



République Algérienne Démocratique et populaire

Ministère de L'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE ABOUBAKR BELKAÏD – TLEMCEN

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers

Département de biologie

Laboratoire de Physiologie Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition (PpaBioNut)

MEMOIRE

Présenté par

Abid Marwa

Bellahcène Lamia

En vue de l'obtention du

Diplôme de Master en Sciences Biologiques

Option –Physiologie cellulaire et Physiopathologie

Thème

Diabète de type 2 et Covid, qu'en est-il du patient algérien ?

Soutenu le 02/07/2022 devant le jury composé de :

Président : M. RAHMOUN MOHAMED NADJIB

Examinatrice : Melle MEZOUAR DOUNIA

Examinatrice : Mme Hadj Mrabet Djahida

Encadrant : Mme SAKER MERIEM

Année universitaire : 2021/2022

REMERCIEMENTS

Nous tenons tout d'abord à remercier Allah le tout puissant et le tout miséricordieux, qui nous a donné la force et le courage pour étudier et qui nous a guidés dans le bon chemin.

Lorsque nous réussissons un travail et achevons nos buts c'est en grande partie grâce à toutes les personnes qui nous ont assistés durant notre travail.

C'est pour cela nous remercions **Madame SAKER MERIEM** pour tout le temps qu'elle nous a consacré, pour toute sa générosité et surtout pour sa disponibilité et sa patience.

Nous remercions vivement l'ensemble des membres de jury, le président **M RAHMOUN NADJIB**, ainsi que les examinatrices **Madame MEZOUAR DOUNIA** et **Madame Hadj Merabet Djahida** qui ont acceptées d'assister à notre soutenance pour juger notre travail et l'améliorer grâce à leurs précieuses remarques.

Nous remercions également la doctorante **MOULAI KAWTAR**, la sœur et l'amie, pour ses efforts, son temps et son soutien, qu'elle ne nous a pas épargnés.

Nous tenons également à remercier tous mes professeurs, pour tout ce qu'ils m'ont appris durant ces cinq années.

Dédicace :

À l'aide de Dieu tout puissant, nous avons pu réaliser ce modeste travail que je dédie :

- A mes chers parents,

Mon père (**Abdellah**) et ma mère (**Zahira**), Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti à faire pour mon instruction et mon bien être.

Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

- A ma chère sœur (**Donia**) et mes frères (**Achraf**) et (**Mustapha**),

En gage de ma profonde estime pour l'aide que vous m'avez apportée, pour votre encouragement permanent et votre soutien je vous remercie.

Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers.

- A toute ma famille les plus proches de mon cœur,

Pour leur appui, leur encouragement et leur soutien moral

- A tous mes ami(e)s,

Des souvenirs, des moments heureux passés ensemble, avec mes vœux sincères de réussite, bonheur, santé et de prospérité.

A tous ceux, qui de près ou de loin m'ont aidé à mener à bon terme la réalisation de ce travail merci pour vos encouragements

Bellahcène Lamia

Dédicaces

Ce mémoire est dédié a,

Ma mère la personne la plus précieuse dans ma vie

Mon père la source de ma force et de mon soutien tout au long de ma
carrière universitaire

Mes frères et ma **chère sœur**

Meilleurs amis et **chères cousines.**

Abid Marwa

Liste des Abréviations :

ACD : Acidocétose

ACE2 : leenzyme de conversion de l'angiotensine 2

ALAT : Alanine amino transferase

AMP : L'adénosine monophosphate

AMPK : protéine kinase activée par l'AMP

ARNm : L'acide ribonucléique messenger

ASAT : Aspartate amino transferase

ATP : L adénosine triphosphate

CCMH : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

CRP : protéine C-réactive

DHAP : phosphate de dihydroxyacétone

DT2 : Diabète de type 2

EDTA : Acide éthylène-diamine-tétraacétique acide édétique

FDA : Food and Drug Administration

FNS : Numération de formule sanguine

G3P : glycérol 3-phosphate

GLUT2 : Transporteur de glucose 2

GPDm : glycophospho-déshydrogénase mitochondriale

HDL : Lipoprotéines de haute densité

HTA : Hypertension artérielle

IMC : Indice de masse corporelle

IRM : L'imagerie par résonance magnétique

LDH : Lactate deshydrogénase

LDL : Lipoprotéines de basse densité

LKB1 : protein-Abcam

MDH : Malate déshydrogénase

MERS : syndrome respiratoire du Moyen-Orient

OCT 1: Cation Transporter Organique 1

OMS: Order Management System

PCR : Polymerase Chain reaction

RBD : domaine de fixation au récepteur, receptor binding domain

RBM : est la cible de nombreux anticorps neutralisants

SARS : Syndrome respiratoire aigüe sévère

T3 : La triiodothyronine

T4 : La thyroxine

TGMH : Teneur globulaire moyenne en hémoglobine

TGO : Transaminase glutamo-oxaloacétiq

TGP : Transaminase glutamo-pyruvique

TORC2 : Capteur coactivateur transcriptionnel 2

TSH : Thyroid stimulating hormon

VGM : Volume globulaire moyen

Liste des Figures

Figure 1: L’histoire du diabète. (Sauvanet, 2009)	6
Figure 2: Les principales complications du diabète type 2. (Schlienger, 2013)	9
Figure 3: l’interaction entre l’insulino-résistance, l’insulinopénie et la gluco- lipotoxicité au cours du diabète de type 2. (SPINAS et LEHMANN, 2001)	11
Figure 4: le mécanisme de la metformine dans l’inhibition de la production hépatique du glucose par diminution du statut énergétique. (Foretz et Viollet, 2010)	13
Figure 5: Le Mode d’action de la metformine. (Faure, 2017).....	14
Figure 6: Les principaux symptômes du Covid-19 (Struyf et al., 2022).....	18
Figure 7: Transmission du coronavirus par gouttelettes en suspension dans l'air. (Kumar et al., 2020)	20
Figure 8: Les principaux facteurs de comorbidité chez les personnes atteints par covid-19. (Semenzato et al., 2021)	22
Figure 9: Résumé des mécanismes pouvant expliquer la relation entre le diabète et la susceptibilité à une infection sévère COVID-19. (Paquot et Radermecker, 2020).....	29
Figure 10: Teneurs plasmatiques en HbA1c chez les diabétiques avec ou sans covid-19.....	39
Figure 11: Teneurs plasmatiques en glucose et triglycéride chez les diabétique avec ou sans covid.....	40
Figure 12: Teneurs plasmatiques en TSH chez les diabétiques avec ou sans covid-19.....	40
Figure 13: Teneurs plasmatiques en calcium chez les diabétiques avec ou sans covid-19.....	41
Figure 14: teneurs plasmatiques en phosphore chez les diabétique (T2) avec ou sans covid.....	41

Listes des tableaux:

Table 1 : Caractéristiques de la population étudiée.	37
Table 2: les paramètres hématologiques chez les diabétiques (T2) avec ou sans covid.	38
Table 3: les paramètres biochimiques chez les diabétiques (T2) avec ou sans covid.....	38

Table de Matières

INTRODUCTION.....	1
Chapitre 1 : LE DIABETE DE TYPE 2	4
Généralité.....	5
I. Définition de diabète de type 2 :	6
II. Immunologie :.....	6
III. Epidémiologie :	6
VI.Facteurs de risque de diabètes type 2 :	7
1. Les Facteurs génétiques :	7
2. Les facteurs environnementaux :	7
V. Les complications :	9
VI.Physiopathologie du diabète type 2 :.....	9
1. L’insulino-résistance	10
2. Insulinopénie :.....	10
VII. TRAITEMENT PAR LA METFORMINE :	11
Chapitre 2 : Le covid-19.....	15
Historique :	16
1-Definition :	17
2-Symptomes :	17
3-Origine et transmission :	18
4-Facteurs de risques :	20
A- Age :	20
5-Traitement :.....	22
6-Vaccin :	23
Chapitre 3 : La relation entre le diabète de type 2 et le covid-19.....	24
Donnée générales :.....	25
Rôle de l’obésité associé au diabète et au Covid :.....	25
Les mécanismes de la gravité du covid-19 dans le diabète :.....	26
Provocation du diabète par le covid-19 :.....	27
Influence des paramètres biochimiques sur le pronostic de la COVID-19 chez les personnes diabétiques :.....	27
Impact des traitements antidiabétiques sur le covid-19 :	29
Matériel et méthodes.....	31
1. Population étudiée :.....	32

2. Etudes biochimiques et hématologiques :	32
2.1 Prélèvement sanguin :	32
2.2 Analyse des paramètres hématologiques :	32
2.3 Analyse des paramètres biochimiques :	33
3. Dosage du phosphore :	34
4. Principe du dosage de l'hémoglobine glyquée :	34
5. Dosage du Calcium :	34
6. Détermination de l'activité enzymatique des transaminases (TGO, TGP) :	34
7. Dosage de la TSH :	35
8. Analyse statistique :	35
Résultats et Interprétations	36
Caractéristique de la population étudiée :	37
1. Paramètres hémobiotiques :	37
2. Paramètres biochimiques :	38
Discussion	42
Conclusion	46
Référence	48

المخلص :

يعتبر مرض السكري من الامراض الفتاكة الرئيسية في العالم، فهو يؤدي الى العديد من المخاطر. قد تتطور هذه المخاطر او تتفاقم ما إذا ارتبط داء السكري بوباء كوفيد-19، والذي يعد بدوره سببا للعديد من الاعاقات والوفيات.

الهدف من هذه الدراسة هو فهم هذه العلاقة بشكل أفضل بين مرض السكري من نوع 2 بشكل رئيسي وعدوى سارس-19 (تحديد تأثير كوفيد-19 على مرضى السكري من نوع 2)، من خلال تحليل بعض المتغيرات الدموية (التحليل الشامل دم) والكيمياء الحيوية (الدهون الثلاثية، الفوسفور...) لدى المرضى الجزائريين.

استندت دراستنا على 20 من مرضى السكري من نوع 2 الذين أصيبوا بوباء كوفيد-19 و20 من مرضى السكري نوع 2 لم يصابوا به (يعتبرون ضوابط). أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها زيادة في (تحليل نسبة السكر التراكمي لمدة ثلاثة اشهر). وانخفاض في الكالسيوم لدى مرضى السكري المتضررين من كوفيد-19 مقارنة مع مجموعة التحكم.

الكلمات المفتاحية: سكر نوع 2/كوفيد-19/ السمنة /الالتهاب/ الميتفورمين.

Résumé :

Le diabète est l'un des principaux tueurs dans le monde, car il comporte plusieurs risques. Ces risques peuvent se développer ou s'aggraver si le diabète est associé à la pandémie covid-19, qui est à son tour considérée comme une cause de nombreux handicaps et décès.

L'objectif de cette étude vise à mieux comprendre cette relation entre diabète de type 2 principalement et le SARS-19 (identifier l'impact du covid-19 sur les diabétiques de type 2), par l'analyse de quelques paramètres hématologiques (FNS) et biochimiques (HbA1c, triglycérides, phosphore...) chez les patients algériens.

Notre travail porte sur 20 diabétique de type 2 touchés par le covid-19 et 20 diabétique non touchés par le covid considérés comme témoins. Les résultats obtenus montrent une augmentation en HbA1c, en TSH et une diminution en calcium chez les diabétiques (T2) touchés par le SARS-19 en comparaison avec les témoins.

En conclusion, et d'après nos résultats on peut dire que le SARS-COV-2 a un fort impact sur le diabète de type 2, en provoquant clairement un déséquilibre au niveau des paramètres sanguins des patients diabétiques.

Les mots clés : le diabète de type 2, la covid-19, l'obésité, l'inflammation, la metformine.

ABSTRACT

Diabetes is one of the major killers in the world as it carries several risks. These risks may develop or worsen if diabetes is associated with the covid-19 pandemic, which in turn is considered a cause of many disabilities and deaths.

The objective of this study is to better understand this relationship between type 2 diabetes mainly and SARS-19 (identify the impact of covid-19 on type 2 diabetics), by analyzing some hematological parameters (FNS) and biochemical ones (HbA1c, triglyceride, phosphorus, etc.) in Algerian patients.

Our work focuses on 20 type 2 diabetics affected by covid-19 and 20 non affected diabetics considered as controls. The obtained results show an increase in HbA1c, in TSH and a decrease in calcium in diabetics (T2) affected by SARS-19 in comparison with controls.

In conclusion, and according to our results, we can say that SARS-COV-2 has a strong impact on type 2 diabetes, clearly causing an imbalance in the blood parameters of diabetic patients.

Key words: diabetes type 2, covid-19, obesity, inflammation, metformin.

INTRODUCTION

Le diabète est considéré par les chercheurs comme une maladie grave. Ils faisaient référence à une maladie insidieuse en raison de son caractère asymptomatique avec des complications mortelles ou invalidantes. (*Saudo et al., 2021*) Le diabète est l'une des maladies à la croissance la plus rapide dans le monde et devrait toucher 693 millions d'adultes d'ici 2045. (*Cole et Florez, 2020*) Il existe plusieurs types de cette maladie métabolique chronique, mais puisqu'elle représente 90 % de tous les patients diabétiques, le diabète de type 2 reste le plus courant. (*Bouhanick et al., 2013*)

Le diabète de type 2, qui touche principalement les personnes de plus de 40 ans, (*Braillard et Bragança, 2017*) survient lorsque les cellules bêta du pancréas ne peuvent plus produire suffisamment d'insuline pour répondre aux besoins de l'organisme et ne peuvent plus être internalisées par les cellules en raison de défauts de leurs récepteurs. (*Moini, 2019*) Cette maladie affecte la durée et la qualité de la vie car elle peut entraîner diverses complications affectant les systèmes cardiovasculaire, rénal et nerveux... (*Arumugam et al., 2014*)

Des études ont montré que les risques de développer un diabète de type 2 sont plus élevés chez les personnes ayant des antécédents familiaux, l'inactivité, le surpoids ou l'obésité et/ou le statut covid-19. (*Moini, 2019 ; Paquot et Radermecker, 2020*)

Le COVID-19 est une maladie virale causée par le SARS-CoV-2 (Coronavirus du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère 2) ; également connu sous le nom de nouveau coronavirus qui est apparu pour la première fois dans la ville de Wuhan, Hubei, en Chine fin décembre 2019. Cette maladie contagieuse est aujourd'hui devenue une préoccupation mondiale provoquant de graves crises économiques et sanitaires partout dans le monde. Le coronavirus (CoVs) est un virus à ARN simple brin sens positif (+) qui affecte les cellules épithéliales des voies respiratoires et provoque une inflammation de la membrane muqueuse qui endommage les alvéoles et conduit éventuellement à une pneumonie. COVID-19 a été signalé comme causant le SARS et est étroitement lié au syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) trouvé dans le passé. (*Islam et al., 2021*)

La relation entre le diabète et l'infection est reconnue depuis longtemps sur le plan clinique. Les infections, en particulier la grippe et la pneumonie, sont souvent fréquentes et plus graves chez les personnes âgées atteintes de diabète (de type 1 ou de type 2). (*Sultan et Bauduceau, 2020*) Les données épidémiologiques depuis le début de la pandémie de COVID-19 suggèrent que les patients atteints de diabète de type 2 sont plus à risque de COVID19 sévère. (*Varma et*

al., 2021) Certaines observations montrent que le SARS-CoV-2 peut également provoquer le diabète chez des patients sains. (*Bonny et al., 2020*)

La prévalence mondiale du diabète est estimée par l'OMS à 9,3% (463 millions de personnes) en 2019. (*Saeedi et al., 2019*) Concernant le covid-19, l'OMS a reconnu officiellement que la pandémie de covid a touché plus de 5,4 millions de personnes à travers le monde, provoquant plus de 345000 de décès. (*Scheen, 2020*) L'Algérie n'a malheureusement pas été épargnée par ces 2 fléaux.

Et malgré l'augmentation importante de nombre des diabétique atteint aux covid en Algérie, peu d'études statistiques ont été réalisées, c'est pour cela que le but de notre travail est d'identifier l'impact de covid-19 sur le diabète de type 2, par l'analyse de quelques paramètres hématologiques (FNS) et biochimique (Hb1c, glycémie à jeun, triglycérides, cholestérol total, TGO/TGP...) et hormonaux (TSH).

Chapitre 1 : LE DIABETE DE TYPE 2

Généralité :

La glycémie est la concentration de glucose dans le sang, c'est-à-dire Considéré comme le carburant de base de l'organisme, a deux sources (exogène et endogène)

- Sources exogènes : sucres contenus dans les aliments.
- Source endogène : glucose hépatique synthétisé par deux voies Métabolique ; glycogénolyse et gluconéogenèse. (*Brindisi, 2007*)

Le mot diabète vient du mot grec « dia-baino », qui signifie traverser. L'histoire du diabète commence avec Thomas Willis au 17^e siècle, qui fut l'un des premiers à décrire la présence de sucre dans l'urine des personnes atteintes de diabète. Ainsi, il distingue le diabète de type 2 : diabète dit : « mellitus », et diabète insipide : « diabète insipide ». (*Vivot, 2012*)

Le diabète sucré est un groupe de maladies métaboliques caractérisées par l'élévation anormale (à jeun) et chronique de la concentration de glucose dans le sang dite « hyperglycémie » et qui résulte lors d'un trouble de sécrétion et/ou de l'action de l'insuline. (*Rodier, 2001*) Cette pathologie chronique recouvre différents types de diabète tels que : Le diabète de type 1 (DID) et de type 2 (DNID) et diabète gestationnel. (*Mouraux, et al., 2005*)

L'insuline est la seule hormone hypoglycémisante de l'organisme, elle est produite par la cellule bêta des îlots pancréatiques de Langerhans. (*WEMEAU et al., 2014*) Il agit sur trois tissus insulino-dépendants : foie, muscle et tissu adipeux. Ces tissus cibles sont stimulés pour consommer du glucose et le stocker sous forme de glycogène. Elle inhibe la production de glucose par gluconéogenèse hépatique et glycogénolyse. (*Marshall et al., 2005 ; Ferré, 2005*)

Le diabète peut également être défini comme un trouble métabolique d'étiologies diverses, avec des perturbations du métabolisme des glucides, des lipides et des protéines, causés par de nombreux facteurs, à la fois environnementaux et génétiques, agissant le plus souvent ensemble. (*Klein, 2009*)

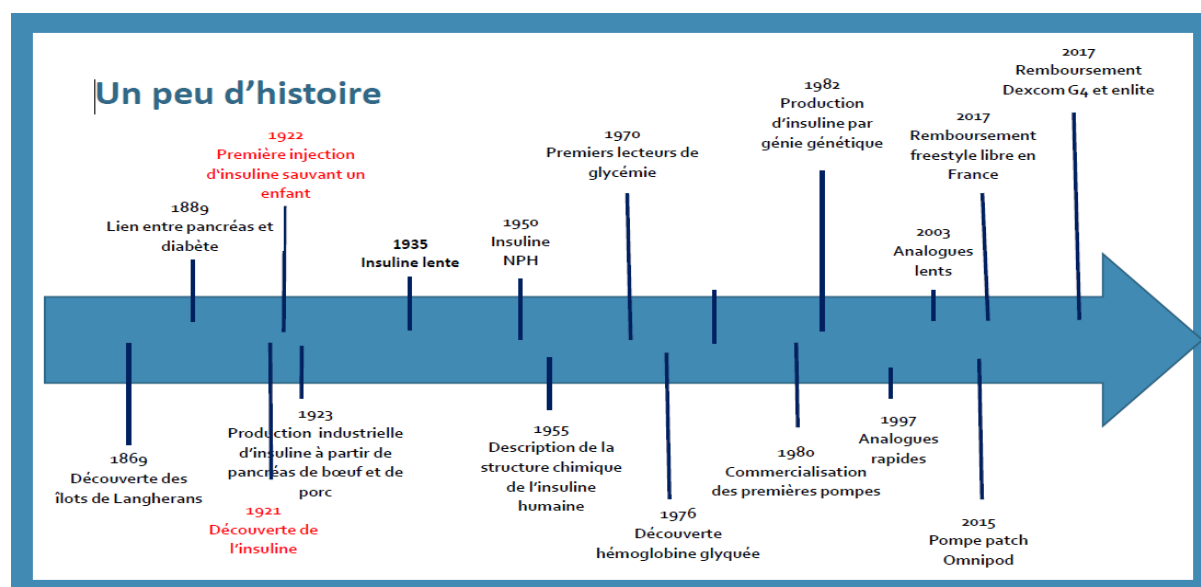


Figure 1: L'histoire du diabète. (Sauvanet, 2009)

I. Définition de diabète de type 2 :

Le diabète de type 2 correspond à l'ancienne terminologie de diabète non insulino-dépendant ou diabète des adultes (*American Diabetes Association. (2010)*), c'est une affection métabolique caractérisée par une déficience relative de production d'insuline ou par une mauvaise utilisation de cette hormone par l'organisme relié à un phénomène d'insulino-résistance (*alberti, 2010*). Ce type de diabète touche environ 90 % à 95 % de la population diabétique (*Centers for Disease Control and Prevention. 2011*) et se manifeste généralement chez les personnes de plus de 40 ans (*Pillon et al., 2014*). Les personnes atteintes de diabète de type 2 n'ont pas besoin d'un traitement à l'insuline pour survivre (*American Diabetes Association. 2010*), ils peuvent traiter médicalement et/ou par régime seul (cas du pré-diabète) (*Scheen et al., 2011*).

II. Immunologie :

Le diabète de type 2 résulte de deux facteurs physiopathologiques : une sensibilité anormale à l'insuline et une sécrétion anormale. L'inflammation est étroitement liée à la pathogenèse du diabète 2. Des quantités accrues de protéines de phase inflammatoire aiguë (protéine C-réactive (CRP)), d'acide sialique, de cytokines et de chimiokines sont trouvées dans le plasma des patients atteints de diabète de type 2. Les niveaux d'interleukine 1 bêta (IL-1 β), d'interleukine 6 (IL-6) et de CRP prédisent également le diabète de type 2 (*Donath et Shoelson, 2011*).

III. Epidémiologie :

Le nombre de personnes atteintes de diabète de type 2 dans le monde augmente rapidement. Cette augmentation est particulièrement prononcée dans les pays en développement car elle est associée au développement économique, au vieillissement de la population, aux

changements alimentaires, à la réduction de l'activité physique et à d'autres changements de mode de vie. (*Atlas du diabète, 2013 ; Wu et al., 2014*) Le diabète est l'une des principales maladies bien reçues du XIXe siècle, et qui est responsable de 3,8 millions de décès chaque année, associé à une morbidité et une mortalité cardiovasculaires excessives avec des coûts de santé élevés. (*Arbouche et al., 2012*) Selon les estimations de l'OMS (2010), la mortalité due au diabète augmentera de 50 % au cours de la prochaine décennie si des mesures urgentes ne sont pas prises. Le diabète est considéré comme l'un des problèmes majeurs de santé publique en Algérie, en particulier le diabète de type 2 qui est estimé par la Fédération Algérienne des Sociétés du Diabète à 2 millions sur une population de 32 millions. (*Salemi, 2010*).

VI. Facteurs de risque de diabète type 2 :

Il existe actuellement plusieurs facteurs de risques qui sont souvent associés au diabète de type 2 et qui doivent également être pris en charge (*Slama, 2000*). Parmi ces facteurs :

1. Les Facteurs génétiques :

Les facteurs génétiques sont plus importants dans l'étiologie du diabète de type 2, La majorité des patients atteints de diabète de type 2 présentent une pathologie dont les caractéristiques génétiques correspondent à une transmission polygénique sans cause génétique bien définie. (*Ostenson et al., 2001*) Le risque de développer un diabète est estimé à environ 30 % avec un parent atteint de diabète de type 2, et plus proche de 70 % si les deux parents sont diabétiques. (*Féry et Paquot, 2005*) Le taux de concordance entre jumeaux monozygotes est de près de 90%. (*Spinass et Lehmann, 2001*) Cependant, compte tenu de la forte prévalence du diabète de type 2 dans la population générale, les gènes de susceptibilité sont aptes à être très nombreux, très répandus et de faible pénétrance, ce qui les rend difficiles à identifier. Ainsi, de nombreux gènes, notamment ceux impliqués dans la régulation de la sécrétion d'insuline ou de ses effets, ont été analysés, mais les différences entre les interindividuelles et inter-ethniques limitent les conclusions. (*Féry et Paquot, 2005*).

2. Les facteurs environnementaux :

Les facteurs liés au mode de vie sont très importants dans le développement du diabète de type 2. Tels que l'obésité, la sédentarité, la grossesse, l'inactivité physique, le tabagisme, le stress... (*Wu et al., 2014*).

L'obésité et qui représente actuellement un problème majeur de santé publique dans les pays développés, surtout l'obésité abdominale a été considérée comme le facteur de risque

le plus important pour le développement du DT2, (*Hu et al., 2001*) puisque près de 80 % des sujets diabétiques présentent un excès pondéral. (*Féry et Paquot, 2005*) L'obésité peut induire ou exacerber la résistance à l'insuline, entraînant une hypersécrétion permanente d'insuline par le pancréas. Pour la plupart des personnes obèses, le pancréas pourra s'adapter et maintenir une glycémie dans les valeurs normale, mais pour un tiers d'entre elles, leur capacité de compensation sera épuisée et elles développeront un diabète de type 2. (*Fenali et al., 2012*)

De nombreuses études s'intéressant sélectivement à l'activité physique et au retentissement des modifications du style de vie sur le risque de survenue du diabète type 2. La sédentarité est responsable d'une réduction de la sensibilité à l'insuline. En effet, l'activité physique augmente cette sensibilité, c'est ce qui lui confère un effet protecteur sur le développement de la maladie. (*Fery et Paquot, 2005*).

L'alimentation a également été identifiée comme un facteur de risque du diabète. (*Wu et al., 2014*) Les facteurs alimentaires les plus associés au développement du diabète de type 2 sont une forte consommation d'acides gras saturés, des aliments à indice glycémique élevé et une faible consommation de produits à base de grains entiers. (*Steyn et al., 2004*) Intuitivement, nous avons tendance à lier l'effet de l'alimentation sur l'origine du diabète à son effet sur l'obésité, mais la recherche suggère que l'alimentation peut induire le diabète par l'intermédiaire de médiateurs inflammatoires. (*Meneton, 2006*)

Le diabète gestationnel peut être détecté à partir de la 24^e semaine de grossesse lors de la glycémie à jeun. Cette affection, qui touche 3 % des femmes enceintes, disparaît généralement après la grossesse. (*Mouraux & Dorchy, 2005*) Cependant, il a été démontré qu'il s'agit d'un facteur de risque de diabète secondaire de type 2. Chez la mère, comme pour donner naissance à un enfant pesant plus de 4 kg, les personnes atteintes de diabète gestationnel sont plus à risque d'obésité et de diabète de type 2. (*Grimaldi, 2000*)

L'augmentation de la prévalence de la maladie est une bonne illustration de l'interaction entre ces facteurs environnementaux et génétiques dans le développement du diabète de type 2. (*Fery et Paquot, 2005*)

V. Les complications :

Conséquences d'une hyperglycémie mal contrôlée

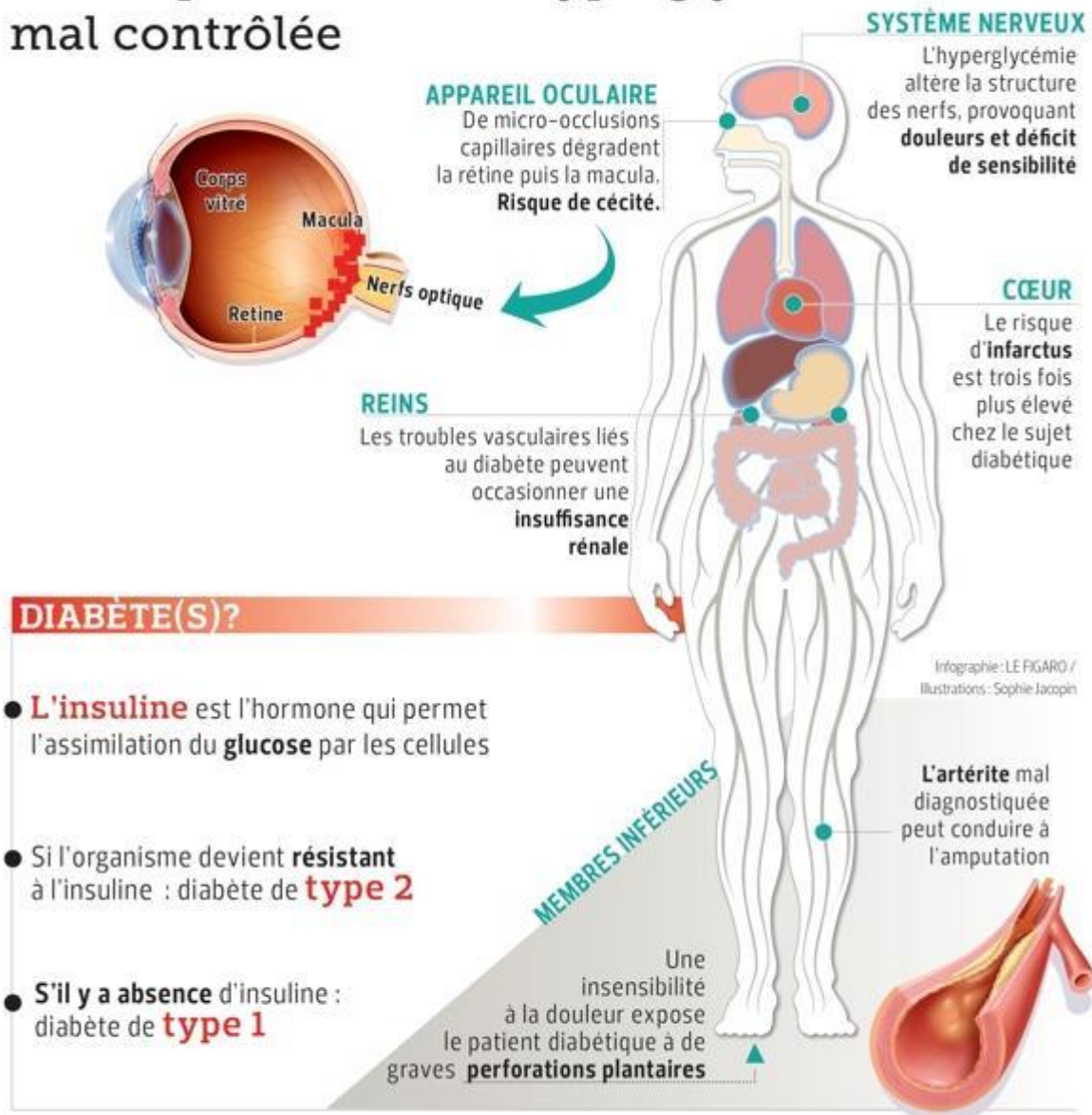


Figure 2: Les principales complications du diabète type 2. (Schlienger, 2013)

VI. Physiopathologie du diabète type 2 :

Le diabète de type 2 se définit par sa progression lente et sa fréquence d'apparition élevée Inconnu depuis de nombreuses années. (Grimaldi, 2004) L'hyperglycémie à jeun et postprandiale chez les patients atteints de DT2 est le résultat de deux anomalies interdépendantes :

- Réduction de la sensibilité des tissus cibles à l'insuline (résistance à l'insuline)
- Altérations de la capacité de la cellule bêta à sécréter des hormones. (Cerasi et Ktorza, 2007)

1. L'insulino-résistance

Il abaisse l'insuline au niveau de ses tissus cibles, notamment le foie, les muscles squelettiques et le tissu adipeux. Le siège principal de l'insulino-résistance est le muscle, où le défaut se situe en aval du récepteur de l'insuline, au niveau de la voie métabolique non oxydative du glucose, c'est-à-dire la synthèse du glycogène. D'autres sites de résistance à l'insuline sont les cellules graisseuses et le foie. Au niveau des adipocytes, l'incapacité de l'insuline à inhiber la lipolyse est responsable de l'augmentation des concentrations plasmatiques d'acides gras libres, qui stimulent la gluconéogenèse, la synthèse des triglycérides et la production hépatique de glucose. Les acides gras libres plasmatiques préférés des muscles y réduisent l'absorption et le catabolisme du glucose et modifient la sécrétion d'insuline. Un flux de glucose inapproprié peut entraîner une résistance à l'insuline hépatique même en présence d'hyperglycémie en raison d'un moindre "frein" produit par le glucose hépatique. (*Wémeau et al., 2014 ; Ganong et al., 2012*)

La résistance à l'insuline est principalement associée à un excès de poids, en particulier à la répartition des graisses abdominales, à l'hypertension artérielle, à la grossesse et à la prise de certains traitements comme les glucocorticoïdes. Il existe de nombreux mécanismes de réduction de l'action de l'insuline, tels que : la sécrétion de cytokines (TNF α , IL-6), la sécrétion d'hormones et la réduction de l'adiponectine. (*Guillausseau et Laloï-Michelin, 2003 ; Wémeau et al, 2014*)

2. Insulinopénie :

La maladie se caractérise non seulement par une sensibilité périphérique à l'insuline, mais également par une hyperglycémie. (*Spinas et Lehmann, 2001 ; Féry et Paquot, 2005*)
fonctionnement défectueux des cellules bêta, qui altère la sécrétion spontanée d'insuline, entraînant sa déficience et donc Dans les conditions physiologiques, la sécrétion d'insuline se décompose en deux phases :

→ La première phase est une sécrétion rapide, qui se produit en excès, survenant 5 à 10 minutes après la stimulation par le glucose.

→ 2ème sécrétion lente qui dure tant que la stimulation du glucose est maintenue.

Cependant, dans le diabète de type 2, l'un des défauts des cellules bêta est la perte de la sécrétion précoce d'insuline, ce qui signifie une forte augmentation de la glycémie postprandiale. Au fur et à mesure que la maladie progresse, la sécrétion et la production d'insuline diminuent généralement, altérant les réserves de la cellule bêta et entraînant une réduction de l'insuline et

une hyperglycémie chronique. De nombreuses hypothèses ont été proposées pour expliquer la diminution progressive de la sécrétion d'insuline, notamment la notion de sucre et de lipotoxicité. L'hyperglycémie permanente endommage la cellule bêta de manière progressive et irréversible. Ainsi, l'exposition des cellules à de fortes concentrations d'acides gras entraîne une diminution continue des réserves d'insuline. (*Guillausseau et Laloi-Michelin, 2003 ; Spinass et Lehmann, 2001*)

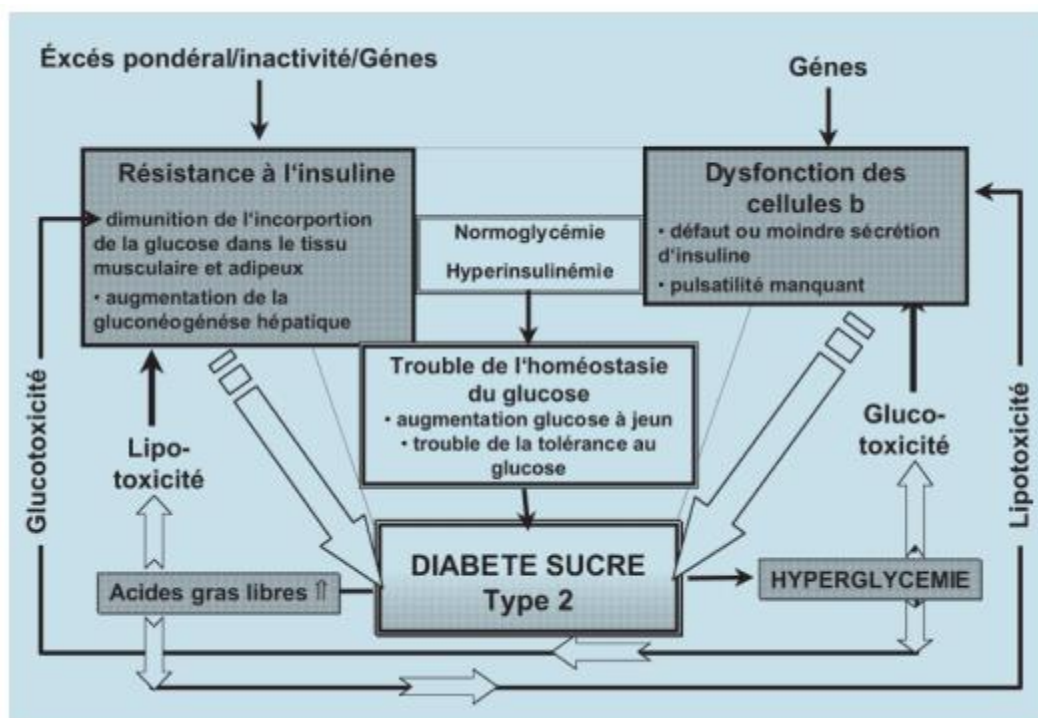


Figure 3: l'interaction entre l'insulino-résistance, l'insulinopénie et la gluco-lipotoxicité au cours du diabète de type 2. (SPINASS et LEHMANN, 2001)

VII. TRAITEMENT PAR LA METFORMINE :

La metformine est l'un des traitements oraux du diabète de type 2 le plus ancien du fait de son efficacité dans le contrôle glycémique ainsi que son faible risque hypoglycémiant, (*Foretz et al., 2021 ; Donnana et Segara ,2019*) et est une petite molécule hydrosoluble, d'une demi-vie de 1,5 à 5 heures. Elle n'est pas métabolisée par le foie, mais éliminée par les reins par filtration et sécrétion tubulaire. (*Fourrier et Seidowskya, 2010*)

Elle s'est également avérée efficace pour améliorer la sensibilité à l'insuline, réduire le risque des Maladies cardiovasculaires et réduction de la mortalité chez les patients atteints de diabète de type 2. La metformine doit être utilisée avec prudence chez les personnes âgées en raison du risque d'acidose Acide lactique et troubles gastro-intestinaux. (*Wu et al., 2014*)

Malgré son efficacité incontestée dans le traitement du diabète de type 2, Le mécanisme moléculaire de son effet anti-hyperglycémiant est encore controversé. (*Foretz et al., 2021*)

Biguanides utilisés comme agents hypoglycémiant à partir d'une plante galega (*Galega officinalis*), utilisée depuis plusieurs siècles en médecine traditionnelle. Cette plante Contient un alcaloïde à structure guanidique, la galégine, qui abaisse la glycémie. C'est donc à partir de cette molécule que la metformine est obtenue. (*Faure, 2017*)

Le principal mécanisme d'action de la metformine est l'inhibition de la néoglucogénèse hépatique contribuant ainsi à l'effet anti-hyperglycémique. (*Teixeira et al., 2018 ; Donnana et Segara ,2019*) Une fois entrée dans la cellule, la metformine passe par l'OCT 1 (Cation Transporter Organique 1) Au niveau des hépatocytes, il donne au foie un tissu cible en metformine. (*Foretz et Viollet, 2010*)

La metformine inhibe d'abord l'activité du complexe 1 de la chaîne respiratoire, et inhibe la glyco-phospho-déshydrogénase mitochondriale (mGPD) (**figure 4**). Cette inhibition réduira la conversion du glycérol 3-phosphate (G3P) en phosphate de dihydroxyacétone (DHAP), empêchant ainsi l'effet du glycérol sur la gluconéogenèse. (*Donnana et Segara, 2019*) La metformine active l'AMPK (serine-threonine kinase) dans les hépatocytes et les cellules du Muscle expliquant les effets pléiotropes de ce médicament. L'AMPK est sensible aux niveaux énergétiques de la cellule, c'est pourquoi elle est activée en réponse à une augmentation du rapport intracellulaire AMP/ATP, créant ainsi un déséquilibre entre la production et la consommation d'ATP. Ainsi, une fois activée, l'AMPK inhibe les voies anaboliques consommatrices d'ATP et active les voies cataboliques productrices d'ATP. (*Donnana et Segara, 2019 ; Foretz et Viollet, 2010 ; Lalau et al., 2015*)

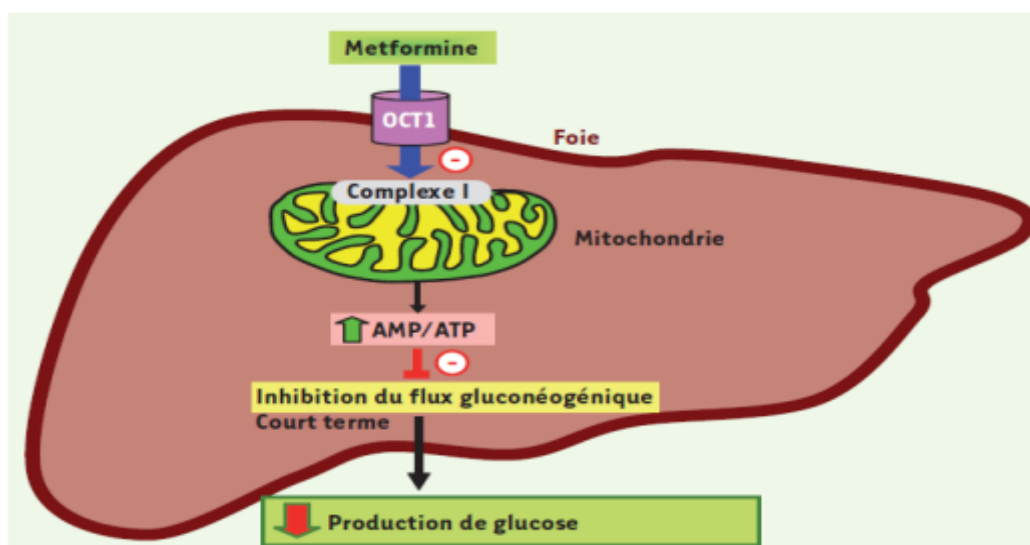


Figure 4: le mécanisme de la metformine dans l'inhibition de la production hépatique du glucose par diminution du statut énergétique. (Foretz et Viollet, 2010)

La recherche montre que la diminution de la production du glucose par la metformine est accordée à l'AMPK suite à l'inhibition de l'expression des gènes de néoglucogénèse. Cette activation de l'AMPK nécessite la phosphorylation d'une kinase (STK11/LKB1). L'activation de l'AMPK par LKB1 inhibe le coactivateur transcriptionnel TORC2 (Capteur coactivateur transcriptionnel 2 qui régule l'activité CREB). Cette phosphorylation de TORC2 entraîne sa translocation dans le cytoplasme, entraînant Diminution de l'expression du facteur de transcription (PGC-1 α) entraînant une absence Expression de gènes gluconéogéniques. Cependant, des études ont montré que la metformine est capable de supprimer la production de glucose hépatique même en présence d'expression de gènes gluconéogéniques. Par conséquent, la metformine peut indépendamment inhiber la gluconéogénèse Transcription et axe LKB1/AMPK. (Foretz et Viollet, 2010)

Enfin, la metformine retarde l'absorption du glucose dans l'intestin. Elle régule l'expression de ses transporteurs dans les entérocytes (cotransporteur sodium/glucose réduit [SGLT]-1 et augmentation de GLUT2) et de l'activité AMPK. De plus, il augmente La capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires de glucose (appelés GLUTs). (Faure, 2017)

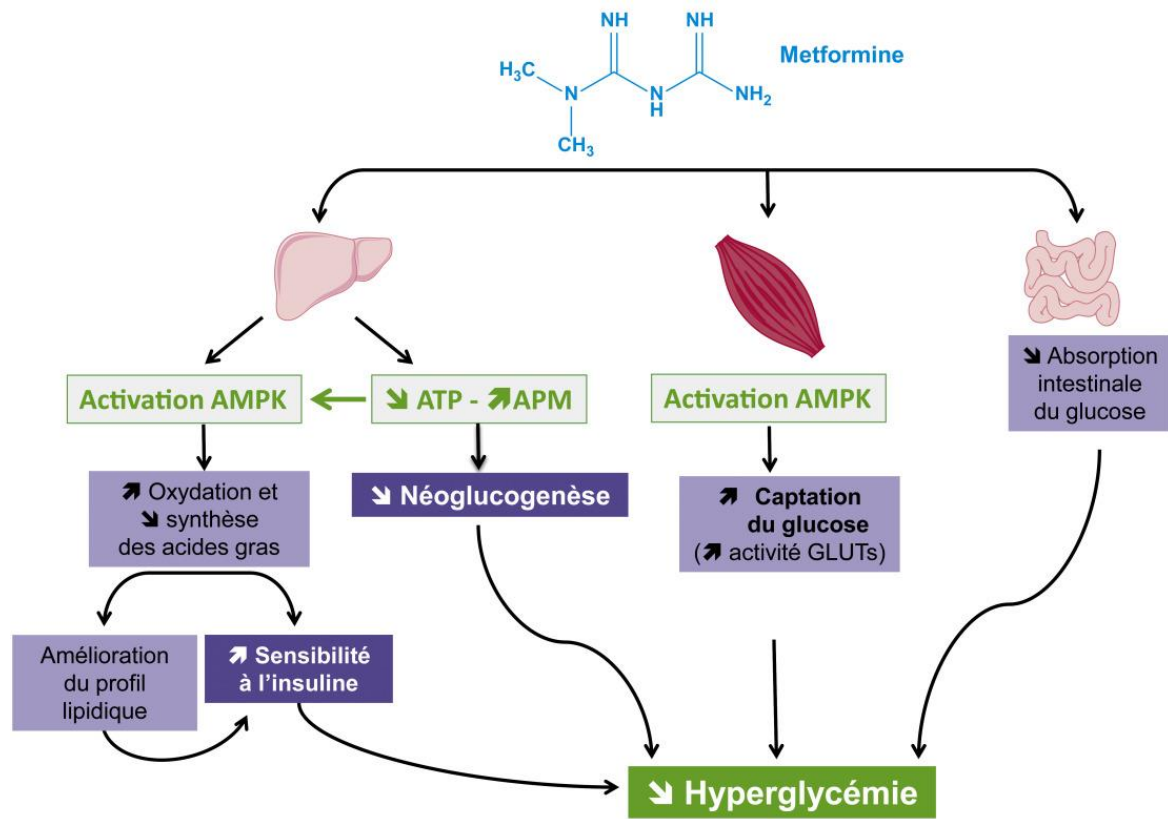


Figure 5: Le Mode d'action de la metformine. (Faure, 2017)

Chapitre 2 : Le covid-19

Historique :

Récemment, l'apparition de diverses maladies infectieuses a eu un impact significatif sur la vie de millions de personnes. Ces maladies ont non seulement mis à rude épreuve notre santé médicale et les établissements de santé publique, mais ont également chargé les économistes, les scientifiques et les politiciens de répondre aux difficultés financières, à la découverte de vaccins et de faire face aux angoisses et aux attentes du public, respectivement. Une de ces maladies infectieuses est survenue fin 2019, juste avant le plus grand festival chinois (*Khan et al., 2020*). Le 31 décembre 2019, la Chine a signalé un groupe de cas de pneumonie chez des personnes associées au marché de gros des fruits de mer de Huanan à Wuhan, dans la province du Hubei. Le 7 janvier 2020, les autorités sanitaires chinoises ont confirmé que ce groupe était associé à un nouveau coronavirus (*Holshue et al., 2020*). Plus tard, la cause de la maladie a été identifiée par séquençage du génome technologie comme une nouvelle forme de coronavirus qui a été désignée comme maladie respiratoire aiguë sévère syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) et la maladie a été nommée maladie à coronavirus 2019, ou COVID-19. Après l'émergence du SRAS-CoV (infection respiratoire aiguë sévère coronavirus) et le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV), Le SRAS-CoV-2 est un autre membre de la famille des coronavirus qui a une forte capacité à infecter les êtres humains. Le 5 novembre 2020, un total de 48 539 872 cas infectés avec 1 232 791 décès confirmés a été signalé dans 215 pays et territoires autour du monde résultant de COVID-19. (*Khan et al., 2020*)

Le modèle situe le pic en Italie vers le 21 mars 2020, avec un nombre maximal d'individus infectés d'environ 26 000 (sans compter les guéris et les morts) et un nombre de décès à la fin des épidémies d'environ 18 000. Étant donné que les cas confirmés représenteraient entre 10 et 20 % du nombre réel d'individus qui finissent par être infectés, le taux de mortalité apparent du COVID-19 se situe entre 4 % et 8 % en Italie, alors qu'il semble nettement inférieur, entre le 1 % et 3 % en Chine. (*Fanelli et al., 2020*). Au 30 janvier 2020, un total de 9976 cas avait été signalé dans au moins 21 pays, dont le premier cas confirmé d'infection par le 2019-nCoV aux États-Unis, signalé le 20 janvier 2020. (*Holshue et al., 2020*). Le premier cas confirmé de SARS-CoV-2 dans la ville de Barcelone, en Espagne, a été identifié le 25 février 2020. Depuis lors, l'épidémie s'est propagée dans tout le pays et l'Espagne est devenue le deuxième pays le plus touché au monde (130 759 cas, en avril) après les États-Unis, et le deuxième en nombre de décès (12 418 décès, le 5 avril) après l'Italie (Our World in Data, 2020). Les régions les plus touchées sont Madrid et la Catalogne, où se trouve Barcelone. (*Tobías et al., 2020*)

1-Definition :

Les coronavirus, appartenant à la famille des Coronaviridae, provoquent des infections respiratoires chez les mammifères, tels que les chauves-souris, les chameaux et les civettes palmistes masqués, et chez les espèces aviaires. Les symptômes et le tropisme tissulaire de l'infection à coronavirus peuvent varier d'un hôte à l'autre. (*Sharma et al., 2021 ; Yüce et al., 2021*)

Syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2, anciennement 2019-nCoV) est un simple brin enveloppé à sens positif le virus à ARN génomique est la cause de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19). SARS-CoV-2, est contagieuse chez l'homme, et elle s'est propagée rapidement dans le monde entier par des interactions humaines étroites ou la respiration renversée matériel (toux, éternuement) des personnes infectées chez l'homme. Dans certains cas, en particulier chez les personnes âgées et immunodéprimées, les infections à coronavirus peuvent entraîner une pneumonie sévère et par la suite, la mort du patient. Le directeur général de L'OMS a déclaré l'épidémie de COVID-19 comme "une pandémie" le 12 mars, 2020, en raison de l'augmentation du taux d'infection hors de la Chine (*OMS, 2020 ; Sharma et al., 2021 Yüce et al., 2021*)

2-Symptomes :

La plupart des symptômes individuels ont une faible précision diagnostique. Ni l'absence ni la présence de symptômes ne suffisent à définir ou à exclure le trouble. La perte d'anosmie ou d'agueusie peut être considérée comme un signal d'alarme de la présence de la COVID-19. La présence d'une toux soutient également la poursuite des tests. Il n'existe actuellement aucune preuve à l'appui de tests PCR supplémentaires chez les personnes présentant uniquement des symptômes des voies respiratoires supérieures (par exemple, mal de gorge, rhinite ou rhinorrhée). (*Struyf et al., 2022*)

Sept études ont été incluses dans la méta-analyse, incluant 1 576 patients infectés. Les résultats ont montré que le symptôme clinique le plus répandu était la fièvre suivie de la toux, de la fatigue et une dyspnée. Les comorbidités les plus prévalentes étaient l'hypertension artérielle et le diabète suivis des maladies cardiovasculaires et des maladies du système respiratoire quand on compare entre les patients sévères et non sévères, les OR combinés de l'hypertension, des maladies du système respiratoire et des maladies cardiovasculaires sont bien plus élevés. (*Yang et al., 2020*)

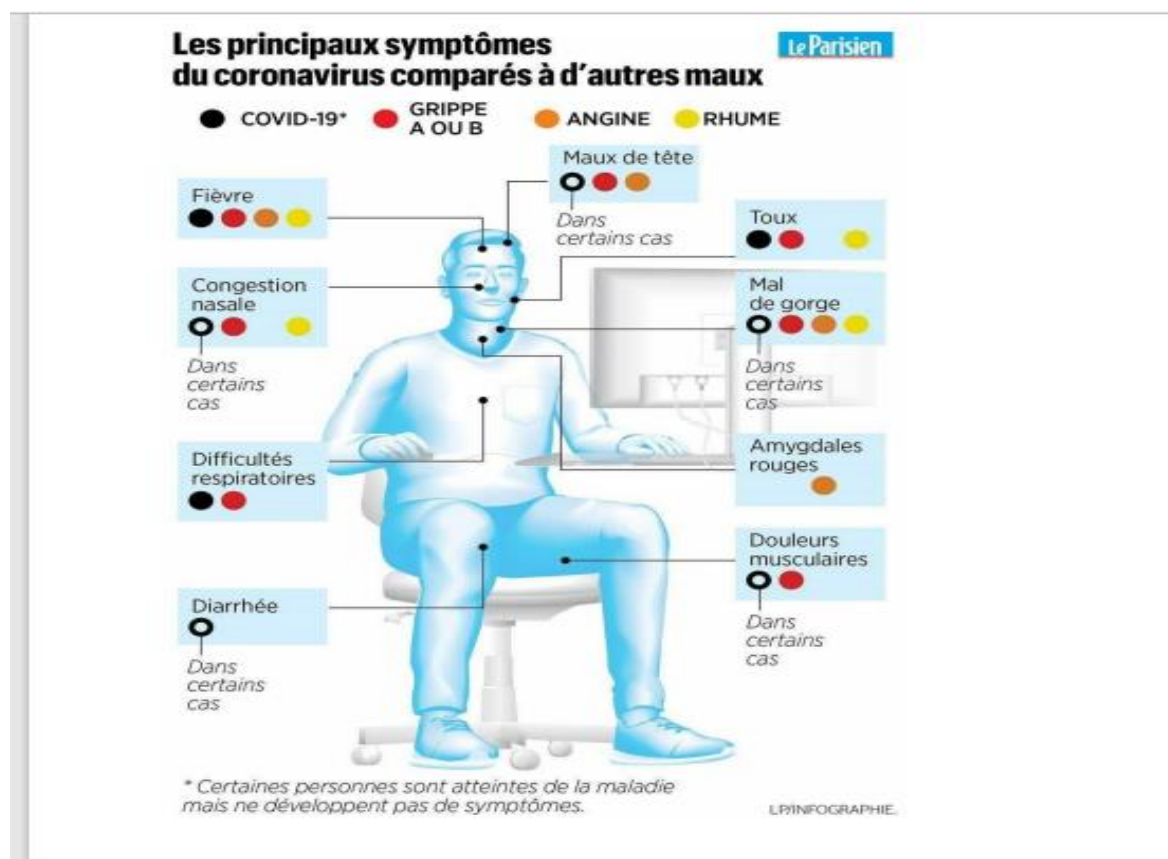


Figure 6: Les principaux symptômes du Covid-19. (Struyf et al., 2022)

3-Origin et transmission :

Bien que l'émergence du Covid-19 en Chine ne soit pas clairement élucidée, l'hypothèse d'une origine animale reste la plus probable. Ceci est soutenu par la présence de chauves-souris fer à cheval, suspectées d'être l'ancêtre du SARS-CoV-2, (Brugere-Picoux et al., 2021).

Au milieu de l'augmentation rapide des maladies et des décès liés au COVID-19 dans le monde, des questions ont été soulevées sur la façon dont la pandémie se propage, malgré les précautions recommandées. En plus de la transmission plus largement reconnue par des gouttelettes respiratoires plus grosses et un contact direct avec des personnes infectées ou des surfaces contaminées (figure 2), l'inhalation de petites gouttelettes en suspension dans l'air peut être une troisième voie d'infection. Bien que des incertitudes subsistent quant aux contributions relatives des différentes voies de transmission, les preuves disponibles sont suffisantes pour justifier des contrôles techniques de la transmission aérienne dans le cadre d'une stratégie globale visant à limiter le risque d'infection interne. (Morawska et al., 2020).

La propagation des coronavirus est affectée par divers facteurs, dont le climat. Par conséquent, il est important de comprendre l'impact des conditions météorologiques sur la propagation de

la COVID-19. Cependant, les preuves manquent encore. Une étude antérieure dans quatre grandes villes chinoises a montré que la prévalence du SARS était significativement associée à la température de l'air, des températures de l'air plus basses étant associées à une incidence quotidienne plus élevée. Une récente étude pré-imprimée utilisant des données nationales de pays touchés par le COVID-19 rapporte que les basses températures sont bénéfiques pour la transmission du virus. (*Tobías et al., 2020*).

Les coronavirus, généralement, sont des virus enveloppés avec un simple brin, sens positif Génome à ARN d'une taille d'environ 26 à 32 kilobases, qui est le plus grand génome connu pour un virus à ARN. Bien que tous les types de coronavirus partagent des similitudes dans l'organisation et l'expression de leur génome, en fonction de leur phylogénie, ils ont été classés en quatre genres différents : Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus, et Deltacoronavirus. (*Khan et al., 2020*)

Des analyses structurales approfondies ont révélé des interactions clés au niveau atomique entre le domaine de liaison au récepteur de la protéine de pointe du SARS-CoV (RBD) et son récepteur hôte de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), qui régulent à la fois la transmissions inter-espèces et interhumaines du SARS-CoV. Premièrement, la séquence du 2019-nCoV RBD, y compris son motif de liaison au récepteur (RBM) qui entre directement en contact avec l'ACE2, est similaire à celle du SARS-CoV, ce qui suggère fortement que le 2019-nCoV utilise l'ACE2 comme récepteur. Deuxièmement, plusieurs résidus critiques dans le RBM 2019-nCoV fournissent des interactions favorables avec l'ACE2 humain, conformément à la capacité du 2019-nCoV à infecter les cellules humaines. Troisièmement, plusieurs autres résidus critiques dans le RBM 2019-nCoV sont compatibles avec, mais pas idéaux pour, la liaison de l'ACE2 humain, ce qui suggère que le 2019-nCoV a acquis une certaine capacité de transmission interhumaine. Enfin, alors que l'analyse phylogénétique indique une origine chauve-souris du 2019-nCoV, le 2019-nCoV reconnaît également potentiellement l'ACE2 d'une diversité d'espèces animales (à l'exception des souris et des rats), impliquant ces espèces animales comme hôtes intermédiaires possibles ou modèles animaux pour les infections au 2019-nCoV. (*Wan et al., 2020*)

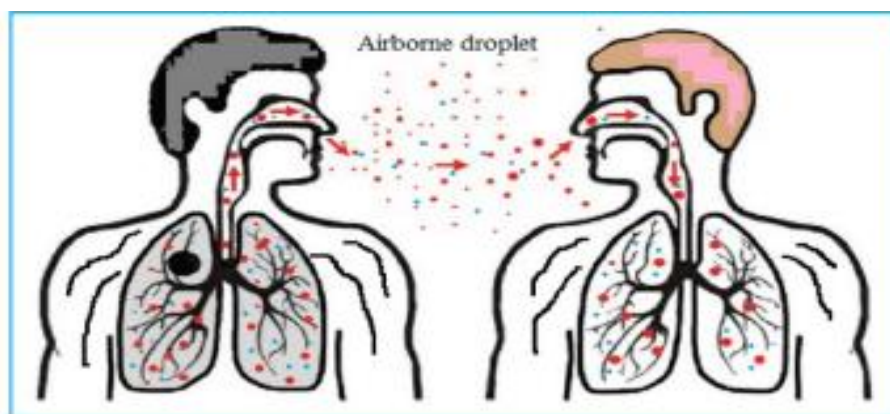


Figure 7: Transmission du coronavirus par gouttelettes en suspension dans l'air.
(Kumar et al., 2020)

4-Facteurs de risques :

A- Age : Les personnes âgées sont plus sensibles à diverses infections en raison des changements immunitaires qui se produisent au cours du vieillissement. Collectivement, ces changements sont appelés "immunosénescence" et comprennent une diminution des réponses immunitaires innées et adaptatives en plus d'une production accrue de cytokines inflammatoires. Cette condition de dysfonctionnement immunitaire et sa relation avec le développement de la maladie chez les personnes âgées ont été largement étudiées, en particulier dans les infections potentiellement mortelles telles que la grippe et plus récemment le COVID-19. (Pietrobon et al., 2020).

B- Myocardite : La myocardite a été reconnue comme une complication rare des vaccinations par ARNm contre la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), en particulier chez les jeunes adultes et les adolescents de sexe masculin. Selon les Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis, les taux de myocardite/péricardite sont $\approx 12,6$ cas par million de doses de vaccin à ARNm de deuxième dose chez les personnes âgées de 12 à 39 ans. Dans les cas rapportés, les patients atteints de myocardite présentaient invariablement des douleurs thoraciques, généralement 2 à 3 jours après une deuxième dose de vaccination par ARNm, l'IRM cardiaque évoquait une myocardite chez tous les patients testés. Il n'y avait aucune preuve de COVID-19 aigu ou d'autres infections virales. Bien que les mécanismes de développement de la myocardite ne soient pas clairs, le mimétisme moléculaire entre la protéine de pointe du coronavirus-2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) et les auto-antigènes, déclencheur de voies immunitaires dérégulées préexistantes chez certains individus, réponse immunitaire à l'ARNm, l'activation des voies immunologiques et l'expression dérégulée des cytokines ont été proposés. Les raisons de la prédominance

masculine dans les cas de myocardite sont inconnues, mais les explications possibles concernent les différences d'hormones sexuelles dans la réponse immunitaire (*Bozkurt, et al., 2021*)

C-HTA : Contrairement à l'hypertension artérielle (HTA), l'âge et les complications cardiovasculaires sont des facteurs indépendants de mortalité et d'hospitalisation chez les patients atteints du coronavirus 19 (COVID-19). La forte prévalence de l'hypertension chez les personnes âgées atteintes de maladie coronarienne ou d'insuffisance cardiaque explique la forte prévalence de l'hypertension chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19 sévère. L'hypertension, premier facteur de risque de morbi-mortalité cardiovasculaire, constitue un lit de comorbidités cardiovasculaires qui contribuent aux formes sévères du COVID-19. L'hypothèse selon laquelle les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-2 surexpriment l'enzyme de conversion de l'angiotensine membranaire de type 2 et favorisent l'entrée cellulaire du SARS-CoV-2 reste hypothétique et insuffisante pour expliquer la pathogenèse du virus et ne doit pas conduire à l'arrêt de ces traitements (*Cinaud et al., 2020*).

D- Diabète : le diabète sucré est considéré comme l'un des facteurs les plus dangereux, et sera plus détaillé plus loin car il fera l'objet de cette étude ; notre population choisie souffrira à la fois de cette maladie métabolique et du Covid.

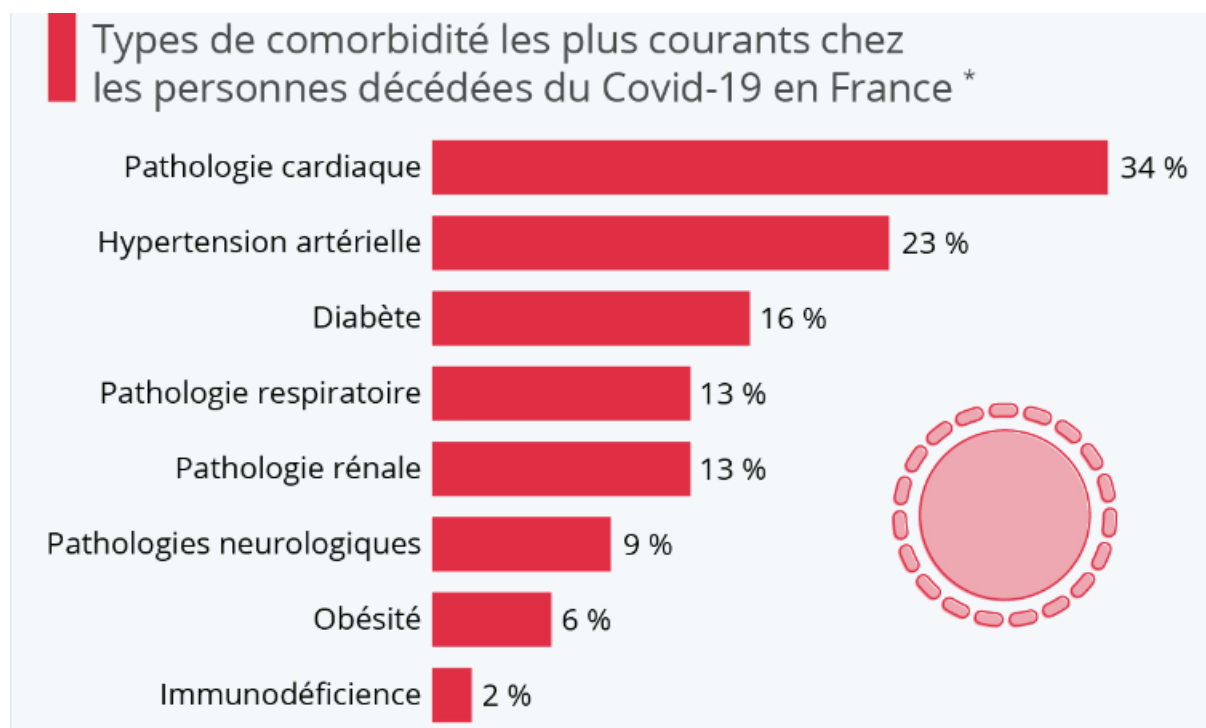


Figure 8: Les principaux facteurs de comorbidité chez les personnes atteints par covid-19. (Semenzato et al., 2021)

5-Traitement :

La pandémie actuelle de COVID-19 causée par le SARS-CoV-2 a incité les chercheurs du monde entier à rechercher des traitements antiviraux efficaces. Divers médicaments antiviraux tels que la ribavirine, le remdesivir, le lopinavir/ritonavir, des antibiotiques tels que l'azithromycine et la doxycycline, et des médicaments antiparasitaires tels que l'ivermectine ont été recommandés pour le traitement de la COVID-19. De plus, des justifications et des preuves précliniques suffisantes ont été fournies pour l'utilisation de la chloroquine dans le traitement du COVID-19. (Rahman et al., 2021) Par exemple, le remdesivir a une activité à large spectre et son activité contre le MERS et le SARS a été démontré dans des essais sur des animaux. Remdesivir est connu pour inhiber l'activité de l'ARN polymérase dépendante de l'ARN, par conséquent inhibant la transcription de l'ARN viral. Certains essais de remdesivir pour COVID-19 ont également été menés, mais des effets secondaires ont été trouvés. La ribavirine, connue pour inhiber la synthèse de la ribonucléoprotéine. Inhibe également la transcription précoce des gènes viraux et, par conséquent, est connu pour inhiber la réplication et propagation du virus. Certaines des études ont suggéré que la chloroquine et ses dérivés peuvent inhiber la réplication du virus *in vitro*. Certains des mécanismes possibles de l'action consistent à réduire le pH endosomal qui entraînera la dégradation des protéines virales, et interférence avec la glycosylation terminale du récepteur cellulaire ACE2, minimisant la

liaison du virus. Il est également documenté que le médicament peut également interférer avec l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2, l'un des sites de liaison de la protéine S du SARS-CoV-2. (*Khan et al., 2020*) Les antiviraux ne peuvent être prouvés comme sûrs et efficaces que dans le cadre d'essais cliniques randomisés. Actuellement, plusieurs agents tels que la chloroquine, l'hydroxychloroquine, le favipiravir, les anticorps monoclonaux, l'ARN antisens, les corticostéroïdes, le plasma de convalescents et les vaccins sont en cours d'évaluation. (*Gavriatopoulou et al., 2021*)

6-Vaccin :

Les vaccins sont le moyen le plus efficace de contrôler et d'arrêter la pandémie de COVID-19. Cependant, à part deux vaccins à vecteur d'adénovirus humain, trois vaccins inactivés et un vaccin peptidique en utilisation précoce ou limitée en Chine et en Russie, il n'existe actuellement aucun vaccin COVID-19 efficace approuvé pour une utilisation mondiale. (*Zhao et al., 2020*) La Food and Drug Administration des États-Unis (FDA) a accordé une autorisation d'utilisation d'urgence pour le traitement avec les vaccins Pfizer/BioNTech et Moderna COVID-19. De nombreuses personnes ont des antécédents de réaction allergique importante à un aliment, un médicament ou un vaccin spécifique Ces vaccins peuvent protéger les receveurs d'une infection par le SARS-CoV-2 par la formation d'anticorps et fournir une immunité contre une infection par le SARS-CoV-2. Les deux vaccins peuvent provoquer divers effets indésirables, mais ces réactions seraient moins fréquentes dans le vaccin Pfizer/BioNTech par rapport au vaccin Moderna COVID-19 ; cependant, le vaccin Moderna par rapport au vaccin Pfizer est plus facile à transporter et à stocker car il est moins sensible à la température. (*Meo et al., 2021*) La vaccination avec une dose de BNT162b2 ou de ChAdOx1-S (Oxford AstraZeneca Vaccine) a été associée à une réduction significative du covid-19 symptomatique chez les personnes âgées et à une protection supplémentaire contre les maladies graves. Les deux vaccins ont montré des effets similaires. La protection a été maintenue pendant toute la durée du suivi (>6 semaines). Une deuxième dose de BNT162b2 a été associée à une protection supplémentaire contre la maladie symptomatique. Un effet clair des vaccins contre le variant B.1.1.7 a été trouvé. (*Bernal et al., 2021*)

Chapitre 3 : La relation entre le diabète de type 2 et le covid-19

Donnée générales :

Après le début de la pandémie de la maladie à coronavirus 2019, le diabète a été reconnu et identifié comme un facteur indépendant associé aux formes graves de la maladie. (*Sultan et Halimi, 2021*) Les premières données de Wuhan, en Chine, montrent une prévalence de diabète de 12 à 22 % chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19. (*Zhang et al., 2020*) Ainsi, la présence de diabète est associée à des formes sévères et à des complications de la COVID-19 : syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), nécessité d'une admission en unité de soins intensifs (USI), nécessité d'une ventilation mécanique et risque accru de décès. (*Zhou et al., 2020*) Cette association entre le diabète et les formes sévères de COVID-19 a d'abord été démontrée au niveau national en Chine (*Wu et McGoogan, 2020*) puis étayée par des données des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) aux États-Unis montrant une prévalence du diabète de 6%,24 % et 32 % des patients COVID-19 positifs, respectivement non hospitalisés, hospitalisés sans soins intensifs et hospitalisé en soins intensifs.

Il semble ainsi exister un consensus issu des études cliniques et des méta-analyses qui suggèrent que le diabète est associé aux formes sévères de la COVID-19, mais qu'il semble exister aussi d'autres facteurs impliqués. Les différences de conclusion entre les études sont probablement liées à la présence (ou à l'absence selon les cohortes) de comorbidités, telles que les maladies cardiovasculaires, l'hypertension artérielle (HTA) et l'obésité, facteurs de risque indépendants de formes sévères de la COVID-19. (*Sultan et Halimi, 2021*) De plus, les patients diabétiques constituent une population très hétérogène, en termes de type de diabète, de son ancienneté, de la qualité du contrôle glycémique, de présence de complications diabétiques et de traitement antidiabétique utilisé. En réalité, peu d'études ont analysé le risque associé à la présence d'un diabète après ajustement sur les autres comorbidités, et en particulier sur la présence d'une obésité. (*Palaiodimos et al., 2020*) On peut quand même citer les résultats du registre de patients hospitalisés au Massachusetts General Hospital (Boston, États-Unis) ayant inclus 450 patients, dont 39,6 % avec un diabète de type 2. (*Seiglie et al 2020*)

Rôle de l'obésité associé au diabète et au Covid :

L'étude nationale multicentrique française « Coronavirus SARS-CoV-2 and Diabetes Outcomes » (CORONADO) a confirmé le rôle délétère de l'obésité, et même du surpoids, comme facteur de létalité chez les personnes diabétiques (principalement DT2) atteintes de la COVID-19. (*Cariou et al., 2020*) Les patients obèses ont certains problèmes respiratoires défailants résultant d'une combinaison d'une force musculaire respiratoire plus faible, d'un volume pulmonaire réduit, d'une augmentation des résistances sur les voies respiratoires et

d'échanges gazeux altérés. Par ailleurs, dans certaines études il a été prouvé qu'il y a un lien entre l'élévation des transaminases et le mauvais pronostic chez des sujets avec le COVID-19. Ceci constitue dans la majorité des cas comme un signe de choc hémodynamique à l'admission avec cytolysse suivi d'un orage de cytokines, ou d'une stéatose hépatique qui serait un marqueur de risque de gravité. (*Zippi et al., 2020*) De plus, Le tissu adipeux avec le système immunitaire sont en relation complexe, le tissu adipeux pouvant constituer à tout moment un réservoir viral. (*Scheen et al., 2020*)

Le diabète de type 2 est souvent considéré comme une maladie inflammatoire chronique, principalement due à des déséquilibres chroniques du système immunitaire, à un syndrome métabolique ou à une suralimentation liée à l'obésité. Cette dernière a été impliquée dans le déclenchement de l'inflammation associée à une activation accrue des cellules immunitaires innées et adaptatives dans le tissu adipeux et à la libération excessive de facteurs inflammatoires chimiokines locaux et systémiques. (*Guo, et al., 2020*)

Les mécanismes de la gravité du covid-19 dans le diabète :

Comprendre pourquoi le diabète est associé à des formes sévères de COVID-19 et identifier des biomarqueurs pour prédire quels patients diabétiques développeront des formes sévères de COVID-19, nécessiteront une réanimation et en décèderont, est une priorité de recherche et de santé publique. Ainsi, l'un des mécanismes physiopathologiques mis en avant pour expliquer les formes sévères liées au diabète serait la présence d'une inflammation préexistante. Les chercheurs ont analysé les « signatures » immunitaires et inflammatoires de patients diabétiques hospitalisés suite à une infection par le SARS-CoV-2 présentant des symptômes sévères de la maladie. Leurs résultats ont montré que les patients les plus gravement atteints présentaient un nombre de lymphocytes T CD8+ inférieur à celui des patients qui n'avaient pas nécessité de réanimation. De plus, dans le même cas, les patients diabétiques nécessitant des soins intensifs différaient des patients non diabétiques car ils présentaient également des taux sanguins de monocytes plus faibles. Des changements dans la morphologie de ces monocytes ont également été observés, et la taille moyenne de ces cellules immunitaires chez les patients atteints de DT2 était supérieure à celle trouvée dans les échantillons de sang de patients non diabétiques.

Enfin, les chercheurs ont trouvé une augmentation des marqueurs inflammatoires associés à la voie de l'interféron de type 1, une puissante molécule antivirale. (*Alzaid et al., 2020*)

Il semble donc y avoir une réponse inflammatoire et immunitaire au cours du diabète, qui est associée aux formes sévères. Dans une étude italienne, des taux élevés d'interleukine (IL)-6 à l'admission étaient indépendamment associés à une mortalité accrue. (*Mirani et al., 2020*)

Provocation du diabète par le covid-19 :

L'infection par le SARS-CoV-2 semble également entraîner de nouvelles épidémies de diabète. (*Chee et al., 2020*) Une des hypothèses est que le pancréas et d'autres organes impliqués dans le contrôle de la glycémie sont riches en inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), une protéine qui constitue le point d'entrée du SARS-CoV-2. Le virus serait alors capable de bloquer la sécrétion d'insuline et même de détruire les cellules bêta-pancréatiques. Une autre possibilité est que le SARS-CoV-2 induit la production de chimiokines et de cytokines responsables des réponses immunitaires, qui peuvent également conduire à la destruction des cellules.

Cependant, certaines études ont montré que ces diabètes d'apparition récente semblent être associés à de moins bons résultats en cas d'infection par le SARS-CoV-2, à une morbidité et une mortalité plus élevées par rapport aux patients normo-glycémiques, mais aussi à un diabète préexistant.

Les patients présentant une hyperglycémie d'apparition récente, même sans diabète, quelle qu'en soit la cause (dysglycémie induite par le stress/induite par le COVID-19/ou préexistante), ont un pronostic plus sombre que les individus normo-glycémiques et ceux qui ont un diabète préexistant et le COVID-19. Le diabète d'apparition récente chez les patients atteints de COVID-19 est associé à un nombre significativement plus élevé de complications et de décès toutes causes confondues par rapport à ceux atteints de normo-glycémie ou de diabète préexistant. (*Singh et al., 2020*)

Influence des paramètres biochimiques sur le pronostic de la COVID-19 chez les personnes diabétiques :

Les analyses biochimiques ont démontré des taux anormalement élevés de certaines enzymes prélevées du sang des patients atteints de pneumonie SARS-cov-2 dont : lactate déshydrogénase (LDH), alanine amino-transférase (ALAT), l'hydrox butyrate déshydrogénase (HBDH), gamma-glutamyl transférase (GGT) indiquant des lésions myocardiques des reins et du foie. Ces résultats sont en relation avec la répartition des récepteurs SARS-cov-2 ACE2 expliquant la cause pour laquelle certains patients atteints de défaillance de la myocardie sont décédés. Les patients diabétiques ont noté des valeurs enzymatiques beaucoup plus élevées que

chez les personnes non diabétiques, ce qui justifie le fait que la lésion d'organe soit beaucoup plus grave chez les patients diabétiques. (*Guo et al., 2020*)

Ainsi, un résultat majeur de l'étude CORONADO est que le contrôle glycémique antérieur à l'hospitalisation, évalué par le dosage d'hémoglobine glyquée (HbA1c), ne semble pas avoir d'impact significatif sur la gravité du COVID-19 chez les personnes diabétiques. (*Cariou et al., 2020*) A des stades avancés de la maladie de SARS, les décès sont aussi principalement causés par le déclenchement de la tempête de cytokines, un certain nombre de patients diabétiques possèdent des taux de lymphocytes beaucoup moins inférieurs que chez les personnes saines alors qu'il s'agit du contraire pour les neutrophiles qui sont beaucoup plus accrus que chez les non diabétiques, ainsi que certains biomarqueurs en relation avec l'inflammation tels que la ferritine sérique, la protéine C réactive CRP et l'IL-6. Ce dernier constitue un bon prédicteur de la gravité du pronostic de la maladie, en raison de sa longue durée d'expression par rapport aux autres cytokines (TNF ; IL-1).

En même temps l'élévation de la ferritine sérique est un indicateur de l'activation du système monocyte-macrophage, qui caractérise la tempête inflammatoire tous ces paramètres ont la capacité d'induire la tempête qui altère rapidement la Covid-19.

A un stade précoce l'inflammation active la plasmine pendant la tempête, provoquant l'augmentation des taux du D dimère et pendant que l'inflammation continue à progresser avec la présence d'hypoxie il y'aura synthèse de molécules activant la thrombine et les monocytes-macrophages induiront la synthèse de facteurs tissulaires lesquels vont braver l'activation de la voie de coagulation exogène, ceci est la cause d'un état d'hyper coagulation ou de coagulation intra vasculaire. (*Guo et al., 2020*)

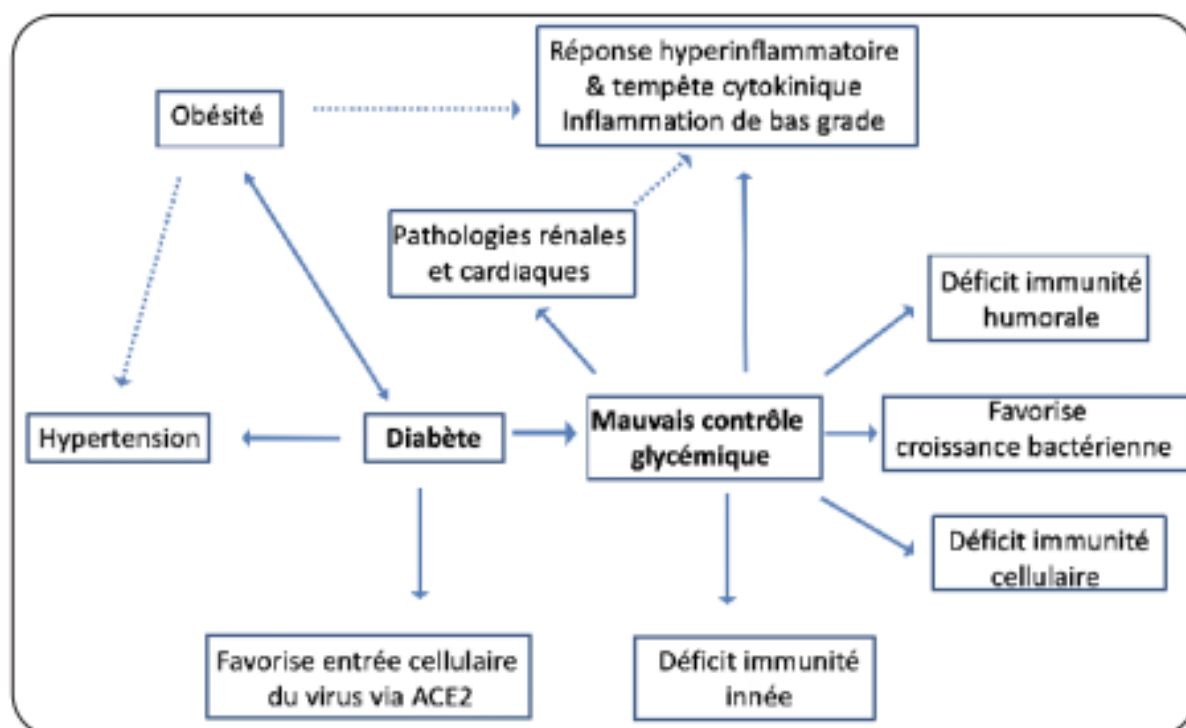


Figure 9: Résumé des mécanismes pouvant expliquer la relation entre le diabète et la susceptibilité à une infection sévère COVID-19. (Paquot et Radermecker, 2020)

Impact des traitements antidiabétiques sur le covid-19 :

Bien entendu, la question s'est rapidement posée d'un possible rôle des traitements antidiabétiques sur le risque de contracter la COVID-19 et/ou de présenter des formes sévères de cette maladie. Les données d'une étude italienne observationnelle montrent que l'utilisation des inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase 4 (iDPP4) était associée à un moindre risque de mortalité, association très significative. (Mirani et al., 2020) l'hypothèse d'un effet favorable des iDPP4 est suggérée par ces études, et il est vrai que l'interaction potentielle montrée pour le SARS-CoV-2 et le MERS-CoV avec DPP-4/CD26 comme un site de liaison au virus sont immédiatement des hypothèses explicatives plausibles.

Ces études sont d'importance puisqu'un effet thérapeutique aussi marqué est unique (mortalité très réduite) face à la rareté des autres approches thérapeutiques : dexaméthasone, antiviraux. Ces données devront être justifiées par des essais prospectifs randomisés, si possible. (Sinclair et Abdelhafiz, 2020)

Un rôle protecteur possible de la metformine a également été proposé dans la base de considérations théoriques. (Scheen, 2020) Il convient de noter que dans la cohorte CORONADO, il y avait moins de patients diabétiques décédés parmi celles utilisant de la metformine. (Cariou et al., 2020 ; Scheen, 2020)

Il a également été émis l'hypothèse que la dapagliflozine pourrait prévenir l'évolution grave de l'infection à la COVID-19 (baisse du pH cytosolique et réduction de la charge virale). (*Cure et al., 2020*) Ce possible rôle protecteur a été proposé sur des bases théoriques ; les effets pléiotropes de cet élément doivent donc encore être étudiés en pratique clinique. A cette fin, un essai clinique international contrôlé de la dapagliflozine 10 mg versus placebo est en cours chez 900 patients adultes hospitalisés pour COVID-19, dont le DT2, et les résultats sont attendus bientôt.

Matériel et méthodes

1. Population étudiée :

L'étude a porté sur un échantillon de 40 Patients des deux sexes (hommes et femmes), dont 20 diabétiques (T2) touchés par le covid-19 et 20 diabétiques (T2) non touchés par le covid, tous âgés de plus de 40 ans, le recrutement a été fait sur la période de avril- juin 2022 au niveau du centre hospitalo universitaire de Tlemcen (CHU Tlemcen), Wilaya de Tlemcen.

Dans un premier temps l'âge, le poids, la taille, l'IMC et l'âge du diabète des patients sont notés. Par la suite différents dosages biochimiques et hématologiques ont été effectués.

Aucun prélèvement n'a été effectué, et aucune enquête n'a été menée sans le consentement des patients. Ces derniers ont été informés sur les objectifs de notre travail.

2. Etudes biochimiques et hématologiques :

2.1 Prélèvement sanguin :

Les prélèvements sanguins se font le matin à jeun, sur la veine du pli du coude, sur tubes avec anticoagulant (héparine ou EDTA). Tous ces tubes sont étiquetés et répertoriés de manière précise. Le sang prélevé sur tubes héparinés est centrifugé à 3000 tours / min pendant 10 minutes à température ambiante.

Le sérum récupéré est utilisé pour les dosages biochimiques. Le sang prélevé sur tubes EDTA sert pour les dosages hématologiques.

2.2 Analyse des paramètres hématologiques :

Les paramètres hématologiques sont réalisés à l'aide d'un automate d'hématologie qui permet d'effectuer une numération de formule sanguine (FNS).

Elle comprend la numération (calcul du nombre absolu de ces différentes cellules dans un certain volume de sang) des différents éléments figurés du sang : les hématies, les leucocytes et les plaquettes...

Différents paramètres très utiles au diagnostic d'une anémie sont également mesurés ou calculés : le taux d'hémoglobine, l'hématocrite, le volume globulaire moyen (VGM), la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) et la teneur globulaire moyenne en hémoglobine (TGMH). (*Emile, 2002*)

2.3 Analyse des paramètres biochimiques :

2.3.1. Détermination des teneurs en glucose :

Le glucose sérique est dosé par une méthode enzymatique colorimétrique, le glucose oxydase catalyse l'oxydation du glucose en acide gluconique et en peroxyde d'hydrogène, ce dernier est détecté par un chromogène accepteur d'oxygène « Aminophénazone » en présence de phénol pour former ainsi des composés quinones et des molécules d'eau en présence d'enzyme peroxydase, l'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration en glucose dans l'échantillon. La lecture se fait en spectrophotométrie à une longueur d'onde de 505 nm. (*Kit Spinreact*)

2.3.2. Déterminations des teneurs en créatinine :

La créatinine est dosée par une méthode colorimétrique cinétique, elle réagit en présence de l'acide picrique en milieu alcalin pour former un complexe de couleur rouge orangé. L'intensité de la coloration est directement proportionnelle à la concentration de la créatinine et est mesurée par spectrophotométrie. (*Kit Spinreact*)

2.3.3. Dosage du cholestérol :

Le cholestérol est dosé par une méthode enzymatique colorimétrique, par action d'une enzyme, le cholestérol ester hydrolase, les ester de cholestérol sont hydrolysés en cholestérol libre. Le cholestérol libre formé ainsi que celui préexistant, sont oxydes par un cholestérol oxydase en $\Delta 4$ cholesterone et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier en présence de peroxydase, oxyde le chromogène en un composé coloré en rouge. La concentration en qui quinoneimine colorée, mesurée à 505 nm ; est proportionnelle à la quantité de cholestérol contenu dans l'échantillon. (*Kit Quimica Clinica Aplicada, Espagne*)

2.3.3. Dosage des triglycérides :

Les triglycérides sont dosés dans le sérum total et les différentes fractions lipoprotéiques suivant une méthode enzymatique. Les TG sont déterminées après hydrolyse enzymatique en présence d'une lipase. L'indicateur est la quinoneimine formée à partir du peroxyde d'hydrogène, 4-amino-antipyrine et 4-cholorophénol sous l'action de la peroxydase. La concentration en TG est déterminée à une longueur d'onde de 505 nm. (*Kit Quimica Clinica Aplicada, Espagne*)

3. Dosage du phosphore :

En milieu alcalin, le complexe phospho-molybdate est réduit en complexe phosphomolybdique de couleur bleue dont l'intensité est proportionnelle à la concentration en phosphore. La lecture se fait par un spectrophotomètre. (*Kit Biomaghreb*)

4. Principe du dosage de l'hémoglobine glyquée :

L'hémoglobine glyquée représente un élément majeur du suivi de l'équilibre glycémique chez les patients diabétiques. Elle est formée par une réaction entre le glucose plasmatique avec les acides aminés des chaînes bêta de l'hémoglobine A. Son dosage est réalisé sur un analyseur automate de chromatographie liquide à haute performance Bio-Rad D-10. (*Lavalard et al, 2009*)

5. Dosage du Calcium :

La mesure du calcium dans le sérum est basée sur la formation de complexe coloré pourpre entre le calcium et l'ortho crésolphtaléine dans le milieu alcalin grâce à un groupement OH. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration de calcium dans l'échantillon. La lecture se fait à 550 nm (*Kit Sigma*).

6. Détermination de l'activité enzymatique des transaminases (TGO, TGP) :

Les transaminases permettent le transfert du groupement aminé d'un acide aminé sur un acide α cétonique. L'acide aminé est alors transformé en acide cétonique correspondant et l'acide α cétonique en acide aminé. Les deux réactions majeures de transamination sont catalysées par les transaminases glutamo-oxaloacétique (TGO) plus connues sous le nom de Alanine amino transferase (ALAT) et glutamo-pyruvique (TGP) ou Aspartate amino transferase (ASAT). La détermination des activités enzymatiques des transaminases se fait au niveau sérique. L'enzyme transaminase catalyse le transfert du groupe amine de l'aspartate (pour la TGO) ou de l'alanine (pour la TGP) vers l'oxaloglutarate avec formation de glutamate et d'oxaloacétate (pour la TGO) ou du pyruvate (pour la TGP). Les mesures sont effectuées à l'aide de réactions couplées pour permettre l'utilisation du coenzyme NADH/H⁺ dont on mesure la diminution d'absorbance. Ainsi, l'oxaloacétate est réduit en malate ou le pyruvate en lactate grâce à des déshydrogénases (MDH ou LDH) couplées à NADH/H⁺.

La vitesse d'oxydation du NADH est proportionnelle à l'activité enzymatique des transaminases. Elle est déterminée par mesure de la diminution de l'absorbance à 340 nm (*Kit Dialab*).

7. Dosage de la TSH :

La TSH est dosée par une méthode enzymatique colorimétrique. L'anticorps est marqué par une enzyme à laquelle il est lié, cela masque l'enzyme. La TSH (non marquée) est ajoutée à l'anticorps marqué, ce qui provoque sa libération et son interaction donnant la coloration à la solution.

L'intensité de la réaction enzymatique est mesurée par une lecture optique dans l'ultraviolet (340 nm). (*Beysse et al., 2000*)

8. Analyse statistique :

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm écart type. Après analyse de la variance, la comparaison des moyennes entre diabétiques touchés par covid-19 et diabétiques pas touchés par covid-19 est réalisée par le test « t » de Student pour les différents paramètres.

Les différences sont considérées significatives à $*p \leq 0.05$, très significatives à $**p \leq 0.01$ et hautement significatives à $***p \leq 0.001$

Résultats et Interprétations

Caractéristique de la population étudiée :

Les caractéristiques physiques de la population étudiée sont obtenues par la mesure de la taille, le poids, l'IMC, ainsi que l'âge des patients et l'âge du diabète.

L'analyse des caractéristiques de la population étudiée montre qu'il n'existe aucune différence significative concernant l'âge, la taille et l'âge du diabète (**tableau 01**). Cependant on remarque une différence significative dans le poids et une différence hautement significative dans l'IMC entre les diabétiques de type 2 témoins et les diabétiques de type 2 touchés par le covid.

Table 1 : Caractéristiques de la population étudiée.

	Témoins	Cas
Age (ans)	58,55±4,99	61,70±13,39
Poids (Kg)	69,65±8,09	76,20±12,38*
Taille (m)	1,71±0,06	1,66±0,09
IMC (g/m²)	23,95±2,31	27,50±3,95***
Age du DT2 (ans)	6,35±2,28	7,60±5,58

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. **IMC** : indice de masse corporelle, Poids/Taille², kg/m².

La comparaison des moyennes entre les diabétiques de type 2 touchés par le covid (cas) et les diabétiques de type 2 non touchés par le covid (témoins) est effectuée par le test "t" de Student après les analyse de variance : *p ≤ 0.05 ;**p ≤ 0.01 ; ***p ≤ 0.001.

1. Paramètres hématologiques :

Le tableau des paramètres hématologiques (**tableau 02**) montre que les valeurs moyennes en globules rouges, hémoglobine, hématocrite, leucocytes, VGM, CCMH et TGMH chez les patient diabétique (T2) ayant eu le covid sont similaires à celles obtenues chez les témoins. Par contre, une réduction très significative du nombre des plaquettes est notée chez les diabétiques (T2) touchés par le covid.

Table 2: les paramètres hématologiques chez les diabétiques (T2) avec ou sans covid.

	Témoins	Cas
GR	5,00±0,20	5,05±0,61
HB	14,67±0,82	14,75±1,72
Hématocrite	42,23±5,98	44,97±5,97
Pla	309,93±36,65	237,19±77,83**
VGM	87,81±2,62	89,14±4,54
CCMH	31,87±1,38	32,96±2,80
TGMH	29,53±0,73	29,45±3,03
LUC	1,73±0,37	2,23±1,10

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type.

La comparaison des moyennes entre les diabétiques de type 2 touchés par le covid (cas) et les diabétiques de type 2 non touchés par le covid (témoins) est effectuée par le test "t" de Student après l'analyse de variance : *p ≤ 0.05 ; **p ≤ 0.01 ; ***p ≤ 0.001.

2. Paramètres biochimiques :

Aucune variation significative des teneurs en cholestérol total ; TGO, TGP et Créatinine n'est notée chez les diabétiques touchés par covid-19 comparés à leurs témoins. (**Tableau 03**)

Table 3: les paramètres biochimiques chez les diabétiques (T2) avec ou sans covid

	Témoins	Cas
Cholestérol total g/l	1,66±0,18	1,65±0,38
TGO U/l	33,68±6,12	30,00±8,74
TGP U/l	16,67±3,97	16,89±9,48
Créatinine mg/dl	0,78±0,17	0,72±0,13

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type.

La comparaison des moyennes entre les diabétiques de type 2 touchés par le covid (cas) et les diabétiques de type 2 non touchés par le covid (témoins) est effectuée par le test "t" de Student après l'analyse de variance : *p ≤ 0.05 ; **p ≤ 0.01 ; ***p ≤ 0.001.

- **Teneurs plasmatiques en HbA1c (Figure 10, Tableau A1 en Annexe) :**

On remarque une augmentation très significative en HbA1c plasmatique chez les diabétiques touché avec covid-19 comparés aux diabétiques témoins (**figure 10**).

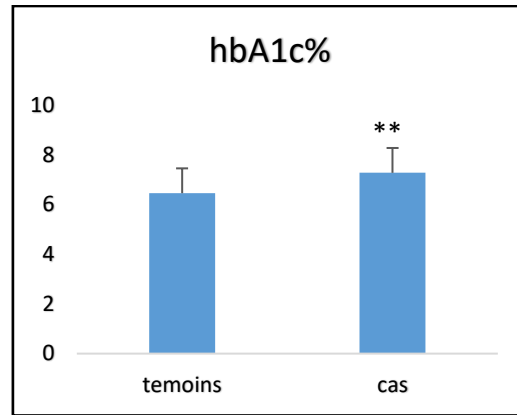


Figure 10: Teneurs plasmatiques en HbA1c chez les diabétiques avec ou sans covid-19.

Chaque valeur représente la moyenne \pm écart type

La comparaison des moyennes entre les diabétiques de type 2 touchés par le covid (cas) et les diabétiques de type 2 non touchés par le covid (témoins) est effectuée par le test "t" de Student après les analyse de variance : * $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.001$.

- **Teneur plasmatique en glucose et triglycéride (Figure 11, Tableau A2 en Annexe) :**

On remarque une diminution en glucose plasmatique chez les diabétiques (T2) touché par covid-19 comparés aux témoins. On remarque la même chose pour le triglycéride qui est diminué chez les diabétiques touchés par rapport aux autres (**figure 11**).

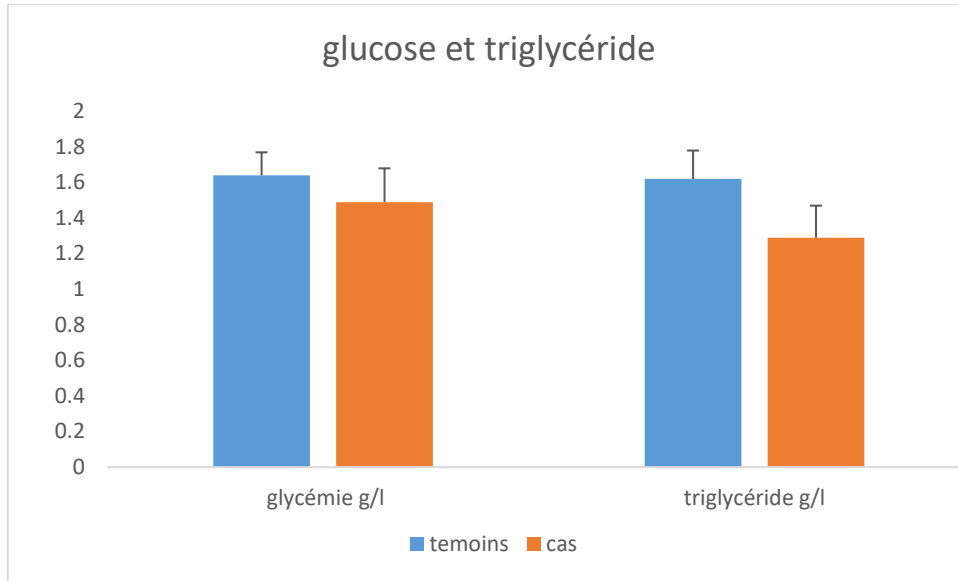


Figure 11: Teneurs plasmatiques en glucose et triglycéride chez les diabétique avec ou sans covid.

- **Teneurs plasmatiques en TSH (Figure 12, Tableau A3 en Annexe) :**

Les teneurs plasmatiques en TSH sont significativement augmentées chez les diabétiques (T2) touché par covid-19 par rapport aux témoins (figure 12).

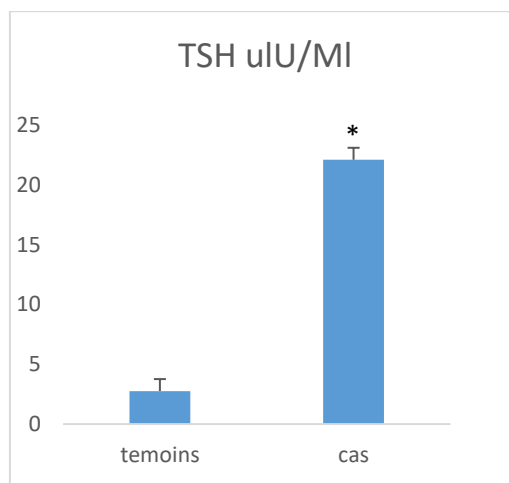


Figure 12: Teneurs plasmatiques en TSH chez les diabétiques avec ou sans covid-19.

Chaque valeur représente la moyenne \pm écart type.

La comparaison des moyennes entre les diabétiques de type 2 touchés par le covid (cas) et les diabétiques de type 2 non touchés par le covid (témoins) est effectuée par le test "t" de Student après les analyse de variance : * $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.001$.

A. Teneurs plasmatiques en calcium (Tableau A4 en Annexe) :

La figure 03 montre une diminution très significative en calcium chez les diabétiques touché par covid-19 comparés aux diabétiques témoins. (Figure 13)

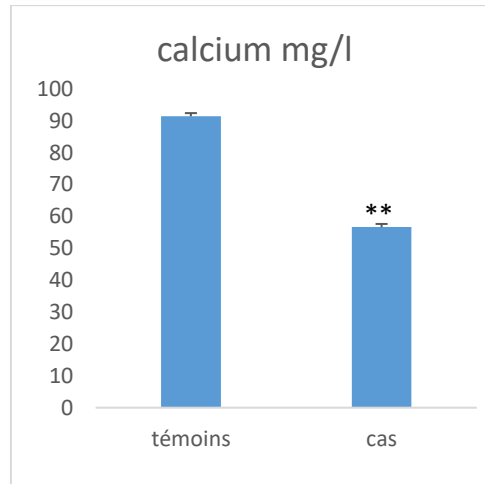


Figure 13: Teneurs plasmatiques en calcium chez les diabétiques avec ou sans covid-19.

Chaque valeur représente la moyenne \pm écart type.

La comparaison des moyennes entre les diabétiques de type 2 touchés par le covid (cas) et les diabétiques de type 2 non touchés par le covid (témoins) est effectuée par le test "t" de Student après les analyse de variance : * $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.001$.

B. Teneurs plasmatiques en phosphore (Tableau A5 en Annexe) :

La figure 14 montre une diminution en phosphore chez les diabétique de type 2 toucher par covid-19 comparés aux témoins.

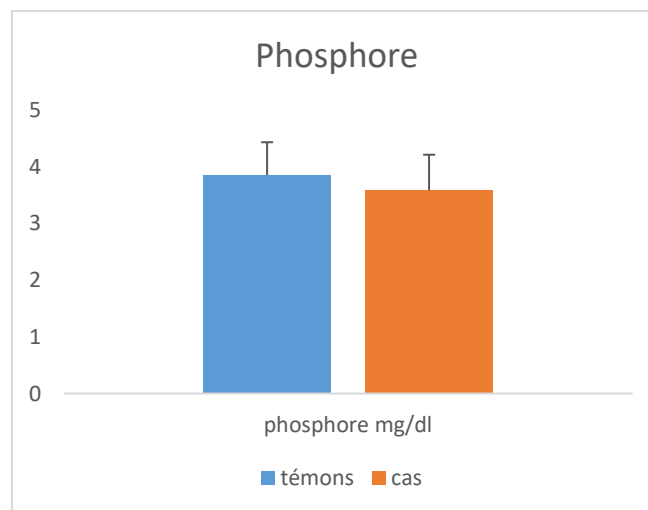


Figure 14: teneurs plasmatiques en phosphore chez les diabétique (T2) avec ou sans covid.

Discussion

Notre étude a porté sur un échantillon de 40 patients diabétiques. Le but est d'identifier l'influence du covid-19 sur les diabétiques de type 2.

Le poids et l'indice de masse corporelle (IMC) sont parmi les facteurs physiques les plus importants que nous avons adoptés dans cette étude.

Donc, nous avons constaté que les patients diabétiques (T2) touchés par le covid se caractérisent par un poids et un IMC moyens augmentés de manière hautement significative comparés aux témoins. D'autres études confirment que les analyses multivariées ont révélé une augmentation des OR de la COVID-19 sévère associée à un IMC plus élevé. (*Huang et al., 2020*)

Après prélèvements sanguins, les résultats montrent que les paramètres hémobiochimiques sont normaux chez les diabétiques (T2) touchés par le covid, à l'exception des taux en plaquettes qui sont très significativement faibles chez les diabétiques touchés comparés à celles des témoins. Ces résultats sont compatibles avec les résultats d'une étude qui montre que le nombre de plaquettes était plus faible dans le groupe sévère. Les plaquettes peuvent être donc des facteurs de protection contre le covid-19 grave. (*Shang et al., 2020*)

Concernant les paramètres biochimiques, les résultats montrent qu'il y a une augmentation très significative d'HbA1c plasmatique chez les diabétiques touchés par le covid-19 par rapport aux témoins. D'autres recherches confirment que l'association entre l'HbA1c élevée désignée comme une variable continue et le pronostic défavorable de COVID-19 n'était pas significative. Cependant, des taux d'HbA1c plus élevés considérés comme une variable dichotomique ont contribué à une augmentation de la mortalité du COVID-19. (*Zhu et al., 2021*) Le seul paramètre associé à un risque significativement accru d'hospitalisation était l'HbA1c. En utilisant les données de contrôle glycémique avant l'infection, nous identifions l'HbA1c comme un prédicteur clair de la gravité du COVID-19. La stratification des risques avant l'infection est essentielle pour gérer avec succès cette maladie. (*Merzon et al., 2021*)

En ce qui concerne le taux de glycémie, les résultats montrent qu'il y a une hypoglycémie marquée chez les diabétiques (T2) touchés du covid par rapport aux témoins. D'autres études confirment que tous les patients diabétiques atteints de la COVID-19 nécessitent un suivi très régulier de leur glycémie. En effet, la COVID-19 constitue une double menace pour l'équilibre glycémique. D'une part, par la survenue d'hyperglycémies majeures, confirmées par le risque accru de développer des épisodes d'acidocétose diabétique (ACD) et, d'autre part, par la survenue fréquente d'hypoglycémies, en relation, notamment, avec un apport alimentaire

réduit. (*Paquot et al., 2020*) Une autre étude algérienne dit que L'hyperglycémie peut être expliquée par l'hypersecrétion de glucocorticoïdes endogènes secondaire dans le contexte de stress induit par l'infection ou par l'utilisation de corticoïdes à visée thérapeutique. (*Ketfi et al., 2020*) De plus, la plupart des études montrent que le taux de glycémie n'est pas stable et il doit être contrôlé par médication.

Le taux des triglycérides a également diminué de manière significative chez les diabétiques touchés du covid par rapport aux témoins. De nombreuses études ont observé une diminution des taux de cholestérol total, de LDL-C, de HDL-C et d'apolipoprotéines B et A-I chez les patients infectés par le COVID-19. Chez les patients infectés par le COVID-19, les taux sériques de triglycérides étaient variables et n'ont pas été systématiquement associés de manière significative à un risque accru. (*Feingold et al., 2020*)

Concernant la TSH, on remarque qu'il y a une augmentation significative du taux de TSH chez les diabétiques touchés par la covid-19 par rapport à leurs témoins. Une étude trouve que les patients atteints du diabète et du COVID-19 dans le nombre limité de cas de SARS, où il a été examiné, une diminution des taux sériques de T3, T4 et TSH a été détectée. (*Speer et al., 2021*). Et aussi une étude montre que Les taux sériques de TSH et de fT3 étaient inversement corrélés à la sévérité de la maladie. (*Nakamura et al., 2021*) Nous avons appris que les patients atteints du SRAS et du COVID-19 présentaient des anomalies thyroïdiennes. Des preuves ont été trouvées que la fonction pituitaire (ou hypophyse) était également affectée dans le SRAS. D'autres ont suggéré un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Un résultat publié récemment indique qu'une lésion primaire de la glande thyroïde elle-même peut également jouer un rôle clé dans la pathogenèse des troubles thyroïdiens chez les patients atteints de COVID-19. (*Speer et al., 2021*)

Concernant l'évaluation du Calcium, les résultats montrent qu'il y a une diminution très significative du calcium chez les diabétiques de type 2 touchés par la covid comparée aux témoins. Une étude démontre la fréquence élevée d'hypocalcémie et d'hypovitaminose D chez les patients atteints de COVID-19 sévère et fournit une preuve supplémentaire de leur lien potentiel avec un mauvais pronostic à court terme. Il est donc possible que la correction de l'hypocalcémie ainsi qu'une supplémentation en vitamine D améliorent le pronostic vital. (*Bennouar et al., 2021*) Et une autre étude conclue que l'hypocalcémie est un marqueur significatif et fiable de la gravité et de la progression de la maladie, quelles que soient les

comorbidités sous-jacentes. Les niveaux de vitamine D ne reflètent pas la corrélation avec la gravité des infections au COVID-19. (*Osman et al., 2021*)

Nous avons enregistré aussi une baisse notable et perceptible du taux de phosphore chez les diabétiques touchés du covid comparés aux témoins.

Conclusion

En raison de sa prévalence élevée et les risques qu'elle représente pour la santé à long terme, le diabète pose aujourd'hui un véritable problème de santé publique.

Le diabète de type 2 principalement a un impact majeur sur la santé des individus, non seulement il est responsable de nombreuses pathologies métaboliques, cet effet peut être doublé lorsque le diabète est associé par une infection au covid-19.

Il a été avancé que le diabète préexistant peut entraîner une progression rapide de la maladie (covid-19), mais plusieurs autres questions restent sans réponse, parmi eux l'effet du covid-19 sur les diabétiques. Et c'est ce à quoi nous avons essayé de répondre dans cette étude. Donc ce travail permet d'amorcer des études à plus grande échelle sur la relation entre le covid-19 et le diabète de type 2.

Les résultats de notre travail montrent que la TSH est significativement plus élevée ($22,09 \pm 39,25$) chez les diabétiques de type 2 touchés par le covid, ainsi que ces derniers souffrent également d'une augmentation très significative en HbA1c ($7,27 \pm 1,14$) avec une diminution très significative en plaquettes ($237,19 \pm 77,83$) et en calcium ($56,65 \pm 48,77$) par rapport aux diabétiques de type 2 témoins.

A travers ces résultats qui montrent clairement le déséquilibre provoqué par l'épidémie sur les sujets diabétiques, on peut dire que le sars-cov-2 a un fort impact sur les diabétiques de type 2, où il augmente la gravité du diabète ainsi qu'il crée des nouveaux problèmes de santé chez les personnes atteints de cette maladie.

En plus, au cours de cette étude nous avons rencontré plusieurs patients qui ont développé le diabète (T2) après avoir été exposés à une infection au covid-19. Ce qui confirme que l'infection par le covid serait susceptible d'induire un diabète de novo.

Enfin, l'éducation de la population est toujours la clé du contrôle de cette épidémie émergente, donc il vaut mieux que les personnes ayant été infectées par le covid consultent un médecin, et surveillent en permanence leurs paramètres sanguins afin de connaître les nouvelles complications que cela leur a occasionnés par l'épidémie pour limiter et contrôler son développement.

Référence

- Akpotuzor, J. O., Udoh, A. E., & Etukudo, M. H. (2012). Total antioxidant status and other antioxidant agent levels in children with *P. falciparum* infection in Calabar, Nigeria. *Intern. J. Biomed. Lab. Sci.(IJBS)*, 1(2), 35-39.
- American Diabetes Association. (2010). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 33(Supplement_1), S62-S69.
- Arbouche – Belhadj - Berrah - Brouri –Kaddache - Khalfa M- Semrouni. (2012). L'essentiel en diabetologie : à l'usage des medecins generalistes(SANOFI ed.). 9ème congrès de la Federation Maghrebine d'Endocrinologie- Diabetologie.
- Ardigo, S., & Philippe, J. (2008). Hypoglycémie et diabète. *Rev Med Suisse*, 4, 1376-82.
- Arumugam, S., Karuppagounder, V., Thandavarayan, R. A., Pitchaimani, V., Sone, H., & Watanabe, K. (2014). Diabetic cardiomyopathy and oxidative stress. In *Diabetes: Oxidative Stress and Dietary Antioxidants* (pp. 25-32). Academic Press.
- ATLAS du DIABÈTE de la FID (éd. 6e). (2013).
- Bauduceau.B, Bordier.L, Dupuy.O, Mayaudon.H. (2009). Diabète du sujet âgé. *EndocrinologieNutrition*. Doi : 10.1016/S1155-1941(09)51212-7
- Bennouar, S., Cherif, A. B., Kessira, A., Bennouar, D. E., & Abdi, S. (2021). Vitamin D deficiency and low serum calcium as predictors of poor prognosis in patients with severe COVID-19. *Journal of the American College of Nutrition*, 40(2), 104-110.
- Bernal, J. L., Andrews, N., Gower, C., Robertson, C., Stowe, J., Tessier, E., ... & Ramsay, M. (2021). Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *bmj*, 373.
- Beyssen, M. L., Lagorce, J. F., Clédât, D., Jambut, A. C., & Buxeraud, J. (2000). Antithyroid Action of Tamoxifen in the Rat. *Pharmacology*, 61(1), 22-30.
- Bonny, V., Maillard, A., Mousseaux, C., Plaçais, L., & Richier, Q. (2020). COVID-19: physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *La Revue de médecine interne*, 41(6), 375-389.
- Bouhanick, B., Barigou, M., Kantambadouno, J. B., & Chamontin, B. (2013). Contrôle glycémique et complications liées au diabète: que faut-il en penser? Épidémiologie, données des principaux essais cliniques et méta-analyses. *La Presse Médicale*, 42(5), 849-854.

- Bozkurt, B., Kamat, I., & Hotez, P. J. (2021). Myocarditis with COVID-19 mRNA vaccines. *Circulation*, 144(6), 471-484.
- Braillard, O., & dos Santos Bragança, A. (2017). Prise en charge thérapeutique du diabète de type 2. Genève: HUG. Repéré à https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/Strategies/strategie_diabete_t2_pec.pdf.
- Brindisi, M. C., Hahn, J., Chiasson, J. L., & Rabasa-Lhoret, R. (2007). Underutilization of capillary glucose monitoring by type 2 diabetic patients. *Diabetes research and clinical practice*, 75(1), 123-125.
- Brugere-Picoux, J., Leroy, E., Rosolen, S., Angot, J. L., & Buisson, Y. (2021). Rapport 21-11. Covid-19 et monde animal, d'une origine encore mystérieuse vers un futur toujours incertain. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 205(8), 879-890.
- Cariou, B., Hadjadj, S., Wargny, M., Pichelin, M., Al-Salameh, A., Allix, I., ... & Gourdy, P. (2020). Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*, 63(8), 1500-1515.
- Carole Emile (2002), Pharmacien Biologiste, Guide Analyses et examens, rubrique Analyses biologiques.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2011). National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011. *Atlanta, GA: US department of health and human services, centers for disease control and prevention*, 201(1), 2568-2569.
- Cerasi, E., & Ktorza, A. (2007). Plasticité anatomique et fonctionnelle des cellules β du pancréas endocrine et diabète de type 2. *médecine/sciences*, 23(10), 885-894.
- Chee, Y. J., Ng, S. J. H., & Yeoh, E. (2020). Diabetic ketoacidosis precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*, 164, 108166.
- Cinaud, A., Sorbets, E., Blachier, V., Vallee, A., Kretz, S., Lelong, H., & Blacher, J. (2021). Hypertension artérielle et COVID-19. *La Presse Médicale Formation*, 2(1), 25-32.
- Cole, J. B., & Florez, J. C. (2020). Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nature reviews nephrology*, 16(7), 377-390.

- Cure, E., & Cure, M. C. (2020). Can dapagliflozin have a protective effect against COVID-19 infection? A hypothesis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(4), 405-406.
- Da Trindade, M. T., Kogawa, A. C., & Salgado, H. R. N. (2018). Metformin: a review of characteristics, properties, analytical methods and impact in the green chemistry. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 48(1), 66-72.
- Donath, M. Y., & Shoelson, S. E. (2011). Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature reviews immunology*, 11(2), 98-107.
- Donnan, K., & Segar, L. (2019). SGLT2 inhibitors and metformin: Dual antihyperglycemic therapy and the risk of metabolic acidosis in type 2 diabetes. *European journal of pharmacology*, 846, 23-29
- Douichene, S., Rached, W., & Djebli, N. (2020). Hepato-Protective Effect of Curcuma longa against Paracetamol-Induced Chronic Hepatotoxicity in Swiss Mice. *Jordan Journal of Biological Sciences*, 13(3).
- du Diabète, F. I. (2013). Atlas du Diabète de la FID (6e Ed. FID).
- El Boghdady, N. A., & Badr, G. A. (2012). Evaluation of oxidative stress markers and vascular risk factors in patients with diabetic peripheral neuropathy. *Cell biochemistry and function*, 30(4), 328-334.
- Fanali, G., Di Masi, A., Trezza, V., Marino, M., Fasano, M., & Ascenzi, P. (2012). Human serum albumin: from bench to bedside. *Molecular aspects of medicine*, 33(3), 209-290.
- Fanelli, D., & Piazza, F. (2020). Analysis and forecast of COVID-19 spreading in China, Italy and France. **Chaos, Solitons & Fractals**, 134, 109761.
- Faure, S. (2017). La metformine, antidiabétique de référence. *Actualités Pharmaceutiques*, 56(571), 1-5.
- Fautrel, B. (2011). Complications musculosquelettiques du diabète. *Revue du Rhumatisme monographies*, 78(4), 239-245.

- FEKI, A., KAMMOUN, I., NAIFAR, M., AYADI, F. M., HAKIM, A., & AMARA, E. (2021). ETUDE DU PROFIL BIOCHIMIQUE CHEZ DES RATS TRAITES AVEC DES DOSES CROISSANTES EN THIAMETHOXAME STUDY OF THE BIOCHEMICAL PROFILE IN RATS TREATED WITH INCREASING DOSES OF THIAMETHOXAM. *Journal de l'Information Médicale de Sfax*, 55.
- Ferré, P. (2005). Action et sécrétion de l'insuline: Double jeu pour les canaux potassiques. *médecine/sciences*, 21(8-9), 694-696.
- Fery, F., & Paquot, N. (2005). Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. *Revue Médicale de Liège*, 60(5-6), 361-8.
- Foretz, M., & Viollet, B. (2010). Mécanisme d'inhibition de la production hépatique de glucose par la metformine-Un nouveau concept pour un ancien remède. *médecine/sciences*, 26(6-7), 663-666.
- Foretz, M., Guigas, B., & Viollet, B. (2021). Données récentes sur le mécanisme d'action de la metformine dans le diabète de type 2. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 15(7), 648-660.
- Fourier, F., & Seidowsky, A. (2010). Intoxication par la metformine: mécanismes de toxicité et prise en charge. *Réanimation*, 19(6), 539-544.
- Ganong, Barrett, Barman, Boitano, Brook, Physiologie médicale, Copyright © 2012 Groupe De Boeck s.a. All rights reserved <https://www.furet.com/media/pdf/feuilletage/9/7/8/2/8/0/4/1/9782804169022.pdf>
- Gavriatopoulou, M., Ntanasis-Stathopoulos, I., Korompoki, E., Fotiou, D., Migkou, M., Tzanninis, I. G., ... & Dimopoulos, M. A. (2021). Emerging treatment strategies for COVID-19 infection. *Clinical and experimental medicine*, 21(2), 167-179.
- George, K., & Alberti, M. M. (2010). The Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. Dalam: Hold, RIG. Cockram, CS. Flyvbjerg, A. Goldstein, BJ. Textbook of Diabetes. Edisi ke-4.
- Grimaldi, A. (2000). *Diabétologie: questions d'internat: 1999-2000*. Université Paris VI Pierre et Marie Curie: Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière.

- GRIMALDI, Coordonné par André. (2004). Diabète de type 2 (éd. EMC référence). ELSEVIER / MASSON.
- Gueret, P. (2001). Aspects cliniques et diagnostiques des coronaropathies du diabétique. *Diabetes & metabolism*, 27(5), 4S20-4S24.
- Guillausseau, P. J., & Laloi-Michelin, M. (2003). Physiopathologie du diabète de type 2. *La revue de médecine interne*, 24(11), 730-737.
- Guo, W., Li, M., Dong, Y., Zhou, H., Zhang, Z., Tian, C., ... & Hu, D. (2020). Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 36(7), e3319.
- Herrera, M., Vargas-Chacoff, L., Hachero, I., Ruíz-Jarabo, I., Rodiles, A., Navas, J. I., & Mancera, J. M. (2009). Physiological responses of juvenile wedge sole *Dicologlossa cuneata* (Moreau) to high stocking density. *Aquaculture Research*, 40(7), 790-797.
- Holshue, M. L., DeBolt, C., Lindquist, S., Lofy, K. H., Wiesman, J., Bruce, H., ... & Pillai, S. K. (2020). First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *New England journal of medicine*.
- Hu, F. B., Manson, J. E., Stampfer, M. J., Colditz, G., Liu, S., Solomon, C. G., & Willett, W. C. (2001). Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *New England journal of medicine*, 345(11), 790-797.
- Huang, Y., Lu, Y., Huang, Y. M., Wang, M., Ling, W., Sui, Y., & Zhao, H. L. (2020). Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*, 113, 154378.
- Islam, A. R., Ferdousi, J., & Shahinozzaman, M. (2021). Previously published ethnopharmacological reports reveal the potentiality of plants and plant-derived products used as traditional home remedies by Bangladeshi COVID-19 patients to combat SARS-CoV-2. *Saudi journal of biological sciences*, 28(11), 6653-6673.
- Khan, M., Adil, S. F., Alkhatlan, H. Z., Tahir, M. N., Saif, S., Khan, M., & Khan, S. T. (2020). COVID-19: a global challenge with old history, epidemiology and progress so far. *Molecules*, 26(1), 39.
- Klein, F. (2009). *Relations entre le diabète sucré de type 2 et l'amyloïdose chez le chat: étude bibliographique* (Doctoral dissertation).

- Kumar, D., Malviya, R., & Sharma, P. K. (2020). Corona virus: a review of COVID-19. *EJMO*, 4(1), 8-25.
- Lalau, J. D., Arnouts, P., Sharif, A., & De Broe, M. E. (2015). Metformin and other antidiabetic agents in renal failure patients. *Kidney international*, 87(2), 308-322.
- Lupsa, B. C., & Inzucchi, S. E. (2018). Diabetes medications and cardiovascular disease: at long last progress. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, 25(2), 87-93.
- Marshall, W. J., Bangert, S. K., & Raynaud, E. (2005). *Biochimie médicale: physiopathologie et diagnostic*. Elsevier Masson.
- Meneton, P. (2006). Actualités sur le diabète de type 2. *Journal de pédiatrie et de puériculture*, 19, 190-1.
- Meo, S. A., Bukhari, I. A., Akram, J., Meo, A. S., & Klonoff, D. C. (2021). COVID-19 vaccines: comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer/BioNTech and Moderna Vaccines. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 1663-1669.
- Merzon, E., Green, I., Shpigelman, M., Vinker, S., Raz, I., Golan-Cohen, A., & Eldor, R. (2021). Haemoglobin A1C is a predictor of COVID-19 severity in patients with diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 37(5), e3398.
- Mirani, M., Favacchio, G., Carrone, F., Betella, N., Biamonte, E., Morengi, E., ... & Lania, A. G. (2020). Impact of comorbidities and glycemia at admission and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in patients with type 2 diabetes with COVID-19: a case series from an academic hospital in Lombardy, Italy. *Diabetes Care*, 43(12), 3042-3049.
- Mittal, J., Ghosh, A., Bhatt, S. P., Anoop, S., Ansari, I. A., & Misra, A. (2021). High prevalence of post COVID-19 fatigue in patients with type 2 diabetes: A case-control study. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 15(6), 102302.
- Moini, J. (2019). *Epidemiology of diabetes*. Elsevier.
- Morawska, L., Tang, J. W., Bahnfleth, W., Bluyssen, P. M., Boerstra, A., Buonanno, G., ... & Yao, M. (2020). How can airborne transmission of COVID-19 indoors be minimised?. *Environment international*, 142, 105832.

- Mouraux, T., & Dorchy, H. (2005). Le poids de l'obésité dans le (pré) diabète de type 2 chez les enfants et adolescents: quand et comment le rechercher?. *Archives de pédiatrie*, 12(12), 1779-1784.
- Nakamura, S., Kido, N., Watanabe, M., Ohmachi, Y., Inayama, Y., Kashitani, Y., ... & Iida, K. (2021). Analysis of thyroid function in Japanese patients with coronavirus disease
- Orban, J. C., & Ichai, C. (2011). Complications métaboliques aiguës du diabète. In *Désordres métaboliques et réanimation* (pp. 347-360). Springer, Paris.
- Osman, W., Al Fahdi, F., Al Salmi, I., Al Khalili, H., Gokhale, A., & Khamis, F. (2021). Serum Calcium and Vitamin D levels: Correlation with severity of COVID-19 in hospitalized patients in Royal Hospital, Oman. *International Journal of Infectious Diseases*, 107, 153-163.
- Östenson, C. G. (2001). The pathophysiology of type 2 diabetes mellitus: an overview. *Acta Physiologica Scandinavica*, 171(3), 241-247.
- Palaiodimos, L., Kokkinidis, D. G., Li, W., Karamanis, D., Ognibene, J., Arora, S., ... & Mantzoros, C. S. (2020). Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism*, 108, 154262.
- Paquot, N., & Radermecker, R. (2020). Covid-19 et diabète. *Revue médicale de Liege*, 75, 138-145.
- Paquot, N., & Radermecker, R. (2020). Covid-19 et diabète. *Revue médicale de Liege*, 75.
- Paquot, N., & Radermecker, R. (2020). Covid-19 et diabète. *Revue médicale de Liege*, 75. Feingold, K. R. (2020). Lipid and lipoprotein levels in patients with COVID-19 infections
- Pietrobon, A. J., Teixeira, F. M. E., & Sato, M. N. (2020). Immunosenescence and inflammaging: risk factors of severe COVID-19 in older people. *Frontiers in immunology*, 2728.
- Pillon, F., Tan, K., Jouty, P., & Frullani, Y. (2014). Diabète de type 2: l'essentiel sur la pathologie. *Actualités Pharmaceutiques*, 53(541), 18-22.

- Prattichizzo, F., de Candia, P., Nicolucci, A., & Ceriello, A. (2022). Elevated HbA1c levels in pre-Covid-19 infection increases the risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 38(1), e3476.
- Raccach, D. (2004). Epidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. *EMC-Endocrinologie*, 1(1), 29-42.
- Rahman, M. T., & Idid, S. Z. (2021). Can Zn be a critical element in COVID-19 treatment?. *Biological trace element research*, 199(2), 550-558.
- Rodier Michel. LES CRITÈRES BIOLOGIQUES, D. E., & SUCRÉ, D. D. D. (2001). Définition et classification du diabète. *Médecine Nucléaire-Imagerie fonctionnelle et métabolique*, 25(2), 91.
- Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., ... & IDF Diabetes Atlas Committee. (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes research and clinical practice*, 157, 107843.
- Salemi, O. (2010). Pratiques alimentaires des diabétiques. Étude de quelques cas à Oran (Algérie). *Économie rurale. Agricultures, alimentations, territoires*, (318-319), 80-95.
- Saudo, M., Dzeraviashka, P., Magot, L., & Vincent, Y. M. (2021). Perceptions et émotions de patients diabétiques de type 2 concernant leur diabète pendant le premier confinement dû à la Covid-19: analyse netnographique. *Médecine Des Maladies Métaboliques*, 15(6), 623-631.
- Sauvanet, J. P. (2009). Journée mondiale du diabète 2009: Novo-Nordisk poursuit son engagement dans l'éducation et la prévention. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 3(6), 634.
- Scheen, A. J. (2020). Metformin and COVID-19: from cellular mechanisms to reduced mortality. *Diabetes & metabolism*, 46(6), 423-426.
- Scheen, A. J. (2020). Obésité et COVID-19: le choc fatal entre deux pandémies. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 14(5), 437-444.
- Scheen, A. J., Marre, M., & Thivolet, C. (2020). Prognostic factors in patients with diabetes hospitalized for COVID-19: Findings from the CORONADO study and other recent reports. *Diabetes & metabolism*, 46(4), 265-271.
- SCHEEN, A., Philips, J. C., & Krzesinski, J. M. (2012). Hypertension et diabète: a propos d'une association commune mais complexe. *Revue Médicale de Liège*, 67(3), 133-8.

- SCHEEN, A., Radermecker, R., Ernest, P., & Jandrain, B. (2011). Inhibiteurs du cotransporteur du glucose SGLT2 renal pour traiter le diabète de type 2. *Revue médicale suisse*, 7(306), 1621-4.
- Schlienger, J. L. (2013). Complications du diabète de type 2. *La Presse Médicale*, 42(5), 839-848.
- Seiglie, J., Platt, J., Cromer, S. J., Bunda, B., Foulkes, A. S., Bassett, I. V., ... & Manne-Goehler, J. (2020). Diabetes as a risk factor for poor early outcomes in patients hospitalized with COVID-19. *Diabetes care*, 43(12), 2938-2944.
- Semenzato, L., Botton, J., Drouin, J., Cuenot, F., Dray-Spira, R., Weill, A., & Zureik, M. (2021). Maladies chroniques, états de santé et risque d'hospitalisation et de décès hospitalier pour COVID-19 lors de la première vague de l'épidémie en France: Étude de cohorte de 66 millions de personnes. *Étude de cohorte de*, 66.
- Shang, W., Dong, J., Ren, Y., Tian, M., Li, W., Hu, J., & Li, Y. (2020). The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. *Journal of medical virology*, 92(10), 2188-2192.
- Sharma, A., Ahmad Farouk, I., & Lal, S. K. (2021). COVID-19: A review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. *Viruses* 2021; 13: 202.
- Sinclair, A. J., & Abdelhafiz, A. H. (2020). Age, frailty and diabetes—triple jeopardy for vulnerability to COVID-19 infection. *EClinicalMedicine*, 22.
- Singh, A. K., & Singh, R. (2020). Hyperglycemia without diabetes and new-onset diabetes are both associated with poorer outcomes in COVID-19. *Diabetes research and clinical practice*, 167, 108382.
- Slama, G. (2000). *Prise en charge du diabète de type 2 non insulino-dépendant*. John Libbey Eurotext.
- Speer, G., & Somogyi, P. (2021). Thyroid complications of SARS and coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Endocrine Journal*, 68(2), 129-136.
- Spinass, G. A., & Lehmann, R. (2001, May). Diabète sucré: Diagnostic, classification et pathogénèse. In *Forum Med Suisse* (Vol. 20, pp. 519-525).
- Steyn, N. P., Mann, J., Bennett, P. H., Temple, N., Zimmet, P., Tuomilehto, J., ... & Louheranta, A. (2004). Diet, nutrition and the prevention of type 2 diabetes. *Public health nutrition*, 7(1a), 147-165.

- Struyf, T., Deeks, J. J., Dinnes, J., Takwoingi, Y., Davenport, C., Leeflang, M. M., ... & COVID, C. (2022). Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (5).
- Sultan, A., & Bauduceau, B. (2020). Risque infectieux au cours du diabète: parlons-en!. *Médecine Des Maladies Métaboliques*, 14(1), 13-20.
- Sultan, A., & Halimi, S. (2021). Relation entre diabète de type 2 et la Covid-19: les dernières données. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 15(1), 9-14.
- Titaouine, M., Bergonier, D., Meziane, T., Deghnouche, K., & Mohamdi, H. (2017). Variations environnementales de paramètres sanguins de brebis Ouled Djellel à 3 altitudes en élevage extensif, Algérie. *Livestock Research for Rural Development*, 29(3).
- Tobías, A., & Molina, T. (2020). Is temperature reducing the transmission of COVID-19?. *Environmental research*, 186, 109553.
- Varma, A., Dergaa, I., Mohammed, A. R., Abubaker, M., Al Naama, A., Mohammed, S., ... & Ammar, A. (2021). Covid-19 and diabetes in primary care—How do hematological parameters present in this cohort?. *Expert review of endocrinology & metabolism*, 16(3), 147-153.
- Wan, Y., Shang, J., Graham, R., Baric, R. S., & Li, F. (2020). Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *Journal of virology*, 94(7), e00127-20.
- Wan, Y., Shang, J., Sun, S., Tai, W., Chen, J., Geng, Q., ... & Li, F. (2020). Molecular mechanism for antibody-dependent enhancement of coronavirus entry. *Journal of virology*, 94(5), e02015-19.(reference figure)
- Wémeau, J. L., Schlienger, J. L., & Vialettes, B. (2014). *Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien*. Elsevier Masson.
- Wu, Y., Ding, Y., Tanaka, Y., & Zhang, W. (2014). Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *International journal of medical sciences*, 11(11), 1185.
- Wu, Z. and McGoogan, J., 2020. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA*, 323(13), p.1239.
- Yang, H., Curinga, G., & Giachelli, C. M. (2004). Elevated extracellular calcium levels induce smooth muscle cell matrix mineralization in vitro. *Kidney international*, 66(6), 2293-2299.
- Yang, J., Zheng, Y. A., Gou, X., Pu, K., Chen, Z., Guo, Q., ... & Zhou, Y. (2020). Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a

systematic review and meta-analysis. *International journal of infectious diseases*, 94, 91-95.

- Yüce, M., Filiztekin, E., & Özkaya, K. G. (2021). COVID-19 diagnosis—a review of current methods. *Biosensors and Bioelectronics*, 172, 112752.
- Zhang, J. J., Dong, X., Cao, Y. Y., Yuan, Y. D., Yang, Y. B., Yan, Y. Q., ... & Gao, Y. D. (2020). Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*, 75(7), 1730-1741.
- Zhao, J., Zhao, S., Ou, J., Zhang, J., Lan, W., Guan, W., ... & Zhang, Q. (2020). COVID-19: coronavirus vaccine development updates. *Frontiers in immunology*, 11, 602256.
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., ... & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*, 395(10229), 1054-1062.
- Zhu, Z., Mao, Y., & Chen, G. (2021). Predictive value of HbA1c for in-hospital adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Primary Care Diabetes*, 15(6), 910-917.
- Alzaid, F., Julla, J. B., Diedisheim, M., Potier, C., Potier, L., Velho, G., ... & Gautier, J. F. (2020). Monocytopenia, monocyte morphological anomalies and hyperinflammation characterise severe COVID-19 in type 2 diabetes. *EMBO molecular medicine*, 12(10), e13038.
- Zippi, M., Fiorino, S., Occhigrossi, G., & Hong, W. (2020). Hypertransaminasemia in the course of infection with SARS-CoV-2: Incidence and pathogenetic hypothesis. *World Journal of Clinical Cases*, 8(8), 1385.

Annexe

Questionnaire :

➤ Les paramètres hématologiques :

Patient n°										
NOM et Prénom										
Age										
Poids										
Taille										
Age du diabète										
IMC										
VGM										
CCMH										
TGMH										
Hématies										
Leucocytes										
Plaquettes										
Hémoglobine										
Hématocrite										

➤ Les paramètres biochimiques :

Patient n°										
Glycémie										
HbA1c										
Triglycéride										
Cholestérol Total										
TGO										
TGP										
Créatinine										
Phosphore										
Calcium										
TSH										

❖ Les tableaux :

	HbA1c
témoins	6,45±0,68
cas	7,27±1,11**

Annexe 1: Tableau A1 : Teneurs plasmatiques en HbA1c

	glycémie g/l	triglycéride g/l
témoins	1,64±0,19	1,62±0,18
cas	1,49±0,13	1,29±0,16

Annexe 2: Tableau A2 : Teneur plasmatique en glucose et triglycéride :

	TSH
témoins	2,76±1,37
cas	22,09±39,25*

Annexe 3: Tableau A3 : Teneurs plasmatiques en TSH :

	calcium
témoins	91,43±7,31
cas	56,65±48,77**

Annexe 4: Tableau A4 : Teneurs plasmatiques en calcium :

	phosphore mg/dl
témoins	3,85±0,58
cas	3,58±0,63

Annexe 5: Tableau A5 : Teneurs plasmatiques en phosphore :

❖ **Utilisation d'un automate FNS :**

- 1- Sur l'écran de l'automate hématologie appuyer sur le bouton « Nouvel échantillon ».
- 2- Appuyer sur ID (Identification) pour entrer le profil du patient.
- 3- Appuyer sur OK pour enregistrer le profile.
- 4- Aspirer l'échantillon en insérant délicatement l'aiguille d'aspiration dans le tube EDTA (Ethylene Diamine Tetracetic Acid).
- 5- Appuyer sur la plaque START derrière l'aiguille d'aspiration.
- 6- Le temps d'aspiration est d'environ 10 secondes puis retirer le tube de l'aiguille d'aspiration.
- 7- Au temps de 30 secondes après l'aspiration l'affichage sur écran passe à celui de là.
- 8- Après 45 secondes d'aspiration les résultats sont affichés sous forme d'histogramme
- 9- Lorsque le bouton « Nouvel Echantillon» retourne à la couleur verte, operateur peut commencer l'analyse de l'échantillon suivant.
- 10- Appuyer sur le bouton PRINT pour imprimer les résultats sur papier.