets auxquels un malade risque de transmettre la maladie dans une population non immunisée contre le virus. Si le R_0 est supérieur à 1, alors la maladie tend à s'étendre d'elle-même en l'absence d'action. Il faut dire que le confinement

réduit sensiblement ce fameux indice. Des études supposent que le risque de contamination est plus important les premiers jours d'apparition des signes cliniques et pourrait persister plus de trois semaines (**Chen et al., 2020**).

1.2.2. Voies de transmissions

1.2.2.1. Gouttelettes

Le SARS-CoV-2 se transmet essentiellement par l'émission de gouttelettes respiratoires. Ces gouttelettes chargées de particules virales pourraient infecter un sujet susceptible soit par contact direct avec une muqueuse (transmission directe) soit par contact avec une surface infectée par les muqueuses nasales, buccales ou conjonctivales (transmission indirecte) (**Van-Doremalen et al.,2020**). Elles peuvent être projetées à plusieurs mètres de distance mais ne persistent pas dans l'air. Bien que le virus puisse survivre au moins trois heures après aérosolisation expérimentale il n'existe à ce jour aucune donnée montrant la transmission par aérosols du SARS-CoV-2. En revanche, le virus peut survivre plusieurs jours sur des surfaces inertes (**Van-Doremalen et al.,2020**).

1.2.2.2. Autres voies de transmissions

En dehors des prélèvements respiratoires, l'ARN viral a également été détecté dans les selles et le sang des patients infectés (**Wölfel et al.,2020**) et (**Zheng et al.,2020**). Si certains virus ont pu être cultivés vivants à partir des selles (**Wang et al., 2020**) et que le SARS-CoV-2 est capable d'infecter les entérocytes humains (**Lamers et al .,2020**), Il n'existe pas aujourd'hui de preuve définitive d'une transmission féco-orale significative. De même, malgré l'existence possible d'une virémie, la transmission intra-utérine du virus reste à démontrer à ce jour, bien que quelques cas suspects aient été rapportés (**Dong et al .,2020**). Enfin l'isolement de l'ARN viral dans les urines reste à ce jour très peu décrit (**Zheng et al.,2020**).

1.2.3.Période d'incubation

C'est l'intervalle entre la date d'un premier contact potentiel avec un patient suspect ou confirmé de Covid-19 et la date d'apparition des signes cliniques, notion importante pour déterminer la durée de l'isolement afin de contrôler la propagation de l'infection. La période d'incubation varie de deux à quatorze jours (médiane cinq jours). Or, l'étude de (**Guan et al.,2020**) réalisée sur un large échantillon, a suggéré une moyenne de trois jours, avec une extrême arrivant à 24 jours (**Backer et al.,2020**)

1.3. Physiopathologie du SRAS-CoV2

1.3.1. Structure du SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé sous forme d'une particule sphérique d'un diamètre compris entre 80 et 200 nm. Il est composé d'ARN monocaténaire simple brin polarisé positivement de 29,9 kb (Wu et al.,2020) (fig.2). Les protéines S (*spike*) forment une large couronne à leur surface, d'où le préfixe latin *corona*. Les protéines N, étroitement liées à l'acide ribonucléique (ARN) génomique, forment la nucléocapside. Les protéines M et E constituent la matrice et l'enveloppe.

La figure 2 montre que le virus SARS-CoV-2 est composé de cinq protéines de structures :

La protéine Spike sous forme trimérique qui se lie au récepteur cellulaire, ainsi que trois autres protéines transmembranaires (la glycoprotéine d'enveloppe [E], de membrane [M] et l'Hémagglutinine-Esterase [HE]) et la protéine de capsid (N). La nucléocapside, hélicoïdale, formée de la protéine de capsid (N) complexée à l'ARN viral, est protégée par une enveloppe phospholipidique dans laquelle sont enchâssées les glycoprotéines de surface (S, HE, M et E). La protéine S est la protéine qui lie le répéteur cellulaire du SARS-CoV-2 (ACE2) et permet l'entrée dans la cellule. Elle est formée de deux sous-unités : S1 qui contient le domaine de liaison au récepteur cellulaire, et S2 qui est essentiel pour la fusion du virus à la membrane cellulaire (Wrapp et al.,2020) .

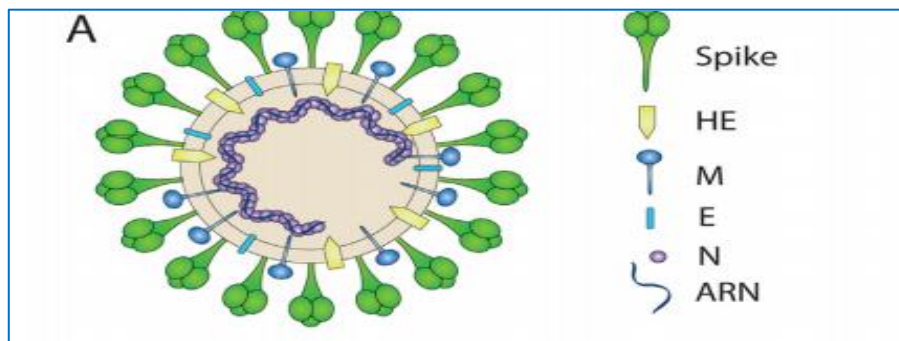


Figure 2: structure et génome du SARS-Cov2 (Zhou et al.,2020).

1.3.2. Organisation du génome

Le SARS-CoV-2 est un coronavirus enveloppé, avec une séquence génétique très similaire au SARS-CoV-1 (80%) et au coronavirus de chauve-souris RaTG13 (96,2%).

L'enveloppe virale est recouverte de glycoprotéine de pointe (S), d'enveloppe (E) et de protéines membranaires (M).

Le génome des coronavirus est de grande taille, environ 30 kb. Il s'agit d'une molécule d'ARN monocaténaire linéaire non segmentée, de polarité positive. Comme le montre la figure 3,

1^{er} Chapitre : Rappels bibliographiques

le génome comprend deux régions non codantes en 5' et en 3'. La partie codante est divisée en plusieurs sections. Les deux premiers tiers du génome sont constitués de deux grandes régions chevauchantes, *open reading frame* (ORF) 1a et ORF1b, codant le complexe de réplication-transcription, dont le gène *RNA-dependent RNA Polymerase* (*RdRp*) qui code l'ARN polymérase ARN-dépendante. Le dernier tiers du génome code les protéines de structure (*S*, *E*, *M*, *N*) et des protéines non structurales variables selon les espèces de coronavirus (Wilde et al.,2020, Lefevre et al.,2020).

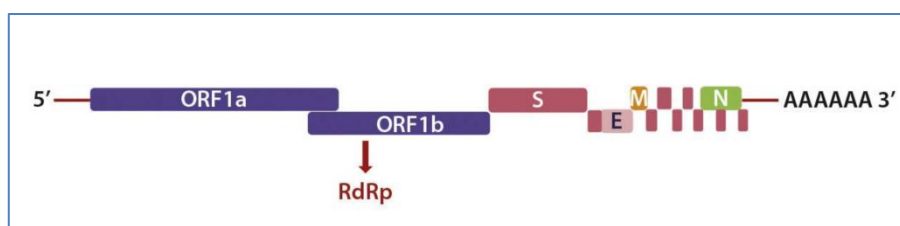


Figure 3: Organisation génomique du Sars-cov2 (Lefevre et al.,2020)

1.3.3. Classification et taxonomie

Les coronavirus infectent de nombreuses espèces animales, mais également l'humain. **Les coronavirus appartiennent à la famille des *Coronaviridae***, qui comprend deux sous-familles, les *Coronavirinae* et les *Torovirinae*. Les *Coronavirinae* sont divisés en quatre genres, appelés *Alpha-*, *Beta-*, *Gamma-* et *Deltacoronavirus*. Le genre *Betacoronavirus* est lui-même subdivisé en quatre clades (A, B, C et D). Les coronavirus humains (HCoV) appartiennent aux *Alpha-* et aux *Betacoronavirus* (Lefevre et al.,2020)

Les coronavirus (CoVs), responsables d'infections respiratoires et digestives chez de nombreux mammifères et oiseaux, sont divisés en quatre genres (Alpha CoVs, Beta CoVs, Gamma CoVs et Delta CoVs) (Cui et al.,2019). Jusqu'en 2019, six étaient connus comme responsables d'infections humaines: deux alpha-coronavirus (HCoV-NL63, HCoV-229E) et quatre beta-coronavirus (HCoV-OC43, HCoV-HKUI, SARS-CoV-1, MERS-CoV) (Zhu et al.,2019) et (Yin et Wunderink,2019). En janvier 2020, un nouveau beta-coronavirus, le SARS-CoV-2, est isolé en Chine chez des patients de la ville de Wuhan présentant un tableau clinique de pneumonie virale sévère (Zhu et al.,2019) et (Ren et al.,2020).(fig.4)

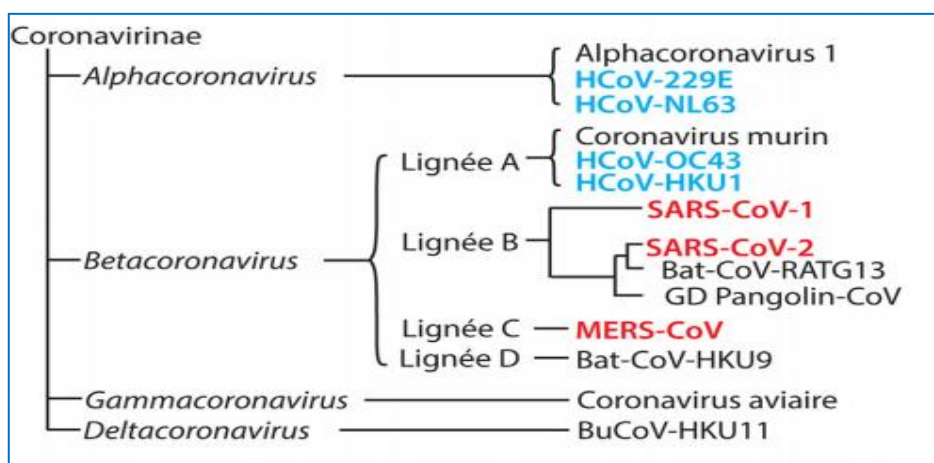


Figure 4: Type de coronavirus (cui et al.,2019)

1.3.4. La réplication et pathogénèse

1.3.4.1. Pénétration du virus dans la cellule hôte

La liaison et l'entrée dans la cellule hôte sont médiées par la protéine S. La première étape de l'infection est la liaison du virus à une cellule hôte par l'intermédiaire de son récepteur cible. La sous-unité S1 de la protéine S contient le domaine de liaison au récepteur qui se lie au domaine peptidase de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE 2). Dans le SRAS-CoV-2, la sous-unité S2 est hautement préservée et est considérée comme une cible antivirale potentielle. La structure du virus et le cycle de réplication sont décrits dans la fig.5 (Cevik et al., 2020).

La protéine S du SARS-CoV-2 utilise le récepteur cellulaire ACE2 - une métalloprotéine dont la fonction première est la dégradation de l'angiotensine II en angiotensine 1-7- pour rentrer dans la cellule hôte (Zhou et al.,2020) et (Wang et al.,2020) (fig.3). Bien étudiée chez le SARS-CoV-1, la liaison de la sous unité S1 à ACE2 entraîne une modification conformationnelle de la protéine S, exposant S2 et permettant l'endocytose puis la fusion membranaire (Wilde et al.,2018) et (Wit et al.,2016). Cette fusion nécessite l'activation de S par le clivage au niveau de la jonction S1/S2 et d'un autre site de S2, notamment réalisée par la protéase membranaire TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2) (Hoffmann et al.,2020). Dans le cas du SARS-CoV2, l'ajout d'un site de clivage furine (Coutard et al.,2020) permet un clivage des sous unités S1/S2 dès la biosynthèse virale (Walls et al.,2020) et pourrait majorer le potentiel infectant du virus (Wölfel et al.,2020).

1.3.4.2. Cycle de réplication

Le cycle de réplication des coronavirus a été largement étudié (fig. 5). Après la fusion et le largage de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, la machinerie cellulaire traduit le

1^{er} Chapitre : Rappels bibliographiques

gène de la réplicase en deux polyprotéines (pp1a et pp1ab) clivées en nombreuses protéines indispensables au cycle viral (notamment deux protéases virales et une ARN-polymérase ARN-dépendant) s'assemblant en un large complexe de transcription et de réplication (Wilde et al.,2018) et (Wit et al.,2016). Ce complexe permet d'une part de reproduire l'ARN viral et d'autre part, par le biais de la formation de petits brins d'ARN anti-sens appelés ARN sous-génomiques, la production de protéines de structure des nouveaux virions. Finalement les brins d'ARN synthétisés sont combinés avec la protéine N pour former la nucléocapside et l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales (Wit et al., 2016). La connaissance du cycle viral permet de déterminer les cibles thérapeutiques inhibant sa réplication.

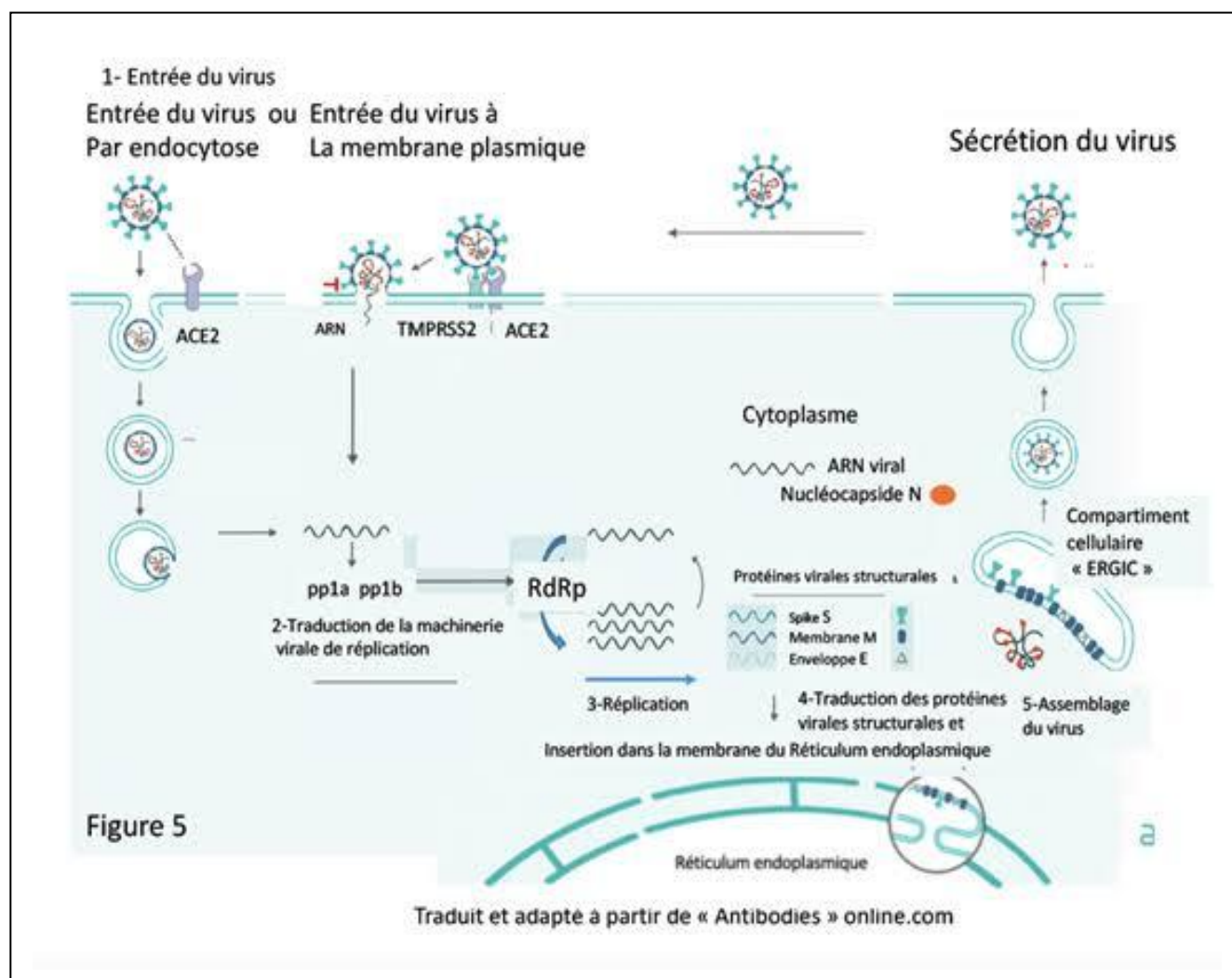


Figure 5: Le cycle de réplication des coronavirus (Zhou et al.,2020)

1.4. SARS-Cov 2 et Complications

Les patients atteints d'un âge avancé et de comorbidités telles que l'obésité, le diabète sucré, les maladies pulmonaires chroniques, les maladies cardiovasculaires, les maladies rénales chroniques, les maladies hépatiques chroniques et les maladies néoplasiques sont à risque de développer une COVID-19 sévère et ses complications associées.

La complication la plus courante de la maladie COVID-19 sévère est une détérioration clinique progressive ou soudaine entraînant une insuffisance respiratoire aiguë et un SDRA et/ou une défaillance multi-viscérale entraînant la mort. Les patients atteints de la maladie COVID-19 présentent également un risque accru de développer des complications prothrombotiques telles que l'EP, la TVP, l'IM, les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et la thrombose artérielle **(Coopersmith et al.,2021)**.

L'atteinte du système cardiovasculaire entraîne des arythmies malignes, une cardiomyopathie et un choc cardiogénique. Des complications gastro-intestinales telles que l'ischémie intestinale, la transaminite, les saignements gastro-intestinaux, la pancréatite, le syndrome d'Ogilvie, l'ischémie mésentérique et l'iléus sévère sont souvent observées chez les patients gravement malades atteints de COVID-19 **(Kaafarani et al.,2020)**.

L'insuffisance rénale aiguë est la manifestation extra-pulmonaire la plus courante de COVID-19 et est associée à un risque accru de mortalité **(Martinez-Rojas et al.,2020)**. Des données plus récentes ont émergé concernant les symptômes prolongés chez les patients qui se sont rétablis d'une infection au COVID-19, appelés « syndrome COVID-19 post-aigu ». Une grande étude de cohorte de 1773 patients réalisée 6 mois après l'hospitalisation avec COVID-19 a révélé que la plupart présentaient au moins un symptôme persistant : fatigue, faiblesse musculaire, troubles du sommeil ou anxiété. Les patients atteints d'une maladie grave présentaient également un risque accru de problèmes pulmonaires chroniques **(Huang et al.,2020)**.

2. Diabète

2.1. Définition du diabète

Le diabète sucré est un trouble métabolique hétérogène caractérisé par la présence d'une hyperglycémie due à une altération de sécrétion d'insuline et/ou action d'insuline défectueuse ou les deux. L'hyperglycémie chronique associée à long terme au diabète est à l'origine des complications microvasculaires affectant les yeux, les reins et les nerfs, ainsi qu'un risque accru de maladie cardiovasculaire (MCV) **(Brownlee, 2005)**.

Selon les critères de diagnostic de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 2006, le diabète sucré se définit notamment par deux glycémies à jeun supérieures à 1,26 g/l (7 mmol/l) ou bien une glycémie supérieure à 2 g/l (11 mmol/l) à n'importe quel moment de la journée associée à des signes cliniques d'hyperglycémie . Cette deuxième situation est la plus fréquente dans le cas de découverte de DT1 dans le contexte de carence insulinaire (**Dussoix *et al.*, 1997**), (**Marchand et Thivolet, 2016**). Le diabète est une maladie chronique qui apparaît lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou que l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline qu'il produit. L'insuline est une hormone qui régule la concentration de sucre dans le sang (**OMS,2016**) .

2.2. Classification étiologique du diabète

La majorité des cas de diabète peuvent être classés en deux catégories : le diabète de type 1 et le diabète de type 2, bien que dans certains cas sont difficiles à classer. La classification du diabète proposé par l'OMS tient compte à la fois de l'étiologie de la pathologie diabétique et de la nécessité vitale ou non du traitement **insulinaire** (**Tournant *et al.*, 1998**),(**Maloney *et al.*, 2017**),(**Punthakee *et al.*, 2018**). Le diabète sucré est divisé en 4 classes qui sont résumés par le Tableau I

1^{er} Chapitre : Rappels bibliographiques

Tableau I : Classification étiologiques des diabètes sucrés (Kalra et Ruder, 2018),(Eddaikra , 2018).

<i>I- Le diabète de type 1 ou DT1</i>	Dû à une destruction auto-immune des cellules <i>bêta du pancréas</i> , entraînant généralement une carence absolue en insuline. a. D'origine immunologique (mécanismes auto-immuns) avec présence d'auto anticorps anti-cellules ilots (ICA), anti-insuline, anti-glutamate décarboxylase (GAD), anti-tyrosine phosphate IA-2 et IA2β. Cette forme est fortement associée aux gènes DQA et DQB du système HLA. Et influencé par les gènes DRB. b. Idiopathique (marqueurs d'auto-immunité absents). A une forte composante héréditaire. Est plus fréquente chez les sujets d'origine asiatique ou africaine avec absence d'auto-anticorps. Certains présentent une insulino-pénie permanente avec une céto-acidose d'origine inconnue. Ici la destruction des cellules β peut être rapide (enfants et adolescents) ou plus lente (adulte).
<i>II- Le diabète de type 2 ou DT2</i>	Dû à une perte progressive de la sécrétion d'insuline par les cellules <i>bêta du pancréas</i> fréquemment dans le contexte de la résistance à l'insuline a. Prédominance de l'insulinorésistance b. Prédominance du déficit de l'insulinosécrétion
<i>III-Le diabète sucré gestationnel (diabète de type gestationnel) ou DTG</i>	diabète diagnostiqué au cours du deuxième ou du troisième trimestre de la grossesse et qui n'était pas clairement apparenté au diabète avant la gestation
<i>IV- D'autres types spécifiques de diabète dus à d'autres causes</i>	Cas des syndromes monogéniques du diabète (tels que le diabète néonatal et le diabète de la maturité chez les jeunes), les maladies du pancréas exocrine (comme la fibrose kystique et la pancréatite) et diabète induit par des produits chimiques (comme l'utilisation de glucocorticoïdes, dans le traitement du VIH / SIDA ou après une transplantation d'organe)
<i>NB : le diabète auto-immun latent chez l'adulte (LADA)</i>	<i>le terme utilisé pour décrire le petit nombre de personnes présentant un diabète de type 2 apparent qui semblent présenter une perte immunitaire des cellules bêta du pancréas</i>

2.3. Complications liées au diabète

Les personnes atteintes de diabète sont exposées à un risque de développer divers problèmes de santé invalidants et potentiellement mortels. Une glycémie en permanence élevée peut être à l'origine de maladies graves touchant le système cardiovasculaire, les yeux, les reins et les nerfs. En outre, les personnes atteintes de diabète sont davantage exposées aux infections (Nam et al., 2013).

3. Diabète et COVID-19

Le diabète est l'une des comorbidités le plus fréquemment rapportées chez les patients atteints de COVID-19, il apparaît comme un facteur de risque des formes sévères, est associé à une

dégradation de l'équilibre glycémique et à la survenue de complications métaboliques (**Laura et al., 2020**)

3.1. Mécanismes physiopathologiques potentiels

La présence de diabète sucré et le degré individuel d'hyperglycémie semblent être indépendamment associés à la gravité du COVID-19 et à une mortalité accrue (**Holman et al., 2020**) et (**Grasselli et al., 2020**) et (**Yang et al., 2020**) et (**Zhu et al., 2020**).

De plus, la présence de complications typiques du diabète (maladie cardio-vasculaire, insuffisance cardiaque et maladie rénale chronique) augmente la mortalité due au COVID-19 (**Holman et al., 2020**) et (**Barron et al., 2020**). Certains mécanismes physiopathologiques conduisant à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire et toutes causes après infection par le SRAS-CoV-2 chez les patients atteints de diabète (**Figure 6**).

La figure 6, indique des mécanismes qui sont accentués chez les patients atteints de diabète :

- L'infection par SRAS-CoV-2 (**Walls et al., 2020**) et (**Hamming et al., 2004**) peut entraîner une augmentation des niveaux de médiateurs inflammatoires dans le sang, y compris le lipopolysaccharide (**Nansen et al., 1997**) et (**Neu et al., 2020**), les cytokines inflammatoires et les métabolites toxiques (**Huang et al., 2020**) et (**Zhou et al., 2020**) et (**Chen et al., 2020**) et (**Teuwen et al., 2020**).
- La modulation de l'activité des cellules tueuses naturelles [augmentation (**Huang et al., 2020**) et (**Sestan et al., 2018**) et (**Van-Erp et al., 2020**) ou diminution (**Chen et al., 2020**) et (**Pedersen et al., 2020**)] et la production d'IFN γ peuvent augmenter la perméabilité interstitielle et/ou vasculaire pour les produits pro-inflammatoires (**Teuwen et al., 2020**) et (**Xu et al., 2020**) et (**Tian et al., 2020**).
- De plus, l'infection par le SRAS-CoV-2 entraîne une augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) (**Teuwen et al., 2020**) et (**Imai et al., 2008**) et (**Chen et al., 2019**).

Ces effets entraînent une fibrose pulmonaire (**Kuba et al., 2006**) des lésions pulmonaires aiguës et un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

- La production de ROS et l'activation virale du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS) (**Kuba et al., 2006**) et (**Vaduganathan et al., 2020**) (via une expression accrue de l'angiotensine II) provoquent une résistance à l'insuline (**Sestan et al., 2018**) et (**Luther et Brown, 2011**), une hyperglycémie (**Schwartz et al., 2016**), et des lésions endothéliales vasculaires (**Teuwen et al., 2020**) et (**Imai et al., 2005**) et (**Kuba et al., 2005**), qui contribuent

1^{er} Chapitre : Rappels bibliographiques

tous à des événements cardiovasculaires, à une thromboembolie et à des lésions intra vasculaires disséminées. coagulation (DIC).

- L'infection provoque également une augmentation des composants de la coagulation fibrinogène (Tang et al., 2020) et (Ranucci et al., 2020) et D-dimère (Zhou et al., 2020) et (Chen et al., 2020) et (Cummings et al., 2020), entraînant une augmentation de la viscosité sanguine (Connors et Levy, 2020) et (Teuwen et al., 2020) et des lésions endothéliales vasculaires, ainsi que des événements cardiovasculaires associés, une thromboembolie et une DIC.

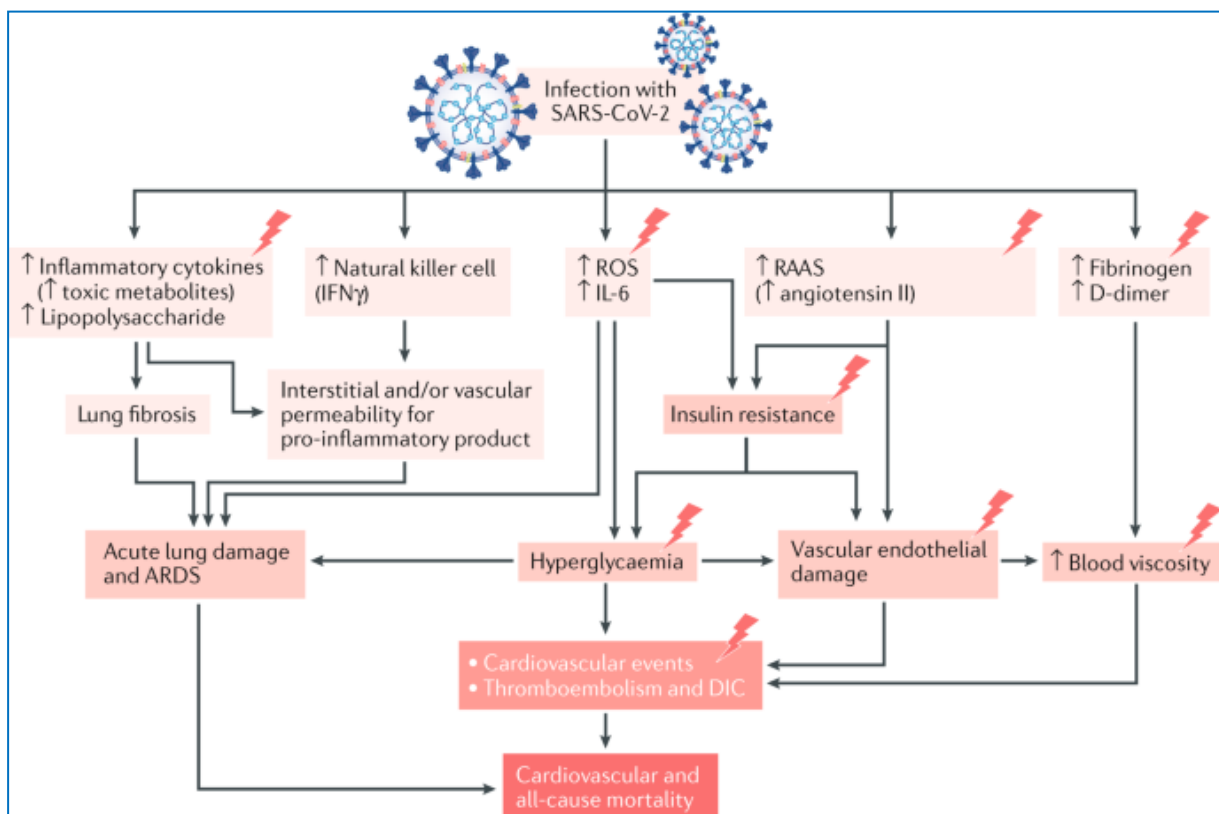


Figure 6: Mécanisme pathogène potentiels chez les patients atteints de DT et de COVID-19 (Tang et al., 2020).

3.2. La relation bidirectionnelle entre COVID-19 et diabète

Plusieurs explications à cette association sont possibles. Parmi ceux-ci, l'altération à différents niveaux, de la réponse immunitaire innée et adaptative est susceptible d'être impliquée dans la plus faible capacité à combattre l'infection chez les patients diabétiques, et en particulier chez ceux qui sont obèses (Luzi et Radaelli, 2020) et (Stefan et al., 2020).

Les personnes atteintes de diabète courent un risque accru en raison d'une immunité innée défectueuse ainsi que d'une immunité adaptative (Bornstein et al., 2020).

1^{er} Chapitre : Rappels bibliographiques

Une infection sévère par Covid-19 réduit considérablement le nombre de cellules tueuses naturelles, notamment les cellules CD4+ et CD8+, ainsi que les CD4+ en tant que CD8+ lymphocyte (Zhong *et al.*, 2020).

l'association entre Covid-19 et l'hyperglycémie chez les patients âgés atteints de DT2 semble vraisemblablement refléter une inflammation métabolique et une libération exagérée de cytokines (Xue *et al.*, 2020).

De manière frappante, des données récentes suggèrent que l'infection par le SRAS-CoV2 peut entraîner une détérioration du contrôle glycémique (Fig7), impliquant à la fois une profonde résistance à l'insuline (nécessitant jusqu'à 50-100 U d'insuline/h) et une altération de la sécrétion d'insuline, conduisant ensemble à une acidocétose diabétique (Rayman *et al.*, 2020).

En ce qui concerne la détérioration glycémique observée chez les patients atteints de DT2 préexistant au cours de Covid-19, un rapport très récent fournit l'observation intrigante que l'expression de l'ACE2 à la fois L'ARNm et la protéine sont considérablement augmentés dans les cellules bêta humaines en réponse à la réponse aux cytokines inflammatoires, rendant vraisemblablement ces cellules plus sensibles à l'infection (Fignani *et al.*, 2020).

Reconnaissance par le SAR-CoV-2 des récepteurs présents sur les cellules immunitaires (macrophages, monocytes.) et des récepteurs ACE2, exprimés dans plusieurs tissus (cerveau, muscle, tissu adipeux, foie, pancréas).

L'infection provoque une diminution de la production d'insuline et de la résistance à l'insuline par des mécanismes actuellement non définis. (Rayman *et al.*, 2020).

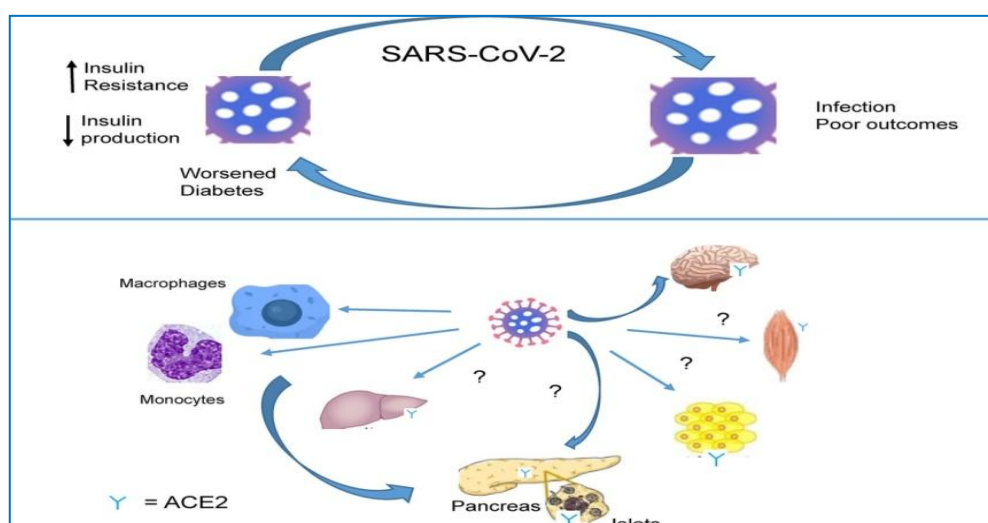


Figure 7:L'infection par le SRAS-CoV-2aggrave le diabète (Rayman *et al.*, 2020)

2^{ème} Chapitre : Matériel et méthodes

2. Matériel et méthodes

Ce présent travail est une étude préliminaire prospective et rétrospective dont l'objectif est l'étude des troubles métaboliques engendrés par le COVID 19 chez le sujet diabétique au stade COVID et post COVID. Cette étude s'est déroulée pendant la période de confinement liée à la pandémie covid19 du mois d'avril jusqu'au mois de juillet 2021.

Notre mémoire de fin d'étude a été réalisé en consultation au sein de CHU Frantz Fanon (service covid- neurochirurgie, service de traumatologie), la maison du diabétique « BOUNAAMA El Djilali » et le laboratoire de la maison diabétique « BOUNAAMA El Djilali » de Blida.

2.1. Matériel

2.1.1. Matériel non biologique (Annexe B)

2.1.2. Matériel biologique

Le matériel biologique a été constitué par le sang prélevé des patients diabétiques COVID et post COVID après 12heures de jeûne. Ce sang a été recueilli dans des tubes Héparinés puis centrifugé à 4000 tours/min pendant 5 minutes. Ainsi le sérum a été récupéré puis suivi du dosage de certains paramètres biochimiques à savoir : glycémie, triglycérides, cholestérol, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol, urée, acide urique, créatinine, transaminases (ASAT/ALAT), sodium (Na⁺), potassium (K⁺), phosphatase alcaline (PAL), protéine C- réactive (CRP). Alors que le sang total prélevé sur EDTA est utilisé pour le dosage d'hémoglobine glyquée (HbA1c).

Nous tenons à préciser que les prélèvements sanguins réalisés au cours de l'année 2020 ont fait l'objet d'une étude de dossier « étude rétrospective »

2.1.2.1. Sujets de l'étude

Dans cette présente étude, nous avons inclus une population qui a été répartie en 3 groupes :

- Un groupe de diabétiques COVID (DT1 ou DT2)
- Et un groupe de diabétiques post-COVID (DT1 ou DT2)
- Et un groupe COVID seul (sans HTA, sans diabète)

2.2. Méthodes d'étude

Dans le but de chercher les données cliniques et métaboliques de l'association du diabète (DT1 et DT2) au COVID, nous avons dans un premier temps réalisé une étude rétrospective par étude de dossier au niveau des services COVID

✓ Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion pour la population diabétiques COVID et diabétiques post-COVID sont :

- Être volontaire
- Homme ou femme
- Être diabétique ou non
- Être en période COVID ou post COVID

✓ Questionnaire (Annexe A)

Une fiche de renseignement a été utilisée pour répertorier les renseignements concernant :

- L'âge et le sexe.
- Les paramètres cliniques et anthropométriques (antécédents familiaux, le tour de taille, tour de hanches, le poids corporel, taille) ;
- Paramètres hémodynamiques (pression artérielle systolique et diastolique) ;
- Les paramètres biologiques (glycémie, hémoglobine glyquée A1c (HbA1c), cholestérolémie totale (CT), cholestérolémie HDL, triglycéridémie (TG), cholestérolémie LDL
- Type de diabète et complication
- Signes cliniques (HDM)
- Pourcentage de pneumopathie COVID (TDM)
- Traitement
- Paramètres biologiques

2.3. Méthodes de dosage

Dans cette partie, nous développerons les principales analyses biochimiques et biologiques, habituellement proposées lors des diabétiques atteints du covid-19. La composition des réactifs et les valeurs physiologiques trouvent dans l'annexe C.

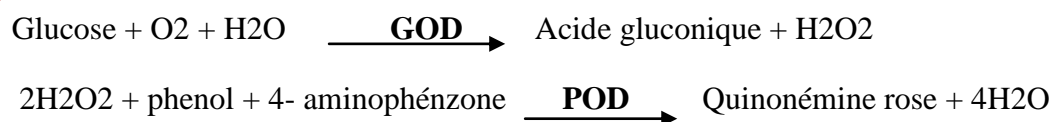
2.3.1. Dosage du glucose sanguin (la glycémie)

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-aminophénzone et sous l'action de peroxydase (POD) se transforme en quinonémine. Il en résulte une coloration

2^{ème} Chapitre : Matériel et méthodes

qui est d'autant plus intense que la quantité de glucose présente dans l'échantillon est élevée (Trinder,1969).

Le schéma réactionnel du dosage de glucose se résume comme suit :



- Composition des réactifs (annexe C)
- Préparation des réactifs (annexe C)

➤ Mode opératoire

Le tableau résume la méthode manuelle de dosage de glucose par le spectrophotomètre :

Les réactifs sont placés à une température ambiante. Pour chaque patient, on prépare 3 tubes à essais (blanc, étalon, échantillon) puis on pipette dans chaque tube comme suit :

Tableau II : étapes du dosage du glucose sanguin

	Blanc	Standard (étalon)	Echantillon
Standard (ul)	-	10	-
Echantillon (ul)	-	-	10
Réactif de travail (ul)	1000	-	1000

Par le suit, les tubes sont agités puis incubés pendant 10 minutes, dans un bain marie à 37°C, la coloration finale est stable 30 minutes

Après avoir ajusté à zéro le spectrophotomètre avec le blanc (réactif), la lecture de la concentration est réalisée directement à 505 nm.

On parle donc de méthode « glucose oxydase-POD-chromogène ». L'intensité de coloration du chromogène est proportionnelle à la concentration de glucose.

➤ Le calcul

La concentration de glucose dans les échantillons est réalisé selon la formule suivante :

$$[\text{Glucose}] = \frac{\text{DO Echantillon}}{\text{DO etalon}} \times n \quad (n : \text{concentration de l'étalon, } n=1\text{g/L})$$

- Les valeurs de références
 - Adulte : 0.74 – 1.06 g/l
 - De 60 – 90 ans : 0.82 – 1.15 g/l
 - > 90 ans : 0.75 – 1.21
- Valeurs physiologique (annexe C)

2.3.2. 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 3 mois 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.

- Composition des réactifs (annexe C)

➤ Mode opératoire

- Préparation de hémolysât

L'hémolysât est préparé et éliminé de la fraction labile dans les conditions de température ambiante (21-26°C).

Ensuite, 50ul de sang sont ajoutés à 500ul de réactif (1) dans un tube à essai, puis agités et laissés à température ambiante pendant 10-15 minutes.

- Préparation des colonnes

La partie supérieur de la colonne est débouchée et la languette inférieur est ensuite cassé. Ainsi l'éluât est éliminé.

- Séparation et lecture de HbA1c

50ul d'hémolysât sont appliqués avec précaution sur le disque supérieur et l'éluât est éliminé. Quand l'hémolysât a entièrement pénétré, 200ul du réactif (2) sont ajoutés et l'éluât éliminé. Après l'éluât, on ajoute 2000ul du même réactif. La colonne est placée sur un tube à essai et 4ml du réactif (3) sont ajoutés. La fraction HbA1c de l'éluât est ensuite récupérée. Le mélange obtenu est bien agité et l'absorbance de la fraction HbA1c est lu à 415 nm par rapport à l'eau distillé.

Pour la lecture d'hémoglobine totale, on prend 50ul de l'hémolysât précédemment préparé de chaque sujet et on le met dans des tubes en verres, puis on lui ajoute 12ml de réactif (3), on mélange puis on lit son absorbance à 415 nm contre l'eau distille.

➤ Le calcul

La concentration de HbA1c dans les échantillons est réalisé selon la formule suivante :

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

N.B : l'absorbance est stable pendant au moins une heure.

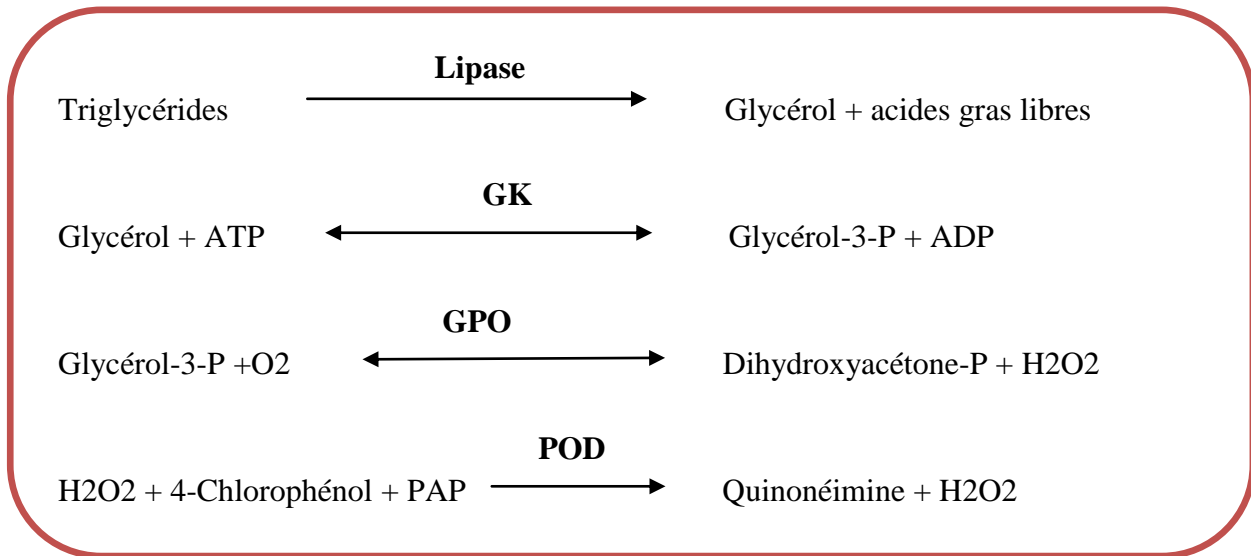
- Valeurs physiologique (annexe C)

2.3.3. Dosage des triglycérides

Principe : Le dosage des triglycérides se fait par une méthode enzymatique colorimétrique selon la méthode de **Young et Pestanter, 1975**. Les triglycérides sont hydrolysés par une lipoprotéine lipase (LPL) en glycérol et en acides gras. Le glycérol est ensuite phosphorylé en glycérol-3-phosphate par l'ATP lors d'une réaction catalysée par le glycérol kinase (GK). L'oxydation du glycérol-3-phosphate est catalysée par la glycérol-phosphate-oxydase (GPO) pour former du dihydroxyacétone-phosphate et du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). En présence de peroxydase (POD), le peroxyde d'hydrogène formé entraîne le couplage oxydatif du 4-chlorophénol et de 4-aminophénazone pour former un colorant la quinonéimine, selon la réaction de **Trinder, 1969**, qui est mesuré à 512nm. L'absorbance du complexe coloré (quinonéimine), proportionnelle à la concentration en triglycérides dans l'échantillon, est mesuré à 500 nm.

2^{ème} Chapitre : Matériel et méthodes

Le schéma réactionnel du dosage des triglycérides se résume comme suit :



- Composition des réactifs (annexe C)

➤ Mode opératoire

Le tableau résume la méthode manuelle du dosage des triglycérides par le spectrophotomètre : Les réactifs sont placés à une température ambiante. Pour chaque patient, on prépare 3 tubes à essais (blanc, étalon, échantillon) et on pipette dans chaque tube comme suit :

Tableau III : Etapes du dosage des triglycérides

	Blanc	Étalon	Echantillon
Standard (ul)	-	10	-
Echantillon (ul)	-	-	10
Réactif de travail (ul)	1000	1000	1000

La densité optique (DO) des essais et des standards est lu contre un blanc à 505 nm. La lecture de l'étalon et l'échantillon, est faite par un spectrophotomètre qui est réglé sur zéro, ensuite, on mélange puis on incube à 5 min à 37°C ou 10 min à température ambiante. L'intensité de coloration est proportionnelle à la concentration des triglycérides dans le sérum.

➤ Le calcul

la concentration des triglycérides dans les échantillons est réalisé selon la formule suivante :

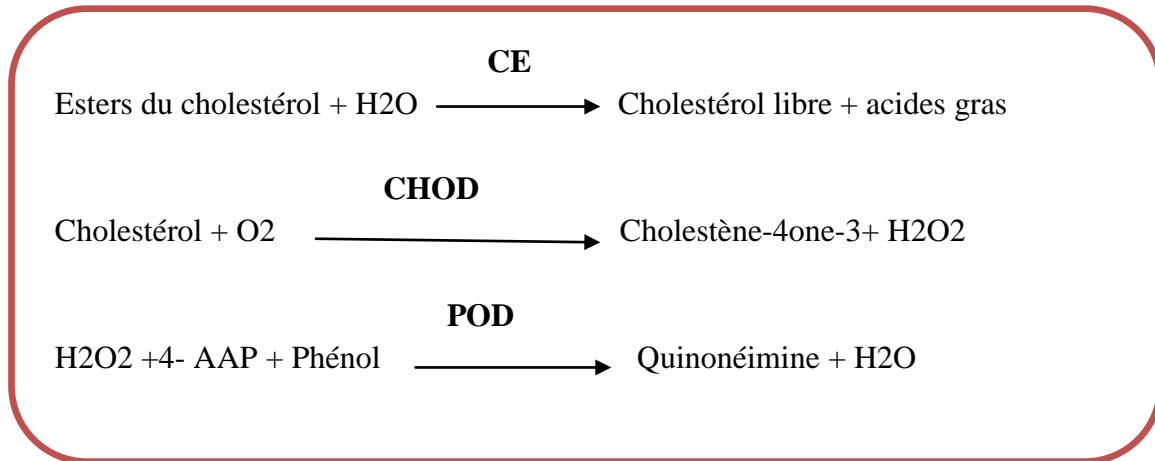
$$[\text{triglycérid}] \text{ g/l} = \frac{\text{DO Echantillon}}{\text{DO etalon}} \times n \quad (n : \text{concentration de l'étalon, } n=2 \text{ g/l})$$

- Les valeurs de références
Homme : 0.60 – 1.65 g/l
Femme : 0.40 – 1.40 g/l
- Valeurs physiologique (annexe C)

2.3.4. Dosage du cholestérol total

Principe : Le dosage du cholestérol total est réalisé par une méthode enzymatique colorimétrique sur le plasma. La cholestérol estérase (CE) hydrolyse les esters du cholestérol pour former du cholestérol libre et des acides gras (**Zoppi,1976**). Le cholestérol oxydase (CHOD) catalyse ensuite l'oxydation du cholestérol en cholestène-4one-3 et on peroxyde d'hydrogène. En présence de peroxydase (POD), le peroxyde d'hydrogène formé entraîne le couplage oxydatif du phénol et 4-amino-antipyrine (4-AAP) pour former un colorant quinonéimine rouge. L'intensité de la couleur de ce dernier est directement proportionnelle à la concentration de cholestérol.

Le schéma réactionnel du dosage du cholestérol se résume comme suit :



- Composition des réactifs (annexe C)

➤ Mode opératoire

Le tableau résume la méthode manuelle de dosage du cholestérol total par le spectrophotomètre. Les réactifs sont placés à une température ambiante. Pour chaque patient, on prépare 3 tubes à essais (blanc, étalon, échantillon) et on pipette dans chaque tube comme suit :

Tableau IV : Etapes du dosage du cholestérol total

	Blanc	Étalon	Echantillon
Standard (ul)	-	10	-
Echantillon (ul)	-	-	10
Réactif de travail (ul)	1000	1000	1000

On mélange bien les tubes et on laisse reposer 5 min à 37°C ou 10 min à température ambiante. On ajuste le zéro du spectrophotomètre sur le blanc réactif et on lit les absorbances de l'étalon et l'échantillon à 505 nm. La couleur est stable pendant au moins 60 minutes.

➤ Le calcul

la concentration du cholestérol dans les échantillons est réalisé selon la formule suivante :

$$[\text{cholestérol}] \text{ g/l} = \frac{\text{DO Echantillon}}{\text{DO etalon}} \times n \quad (n : \text{concentration de l'étalon, } n=2 \text{ g/l})$$

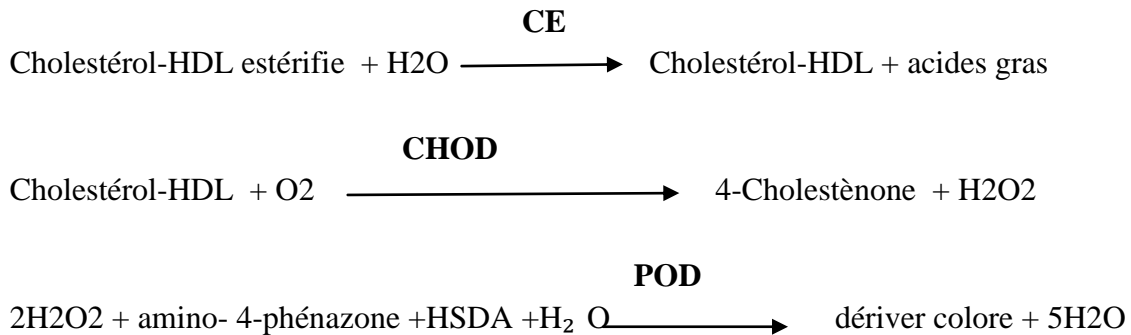
- Les valeurs de références
Normal : de 0.20 g/l
Modéré : 0.20 – 0.23 g/l
Elevé : ≥ 0.24 g/l
- Valeur physiologique (annexe C)

2.3.5. Dosage du HDL-cholestérol (HDL-c)

Principe : Le dosage du HDL-c est réalisé par une méthode enzymatique colorimétrique. Les LDL, les VLDL et les chylomicrons contenus dans l'échantillon sont précipités par addition d'acide phosphotungstique en présence d'ion magnésium. Le surnageant après centrifugation contient les HDL cholestérol. La concentration en HDL cholestérol est déterminée par voie enzymatique à l'aide de cholestérol-estérase (CE) et de cholestérol-oxydase (CHOD) modifiées par du polyéthylène glycol (PEG). Sous l'action de la cholestérol-estérase, les esters du cholestérol sont scindés en cholestérol libre et en acides gras. Dans une réaction ultérieure catalysée par le cholestérol- oxydase modifié par le PEG, le cholestérol est transformé en présence de l'oxygène en Δ^4 -cholesténone avec formation de l'eau oxygénée, en présence de peroxydase, l'eau oxygénée formée réagit avec l' amino-4-phénazone et l'HSDA avec formation d'un dérivé coloré (Sugiuchi,1995). L'intensité de la coloration est directement proportionnelle à la concentration en HDL-cholestérol.

2^{ème} Chapitre : Matériel et méthodes

Le schéma réactionnel du dosage du HDL cholestérol se résume comme suit :



- Composition des réactifs (annexe C)

➤ Mode opératoire

Tableau V : Etapes du dosage du HDL- cholestérol

Echantillon (ul)	1000
Réactif de travail (ul)	100

500 µl de sérum sont ajoutés à 50 µl du réactif précipitant. L'ensemble est bien mélangé pendant 20 minutes à 20 - 25°C ou 5 minutes à 37°C, ensuite centrifugé à 4000 tours /minute pendant 10 minutes.

La concentration en HDL-cholestérol est mesurée dans le surnageant résultant de la centrifugation de précipité par la même technique enzymatique que le cholestérol total. La longueur d'onde 505 nm est utilisée pour la lecture des différentes concentrations des échantillons.

- Les valeurs de références

Cholestérol HDL- haute

Homme : < 0.40 g/l

Femme : < 0.50 g/l

Cholestérol HDL- faible

Homme : ≥ 0.60 g/l

Femme : ≥ 0.60 g/l

- Valeurs physiologique (annexe C)

2.3.6. Dosage du LDL-cholestérol (LDL-c)

Le LDL-cholestérol est calculé à partir du cholestérol total, d'HDL-cholestérol et des triglycérides à l'aide de la formule de (Friedwald,1972), à condition que le taux des triglycérides soit inférieur à 4g/l.

$$\text{LDL-cholestérol(g/l)} = \text{cholestérol total} - \text{HDL-cholestérol (g/l)} - [\text{triglycérides(g/l)} / 5]$$

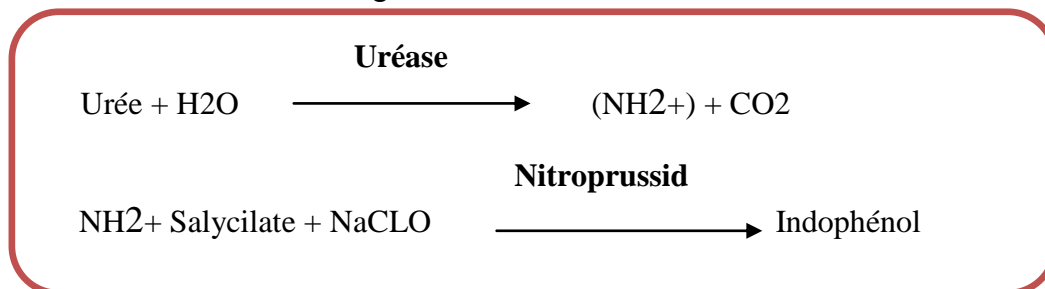
Si les triglycérides sont $\geq 4\text{g/l}$, le LDL cholestérol ne peut être calculé par cette formule, alors il sera mesuré par dosage directe.

- Valeurs physiologique (annexe C)

2.1.7. Dosage de l'urée sanguin

Principe : Le dosage de l'urée plasmatique se fait selon une méthode enzymatique colorimétrique. L'urée est hydrolysée par l'uréase en produisant de l'ammoniaque et du dioxyde de carbone. Au cours d'une réaction de Berthelot modifiée les ions d'ammonium se transforment à l'aide de salicylate et d'hydrochlorite en formant un colorant vert dont l'absorbance à 546 ou 578 nm est directement proportionnelle à la concentration de l'urée.

Le schéma réactionnel du dosage de l'urée se résume comme suit :



- Composition des réactifs (annexe C)
- Préparation des réactifs (annexe C)

➤ Mode opératoire

Le tableau résume la méthode manuelle de dosage de l'urée par le spectrophotomètre. trois tubes ont été préparé pour chaque patient ; (un tube blanc, un étalon et un échantillon). et on pipette dans chaque tube comme suit :

Tableau VI : étapes du dosage de l'urée sanguin

	Blanc	Standard (étalon)	Echantillon
Standard (ul)	-	10	-
Echantillon (ul)	-	-	10
Réactif de travail (ul)	1000	1000	1000

Ensuite, le contenu des tubes est mélangé et incubé pendant 5 minutes à 37°C ou (10 minutes à température 15-25°C), le 2^{ème} réactif est ajouté et incubé pendant 5 minutes à 37 °C. La lecture des différentes concentrations est réalisée à la longueur d'onde de 580nm.

➤ **Le calcul**

L concentration de l'urée dans les échantillons est réalisé selon la formule suivante :

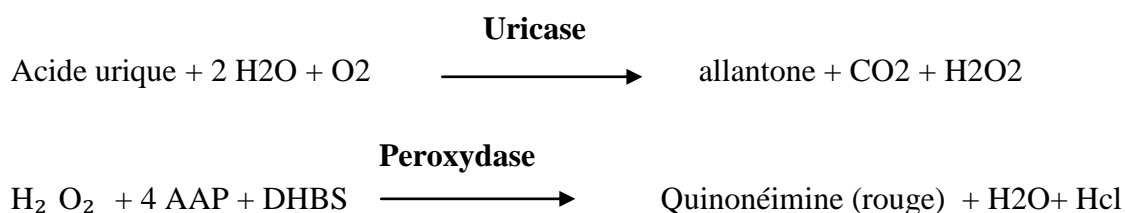
$$[\text{Urée}]_{\text{g/l}} = \frac{\text{DO Echantillon}}{\text{DO etalon}} \times n \quad (n : \text{concentration de l'étalon, } n=50\text{mg/dl})$$

- Les valeurs de références : 0.15 - 0.40 g/l
- Valeurs physiologique (annexe C)

2.3.8. Dosage de l'acide urique

Principe : L'acide urique est dosé selon une méthode enzymatique colorimétrique, d'après (Tietz, 1999 et Fossati et al.,1960), l'uricase agit sur l'acide urique pour produire de l'allantoïne, du dioxyde de carbone et du peroxyde d'hydrogène. En présence de peroxydase, le peroxyde d'hydrogène réagit avec un chromogène (dichloro-hydroxybenzène sulfonate et amino-antipyrine) pour former une quinonéimine de couleur rouge. L'absorbance mesure à 520 nm , et proportionnel à l quantité d'acide urique dans le spécimen.

Le schéma réactionnel du dosage de l'acide urique se résume comme suit :



- Composition des réactifs (annexe C)
- Préparation des réactifs (annexe C)

➤ Mode opératoire

Le tableau résume la méthode manuelle de dosage de l'acide urique par le spectrophotomètre :
Le réactif et l'échantillons ont placés à une température ambiante. Pour chaque patient, on prépare 3 tubes à essais (blanc, étalon, échantillon) et on pipette dans chaque tube comme suit :

Tableau VII : Etapes du dosage de l'acide urique

	Blanc	Etalon	Echantillon
Etalon (ul)	-	25	-
Echantillon (ul)	-	-	25
Eau distillé (ul)	25	-	-
Réactif de travail (ul)	1000	1000	1000

On mélange bien les tubes et on laisse repose 5 min à 25°C. après l'incubation on observe l'apparition d'une couleur rouge indiquant la production de quinonéimine, ensuite on ajuste le zéro du spectrophotomètre sur le blanc réactif et on lit les absorbance à 250 nm (490- 530 nm). La couleur est stable pendant 30 min.

➤ Le calcul

La concentration de l'acide urique est donné par la formule suivante :

$$[\text{acide urique}](\text{mg/l}) = \frac{A_{\text{echantillon}}}{A_{\text{etalon}}} \times n \quad , (n : \text{la concentration de l'étalon dont } n= 60\text{mg/l})$$

- Les valeurs de références

Homme : 34 - 70 mg/l

Femme : 25 - 60 mg/l

- Valeurs physiologique (annexe C)

2.3.9. Dosage de la créatinine

Principe : Le dosage de créatinine plasmatique se fait selon une méthode cinétique colorimétrique (méthode de Jaffé). La créatinine forme un complexe coloré dans une solution alcaline en présence de l'acide picrique, la vitesse de la formation de ce complexe est proportionnelle à la concentration de la créatinine présente dans le sérum (**Bartels et Fabiny,1971**).

- Composition des réactifs (annexe C)
- Préparation des réactifs (annexe C)
 - **Mode opératoire :** Le tableau résume la méthode manuelle de dosage de créatinine par le spectrophotomètre. Trois tubes ont été préparé pour chaque patient ; (un tube blanc, un étalon et un échantillon). Et on pipette dans chaque tube comme suit :

Tableau VIII : Etapes du dosage de la créatinine

Tubes	Blanc	Standard (étalon)	Echantillon
Standard(ul)	-	100	-
Echantillon(ul)	-	-	100
Solution de travail R1 (ul)	500	500	500
Solution de travail R2 (ul)	500	500	500

La lecture des différentes concentrations est réalisée à une longueur d'onde de 490 à 510 nm .

- **Le calcul :** La concentration de la créatinine dans les échantillons est réalisé selon la formule suivante :

$$[\text{Créatinine}] \text{ mg/l} = \frac{(\text{DO2}-\text{DO1}) \text{ Echantillon}}{(\text{DO2}-\text{DO1}) \text{ à étalon}} \times n \quad (n : \text{concentration de l'étalon, } n=2\text{g/l})$$

Avec

- DO 1 = densité optique 10 seconde après l'addition de l'échantillon.
- DO 2 = densité optique 02 minutes après DO 1.

- Les valeurs de références

Homme : 7 – 14 mg/l

Femme : 6 – 11 mg/l

- Valeurs physiologique (annexe C)

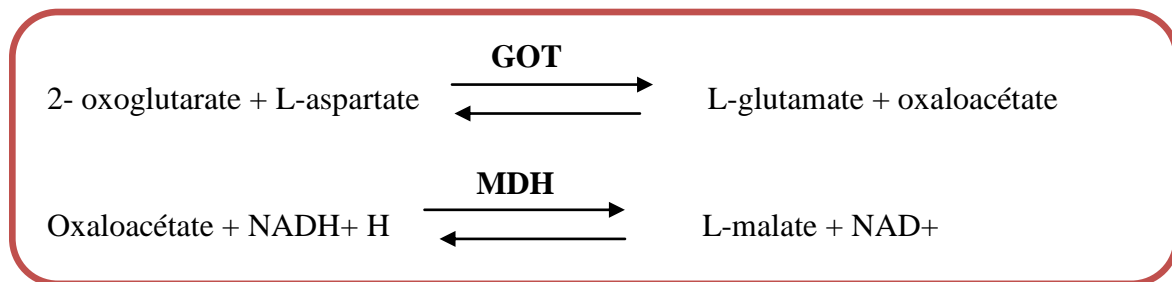
2.3.10. Dosage des enzymes hépatiques transaminases (ASAT/ASAT)

Les transaminases sont des enzymes de nature glycoprotéine ayant une activité métabolique importante à l'intérieur des cellules. Leur dosage a essentiellement pour but d'explorer la fonction hépatique, c'est à dire le foie. Leur augmentation pouvant signifie la présence de lésions cellulaire à son niveau, ce que l'on appelle une cytolysse hépatique.

2.3.10.1. Dosage de ASAT (Aspartate-Amino-Transférase) ou GOT (Glutamate-Oxaloacétate-Transaminase)

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 el 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 du la détermination colorimétrique de l'activité GOT se résume comme suite :



- Composition des réactifs (annexe C)

➤ Mode opératoire

Le tableau résume la méthode manuelle de dosage de ASAT par le spectrophotomètre. trois tubes ont été préparé pour chaque patient ; (un tube blanc, un étalon et un échantillon). et on pipette dans chaque tube comme suit :

Tableau IX : Etapes du dosage de ASAT (Aspartate-Amino-Transférase)

Echantillon	
Standard	-
Echantillon (ul)	100
Réactif de travail (ul)	1000
	Incubé 5 min à 37°C avant l'utilisation

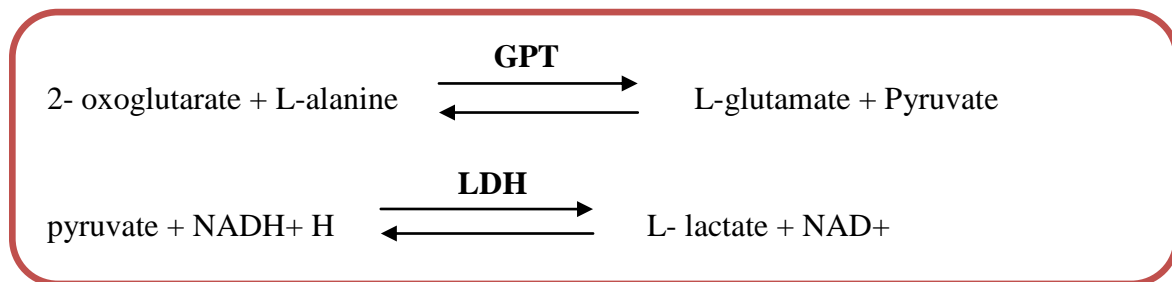
Ensuite, le contenu des tubes est mélangé et incubé pendant 1 minute, dans un bain marie à 37°C, la coloration finale est stable 1 heure, on ajuste le zéro du spectrophotomètre sur l'eau distillé, lire directement la concentration à 505 nm. Résultat après 3 minutes.

- Les valeurs de références à 37°C ; Homme : ≤ 37 U/l
Femme : ≤ 31 U/l
- Valeurs physiologique (annexe C)

2.3.10.2. Dosage de ALAT (Alanine-Amino-Transférane) ou GPT (Glutamate-Pyruvate-Transaminase)

Nous avons utilisé pour le dosage des ALAT une méthode cinétique pour la détermination de l'activité de la GPT. Le principe de la réaction basé sur l'action de Glutamate-Pyruvate-Transaminase (GPT) sur le mélange « L-alanine et 2-Oxoglutarate » et les transforment en L-glutamate + pyruvate. Le pyruvate ainsi formé, en présence de pouvoir réducteur le NADH+H, et sous l'action de lactate déshydrogénase (LDH) se transforme en L-lactate.

Le schéma réactionnel du la détermination colorimétrique de l'activité GPT se résume comme suite :



- Composition des réactifs (annexe)

➤ Mode opératoire

Le tableau résume la méthode manuelle de dosage de ALAT par le spectrophotomètre. Trois tubes ont été préparé pour chaque patient ; (un tube blanc, un étalon et un échantillon). et on pipette dans chaque tube comme suit :

Tableau X : étapes du dosage de ALAT (Alanine-Amino-Transférase)

Echantillon	
Standard	-
Echantillon (ul)	100
Réactif de travail (ul)	1000 Incubé 5 min à 37°C avant l'utilisation

Ensuite, le contenu des tubes est mélangé et incubé pendant 1 minute, dans un bain marie à 37°C, la coloration finale est stable 1 heure, on ajuste le zéro du spectrophotomètre sur l'eau distillé, lire directement la concentration à 505 nm. Résultat après 3 minutes.

- Les valeurs de références : à 37°C ; Homme : ≤ 40 U/l
Femme : ≤ 31 U/l
- Valeurs physiologique (annexe C)

2.3.11. Dosage de statut macro-minéral

2.3.11.1. 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 constatées établies, l'électrode est étalonné 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 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.

2.3.11.2. 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'électrodes sélectives (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.

2.3.12. Dosage de protéine C- réactive (CRP)

Principe : La technique CRP-Latex est une technique d'agglutination en porte qui permet de détecter la qualité et la semi quantité de CRP dans le sérum humaine. Les particules de latex recouvertes d'anticorps anti-CRP humaine sont agglutinées par les molécules de présentes dans l'échantillon prélevé sur le patient.

- Composition des réactifs (annexe C)

➤ Mode opératoire

Tempérer les réactifs et les échantillons à température ambiante. La sensibilité du test réduite à température basses. 50 ul de l'échantillon ainsi qu'une goutte de chaque substance de control positif et négatif, sont déposés sur des cercles différents. Ensuite, on mélange le réactif CRP-Latex vigoureusement ou avec l'agitateur vortex avant utilisation. Une goutte de 50 ul est déposé à cote de chaque goutte précédente. On mélange alors les gouttes au moyen d'une baguette, une

2^{ème} Chapitre : Matériel et méthodes

essayant d'étendre le mélange sur toute la superficie inférieure du cercle. Des baguettes différentes sont utilisées pour chaque échantillon. On agite ensuite à 80 – 100 durant 2 minutes.

Méthode semi quantitative

On réalise des dilutions doubles de l'échantillon dans une solution saline 9 g/l, pour chaque dilution, on procède comme pour la méthode qualitative.

- **Le calcul :** La concentration moyenne de CRP dans l'échantillon du patient s'obtient en appliquant la formule suivante :

$$[\text{CRP}] \text{ mg/l} = 6 \times \text{intitulé de CRP} , \text{ (intitulé est défini comme la dilution principale qui donne un résultat positif).}$$

- Valeurs physiologique (annexe C)

2.3.13. Dosage de phosphatase alcaline (PAL)

Principe : 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 :



- **Mode opératoire**

Tableau XI : Etapes du dosage de phosphatase alcaline

Réactif de travail (ml)	1.2
Echantillon (ul)	20

Le mélange est incubé pendant 1 min. 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**

$$\text{PAL (U/L)} = \frac{\Delta A}{m \text{ in}} \times 3300 = \text{U/L de PAL}$$

- Valeurs physiologique (annexe C)

2.4. Analyse Statistique

A la fin de notre stage pratique, nous avons enregistré et groupé les données des résultats sur une base de données Excel

Nos résultats sont exprimés par la moyenne \bar{X} , affectée de l'erreur standard à la moyenne (SEM).

Les effectifs ont été noté par l'abréviation « N »

- La moyenne arithmétique (\bar{X}) des valeurs individuelles :

$$\bar{X} = \frac{\sum Xi}{N} \quad \left\{ \begin{array}{l} \mathbf{Xi} = \text{somme des valeurs individuelles} \\ \mathbf{N} = \text{nombre des valeurs} \end{array} \right.$$

- Erreur standard de la moyenne (ESM) :

$$\mathbf{ESM} = \frac{\delta}{\sqrt{n}} \quad \text{et}$$

$$\delta(\text{ecart type}) = \sqrt{\frac{\sum (Xi - \bar{X})^2}{n - 1}}$$

3^{ème} Chapitre : Résultats et discussion

3. Résultats et discussion

Notre enquête nous a permis d'enregistrer 94 cas de patients diabétiques atteints du COVID dont 32 diabète type1(DT1) et 62diabète type2 (DT2), 57 cas de patients atteints du COVID seule et 20 cas de patients diabétiques post COVID (tableau XII).

Tableau XII : Répartition de la population de l'étude

	Effectifs	H	F	Sexe-Ratio
Total (DT+COVID)	94 (54,97%)	60 (37,04%)	34 (33,00%)	60/34
DT1+COVID	32 (18,71%)	20 (12,34%)	12 (11,65%)	20/12
DT2+COVID	62(36,25%)	40 (24,69%)	22 (21,35%)	40/22
COVID seul	57 (33,33%)	29 (17,90)	28 (27,18)	29/28
DT-post COVID	20 (11,69%)	13 (8,02)	7 (6,79%)	13/7
Total COVID	171 (100%)	162 (100%)	103 (100%)	162/103

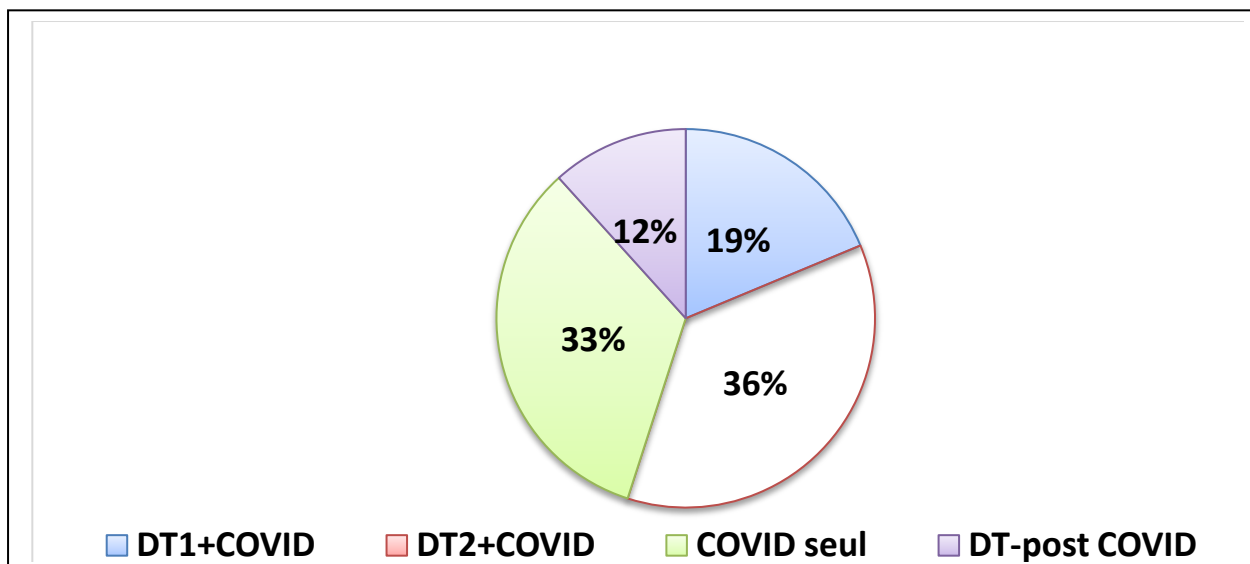


Figure 8 : Répartition des patients COVID et post COVID.

Nos résultats montrent que le nombre de DT2 était beaucoup plus important que le nombre de DT1 avec des fréquences respectives de 36,71% vs 18,71%. Cependant nous avons enregistré que 11,69% de diabétique post-COVID. Alors que les patients COVID seul montrent une fréquence de 33,33%. Cependant, nous n'avons pas trouvé de publications épidémiologique Algérienne dans ce sens.

Nous pensons aussi que les données que nous avons obtenues ne reflètent pas la réalité de la pandémie COVID dans la région de Blida.

Nous constatons aussi que nos résultats présentent une prédominance globale masculine avec un sexe ratio de 162/103.

Rappelons que notre objectif principal était d'étudier le statut métabolique chez les patients diabétique à COVID. Après traitement des données par Excel, les résultats que nous avons obtenus se présentent comme suit :

3.1. Distribution en fonction de l'âge et la durée du diabète

Les données concernant l'âge et la durée des patients de l'étude sont représentées par la fig.9.

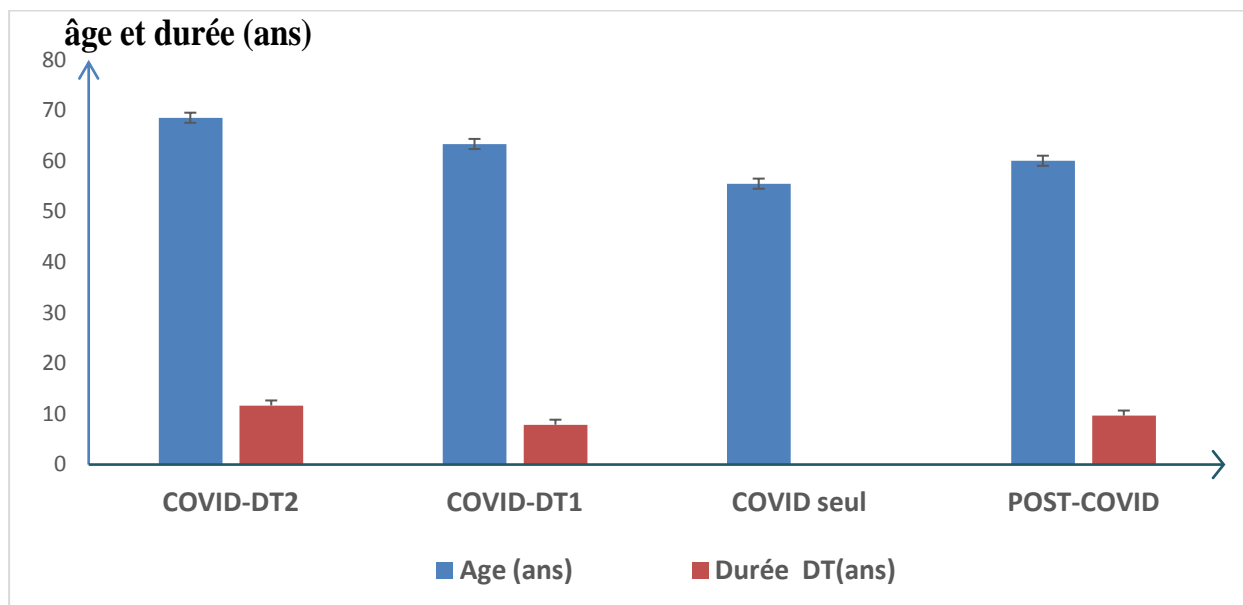


Figure 9 : Répartition des patients COVID et post COVID selon l'âge et la durée du diabète.

Nos résultats montrent que la moyenne d'âge chez les patients diabétiques avec COVID appartient à la tranche d'âge [60-70] avec une moyenne respective de (68.55±1.66) ans chez les DT2 vs (63.37±1.91) ans chez les DT1 et (60.05±3.12) ans chez les COVID seul. Cependant la moyenne d'âge chez les post COVID appartient à la tranche d'âge de [60-70] (tableau XIII, annexe D).

Nous avons constaté que l'évolution clinique du diabète était différente pour le diabète type1 et type2. Ceci est justifié par la durée du diabète dont les moyenne semblent être différentes pour les trois groupes de diabétiques : DT1- COVID, DT2 COVID, DT post COVID avec (7.87±0.93) ans, (11.67±1.17) ans, (9.68±0.97) ans respectivement. En revanche, les données concernant les diabétiques associés au COVID nouvellement diagnostiqués n'ont pas été clairement déterminées au niveau des dossiers cliniques.

3.2. Distribution en fonction de la 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. La mesure du taux de saturation en oxygène est un examen qui permet d'évaluer la fonction d'hématose : l'oxygénation du sang.

Dans le cas du diagnostic et le suivit clinique du COVID, la mesure de la saturation en oxygène est un examen de routine. L'évaluation de ce paramètre chez la population de notre étude est représentée par la fig.10.

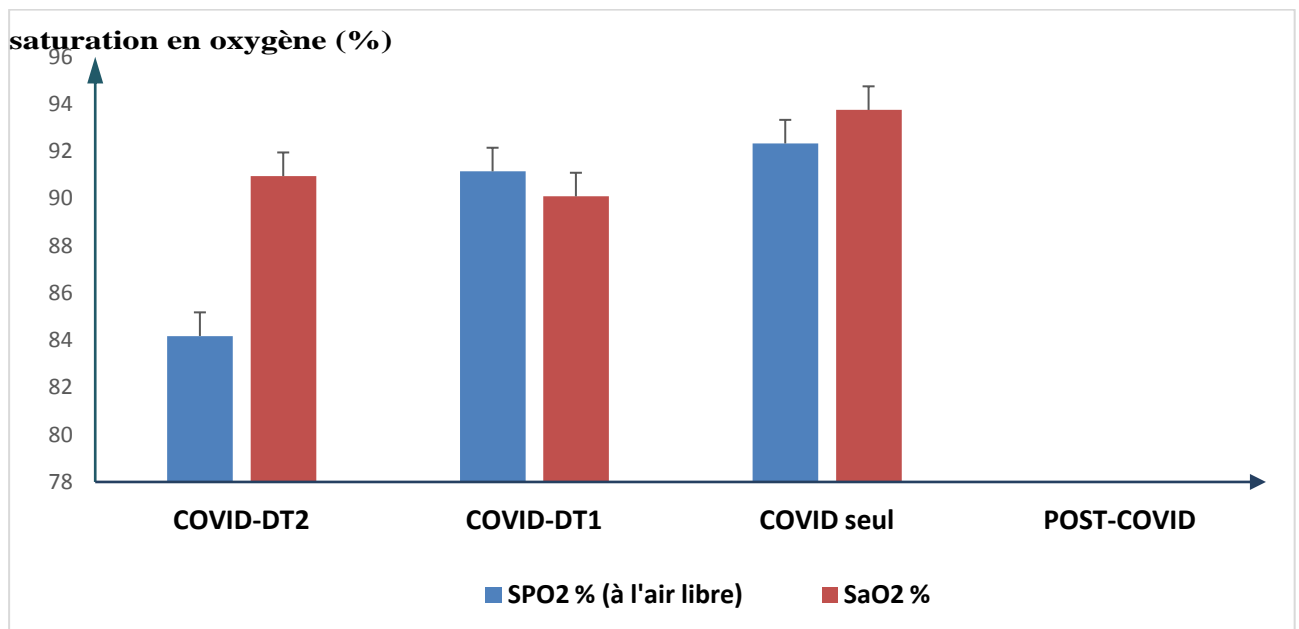


Figure10 : Répartition des patients COVID et post COVID selon la saturation en oxygène.

La figure 10 montre que la saturation en oxygène chez les patients avec COVID seul et COVID-DT1 est plus importante que chez les COVID-DT2 avec $(92.33 \pm 1.36\%)$ et $(91.15 \pm 1.32)\%$ vs $(84.18 \pm 4.46)\%$ pour SPO2 % (à l'air libre) respectivement. En revanche, l'évaluation du taux SaO2 % reflétant la saturation de l'oxygène semble similaire chez les patients DT2-COVID, DT1-COVID et COVID seul avec des taux SaO2 % de $(90.95 \pm 1.16)\%$, $(90.09 \pm 2.51)\%$, $(93.75 \pm 1.18)\%$ respectivement (tableau XIII, annexe D)

Nous tenons à signaler que ces paramètres de saturation en oxygène n'ont pas été évalués chez les patients post-COVID.

En effet, selon **Mejra et coll (en 2020)**, la saturation en oxygène est utilisée comme prédicteur de mortalité chez les patients adultes hospitalisés atteints de COVID-19.

3.3. Distribution en fonction du statut glycémique

Le statut glycorégulation a fait l'objet de deux paramètres : la glycémie et l'hémoglobine glyquée. Les données obtenues sont représentées par la fig.11.

Rappelons que la glycation est la réaction entre le sucre et une protéine. La glycation de l'hémoglobine est un phénomène irréversible. Ainsi, l'hémoglobine glyquée correspond à l'ensemble des molécules de l'hémoglobine modifiées par fixation non enzymatique d'oses. La concentration d'hémoglobine glyquée renseigne sur la qualité de l'équilibre glycémique des 2 à 3 mois précédents le dosage. Elle constitue une véritable mémoire des taux cumulés de glucose circulant.

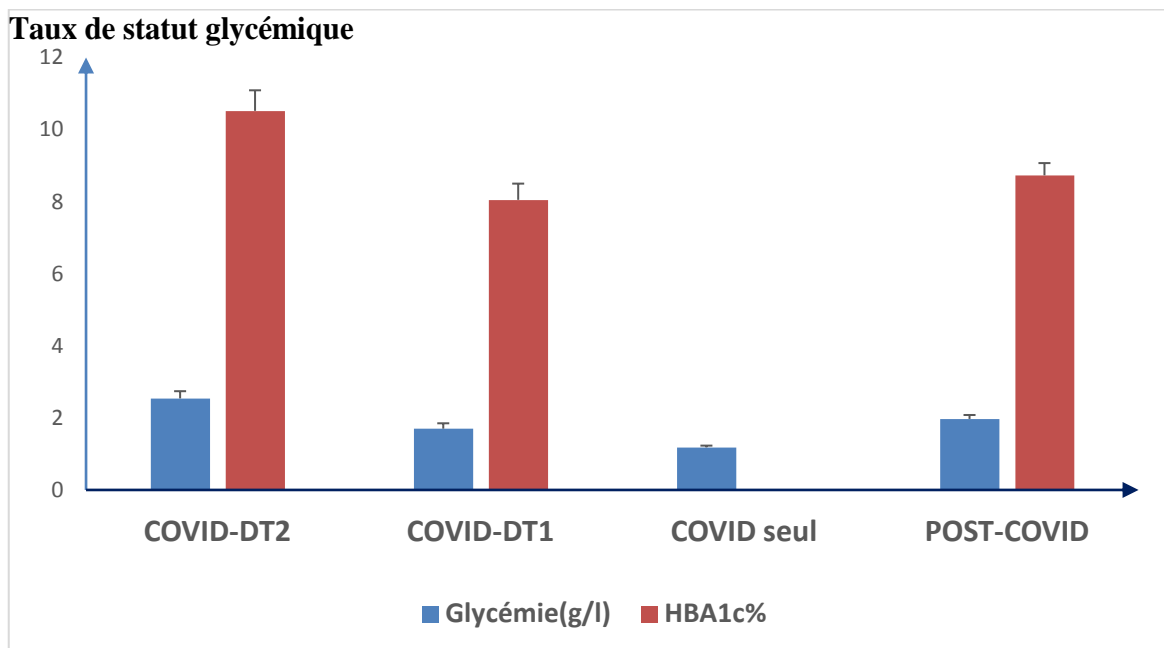


Figure11 : Répartition des patients COVID et post COVID selon le statut glycémique

Nos résultats montrent des taux de glycémie élevés reflétant un déséquilibre glycémique remarquable chez les DT2-COVID (2.54 ± 0.2) g/l vs DT1-COVID (1.7 ± 0.15) g/l et post COVID seul (1.97 ± 0.11) g/l. Cependant, la moyenne de la glycémie chez les patients COVID seul (1.18 ± 0.05) g/l est dans la norme ($< 1,20$ g/l) témoignant d'un équilibre glycémique chez ces derniers.

Le déséquilibre glycémique est confirmé par les valeurs moyenne de HBA1c chez DT2-COVID (10.52±0.57) % vs DT1-COVID (8.05±0.45) % et diabétiques post covid (8.73±0.34) g/l.(tableau XIII, annexe D)

Nous pouvons suggérer que ce déséquilibre glycémique pourrait être associé au COVID sachant que plusieurs études réalisées dans ce sens ont rapportés la présence de troubles du métabolisme glycémique au cours du COVID (**Chen Y *et al.*, 2020 ; Cariou *et al.*,2020**).

Nous suggérant aussi, que le COVID participe aux complications chez les patients diabétiques.

Williamson et coll (2020) ont identifié une association indépendante entre l'HBA1c et la mortalité liée au COVID-19 chez les deux types de diabète (DT1 et DT2). De plus, ces auteurs ont constaté que chez les diabétiques de type 2, le risque était significativement plus élevé chez les personnes ayant une HBA1c de 7,6 % ou plus que chez celles ayant une HbA1c de 6,5 à 7,0 %. Avec un risque qui augmentait avec l'augmentation des taux d'HBA1c.

Zhu et coll (2020) rapporte que La mortalité liée au COVID-19 était plus élevée chez ceux ayant une HBA1c ≥7%.

Ainsi, le diabète apparait comme un facteur de mauvais pronostic du COVID-19, celui-ci a également un impact négatif sur la maladie diabétique. Et ce, d'autant plus que le COVID-19 peut s'accompagner de symptômes digestifs favorisant la déshydratation, l'hyperglycémie chez le patient diabétique est fréquente au cours du COVID-19 (**Zhou et Tan, 2020**).

Etant donné les effets néfastes de l'hyperglycémie (même transitoire) sur l'immunité innée un contrôle glycémique strict doit faire partie de la prise en charge des patients diabétiques hospitalisés pour COVID-19 (**Schuetz *et al.*, 2011**). De plus plusieurs études s'accordent sur les effets négatifs d'un contrôle glycémique trop strict favorisant la survenue d'hypoglycémies chez les patients diabétiques et non-diabétiques admis en unités de soins intensifs (**Finfer *et al.*, 2008**). Ainsi, en raison du risque d'acidose lactique et d'acidocétose, la metformine et les inhibiteurs des SGLT2 seront interrompus dans les formes sévères et critiques de COVID-19.

Singh et coll (2020) rapportent que les mécanismes sous-tendant l'effet hypoglycémiant sont peu connus ; une série d'effets moléculaires complexes amélioreraient à la fois la sensibilité à l'insuline et la sécrétion d'insuline).

3.4. Distribution en fonction du statut hépatique

De nombreuses anomalies des biomarqueurs hépatiques ont été décrites comme étant associées à COVID-19 englobant des niveaux élevés de bilirubine totale, de transaminases, de γ -GT, de LDH et de faibles niveaux d'albumine (**Danwang *et al.*, 2020**)

3.4.1. ASAT et ALAT

Les transaminases ALAT (alanine aminotransférase) ou GPT (glutamate pyruvate transférase), Les transaminases ASAT (aspartate aminotransférase), ou GOT (glutamate oxaloacétate transférase), sont des paramètres représentant la fonction hépatique. Ils sont répertoriés dans le tableau XIII, annexe D et représentés par la Fig 12.

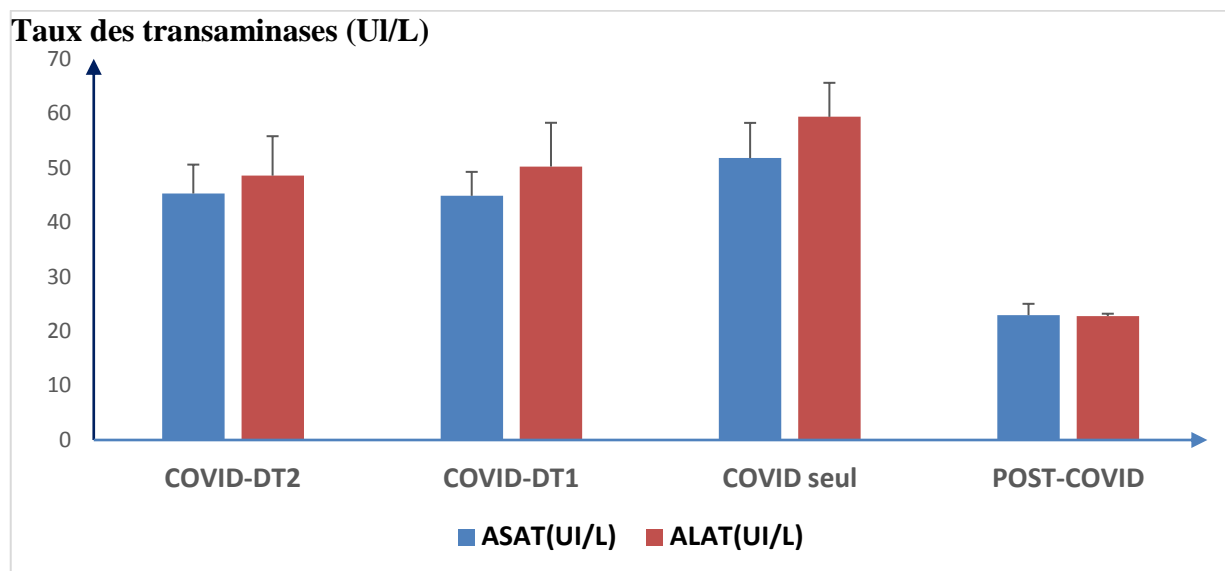


Figure12 : Répartition des patients COVID et post COVID selon le statut hépatique

Nos résultats montrent un trouble de la fonction hépatique. En effet les valeurs moyenne de ASAT sont > 40 UI/l dépassants largement les normes (< 40 UI/l).

Le trouble de la fonction hépatique est constaté chez les DT2-COVID (45.26 ± 5.31) UI/l, DT1-COVID (44.84 ± 4.4) UI/l et COVID seul (51.76 ± 6.47) UI/l.

Nos résultats montrent que les valeurs d'ASAT chez les diabétiques poste COVID, sont équilibrés (22.92 ± 2.09) UI/l par rapport au reste de la population de notre étude.

Les valeurs moyennes d'ALAT dépassent largement les normes internationales (> 38). En effet, ces valeurs sont de (48.54 ± 7.25) UI chez DT2-COVID, (50.22 ± 8.03) UI/l chez les DT1-COVID, (59.34 ± 6.25) UI/l chez les COVID seul. En revanche, les valeurs moyenne d'ALAT sont équilibrés chez les diabétiques poste COVID avec (22.92 ± 2.09) UI /l.

Rappelons que le dosage de ALAT, ASAT, et la bilirubine est nécessaire pour le diagnostic et la surveillance de toutes les maladies qui impliquent directement ou indirectement le foie, d'origine infectieuse (hépatites virales, etc.), toxique (médicaments, alcool, etc.), traumatique, auto-immune, cancéreuse, etc. Il permet de comprendre le mécanisme de l'atteinte du foie en repérant

les différents syndromes dont les principaux sont l'insuffisance hépatique, la cytolyse, la cholestase (avec ou sans ictère) et l'inflammation (**Eddaikra, 2009**)

3.4.2. Gamma glutamyl- Transférase (γ GT)

Les valeurs moyennes des Gamma Glutamyl-Transférase ou γ GT ou GGT sont répertoriés dans le tableau XIII, annexe D et représentés par la Fig 13.

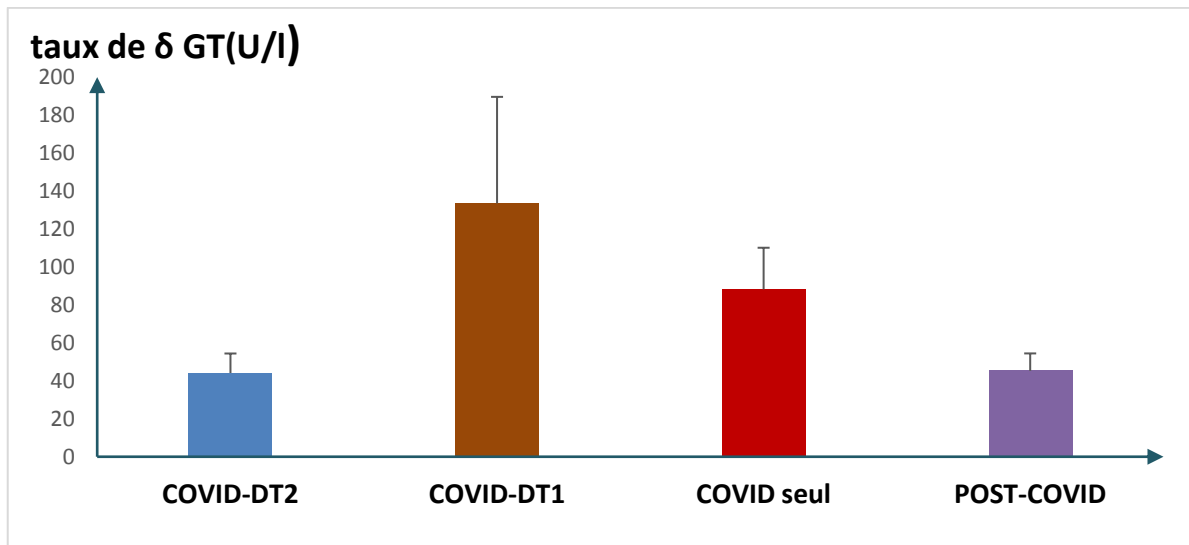


Figure 13: Evaluation du taux de Gamma glutamyl- Transférase chez les patients COVID et post COVID.

Nos résultats montrent que la valeur moyenne de GGT est très élevée chez les DT1-COVID (133.5 ± 56.1) U/l vs norme internationale ([12-64] U/l). Nous constatons aussi la même chose pour les patients à COVID seule (88.23 ± 21.88) U/l.

Les valeurs moyennes chez les DT2-COVID (44.12 ± 10.27) U/l et post COVID (45.25 ± 9.19) U/l sont dans la norme internationale ([12-64] U/l))

Il semble que le GGT chez les DT1-COVID est un marqueur de mauvais pronostique

Les études se sont concentrées sur les niveaux de Gamma glutamyl-transférase (GGT). En effet, selon **Saini et coll (2020)**, la fonction hépatique anormale pourrait être associée à des niveaux élevés de GGT.

Le profil hépatique anormal prononcé chez les hommes et les patients âgés, nécessite un traitement intensif. Les marqueurs de la fonction hépatique comme le GGT pourraient donc servir de facteur pronostique indépendant pour la morbidité induite par COVID-19

3.4.3. Lactate déshydrogénase (LDH)

Les valeurs moyennes de la Lactate déshydrogénase (LDH) sont répertoriés dans le tableau XIII, annexe D et représentés par la Fig 14.

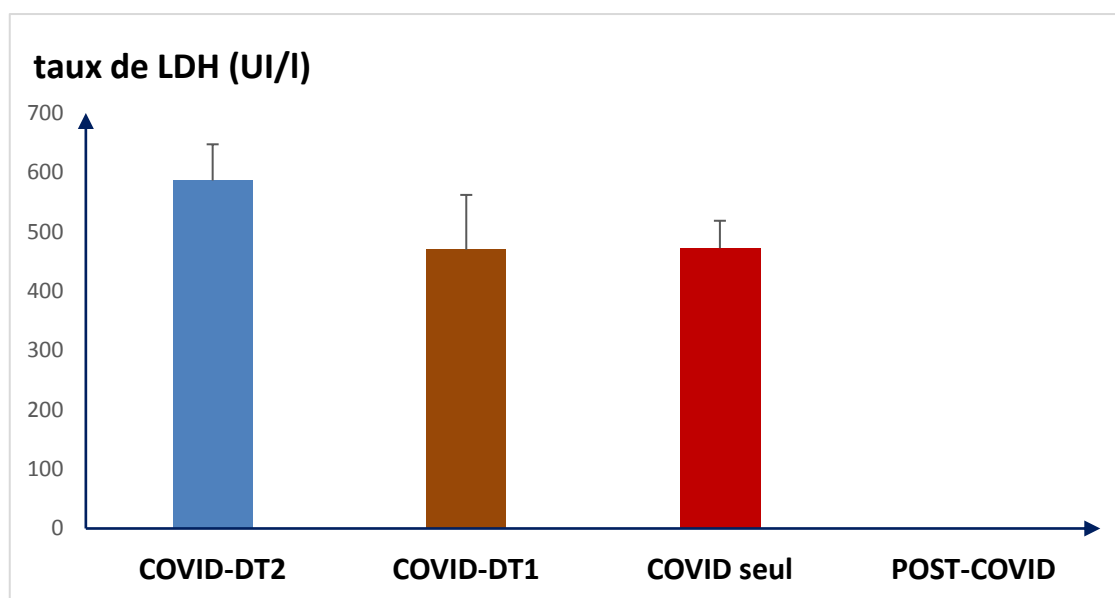


Figure14 :Evaluation du taux de LDH chez les patients COVID et post COVID

Nos résultats montrent que les valeurs moyenne de LDH chez les DT2-COVID 586.27 ± 60.96 et DT1-COVID (469.66 ± 92.33)UI/l et COVID seul (472.29 ± 46.13)UI/l sont très élevées par rapport à la fourchette de la norme internationale (125-220 UI/l).

Nous savons que la LDH est une enzyme impliquée dans la production d'énergie et que l'on trouve dans presque toutes les cellules du corps. Les tests qui mesurent la concentration de LDH dans le sang sont couramment utilisés pour surveiller les lésions tissulaires associées à un large éventail de troubles, notamment les maladies du foie et les maladies pulmonaires interstitielles.

L'augmentation de la LDH reflète la destruction des tissus/cellules et est considérée comme un signe courant de lésions tissulaires/cellulaires, suggérant une infection virale ou des lésions pulmonaires, telles que la pneumonie induite par le SRAS-CoV-2 (**Bartziokas,2021**)

En effet, Les niveaux de lactate déshydrogénase prédisent la gravité et la mortalité de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) (**Henry et al,2020**).

3.5. Distribution en fonction de l'ionogramme

Concernant l'ionogramme deux paramètres ont fait l'objet d'une exploration clinique pour le sodium (Na⁺) et le potassium (K⁺). Les valeurs moyennes Na⁺ sont répertoriés dans le tableau XIII, annexe D et représentés par la Fig 15.

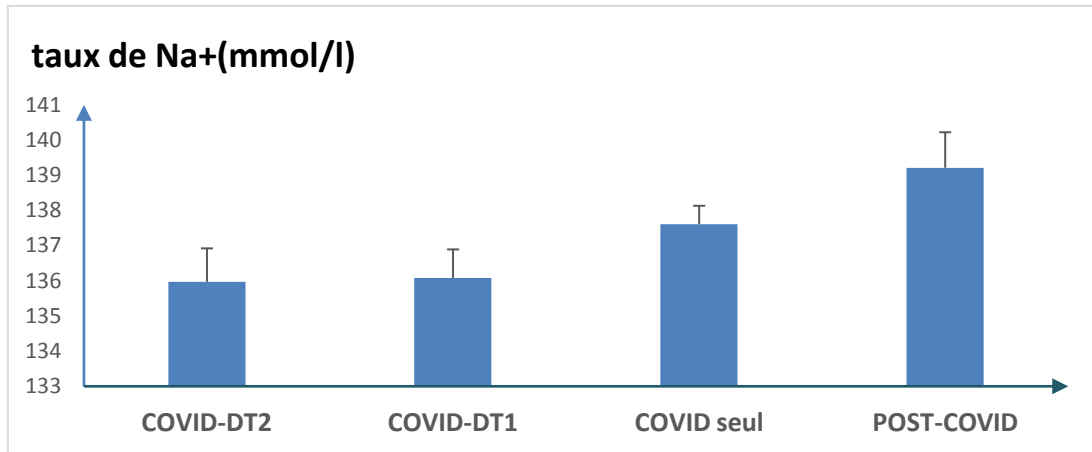


Figure15 : Répartition des patients COVID et post COVID selon les taux de Na⁺

Nos résultats montrent que les valeurs moyennes du Na⁺ chez les DT2-COVID (135.97±0.95) mmol/l, DT1-COVID (136.08±0.81) mmol/l , post COVID (139.21±1.01) mmol/l et COVID seul (137.61±0.52) sont dans la fourchette de la norme international (135-150mmol/l) mais dans la limite inferieur. Les valeurs moyennes Na⁺ sont répertoriés dans le tableau XIII, annexe D et représentés par la Fig 16.

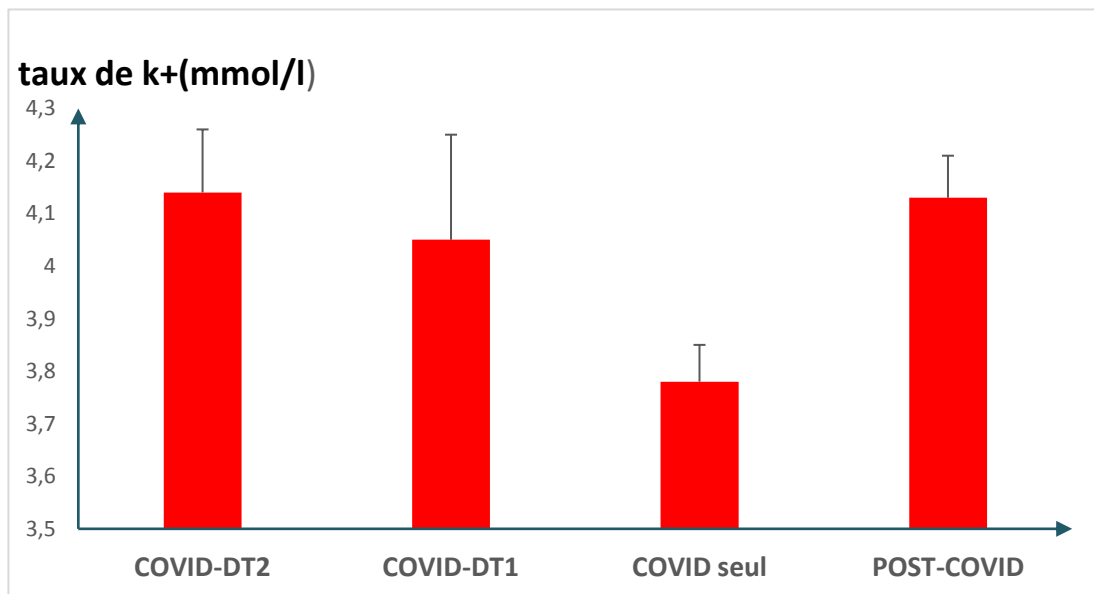


Figure16 : Répartition des patients COVID et post COVID selon les taux de K⁺

Lippi et coll (2019), rapportent que la gravité du COVID-19 est associée à des concentrations sériques plus faibles de sodium, de potassium et de calcium. Ces mêmes auteurs recommandent

que les électrolytes soient mesurés lors de la présentation initiale et surveillés en série pendant l'hospitalisation afin d'établir des actions correctives opportunes et appropriées.

La gravité du COVID-19 est associée à des concentrations sériques plus faibles de sodium, de potassium et de calcium. Cependant, on ne sait pas encore s'il existe un risque plus élevé d'hyponatémie, d'hypokaliémie. L'hypokaliémie fournit également un indice physiopathologique. Le SRAS-CoV-2 se lie à son récepteur hôte, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) et réduit probablement l'expression de l'ACE2, entraînant ainsi une augmentation de l'angiotensine II, qui peut entraîner une augmentation de l'excrétion de potassium par les reins, conduisant finalement à une hypokaliémie (**Lippi et al., 2019**).

3.6. Distribution en fonction des D-dimère

Les valeurs moyennes des D-dimères sont répertoriés dans le tableau XIII, annexe D et représentés par la Fig 17.

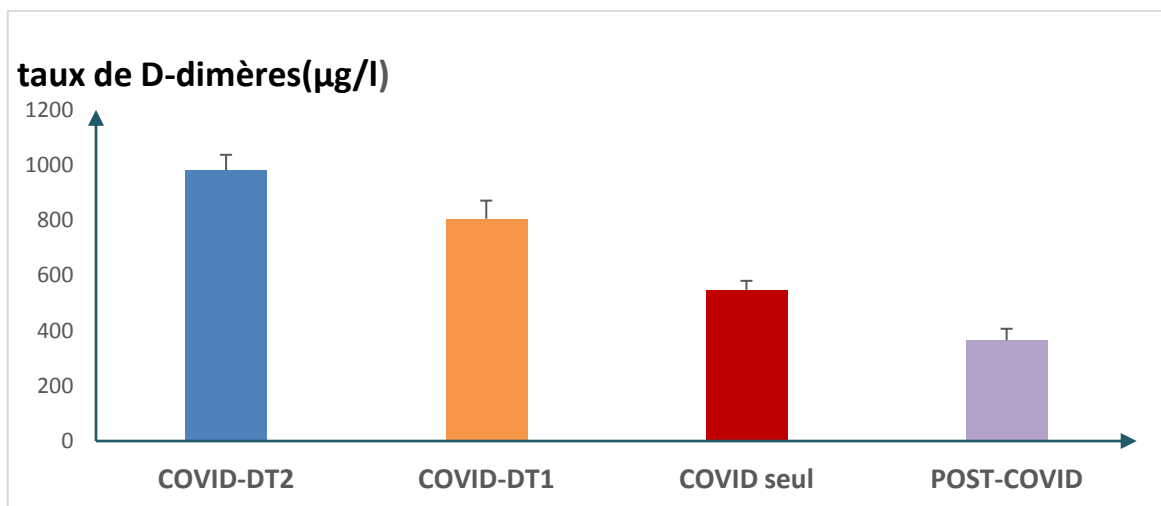


Figure17 : Répartition des patients COVID et post COVID selon les taux de D-dimères

Nos résultats montrent que les valeurs moyennes des D-dimères chez les DT2-COVID ($9,80 \pm 0,5$) µg/l, DT1-COVID ($8,05 \pm 0,65$) µg/l, COVID seul ($5,47 \pm 0,32$) (> 3)µg/l ce qui témoigne d'une perturbation de coagulation en relation avec le COVID. En revanche, les patients post COVID ont une valeur moyenne de D-dimères ($0,36 \pm 1,83$) µg/L dans la norme internationale ($< 0,5$ µg/l).

Le D-dimère est un sous-produit du processus de coagulation et de dégradation du sang qui peut être mesuré via l'analyse d'un échantillon de sang. Les D-dimères sont libérés lorsqu'un caillot sanguin commence à se décomposer. Plus précisément, les plaquettes dans le sang sont

connectées à une sous-unité D. Lorsque des caillots sanguins se forment, le groupe D entre deux plaquettes forme une liaison.

De nombreuses plaquettes liées entre elles via des D-Dimères (avec d'autres facteurs, tels que la fibrine) forment un caillot. Dans le cadre du processus de guérison du corps, les caillots qui se forment commencent à se décomposer presque dès qu'ils se forment. Lorsque les liaisons du caillot se rompent, le D-dimère (D==D) se sépare de la plaquette (P) : $D-P-D + D-P-D \rightarrow D-P-D==D-P-D \rightarrow D-P + D==D + P-D$

La sensibilité et la spécificité varient en fonction du type de test commandé. Cependant, les D-dimères ont une sensibilité élevée mais une faible spécificité pour détecter l'embolie pulmonaire ou la thrombose veineuse profonde dans les populations à faible risque (**Bounds et Kok, 2021**)

Les D-dimères sont des fragments de protéines libérés dans la circulation lorsqu'un caillot sanguin se décompose à la suite de processus corporels normaux ou avec l'utilisation de médicaments fibrinolytiques prescrits. Le test des D-dimères est un test de laboratoire actuellement utilisé pour exclure la présence de taux plasmatiques élevés de D-dimères et, par association, thrombo-embolie veineuse (TEV) (**Crawford, 2016**).

Selon des études antérieures, des taux élevés de D-dimères ont un lien significatif avec la mortalité (**Tang et al., 2020**).

Les perturbations de la coagulation sont fréquemment observées chez les patients atteints de COVID-19 ainsi que les événements cliniques thrombotiques. Ces événements augmentent le risque de décès au cours de la maladie. Parmi les événements biologiques, on observe une augmentation des D-Dimères ($> 3 \mu\text{g/L}$), du fibrinogène ($> 8 \text{ g/L}$) et une thrombopénie qui caractérisent le syndrome et sont associées à un mauvais pronostic. Ces marqueurs devraient être surveillés régulièrement au cours de l'hospitalisation des patients en réanimation (**Buisson, 2020**).

3.7. Distribution en fonction du statut de l'hémostase

Les valeurs moyennes de l'INR sont répertoriés dans le tableau XIII, annexe D et représentés par la Fig 18.

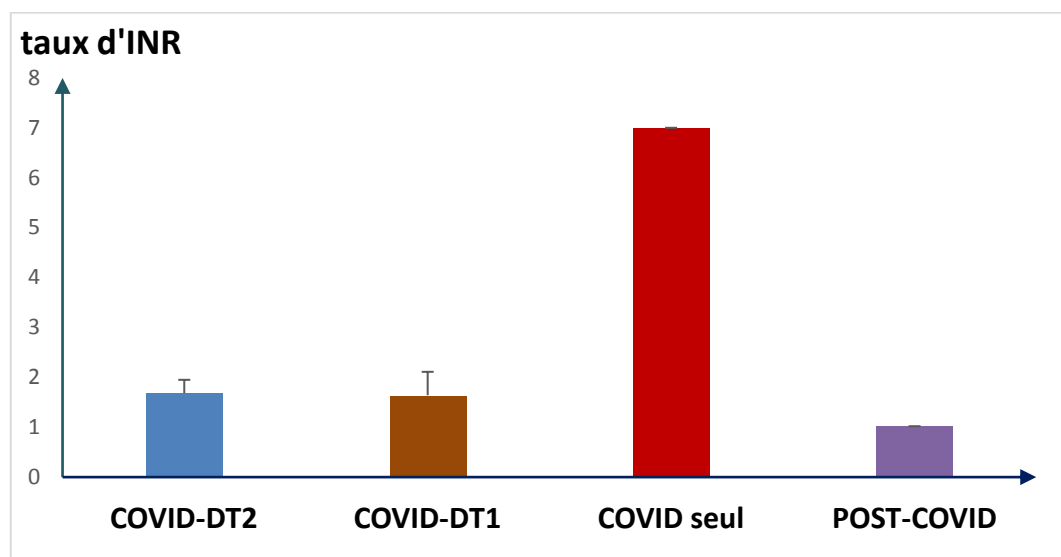


Figure 18: Evaluation du taux de INR chez les patients COVID et post COVID.

Nos résultats montrent que les valeurs moyennes de l'INR chez les DT2-COVID (1.68 ± 0.27) DT1-COVID (1.64 ± 0.47), COVID seul (1.7 ± 0.00) sont élevés par rapport au post COVID (1.02 ± 0.00). Nos résultats suggèrent la présence d'une coagulopathie.

En effet, les valeurs de l'INR sont relativement maintenues dans les premiers stades de COVID-19. **Zinellu et coll (2021)** rapportent dans leurs méta-analyse élévations significatives de ces paramètres au cours des 24 à 48 premières hospitalisations, suggérant la présence d'une coagulopathie. Cette observation est étayée par des recommandations récentes pour le diagnostic de la coagulopathie associée au COVID-19 qui incluent la présence d'un TP prolongé ($>1s$) ou d'un INR prolongé (>1.2). En conséquence, des valeurs INR prolongées, indiquent la présence d'une coagulopathie systémique significativement associées à une maladie grave et à une mortalité importante chez les patients atteints de COVID-19 (**Zinellu et al., 2021**).

Les valeurs moyennes de la VS sont répertoriées dans le tableau XIII, annexe D et représentés par la Fig 19.

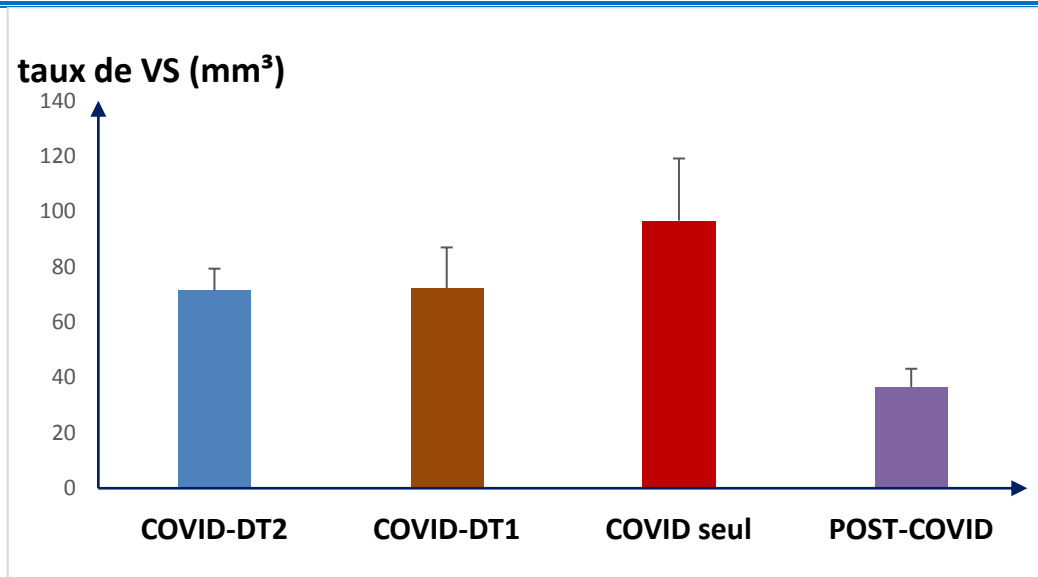


Figure19 : Evaluation du taux de VS chez les patients COVID et post COVID.

Nos résultats montrent que les valeurs moyenne de la VS chez les DT2-COVID (71.33 ± 8), DT1-COVID (72.33 ± 14.68), COVID seul (96.69 ± 22.45) sont élevés par rapport au post COVID (36.6 ± 6.56). Nos résultats suggèrent la présence d'une coagulopathie.

La vitesse de sédimentation ou VS également appelée réaction de « Biernacki », est un test qui mesure le taux de sédimentation, ou chute libre des globules rouges (hématies) dans un échantillon de sang laissé dans un tube vertical, au bout d'une heure. Cette vitesse dépend de la concentration des protéines dans le sang.

La VS a commencé à augmenter de manière significative environ 2 semaines après COVID-19. L'augmentation de la VS chez ce patient ne peut pas être expliquée par la tumeur, l'inflammation, la tuberculose, les maladies rhumatismales, l'hyperthyroïdie, l'anémie, les maladies auto-immunes ou les effets secondaires des médicaments. La VS est possiblement associé au pronostic du patient, bien qu'il soit difficile de prédire le pronostic à long terme du COVID-19 sur la base de ce seul paramètre

L'augmentation de VS ne peut pas être expliquée par toutes les preuves existantes, elle relie peut-être le changement pathologique anormal chez certains patients COVID-19 et un pronostic négatif, et fournit un indice pour disséquer le mécanisme de la maladie évoluant dans COVID-19 et son pronostic (Pu, Sheng-Lan et al., 2021).

3.8. Distribution en fonction du statut inflammatoire

Les valeurs moyennes de la PAL sont répertoriées dans le tableau XIII, annexe D et représentés par la Fig 18.

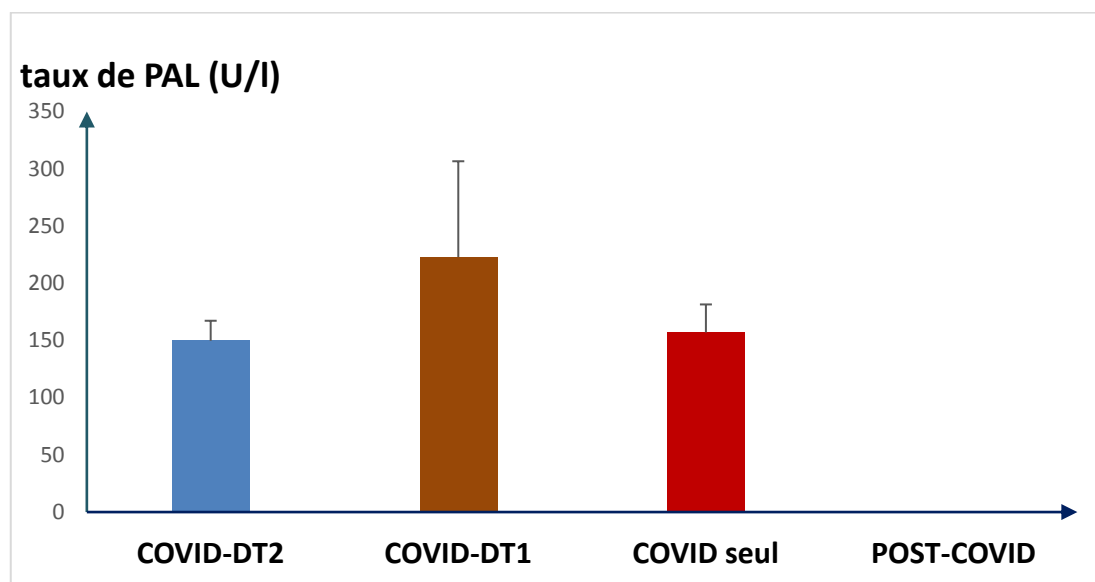


Figure 20 :Evaluation du taux de phosphatase Alcaline chez les patients COVID et post COVID.

Nos résultats montrent que les valeurs moyennes de la PAL chez les DT2-COVID (149.6 ± 17.55), DT1-COVID (222.8 ± 83.74), COVID seul (156.96 ± 24.47) sont élevées par rapport à la norme internationale [40-150]. Nos résultats suggèrent la présence d'une inflammation.

3.9. Distribution en fonction de l'hémogramme (Annexe C)

Conclusion

Ce présent projet avait pour objectif principale d'identifier les troubles métaboliques engendrés par le COVID 19 chez les patients diabétiques au stade COVID et post COVID , et d'enrichir les connaissances scientifiques sur le lien existant entre le diabète et le COVID 19.

A la lumière de nos résultats nous avons constaté dans notre étude que (54,97%) de nos patients diabétiques sont atteints de COVID 19 , parmi eux (18,71% présentent un DT1 et 36,25% DT2), 33,33% cas de COVID 19 seul et 11,69% patients diabétiques post COVID.

La gravité de cette infection par le SARS COV-2chez les patients diabétiques est liée aux comorbidités : Diabète, HTA, vieillissement, les maladies pulmonaires chroniques, les affections cardiovasculaires, rénales, hépatiques

Concernant le profil métabolique des statut glycémique, hépatique, hémodynamique, inflammatoire, et ionique, des patients de notre étude a été très perturbé et instable probablement en relation avec l'atteinte covid et à la baisse de la défense immunitaire.

A l'issue de nos résultats, l'effet le plus remarquable est celui sur la glycémie a jeun et D-dimère et PAL , LDH car les diabétiques montrent tous un déséquilibre métaboliques justifier par le taux élevé des ses paramètres : (la glycémie, les transaminases, GGT, LDH, D-dimère, VS,PAL)sont associées à des concentrations sériques plus faible de sodium (Na⁺) et de potassium (K⁺) qu'ils existe un risque plus élevé hypokaliémie .

En perspectives, nous pouvons proposer :

- Une approche vaccinale dirigée contre les protéines ou des sous-unités du Spike du virus SARS-CoV-2, conduisant à l'inhibition de son interaction avec son récepteur, à savoir la protéine épithéliale ACE2.
- La recherche d'inhibiteurs de l'activité protéase à sérine TMPRSS2 dont le rôle est essentiel dans la maturation de la protéine Spike, la rendant ainsi apte à interagir avec le récepteur ACE2.
- Le blocage de l'interaction entre le récepteur épithélial ACE2 et le virus SARS-CoV-2, dont les caractéristiques intimes de la liaison, sur le plan moléculaire, sont parfaitement connues, fournit une autre approche. Les outils peuvent en être des anticorps ou diverses molécules dont le design sera facilité par la modélisation moléculaire.

On peut trouver regrettable, sachant aujourd'hui que le mode d'action du virus SARS-CoV-2 est à l'image de celui de son prédécesseur connu depuis le début des années 2000, que les données d'alors sur la version virale antérieure n'aient pas été utilisées jusqu'à la production d'une proposition thérapeutique.

Références bibliographiques

A

Ahn, D.-G. *et al.* Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). (2020).

Amir, I. J. & Lebar, Z. Covid-19: virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. *Option/Bio* **31**, 15 (2020).

Alqahtani, F. Y. *et al.* Prevalence of comorbidities in cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus: a retrospective study. *Epidemiol. Infect.* **147**, (2019).

B

Barron, E. *et al.* Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *lancet Diabetes Endocrinol.* **8**, 813–822 (2020).

Bartziokas, K. & Kostikas, K. Lactate dehydrogenase, COVID-19 and mortality. *Med. Clin. (English Ed.)* **156**, 37 (2021).

Bornstein, S. R. *et al.* Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *lancet Diabetes Endocrinol.* **8**, 546–550 (2020).

Bonny, V., Maillard, A., Mousseaux, C., Plaçais, L. & Richier, Q. COVID-19: physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *La Rev. médecine interne* **41**, 375–389 (2020).

Bounds, E. J., Kok, S. J. & Dimer, D. StatPearls [Internet]. (2020).

Buisson, L. S. Coagulopathie associée au COVID-19: les éléments essentiels pour l'anesthésiste-réanimateur. *Le Prat. en anesthésie réanimation* **24**, 190–195 (2020).

C

Cariou, B. *et al.* Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia* **63**, 1500–1515 (2020).

Cevik, M., Kuppalli, K., Kindrachuk, J. & Peiris, M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *bmj* **371**, (2020).

Chen, G. *et al.* Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J. Clin. Invest.* **130**, 2620–2629 (2020).

Chen, I.-Y., Moriyama, M., Chang, M.-F. & Ichinohe, T. Severe acute respiratory syndrome coronavirus viroporin 3a activates the NLRP3 inflammasome. *Front. Microbiol.* **10**, 50 (2019).

Chen, Y. *et al.* Clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and COVID-19 in association with glucose-lowering medication. *Diabetes Care* **43**, 1399–1407 (2020).

Chen, X. *et al.* Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. *Clin. Infect.*

Références bibliographiques

Dis. (2020).

Connors, J. M. & Levy, J. H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* **135**, 2033–2040 (2020).

Coopersmith, C. M. *et al.* The surviving sepsis campaign: research priorities for coronavirus disease 2019 in critical illness. *Crit. Care Med.* **49**, 598–622 (2021).

Coutard, B. *et al.* The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res.* **176**, 104742 (2020).

Crawford, F. *et al.* D- dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2016).

Cui, J., Li, F. & Shi, Z.-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* **17**, 181–192 (2019).

Cummings, M. J. *et al.* Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet* **395**, 1763–1770 (2020).

D

Danwang, C. *et al.* A meta-analysis of potential biomarkers associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Biomark. Res.* **8**, 1–13 (2020).

Derrar F. Nous n'avons pas besoin d'un dépistage massif. Liberté 2020. Available at: <https://www.liberte-algerie.com/actualite/nous-avons-pas-besoin-dun-depistage-massif-337444> (Accessed: April 17, 2020)

De Wit, E., Van Doremalen, N., Falzarano, D. & Munster, V. J. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* **14**, 523–534 (2016).

Dong, L. *et al.* Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *Jama* **323**, 1846–1848 (2020).

Du, Y. *et al.* Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan. A retrospective observational study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **201**, 1372–1379 (2020).

E

Eddaikra, A. Relation hypertension artérielle et troubles vasculo-métaboliques. (2009).

Eddaikra, A. & Boukoffa, C. T. Polymorphism of MnSOD 47C/T antioxidant enzymes and type 1 diabetes. in *Diabetes* 107–115 (Elsevier, 2020).

Références bibliographiques

F

- Fadini, G. P., Morieri, M. L., Longato, E. & Avogaro, dan A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J. Endocrinol. Invest.* **43**, 867–869 (2020).
- Finfer, S. & Delaney, A. Contrôle strict de la glycémie chez le patient adulte en état critique. *JAMA-français* **300**, 963 (2008).

G

- Garg, S. *et al.* Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019—COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **69**, 458 (2020).
- Gorbalenya, A. E. *et al.* Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv* (2020)
doi:10.1101/2020.02.07.937862.
- Grasselli, G. *et al.* Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *Jama* **323**, 1574–1581 (2020).
- Guan, G.-W. *et al.* Exploring the mechanism of liver enzyme abnormalities in patients with novel coronavirus-infected pneumonia. *Zhonghua gan zang bing za zhi= Zhonghua ganzangbing zazhi= Chinese J. Hepatol.* **28**, E002–E002 (2020).

H

- Hamming, I. *et al.* Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol. A J. Pathol. Soc. Gt. Britain Irel.* **203**, 631–637 (2004).
- He, S. & Huang, Y. Effects of ARBs and ACEIs on virus infection, inflammatory status and clinical outcomes in COVID-19 patients with hypertension: a single center retrospective study. (2020).
- Henry, B. M. *et al.* Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: a pooled analysis. *Am. J. Emerg. Med.* **38**, 1722–1726 (2020).
- Hoffmann, M. *et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* **181**, 271–280 (2020).
- Holman, N. *et al.* Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *lancet Diabetes Endocrinol.* **8**, 823–833 (2020).
- Huang, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* **395**, 497–506 (2020).

Références bibliographiques

I

- Imai, Y. *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* **436**, 112–116 (2005).
- Imai, Y. *et al.* Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury. *Cell* **133**, 235–249 (2008).

K

- Kaafarani, H. M. A. *et al.* Gastrointestinal complications in critically ill patients with COVID-19. *Ann. Surg.* **272**, e61 (2020).
- Kalra, S. & Ruder, S. Rubrivigilance in diabetes. *J. Pak. Med. Assoc.* **68**, 1132–1134 (2018).
- Khan, S. *et al.* COVID-19: Clinical aspects and therapeutics responses. *Saudi Pharm. J.* **28**, 1004–1008 (2020).
- Kuba, K. *et al.* A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus–induced lung injury. *Nat. Med.* **11**, 875–879 (2005).
- Kuba, K., Imai, Y. & Penninger, J. M. Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases. *Curr. Opin. Pharmacol.* **6**, 271–276 (2006).

L

- Lamers, M. M. *et al.* SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science* (80-.). **369**, 50–54 (2020).
- Lefevre, C., Przyrowski, É. & Apaire-Marchais, V. Aspects virologiques et diagnostic du coronavirus Sars-CoV-2. *Actual. Pharm.* **59**, 18–23 (2020).
- Li, B. *et al.* Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin. Res. Cardiol.* **109**, 531–538 (2020).
- Li, Q. *et al.* Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. *N. Engl. J. Med.* (2020).
- Lippi, G., South, A. M. & Henry, B. M. Electrolyte imbalances in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ann. Clin. Biochem.* **57**, 262–265 (2020).
- Luther, J. M. & Brown, N. J. The renin–angiotensin–aldosterone system and glucose homeostasis. *Trends Pharmacol. Sci.* **32**, 734–739 (2011).
- Luzi, L. & Radaelli, M. G. Influenza and obesity: its odd relationship and the lessons for COVID-19 pandemic. *Acta Diabetol.* **57**, 759–764 (2020).

Références bibliographiques

M

- Maloney, J. P. *et al.* The ENTPD1 promoter polymorphism -860 A > G (rs3814159) is associated with increased gene transcription, protein expression, CD39/NTPDase1 enzymatic activity, and thromboembolism risk. *FASEB J.* **31**, 2771–2784 (2017).
- Martinez-Rojas, M. A., Vega-Vega, O. & Bobadilla, N. A. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? *Am. J. Physiol. Physiol.* **318**, F1454–F1462 (2020).
- Mejía, F. *et al.* Oxygen saturation as a predictor of mortality in hospitalized adult patients with COVID-19 in a public hospital in Lima, Peru. *PLoS One* **15**, e0244171 (2020).
- Meo, S. A. *et al.* Novel coronavirus 2019-nCoV: prevalence, biological and clinical characteristics comparison with SARS-CoV and MERS-CoV. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* **24**, 2012–2019 (2020).
- Moutschen, M. P., Scheen, A. J. & Lefebvre, P. J. Impaired immune responses in diabetes mellitus: analysis of the factors and mechanisms involved. Relevance to the increased susceptibility of diabetic patients to specific infections. *Diabete Metab.* **18**, 187–201 (1992).

N

- Nam, S., Song, H.-J., Park, S.-Y. & Song, Y. Challenges of diabetes management in immigrant Korean Americans. *Diabetes Educ.* **39**, 213–221 (2013).
- Nansen, A., Pravsgaard Christensen, J., Marker, O. & Thomsen, A. R. Sensitization to lipopolysaccharide in mice with asymptomatic viral infection: role of T cell-dependent production of interferon- γ . *J. Infect. Dis.* **176**, 151–157 (1997).
- Neu, U. & Mainou, B. A. Virus interactions with bacteria: Partners in the infectious dance. *PLoS Pathog.* **16**, e1008234 (2020).

O

- Organisation Mondiale de la Santé. OMS | Diabète. *Who* (2016).
- Orioli, L. *et al.* COVID-19 in diabetic patients: related risks and specifics of management. in *Annales d'endocrinologie* vol. 81 101–109 (Elsevier, 2020).

P

- Pedersen, S. F. & Ho, Y.-C. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J. Clin. Invest.* **130**, 2202–2205 (2020).
- Pu, S.-L., Zhang, X.-Y., Liu, D.-S., Ye, B.-N. & Li, J.-Q. Unexplained elevation of erythrocyte sedimentation rate in a patient recovering from COVID-19: A case report. *World J. Clin. cases* **9**, 1394 (2021).

Références bibliographiques

Punthakee, Z., Goldenberg, R. & Katz, P. 2018 Clinical Practice Guidelines Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. (2018) doi:10.1016/j.jcjd.2017.10.003.

Punthakee, Z., Goldenberg, R. & Katz, P. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Can. J. diabetes* **42**, S10–S15 (2018).

R

Ranucci, M. *et al.* The procoagulant pattern of patients with COVID- 19 acute respiratory distress syndrome. *J. Thromb. Haemost.* **18**, 1747–1751 (2020).

Rayman, G. *et al.* Guidance on the management of Diabetic Ketoacidosis in the exceptional circumstances of the COVID-19 pandemic. *Diabet. Med.* **37**, 1214–1216 (2020).

Ren, L.-L. *et al.* Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin. Med. J. (Engl.)* **133**, 1015 (2020).

S

Saini, N. *et al.* Evaluation of Gamma glutamyl-transferase (GGT) levels in COVID-19: A retrospective analysis in tertiary care centre. *Indian J. Biochem. Biophys.* **57**, 681–686 (2020).

Schuetz, P., Castro, P. & Shapiro, N. I. Diabetes and sepsis: preclinical findings and clinical relevance. *Diabetes Care* **34**, 771–778 (2011).

Schwartz, S. S. *et al.* The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β -cell–centric classification schema. *Diabetes Care* **39**, 179–186 (2016).

Šestan, M. *et al.* Virus-induced interferon- γ causes insulin resistance in skeletal muscle and derails glycemic control in obesity. *Immunity* **49**, 164–177 (2018).

Singh, A. K., Singh, A., Shaikh, A., Singh, R. & Misra, A. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* **14**, 241–246 (2020).

Stefan, N., Birkenfeld, A. L., Schulze, M. B. & Ludwig, D. S. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat. Rev. Endocrinol.* **16**, 341–342 (2020).

T

Tang, N., Li, D., Wang, X. & Sun, Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* **18**, 844–847 (2020).

Références bibliographiques

- Tang, X. *et al.* Comparison of hospitalized patients with ARDS caused by COVID-19 and H1N1. *Chest* **158**, 195–205 (2020).
- Teuwen, L.-A., Geldhof, V., Pasut, A. & Carmeliet, P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat. Rev. Immunol.* **20**, 389–391 (2020).
- Tian, S. *et al.* Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* **15**, 700–704 (2020).
- Tournant, F., Heurtier, A., Bosquet, F. & Grimaldi, A. Classification du diabète sucré Critères diagnostiques et dépistage. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Endocrinol.* 13 p (1998).
- V**
- Vaduganathan, M. *et al.* Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* **382**, 1653–1659 (2020).
- van Doremalen, N. *et al.* ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature* **586**, 578–582 (2020).
- van Erp, E. A. *et al.* NK cell activation by RSV-specific antibodies is decreased in infants with severe respiratory infections and correlates with Fc-glycosylation. *bioRxiv* 750141 (2019).
- W**
- Walls, A. C. *et al.* Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* **181**, 281–292 (2020).
- Wang, D. *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama* **323**, 1061–1069 (2020).
- Wang, X. *et al.* SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cell. Mol. Immunol.* 1 (2020)
- Williamson, E. J. *et al.* OpenSAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients. *Nature* **584**, 430 (2020).
- Wolfel, R. *et al.* Virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease. *Nature* **581**, 465–469 (2020).
- Wrapp, D. *et al.* Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* (80-.). **367**, 1260–1263 (2020).
- Wu, F. *et al.* A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* **579**, 265–269 (2020).

Références bibliographiques

X

Xu, Z. *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* **8**, 420–422 (2020).

Xue, T. *et al.* Blood glucose levels in elderly subjects with type 2 diabetes during COVID-19 outbreak.

Y

Yang, J. *et al.* Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* **94**, 91–95 (2020).

Yang, J. K. *et al.* Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet. Med.* **23**, 623–628 (2006).

Yin, Y. & Wunderink, R. G. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology* **23**, 130–137 (2018).

Z

Zhong, J., Tang, J., Ye, C. & Dong, L. The immunology of COVID-19: is immune modulation an option for treatment? *Lancet Rheumatol.* **2**, e428–e436 (2020).

Zhou, F. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* **395**, 1054–1062 (2020).

Zhou, P. *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* **579**, 270–273 (2020).

Zhu, L. *et al.* Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab.* **31**, 1068–1077 (2020).

Zhu, N. *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* (2020)

Zinellu, A., Paliogiannis, P., Carru, C. & Mangoni, A. A. INR and COVID-19 severity and mortality: a systematic review with meta-analysis and meta-regression. *Adv. Med. Sci.* (2021).

Zou, L. *et al.* SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N. Engl. J. Med.* **382**, 1177–1179 (2020).

Annexes

ANNEXE « A »

Questionnaire : pour les patients diabétiques atteintes de covid 19 .

Nom :

Prénom :

N° du dossier :

Date d'hospitalisation :

Sexe : homme femme

Age :

Poids :

Diabète : type 1 type 2

Durée d'atteint :

Complications :

HDM :

TDM :

TRT :

Paramètres biochimiques :

_FNS

Glycémie :

HBA1c :

D-dimère :

Bilan lipidique : TG CHOL HDL LDL

Bilan hépatique : ASAT ALAT GGT

Bilan rénal : créatinine urée

Ionogramme Sanguin

ANNEXE « B »

1. Matériel non biologiques

- Mètre ruban
- Seringues stériles de 5 ou 10 ml
- Coton
- Epicrâniennes
- Garrot en cartouche
- Tubes secs et tubes à essais stériles (ou flacons)
- Micropipettes de 100 à 1000 ul, 10 ul et autre de 50 ul avec les embouts (jaune et bleu)
- Pipette pasteur
- Portoir des cuves et des tubes
- Centrifugeuse
- Spectrophotomètre
- Chronomètre
- Vortex
- Agitateur
- Bain marie
- Tensiomètre
- Réfrigérateur
- balance
- chariot
- contenu d'aiguille
- poubelle

2. Réactifs et solutions

- Eau distillée stérile
- Alcool éthylique
- Réactifs BIOSYSTEME : Dosage de glucose
- Réactifs QCA : Dosage de HbA1c
- Réactifs BIOLABO : Dosage des triglycérides
- Réactifs SPINREACT : Dosage du cholestérol total
- Réactifs SPINREACT: Dosage de HDL-cholestérol
- Réactifs BIOLABO : Dosage de l'urée
- Réactifs BIOLABO : Dosage de l'acide urique
- Réactifs BIOSYSTEME : Dosage de créatinine

Annexes

- Réactifs BIOMAGHREB : Dosage de ASAT et ALAT
- Réactifs BIOMAGHREB : Dosage de PAL
- Réactifs SPINREACT : Dosage de CRP

3. Matériel et appareillages utilisés

✚ Chariot de prélèvement comporte

Gant, alcool, coton, garrot, diapositive de prélèvement sanguin : seringue ou épicroânienne , tubes de prélèvement et portoirs.

✚ Appareillages et accessoires de palliasse



Centrifugeuse



Spectrophotomètre



Vortex



Bain marin



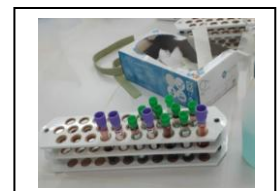
Agitateur



Les réactifs utilisés



Micropipettes réglables



Les tubes utilisés



les gants



les compresses



Les embouts

Annexes

ANNEXE « C »

1) Composition des réactifs

+ Glucose

- Réactif 1 (Tampon)

Tampon tris, PH=7.4	92mmol/l
phénol	0.3mmol/l

- Réactif 2 (Enzyme)

glucose oxydase (GOD)	15000 ul/l
Peroxydase (POD)	1000 ul/l
4-aminophénazone (4-AF)	2.6 mmol/l

- Réactif 3 (Standard)

Patron primaire de détection du glucose	100 mg/dl
---	-----------

+ HbA1c

- Réactif 1

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

- Réactif 2

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

- Réactif 3

Un tampon de phosphate PH =6.5	72 mmol/l
Azoture de sodium	0.95 g/l

- Micro-colonne

Contiennent une quantité pré-poids de résine équilibré avec :

Un tampon de phosphate PH =6.5	72 mmol/l
Azoture de sodium	0.95 g/l

+ Triglycérides

- Réactif 1 (Tampon)

Annexes

GOOD, PH= 7.5	50 mmol/l
P-cholestérol	2 mmol/l

- **Réactif 2 (Enzymes)**

Lipoprotéine lipase (LPL)	150000 U/L
Glycérol kinase (GK)	500 U/L
Glycérol-3-oxydase (GPO)	2500 U/L
Peroxydase (POD)	440 U/L
4-aminophenazone (4-AP)	0.1 mmol/l
ATP	0.1 mmol/l

- **Triglycerides CAL**

Patron primaire de détection de triglycerides	200 mg/dl
---	-----------

+ Cholestérol total

- **Réactif 1 (Tampon)**

PIPES, PH= 6.9	90 mmol/l
Phénol	26 mmol/l

- **Réactif 2 (Enzymes)**

Cholestérol estérase	300 U/L
Cholestérol oxydase	300 U/L
Peroxydase (POD)	1250 U/L
4-aminophenazone (4-AP)	0.4 mmol/l

- **cholestérol CAL**

Patron primaire de détection du cholestérol	200 mg/dl
---	-----------

+ HDL-Cholestérol

- **Réactif**

Acide phosphotungastique	13.9 mmol/l
--------------------------	-------------

- **Précipitant**

MgCl ₂ 6H ₂ O PH= 6.2	490 mmol/l
---	------------

+ Urée plasmatique

- **Réactif 1 (Tampon)**

Annexes

Phosphate PH= 6.7	50 mmol/l
EDTA	2 mmol/l
Salicylate de sodium	400 mmol/l
Nitroorussiate de sodium	10 mmol/l

- Réactif 2

Hydrochlorite de sodium (NaClO)	140 mmol/l
Hydroxyde de sodium	150 mmol/l

- Réactif 3 (Enzyme)

uréase	30 000 ul/l
Etalon (urée)	50 mg/dl

+ Acide urique

- Réactif 1 (Enzyme)

Hexacyanoferrate II de potassium	42umol/l
peroxydase	≥450 U/L
Amino-antipyrine	0.150mmol/l
uricase	≥120 U/L

- Réactif 2 (tampon)

Dichlorohydroxybenzènesulfonate	2 mmol/l
Tris PH= 8.0 à 25 °C	50 mmol/l

- Réactif 3 (Etalon)

Acide urique	100 mg/L (595 mmol/l)
--------------	-----------------------

+ Créatinine plasmatique

- Réactif 1

Acide picrique (PIC)	17.5 mmol/l
----------------------	-------------

- Réactif 2

Hydroxyde de sodium	0.29 mol/l
Etalon (créatinine)	2 mg/dl

Annexes

+ Les transaminases

a) ASAT (GOT)

- Réactif 1 (substrat TGO)

Tampon phosphate PH=7.5	85 mmol/l
Aspartate	200 mmol/l
α cétooglutarate	2 mmol/l

- Réactif 2

Réactif de coloration 2,4 dinitrophénylhydrazine	1 mmol/l
--	----------

- Réactif 3

Etalon pyruvate

b) ALAT (GPT)

- Réactif 1

Tampon phosphate PH=7.5	95 mmol/l
Alanine	200 mmol/l
α cétooglutarate	2 mmol/l

- Réactif 2

Réactif de coloration 2,4 dinitrophénylhydrazine	1 mmol/l
--	----------

- Réactif 3

Etalon pyruvate

+ Phosphatase alcaline (PAL)

- Réactif 1 (tampon)

Diéthanolamine PH= 0.4	1 mmol/l
Chlorure de magnésium	0.5 mmol/l

- Réactif 2 (substrats)

P-nitrophénylphosphate	10 mmol/l
------------------------	-----------

Annexes

Protéine C-réactive (CRP)

- **Latex**

Suspension des particules de latex couvertes d'IgG de chevre anti-PCR humaine, PH= 8, 2 conservateur.

- **Control + (couvercle rouge)**

Sérum humain avec une concentration de PCR > 20 mg/l. conservateur.

- **Control – (couvercle bleu)**

Sérum animal, conservateur.

2) Préparation des réactifs

Glucose

- Le réactif et l'étalon sont prêt à l'emploi.
- Le réactif et l'étalon doivent être conservés à 2-8 °C. bien refermer le flacons et éviter toute contamination lors de l'utilisation. Dans ces conditions ils resterons stables jusqu'à la date indiqué sur l'étiquette.

Urée

- Flacon R2 : utiliser un objet non coupant pour enlever la capsule.
- Réactif de travail : verser sans délai, le contenu du flacon R2 (enzyme-coenzyme) dans le flacon R1 (tampon). Agiter doucement jusqu'à complète dissolution avant d'utiliser le réactif environ deux minutes.

Acide urique

- Flacon R1 : utiliser un objet non coupant pour enlever la capsule aluminium.
- Réactif de travail : verser sans délai, le contenu du flacon R1 (enzyme) dans le flacon R2 (tampon). Agiter doucement jusqu'à complète dissolution avant d'utiliser le réactif environ deux minutes.

Créatinine

- L'étalon est prêt à l'emploi.
- Le réactif de travail : mélanger les volumes égaux de réactif A et réactif B. bien agiter, il est stable un mois à 2-8°C.

Annexes

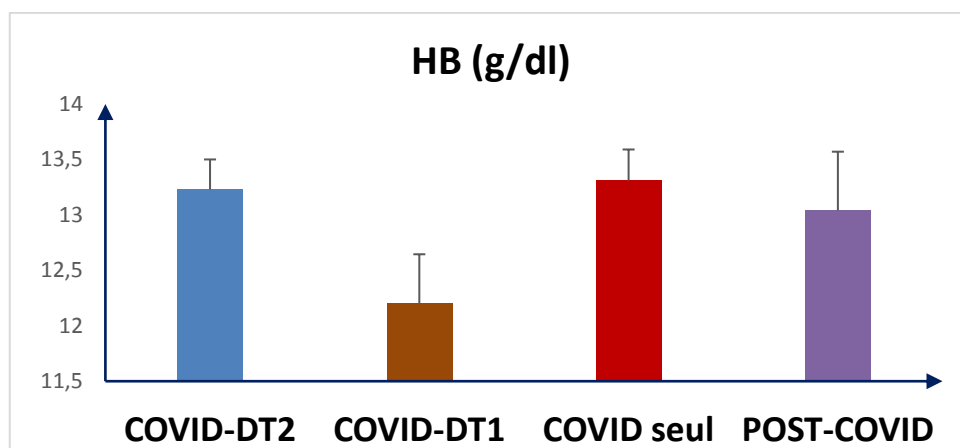
3) Les valeurs physiologiques des paramètres biochimiques

Les paramètres sanguins	Les valeurs physiologiques
Glycémie	0.7- 1.10 g/l
Hémoglobine glyquée	4.2 – 6.2 %
Triglycérides	0.50 - 1.50 g/l
Cholestérol total	1.40 - 2.00 g/l
HDL-cholestérol	> 0.35 mg/l
LDL-cholestérol	< 150mg/l
Urée	0 .10 – 0.50 g/l
Acide urique	H 35 – 72 mg/l F 26 – 60 mg/l
créatinine	Femme : < 11 mg/l Homme : < 13 mg/l
ASAT (GOT)	< 40 ul/l
ALAT (GPT)	< 38 ul/l
Na+	135 – 145 mg/l
K+	3.5- 5.1 mg/l
CRP	< 6 mg/l
PAL	125- 375 U/L

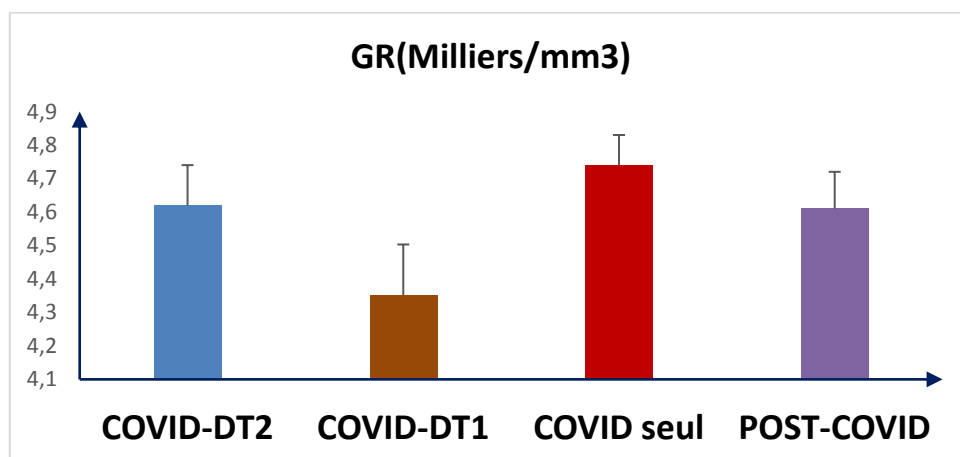
Annexes

4) Distribution en fonction de l'hémogramme

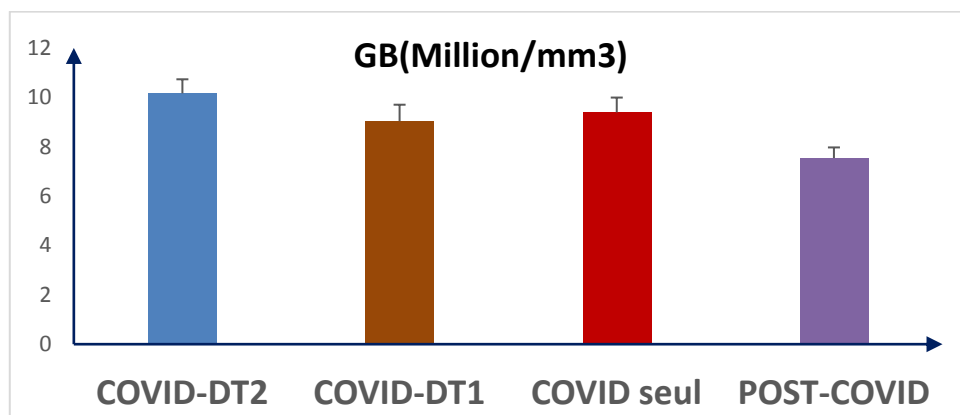
Les valeurs moyennes de HB, GRGB,PLT, hématicrite sont répertoriées dans le tableau XIII, annexe D



Evaluation du taux d'hémoglobine (HB) chez les patients COVID et post COVID

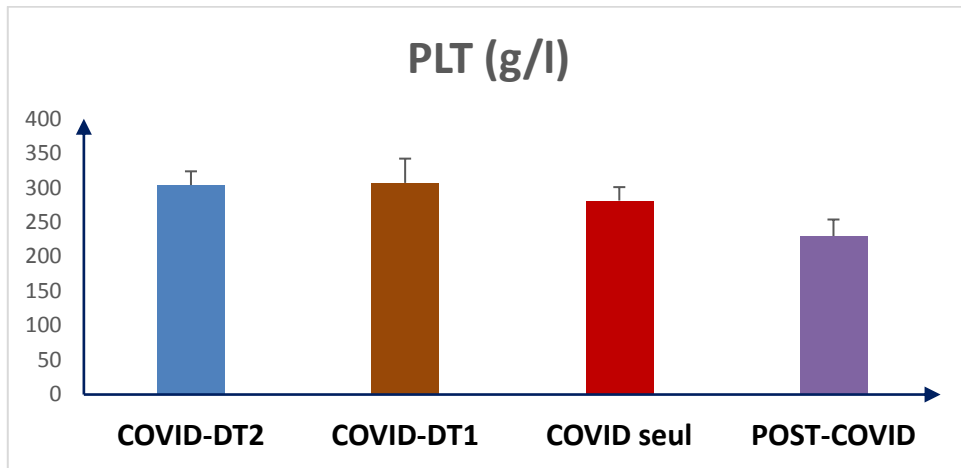


Evaluation du taux de globules rouges (GR) chez les patients COVID et post COVID

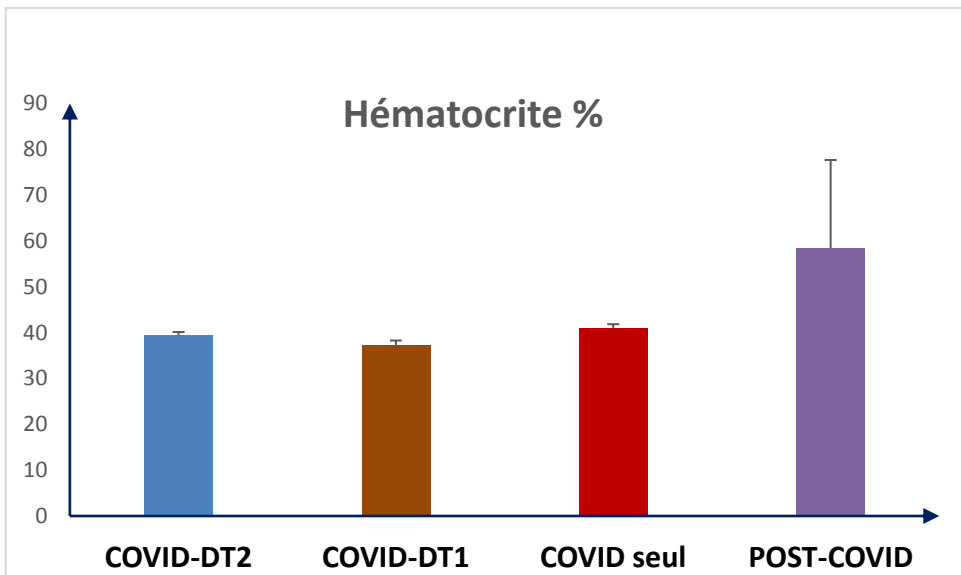


Evaluation du taux de globules Blanc (GB) chez les patients COVID et post COVID

Annexes



Evaluation du taux de plaquettes (PLT) chez les patients COVID et post COVID



Evaluation du taux d'hématocrite chez les patients COVID et post COVID

Annexes

ANNEXE D

Tableau XIII : Résultats clinico-biologiques de la population de l'étude

	N=62		N=32		N=20		N=57	
	COVID-DT2	(n)	COVID-DT1	(n)	POST-COVID	(n)	COVIDseul	(n)
<i>Age (ans)</i>	68.55±1.66	61	63.37±1.91	32	60.05±3.12	20	55.52±2.18	57
<i>Durée DT(ans)</i>	11.67±1.17	31	7.87±0.93	24	9.68±0.97	19		
<i>SPO2 % (à l'air libre)</i>	84.18±4.46	22	91.15±1.32	20			92.33±1.36	48
<i>SaO2 %</i>	90.95±1.16	39	90.09±2.51	11			93.75±1.18	16
<i>FC</i>	84.18±4.46	22	81.54±4.27	11			87.27±2.76	43
<i>Glycémie</i>	2.54±0.2	47	1.7±0.15	23	1.97±0.11	17	1.18±0.05	57
<i>HBA1c</i>	10.52±0.57	13	8.05±0.45	4	8.73±0.34	19		
<i>Urée</i>	0.59±0.05	46	0.57±0.05	26	0.33±0.01	13	0.29±0.02	53
<i>Créat</i>	13.84±1.44	45	14.62±2.49	27	9.63±0.49	16	10.12±0.34	57
<i>ASAT</i>	45.26±5.31	23	44.84±4.4	19	22.92±2.09	13	51.76±6.47	38
<i>ALAT</i>	48.54±7.25	24	50.22±8.03	18	22.76±2.43	13	59.34±6.25	38
<i>Na+</i>	135.97±0.95	44	136.08±0.81	27	139.21±1.01	14	137.61±0.52	49
<i>k+</i>	4.14±0.12	42	4.05±0.2	23	4.13±0.08	14	3.78±0.07	49
<i>Albumine</i>							39.5±1.5	2
<i>D-dimère(µg/m</i>	(9,80±0,5)	23	(136.08±0.81)	15	364.86±41.83	10	(0,36±1.83)	3
<i>CRP</i>	72.06±13.7	22	95.16±43.27	10	6.98±1.37	8	45.75±4.87	40
<i>TP%</i>	65.93±4.32	27	72.97±9.46	9	97±00	1	80.95±2.02	47
<i>INR</i>	1.68±0.27	25	1.64±0.47	7	1.02±00	1	7±00	1
<i>TCK</i>	38.25±4.61	16	33.4±2.24	5			32.39±1.69	30
<i>VS (mm³)</i>	71.33±8	12	72.33±14.68	6	36.6±6.56	5	96.69±22.45	13
<i>δ GT</i>	44.12±10.27	8	133.5±56.1	4	45.25±9.19	4	88.23±21.88	13
<i>PAL</i>	149.6±17.55	10	222.8±83.74	5			156.96±24.47	19
<i>LDH</i>	586.27±60.96	11	469.66±92.33	3			472.29±46.13	31
<i>HB</i>	13.23±0.27	47	12.2±0.445	27	13.04±0.53	14	13.31±0.28	55
<i>GR</i>	4.62±0.12	46	4.35±0.153	23	4.61±0.11	14	4.74±0.09	55
<i>GB</i>	10.16±0.57	47	9.03±0.67	27	7.54±0.43	14	9.39±0.6	55
<i>PLT</i>	303.78±19.92	47	306.92±35.18	27	229.89±23.96	14	281.26±19.54	53