

REPUBLIQUE ALGERIENNE  
DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la

Recherche Scientifique

Université Salah Bounider Constantine 3

Faculté de Médecine



***DIABÈTE DE NOVO ET INFECTION AU SARS-CoV-2 :  
ASPECTS PHÉNOTYPIQUES***

**THÈSE**

**Pour l'obtention du diplôme de Doctorat En Sciences Médicales**

**Présentée par Docteur ZAIOUA Abdelhakim**

**Maitre-assistant en endocrinologie-diabétologie**

**ANNEE UNIVERSITAIRE : 2025-2026**





**REPUBLIQUE ALGERIENNE  
DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la  
Recherche Scientifique**

**Université Salah Bounnider Constantine 3**

**Faculté de Médecine**



N° de Série :

N° d'Ordre :

***DIABÈTE DE NOVO ET INFECTION AU SARS-CoV-2 :  
ASPECTS PHÉNOTYPIQUES***

**THÈSE**

**Pour l'obtention du diplôme de Doctorat En Sciences Médicales**

**Présentée par Docteur ZAILOUA Abdelhakim**

**Maitre-assistant en endocrinologie-diabétologie**

**Président du jury :**

**Pr. NOURI Nassim**

**Faculté de médecine de Constantine**

**Directrice de thèse :**

**Pr. BENMOHAMMED Karima**

**Faculté de médecine de Constantine**

**Membres du jury :**

**Pr. BENSALAH Meriem**

**Faculté de médecine d'Alger**

**Pr. KHENSAL Sabrina**

**Faculté de médecine de Constantine**

**MCA. BENSALAM Sihem**

**Faculté de médecine de Constantine**

**ANNEE UNIVERSITAIRE : 2025-2026**



## **REMERCIEMENTS**

### ***À notre maître Président du Jury Professeur Nassim NOURI***

Je tiens tout d'abord à vous exprimer ma *profonde gratitude*, cher Maître, pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider cette soutenance de thèse, malgré vos nombreuses responsabilités et la charge de travail qui est la vôtre.

J'ai eu au fil des années le privilège de vous connaître et de travailler à vos côtés, découvrant en vous non seulement un clinicien d'une remarquable compétence en endocrinologie, mais aussi un chef de service exemplaire, dont la rigueur, la bienveillance et le dévouement inspirent profondément tous vos collaborateurs.

*Veillez trouver ici l'expression de mon plus profond respect et de ma sincère reconnaissance pour l'intérêt et l'attention que vous avez bien voulu accorder à ce travail.*

### ***À notre maître directrice de thèse Professeur Karima BENMOHAMMED***

*Je souhaite exprimer toute ma reconnaissance et ma profonde gratitude à ma directrice de thèse, pour son encadrement exemplaire, son accompagnement constant, sa disponibilité et sa rigueur scientifique tout au long de ce travail. Son exigence méthodologique et la justesse de ses conseils ont largement contribué à la qualité de ce travail*

*J'ai eu la chance de bénéficier de vos compétences exceptionnelles, de votre patience et de votre pédagogie exigeante mais toujours bienveillante.*

*Votre engagement indéfectible, votre persévérance et votre passion pour la recherche m'ont profondément inspiré et ont constitué pour moi un véritable modèle de sérieux et de dévouement.*

*Je tiens également à vous remercier pour votre confiance, vos conseils éclairés et l'attention particulière que vous avez portée à chaque étape de ce travail, faisant de cette expérience une période de formation scientifique et humaine inestimable. Merci du fond du cœur.*

### ***A notre maître et juge Professeur Meriem BENSALAH***

*Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance et mon profond respect, pour l'honneur que vous me faites en acceptant de siéger dans ce jury.*

*Depuis que j'ai eu le privilège de vous connaître, j'ai découvert en vous une personnalité d'une grande rigueur et d'un dévouement exemplaire. Vous incarnez parfaitement la persévérance, le sérieux et l'humanisme, tant dans votre travail quotidien que dans votre relation avec vos patients et vos collaborateurs.*

*Votre engagement sans relâche, votre sens du devoir et votre profonde humanité font de vous un modèle et une véritable source d'inspiration pour tous ceux qui ont la chance de travailler à vos côtés.*

*C'est pour moi un immense honneur et un réel plaisir de vous avoir comme cheffe de service et de collaborer avec vous.*

***A notre maitre et juge Professeur Sabrina KHENSAL***

*Je tiens à vous exprimer, toute ma gratitude sincère pour l'honneur que vous me faites en acceptant de siéger dans ce jury.*

*Les moments de collaboration et d'enseignement partagés à vos côtés m'ont permis d'apprécier pleinement vos qualités humaines et professionnelles exceptionnelles : une grande gentillesse, un profond respect d'autrui et un sens aigu des responsabilités.*

*Votre dévouement, votre humanisme et votre disponibilité constante illustrent parfaitement la vocation médicale et universitaire dans ce qu'elle a de plus noble.*

*Je vous adresse toute mon admiration et ma reconnaissance la plus sincère pour ces valeurs que vous incarnez avec exemplarité et bienveillance.*

***A notre maitre et juge Professeur Sihem BENSALEM***

*Je souhaite vous adresser mes remerciements les plus chaleureux, pour l'honneur que vous me faites en acceptant d'évaluer ce travail.*

*J'ai eu la chance de travailler à vos côtés et d'apprendre à mieux vous connaître au fil des années. J'ai découvert en vous une personne d'un sens aigu des responsabilités, toujours disponible, bienveillante et profondément humaine.*

*Au-delà du cadre professionnel, je vous considère comme bien plus qu'une collègue — une véritable sœur de cœur, dont les conseils, la bienveillance et le soutien constant m'ont guidé et encouragé tout au long de mon parcours.*

*Je vous exprime toute mon admiration et ma reconnaissance sincère pour votre présence, votre écoute et l'amitié précieuse que vous m'avez témoignée.*



## **DEDICACES**

À la mémoire de mon père,

J'aurais tant aimé qu'il puisse assister à ce moment et partager avec moi la joie de cet accomplissement. *Qu'il repose en paix, et que Dieu lui accorde Sa miséricorde et l'accueille dans Son vaste paradis.*

À ma chère mère,

Aucune parole ne saurait traduire toute ma gratitude et mon amour pour toi. Tu es la lumière de ma vie, celle qui m'a soutenu par ses prières, ses sacrifices et sa tendresse inépuisable. Tout ce que j'ai pu réaliser, je le dois d'abord à Dieu, puis à ton courage, à tes sacrifices et à tes prières. Que Dieu te garde en bonne santé et te protège toujours.

À mon épouse bien-aimée,

Je te dédie une part particulière de ce travail. Merci pour ton amour, ta patience et ton soutien indéfectible. Tu as su comprendre mes absences, supporter mes longues heures de travail et m'encourager dans les moments de doute.

*Aujourd'hui je te dis un énorme « Merci » pour ta bonté, pour tout ce que tu m'apportes*

À mes enfants chéris, *Maya, Anes, Lyna et Younes*

Vous êtes ma plus grande fierté et ma plus belle source de bonheur. Vos sourires et votre affection ont été ma plus belle récompense et ma motivation la plus sincère. Chaque sourire de vous me rappelle pourquoi je me bats chaque jour. *Que Dieu vous protège et que ce travail soit pour vous un exemple de persévérance, de foi et de patience.*

À mes frères et sœurs,

Merci pour votre amour, votre soutien et votre présence à chaque étape de ma vie. Vos encouragements, vos conseils et votre confiance ont toujours été pour moi une source de réconfort et de motivation.

À mes maîtres,

Je vous exprime ma profonde gratitude pour vos enseignements et vos précieux conseils.

À mes collègues de travail,

Merci pour votre soutien, votre collaboration et votre amitié sincère.

À mes patients,

Merci pour la confiance que vous m'accordez chaque jour et qui donne tout son sens à ma vocation.

Enfin, à toutes les personnes qui, de près ou de loin, m'ont soutenu dans la réalisation de ce travail,

Je vous exprime toute ma reconnaissance et vous prie de m'excuser de ne pas vous avoir cités nommément.



## TABLE DES MATIERES

	Pages
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	vii
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	ix
<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	xi
<b>RESUMÉS .....</b>	xii
<b>1. INTRODUCTION .....</b>	01
1.1. Problématique-intérêt de la question .....	02
1.2. Objectifs de l'étude .....	03
<b>2. DIABETE DE NOVO ET INFECTION AU SARS-COV-2 : ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES .....</b>	05
2.1. Infection par le SARS-COV-2 et la maladie COVID-19 .....	05
2.1.1. Structure et physiopathogénie du SARS- Cov-2 .....	05
2.1.2. Manifestations cliniques et diagnostic du SARS-COV-2 .....	09
2.1.3. Prise en charge de la maladie covid-19 .....	12
2.2. Le diabète sucré (DS).....	14
2.2.1. Épidémiologie .....	14
2.2.2. Classification des diabètes sucrés .....	15
2.2.3. Physiopathologie des diabètes sucrés .....	17
2.2.4. Prise en charge du diabète sucré .....	19
2.3. Infection au SARS-COV-2 et DS : relation bidirectionnelle .....	22
2.3.1. Épidémiologie .....	22
2.3.2. Conséquences du DS sur la maladie COVID-19 .....	24
2.3.3. Conséquences du SARS-COV-2 sur le DS .....	29
2.3.4. Infection au SARS-COV-2 et augmentation de l'incidence du diabète de novo .....	31
2.3.5. Étiopathogénie du diabète de novo post-COVID-19 .....	37
2.3.6. Aspects phénotypiques du diabète de novo post-SARS-COV-2 .....	47
2.3.7. Facteurs de risques de développer un diabète de novo post-COVID-19 .....	49
2.3.8. Évolution et devenir du diabète de novo post-COVID-19 .....	56
2.3.9. Prévention du diabète de novo post-COVID-19 .....	57
<b>3. MATERIELS ET MÉTHODES .....</b>	58
3.1. Type de l'étude .....	58
3.2. Objectifs de l'étude .....	58
3.2.1. Objectif principal.....	58
3.2.2. Objectifs secondaires.....	58
3.3. Population et lieu d'étude .....	58
3.3.1. Critères d'inclusion .....	58
3.3.2. Critères de non inclusion .....	59
3.3.3. Définition du DS de novo post-COVID-19 et de la rémission .....	59
3.3.4. Calcul de la taille de l'échantillon .....	59
3.4. Méthodes appliquées .....	60

3.4.1. Déroulement de l'étude .....	60
3.4.2. Recueil des données et établissement du questionnaire .....	62
3.4.3. Mesures des données anthropométriques et de l'examen clinique..	64
3.4.4. Données para cliniques .....	65
3.5. Moyens utilisés .....	68
3.5.1. Moyens humains .....	68
3.5.2. Moyens matériels .....	68
3.6. Techniques statistiques .....	69
<b>4. RESULTATS .....</b>	<b>71</b>
4.1. Analyse descriptive des résultats .....	72
4.1.1. Données démographiques .....	72
4.1.2. Comorbidités associées .....	75
4.1.3. Données de l'examen clinique général .....	76
4.1.4. Données biologiques non spécifiques .....	79
4.1.5. Données de l'infection COVID-19 .....	80
4.1.6. Données phénotypiques du diabète de novo .....	84
4.1.7. Bilan initial et de contrôle du DS lors du suivi des patients.....	88
4.1.8. Traitement antidiabétique lors du suivi.....	89
4.1.9. Rémission du DS de novo post-COVID-19.....	92
4.2. Étude analytique .....	93
4.2.1. Mortalité de la maladie COVID-19 .....	93
4.2.2. Analyse des aspects phénotypiques du DS .....	104
4.2.3. Évolution du DS lors du suivi (persistance-rémission) .....	116
<b>5. DISCUSSION .....</b>	<b>144</b>
5.1. Caractéristiques générales de la population .....	149
5.2. Données de la maladie COVID-19 .....	152
5.3. Caractéristiques phénotypiques du DS de novo post-COVID-19 ...	156
5.4. Rémission-Persistance du DS de novo .....	169
5.5. Avantages-limites de notre étude .....	175
<b>6. CONCLUSION-RECOMMANDATIONS .....</b>	<b>177</b>
<b>7. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>179</b>
<b>8. ANNEXES .....</b>	<b>200</b>

## LISTE DES FIGURES

	Page
Figure 2.1	06
Figure 2.2	07
Figure 2.3	08
Figure 2.4	09
Figure 2.5	11
Figure 2.6	21
Figure 2.7	33
Figure 2.8	36
Figure 2.9	37
Figure 2.10	40
Figure 2.11	43
Figure 2.12	46
Figure 2.13	56
Figure 3.1	61
Figure 4.1	71
Figure 4.2	74
Figure 4.3	75
Figure 4.4	77
Figure 4.5	78
Figure 4.6	78
Figure 4.7	79
Figure 4.8	83
Figure 4.9	86
Figure 4.10	87
Figure 4.11	90
Figure 4.12	90
Figure 4.13	91
Figure 4.14	91
Figure 4.15	92
Figure 4.16	95
Figure 4.17	96
Figure 4.18	96
Figure 4.19	98
Figure 4.20	99
Figure 4.21	100
Figure 4.22	101
Figure 4.23	101
Figure 4.24	103
Figure 4.25	103
Figure 4.26	104
Figure 4.27	106

Figure 4.28	Type DS de novo post-Covid-19 en fonction de l'IMC des patients .....	106
Figure 4.29	Type DS de novo en fonction du statut tabagique des patients .....	107
Figure 4.30	Phénotype du DS en fonction de l'hospitalisation ou non pour Covid-19 ...	109
Figure 4.31	Type du DS en fonction de la SaO2 lors de la première consultation Covid-19 .....	109
Figure 4.32	Phénotype du DS en fonction des taux de CRP .....	110
Figure 4.33	Type du DS de novo post- Covid-19 en fonction de la corticothérapie .....	112
Figure 4.34	Type du DS de novo post-Covid-19 en fonction du traitement anticoagulant	112
Figure 4.35	Type DS en fonction des taux de LDLc .....	114
Figure 4.36	Type DS en fonction de la première glycémie .....	114
Figure 4.37	Type DS en fonction des taux initiaux d'HbA1c .....	115
Figure 4.38	Type DS en fonction des taux de peptide C .....	115
Figure 4.39	Type DS en fonction de l'indice HOMA .....	116
Figure 4.40	Rémission des patients à 06 mois en fonction de l'âge .....	118
Figure 4.41	Rémission DS à 03 mois en fonction du poids des patients .....	121
Figure 4.42	Rémission à 06 mois en fonction du tabagisme .....	121
Figure 4.43	Rémission à 06 mois en fonction des classes d'IMC .....	122
Figure 4.44	Rémission du DS à 06 mois en fonction des formes cliniques la maladie COVID-19.....	126
Figure 4.45	Rémission DS à 03 mois en fonction du traitement anticoagulant .....	126
Figure 4.46	Rémission DS à 06 mois en fonction de la prescription d'anticoagulants ...	127
Figure 4.47	Rémission DS à 06 mois en fonction de la SaO2 lors de la première consultation pour COVID-19 .....	127
Figure 4.48	Rémission DS à 24 mois en fonction de l'hospitalisation pour Covid-19...	128
Figure 4.49	Rémission DS à 06 mois en fonction de la première glycémie lors du diagnostic .....	131
Figure 4.50	Rémission DS à 03 mois en fonction des taux d'HbA1c lors du diagnostic du DS .....	131
Figure 4.51	Rémission DS à 06 mois en fonction des taux d'HbA1c lors du diagnostic.	132
Figure 4.52	Rémission DS à 24 mois en fonction des taux initiaux de peptide C .....	132
Figure 4.53	Rémission DS en fonction de sa découverte en per ou postcovid-19 .....	135
Figure 4.54	Rémission en fonction de la découverte du DS avant ou après corticothérapie .....	135
Figure 4.55	Rémission à 12 et 24 mois en fonction du mode de découverte du DS .....	136
Figure 4.56	Rémission en fonction du type du DS de novo .....	136
Figure 4.57	Taux initial d'HbA1C et lors du suivi des 02 groupes rémission-persistance DS.....	138
Figure 4.58	Glycémies initiales et durant le suivi des 02 groupes rémission-persistance DS .....	138
Figure 4.59	Rémission DS à 24 mois en fonction du traitement antidiabétique à la sortie de l'hôpital .....	141

## LISTE DES TABLEAUX

	Page
Tableau 2. 1	Catégories de sévérité de la COVID-19 ..... 10
Tableau 2. 2	Critères de dépistage du diabète ou du prédiabète chez les adultes asymptomatiques ..... 16
Tableau 2. 3	Prévalence du diabète et d'autres comorbidités chez les malades covid-19 ..... 25
Tableau 2. 4	Rôle de l'Ang (1-7) et de l'ACE2 au niveau du pancréas endocrine..... 39
Tableau 3. 1	Catégories d'IMC et leur signification ..... 65
Tableau 4. 1	Données démographiques des patients covid-19 avec DS de novo..... 73
Tableau 4. 2	Répartition des patients selon leurs antécédents personnels ..... 75
Tableau 4. 3	Répartition des patients selon leurs antécédents familiaux ..... 76
Tableau 4. 4	Données de l'examen clinique général des patients ..... 76
Tableau 4. 5	Répartition du tour de taille des patients en fonction du sexe ..... 79
Tableau 4. 6	Données biologiques non spécifiques des patients de notre cohorte..... 80
Tableau 4. 7	Données cliniques de la maladie Covid-19 ..... 81
Tableau 4. 8	Degré d'atteinte de la Covid-19 à la TDM thoracique ..... 81
Tableau 4. 9	Données en fonction de l'hospitalisation ou non et du séjour hospitalier ..... 82
Tableau 4. 10	Résultats des différents tests diagnostiques du Sars-Cov-2 ..... 82
Tableau 4. 11	Résultats des marqueurs biologiques de gravité de la Covid-19 ..... 83
Tableau 4. 12	Corticothérapie et traitement anticoagulant lors de la maladie Covid-19 ..... 84
Tableau 4. 13	Répartition en fonction des données du DS de novo ..... 85
Tableau 4. 14	Biologie spécifique du DS de novo ..... 86
Tableau 4. 15	Résultats des marqueurs d'auto-immunité du DS au sein de la population ..... 87
Tableau 4. 16	Classification du DS de novo selon le type et le sexe ..... 87
Tableau 4. 17	Traitement antidiabétique instauré lors de la découverte du DS ..... 88
Tableau 4. 18	Bilan glycémique initial et lors du suivi ultérieur du DS ..... 89
Tableau 4. 19	Traitements antidiabétiques prescrits lors du suivi du DS ..... 90
Tableau 4. 20	Rémission du DS de novo post-Covid-19 lors du suivi en fonction du sexe ..... 92
Tableau 4. 21	Evolution de la maladie Covid-19 ..... 93
Tableau 4. 22	Mortalité Covid-19 en fonction des données cliniques et anamnestiques ..... 94-95
Tableau 4. 23	Mortalité en fonction des données clinico-radiologiques de la Covid-19 ..... 97-98
Tableau 4. 24	Mortalité Covid-19 en fonction des données biologiques des patients ... 99-100
Tableau 4. 25	Mortalité Covid-19 en fonction de la corticothérapie et l'anticoagulation ..... 102
Tableau 4. 26	Type du DS de novo en fonction des données anamnestiques ..... 105
Tableau 4. 27	Type DS de novo en fonction des données de la maladie Covid-19 ..... 108
Tableau 4. 28	Type DS de novo en fonction de la corticothérapie et l'anticoagulation ... 111
Tableau 4. 29	Types du DS de novo en fonction des paramètres biologiques ..... 113
Tableau 4. 30	Rémission DS de novo en fonction des données démographiques ..... 117
Tableau 4. 31	Rémission DS de novo post-Covid-19 en fonction des données cliniques ..... 119-120
Tableau 4. 32	Rémission DS de novo post-Covid-19 selon les données de la Covid-19 ..... 124-125
Tableau 4. 33	Rémission DS de novo post-Covid-19 en fonction des données biologiques ..... 129-130
Tableau 4. 34	Rémission DS de novo post-Covid-19 en fonction des circonstances de découverte ..... 134
Tableau 4. 35	Rémission DS en fonction de l'équilibre glycémique durant le suivi ..... 137
Tableau 4. 36	Rémission DS de novo post-Covid-19 en fonction des données thérapeutique durant l'hospitalisation ..... 139
Tableau 4. 37	Rémission DS de novo post-covid-19 en fonction des données thérapeutique lors du suivi ..... 142

Tableau 5. 1	Différences clinico-biologiques et évolutifs entre les différents sous-groupes de diabétiques de notre population d'étude.....	148
Tableau 5. 2	Comparaison des caractéristiques cliniques de nos patients avec les données de la littérature.....	151
Tableau 5. 3	Symptômes covid-19 de nos patients en comparaison avec la littérature	153
Tableau 5. 4	Biomarqueurs de l'inflammation selon différentes études.....	154
Tableau 5. 5	Phénotypes du diabète de novo rapportés dans la littérature.....	157
Tableau 5. 6	Rémission du DS dans notre population en comparaison avec la littérature	172

## LISTE DES ABREVIATIONS

ACE2	Enzyme de Conversion de l'Angiotensine type 2
AC-GAD65	<i>Anticorp anti Glutamic Acid Decarboxylase 65</i>
AC-IAA	<i>insulin auto-antibodies</i>
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
ADO	AntiDiabétiques Oraux
AGCC	Acides Gras à Chaînes Courtes
AGNE	Acides Gras Non Estérifiés
AP-1	<i>Activator Protein-1</i>
ARNm	Acide RiboNucléique messenger
COVID-19	<i>CoronaVirus Disease 2019</i>
CRP	<i>C-Reactive-Protéin</i>
DAG	DiAcylGlycérol
DS	Diabète Sucré
DT1	Diabète sucré type 1
DT2	Diabète sucré type 2
DXM	Dexamethasone
GLUT 4	Transporteur de Glucose de type 4
HMBG1	<i>High Mobility Group box 1</i>
HOMA	<i>Homeostasis Model Assessment</i>
HTA	Hypertension Artérielle
IRR	<i>Incidence Rate Ratio</i>
IKK_	<i>Inhibitor of nuclear factor Kappa-B Kinase subunit beta</i>
IL6	Interleukine 6
IRS1	<i>Insulin Receptor Substrate1</i>
JNK	<i>c-Jun N-terminal Kinase</i>
LDH	Lactate DesHydrogénase
LPS	lipoPolySaccharides
mTORC1	<i>mechanistic Target Of Rapamycin Complex-1</i>
NDDM	<i>Newly Diagnosed Diabetes Mellitus</i>
NF_Β	<i>Nuclear Factor kappa-B</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NO	Monoxide d'Azote
NODAC	<i>New Onset Diabetes After Covid-19</i>
NODM	<i>New Onset Diabetes Mellitus</i>
NOPD	<i>New Onset PreDiabete</i>
NOX	<i>NADPH Oxydase</i>
NRP1	Neuropiline 1
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PACS	<i>Post Acute CoViD-19 Syndrome (or Sequelae)</i>
PAD	Pression Artérielle Diastolique
PAS	Pression Artérielle Systolique
PKC	Protéine Kinase C
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
SaO2	Saturation en Oxygène
SARS-COV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
S6K	Kinase S6
TFRC	<i>Transfferin Receptor</i>
TLR4	<i>Toll-Like Receptor 4</i>
TMPRSS2	<i>TransMembrane PRoteaSe Serine 2</i>

## RÉSUMÉ

Depuis l'émergence de la pandémie de COVID-19, une augmentation significative de l'incidence du diabète de novo a été observée chez des patients infectés par le SARS-CoV-2, sans antécédents métaboliques connus. Ce phénomène, qualifié de diabète de novo post-COVID-19 (NODAC), continue de susciter un intérêt croissant en raison de ses implications physiopathologiques et cliniques, bien que les mécanismes sous-jacents restent encore imparfaitement élucidés. De même, les caractéristiques phénotypiques et évolutives de ce diabète demeurent insuffisamment définies dans la littérature d'où notre étude qui s'est fixée comme objectif de décrire les différents phénotypes du diabète sucré de novo observé chez les patients atteints de COVID-19, et d'en évaluer l'évolution au cours du suivi. Il s'agit d'une étude longitudinale descriptive, observationnelle mono centrique, à recueil prospectif, qui s'est déroulée au niveau de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine (HMRUC) et des différents centres de consultation d'endocrinologie-diabétologie de l'HMRUC. Elle a concerné 104 patients, sans antécédents de diabète, ayant présenté une infection par le SARS-CoV-2, et développé un diabète de novo soit au cours de la phase aiguë de l'infection, soit dans la période post-COVID-19 immédiate. Ils étaient suivis pendant une durée de 24 mois.

La médiane d'âge de notre population était de 58,5 ans et l'IMC de 26,5 kg/m<sup>2</sup>, avec une prépondérance masculine (68,3 %). Les comorbidités fréquentes étaient l'hypertension (34 %), et la coronaropathie (11 %).

Le diabète de novo post-COVID-19 se répartissait en DT2 (68,3 %), cortico-induit (25 %) et DT1 (6,7 %). Ce phénotypage était significativement associé à l'âge ( $p < 0.001$ ), l'IMC ( $p = 0.025$ ) et le tabagisme ( $p = 0.004$ ). Il était également associé à plusieurs paramètres cliniques et biologiques de la maladie COVID-19, notamment l'hospitalisation ( $p = 0.007$ ), la SaO<sub>2</sub> ( $p = 0.008$ ), la corticothérapie ( $p < 0.001$ ), l'anticoagulation ( $p < 0.001$ ) et le taux de CRP ( $p = 0.031$ ). Des facteurs métaboliques tels que la glycémie et l'HbA1c initiales ( $p < 0.001$ ), ainsi que le peptide C ( $p = 0.0012$ ), présentaient également une association significative. Les complications métaboliques notées étaient l'acidocétose (9,6 %) et l'état hyperosmolaire (7,7 %). Le taux de mortalité lié aux complications de la COVID-19 était retrouvé dans 11,54 %, corrélé principalement à l'âge avancé ( $p < 0.001$ ), à la PAD ( $p < 0.01$ ), à une SaO<sub>2</sub> basse ( $p < 0.001$ ), aux formes sévères de la maladie Covid-19 ( $p < 0.001$ ), à l'étendu de l'atteinte à la TDM thoracique ( $p = 0.012$ ) et aux biomarqueurs de l'inflammation (CRP,  $p = 0.021$ , LDH,  $p < 0.001$ , fibrinogène,  $p = 0.033$ ).

Un taux de rémission de 44,6 % a été observé à 24 mois de suivi, avec seulement 16,3 % des patients restant sous insulinothérapie à la fin du suivi, lié principalement au statut hospitalier ( $p = 0.021$ ), au traitement anticoagulant ( $p = 0.029$ ), aux glycémies et HbA1c initiales ( $p = 0.024$  et  $p < 0.01$  respectivement), au peptide C ( $p = 0.021$ ) et le traitement antidiabétique à la sortie de l'hôpital ( $p < 0.001$ ).

Le DS de novo post-COVID-19 constitue une entité hétérogène, marquée par une diversité phénotypique et une évolution métabolique variable. Il s'accompagne de complications métaboliques notables et d'une mortalité non négligeable, bien qu'un taux de rémission significatif puisse être observé après la phase aiguë de la maladie. Ces résultats soulignent la nécessité d'un suivi glycémique prolongé et d'une meilleure caractérisation phénotypique pour optimiser la prise en charge et mieux comprendre la physiopathologie de cette entité émergente.



## ABSTRACT

*Since the emergence of the COVID-19 pandemic, a significant increase in the incidence of de novo diabetes has been observed among patients infected with SARS-CoV-2 who had no prior metabolic history. This phenomenon, referred to as New onset Diabetes After Covid-19 (NODAC), has attracted growing interest due to its physiopathological and clinical implications, although the underlying mechanisms remain poorly understood.*

*Similarly, the phenotypic and evolutionary characteristics of this diabetes are still insufficiently defined in the literature. Our study therefore aimed to describe the different phenotypes of de novo diabetes observed in patients with COVID-19 and to evaluate their clinical and metabolic evolution during follow-up.*

*This was a longitudinal, descriptive, observational, and monocentric study with prospective data collection, conducted at the Regional Military University Hospital of Constantine (HMRUC) and its endocrinology-diabetology outpatient departments. It included 104 patients without a prior history of diabetes who developed a new onset diabetes either during the acute phase of SARS-CoV-2 infection or in the early post-COVID-19 period. Patients were followed for 24 months.*

*The median age of the study population was 58.5 years, with a mean BMI of 26.5 kg/m<sup>2</sup> and a male predominance (68.3%). The most frequent comorbidities were hypertension (34%) and coronary artery disease (11%).*

*New onset Diabetes After Covid-19 was classified as type 2 diabetes (68.3%), corticosteroid-induced diabetes (25%), and type 1 diabetes (6.7%). This phenotypic distribution was significantly associated with age ( $p<0.001$ ), BMI ( $p=0.025$ ), and smoking ( $p=0.004$ ). It was also related to several indicators of COVID-19 severity, including hospitalization ( $p=0.007$ ), oxygen saturation (SaO<sub>2</sub>) ( $p=0.008$ ), corticosteroid therapy ( $p<0.001$ ), anticoagulation ( $p<0.001$ ), CRP levels ( $p=0.031$ ), as well as metabolic parameters such as baseline blood glucose and HbA1c levels ( $p<0.001$ ), and C-peptide ( $p=0.0012$ ).*

*The main metabolic complications were diabetic ketoacidosis (9.6%) and hyperosmolar hyperglycemic state (7.7%). The mortality rate related to COVID-19 complications was 11.54%, mainly correlated with advanced age ( $p<0.001$ ), diastolic blood pressure ( $p<0.01$ ), low SaO<sub>2</sub> ( $p<0.001$ ), severe COVID-19 forms ( $p<0.001$ ), extent of lung involvement on chest CT ( $p=0.012$ ), and inflammatory biomarkers (CRP:  $p=0.021$ ; LDH:  $p<0.001$ ; fibrinogen:  $p=0.033$ ).*

*A remission rate of 44.6% was observed after 24 months of follow-up, with only 16.3% of patients remaining on insulin therapy at the end of the study. Remission was significantly associated with hospitalization status ( $p=0.021$ ), anticoagulant therapy ( $p=0.029$ ), baseline blood glucose and HbA1c levels ( $p=0.024$  and  $p<0.01$  respectively), C-peptide ( $p=0.021$ ), and antidiabetic treatment at discharge ( $p<0.001$ ).*

*In conclusion, New onset Diabetes After Covid-19 represents a heterogeneous entity characterized by phenotypic diversity and variable metabolic outcomes. It is associated with notable metabolic complications and non-negligible mortality, although a significant remission rate can be achieved after the acute phase of infection. These findings highlight the need for long-term glycemic monitoring and better phenotypic characterization to optimize management and improve understanding of this emerging clinical entity.*

## المخلص

منذ ظهور جائحة فيروس كورونا المستجد (كوفيد 19)، لوحظ ارتفاع واضح في معدل حدوث داء السكري الجديد لدى المرضى المصابين بفيروس كورونا دون وجود أي سوابق استقلابية سابقة. وقد أطلق على هذه الظاهرة اسم داء السكري المستجد بعد الإصابة بفيروس كورونا، وهي تحظى باهتمام متزايد لما لها من انعكاسات فيزيولوجية مرضية وسريية، رغم أن الآليات الكامنة وراءه لا تزال غير مُفسَّرة بشكل كامل.

كما أن الخصائص الظاهرية والتطورية لهذا الداء لا تزال غير محددة بشكل كافٍ في الأدبيات الطبية، مما شكّل الدافع لإجراء دراستنا التي تهدف إلى وصف الأنماط الظاهرية المختلفة لداء السكري الجديد الملاحظ لدى المرضى المصابين بفيروس كورونا، وإلى تقييم تطوره السريري والاستقلابي خلال فترة المتابعة.

أجريت هذه الدراسة الطولية الوصفية الرصدية في مركز واحد، مع جمع استباقي للبيانات، بمستشفى قسنطينة العسكري الجامعي الجهوي وكذا مختلف مراكز الاستشارات المتخصصة في أمراض الغدد الصماء والسكري التابعة للمستشفى نفسه. شملت الدراسة مئة وأربعة مريض لم تكن لديهم سوابق لمرض السكري، وقد أصيبوا بعدوى فيروس كورونا المستجد وظهرت لديهم إصابة جديدة بالسكري إما خلال المرحلة الحادة من العدوى أو في الفترة المبكرة بعد التعافي. وتمت متابعة المرضى لمدة أربع وعشرين شهرًا.

كان متوسط عمر المرضى 58.5 سنة، ومتوسط مؤشر كتلة الجسم 26.5 كغ/م<sup>2</sup>، مع غلبة للذكور بنسبة 68.3%. وكانت أكثر الأمراض المرافقة شيوعًا هي ارتفاع ضغط الدم بنسبة 34% ومرض الشريان التاجي بنسبة 11%. تم تصنيف داء السكري المستجد بعد فيروس كورونا إلى ثلاث فئات رئيسية: داء السكري من النمط الثاني (68.3%)، والداء السكري الناجم عن العلاج بالكورتيكويدات (25%)، وداء السكري من النمط الأول (6.7%). وقد ارتبط هذا التوزيع الظاهري ارتباطًا ذا دلالة إحصائية مع العمر ( $p < 0,001$ )، ومؤشر كتلة الجسم ( $p = 0,025$ )، والتدخين ( $p = 0,004$ )، وكذلك مع مؤشرات شدة الإصابة بالعدوى، مثل الاستشفاء ( $p = 0,007$ )، ونقص تشبع الأوكسجين ( $p = 0,008$ )، والعلاج بالكورتيكويدات ( $p < 0,001$ )، والمعالجة بمضادات التخثر ( $p < 0,001$ )، وارتفاع البروتين النفاذ ( $p = 0,031$ )، إضافة إلى المعايير الاستقلابية مثل ارتفاع سكر الدم والهيموغلوبين الغليكوزيلي اللذان تم قياسهما عند تشخيص داء السكري ( $p < 0,001$ ) إضافة إلى البيبتيد س ( $p = 0,0012$ ).

كانت المضاعفات الاستقلابية الرئيسية هي الحماض الكيتوني السكري بنسبة 9.6%، وحالة فرط الأسمولية المرافقة لفرط سكر الدم بنسبة 7.7%. وبلغت نسبة الوفيات المرتبطة بمضاعفات العدوى 11.54%، وارتبطت هذه الوفيات بالعمر المتقدم ( $p < 0,001$ )، وارتفاع الضغط الانبساطي ( $p < 0,01$ )، وانخفاض تشبع الأوكسجين ( $p < 0,001$ )، شدة الإصابة بعدوى كوفيد-19 ( $p < 0,001$ )، وبدرجة الإصابة الرئوية في التصوير المقطعي للصدر ( $p = 0,012$ )، وارتفاع مؤشرات الالتهاب مثل البروتين التفاعلي س ( $p = 0,021$ )، واللاكتيك ديهيدروجيناز ( $p < 0,001$ )، والفيريونجين ( $p = 0,033$ ). بعد 24 شهرًا من المتابعة، تم تسجيل معدل شفاء بلغ نسبة 44.6% من المرضى، في حين بقي 16.3% فقط منهم بحاجة إلى العلاج بالأنسولين عند نهاية الدراسة. وقد ارتبطت حالات الشفاء بشكل رئيسي بحالات الاستشفاء ( $p = 0,021$ )، والمعالجة بمضادات التخثر ( $p = 0,029$ )، ومستويات الغلوكوز والهيموغلوبين الغليكوزيلي عند التشخيص ( $p = 0,024$ ) و ( $p < 0,0001$  على التوالي)، ومستوى البيبتيد س ( $p = 0,021$ )، ونوع العلاج الخافض للسكر عند الخروج من المستشفى ( $p < 0,001$ ).

ختامًا، يمثل داء السكري المستجد بعد الإصابة بفيروس كورونا كيانًا سريريًا متغيرًا يتميز بتنوع ظاهري واختلاف في المسار الاستقلابي، ويرتبط بمضاعفات هامة ونسبة وفيات غير مهمة، رغم إمكانية تحقيق معدل شفاء معتبر بعد المرحلة الحادة من العدوى. وتؤكد هذه النتائج أهمية المتابعة الطويلة للمرضى من أجل مراقبة التوازن السكري وتحسين فهم هذا الكيان المرضي الجديد وتدبيره بشكل أمثل.



## **1. INTRODUCTION GENERALE**

Depuis le début de ce siècle, trois coronavirus (CoV) ont été responsables de maladies respiratoires graves chez l'Homme, notamment le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), le syndrome respiratoire du Moyen Orient (Middle East respiratory syndrome ou MERS) et la maladie à coronavirus 2019 (coronavirus disease 2019 ou COVID-19), qui sont apparus respectivement en 2002-2003, 2012 et 2019-2020. Ces virus, SARS-CoV-1, MERS-CoV et SARS-CoV-2, appartiennent à la famille des Coronaviridae, genre Betacoronavirus (1).

De ces trois virus le SARS-COV-2 a marqué l'histoire contemporaine, provoquant l'une des crises sanitaires les plus graves du XXI<sup>e</sup> siècle, avec sa maladie nommée COVID-19, il a eu un impact considérable sur tous les plans : sanitaire, économique, social et politique. Cette infection a bouleversé tout le système sociétal mis en place : une science dépassée, une société confinée, une économie fracturée et des politiques en crise. À cause de la pandémie COVID-19, les frontières ont été fermées, les rues vidées, les centres commerciaux abandonnés, la flotte aérienne immobilisée. Ces moments forts laisseront une empreinte durable dans la mémoire collective et resteront gravés comme une période où l'humanité s'est retrouvée totalement impuissante et vulnérable face à l'invisible.

Les premiers cas de COVID-19 ont été décrits en décembre 2019 dans la ville de Wuhan, en Chine, les patients présentaient les symptômes d'une pneumonie inhabituelle. Cette pneumonie n'a cessé de prendre de l'ampleur, avec un nombre de personnes atteintes en constante augmentation, d'abord en Chine, puis s'est étendue à d'autres pays ; avec une morbidité très élevée, (taux brut de létalité supérieur à 2.5 %, dix fois celui de la grippe saisonnière, et qui augmente avec l'âge pour atteindre environ 15 % ou plus chez les patients de plus de 80 ans).

Le 30 janvier 2020, l'OMS déclarait que la situation était une urgence de santé publique à portée internationale (USPPI). Le 11 mars elle déclarait une pandémie mondiale, et depuis l'infection n'a cessé de se propager provoquant une surcharge des systèmes de santé et imposant des confinements paralysant ainsi l'économie mondiale. L'évolution a été marquée par la mise sur le marché des vaccins début 2021 et l'émergence de variants plus agressif et résistants aux vaccins (variant Delta) ou plus contagieux (variant Omicron). Le virus a continué de circuler sous forme endémique, mais les cas graves étaient moins fréquents. Le SARS-COV-2 avait

provoqué plus de 7 millions de décès, (chiffres probablement plus élevés), ainsi qu'un impact social et économique dont nous vivons encore les conséquences (2).

Parallèlement à cette évolution et propagation rapide et fatale de cette pandémie, la recherche mondiale a été mobilisée sur tous les fronts. En un temps record, des avancées majeures ont été réalisées dans le domaine de la physiopathologie de la maladie, de la mise au point de vaccins, de traitements et pour le développement de tests diagnostiques.

### **1.1. Problématique-intérêt de la question**

Dès le début de l'épidémie le diabète sucré est ressorti comme un facteur de risque majeur de développer des formes sévères et critiques de la maladie covid-19, les données chinoises en provenance des hôpitaux de Wuhan, avaient indiqué que dans 25 % des décès liés au COVID-19, on retrouvait une histoire de diabète et que l'hyperglycémie et le diabète constituaient un facteur prédictif indépendant de morbidité et de mortalité chez les patients atteint de COVID-19 (3–5).

La fréquence élevée des complications métaboliques (surtout acidocétose) chez des diabétiques connus jusque-là bien équilibrés sous ADO lors de l'atteinte covid-19, et la nécessité de recourir à des doses très élevées d'insuline pour gérer ces complications et ce déséquilibre glycémique était aussi une constatation lors de la pandémie COVID-19.

Mais surtout le nombre croissant de cas rapportés d'hyperglycémies et de diabète sucré de novo chez des patients covid-19 jusque-là sans histoire de diabète ou de dysglycémie qui a été noté dans plusieurs études (6–8).

Le constat a concerné aussi le mode de découverte de ce diabète de novo souvent par des complications métaboliques (acidocétose ou états hyperosmolaire inauguraux). Cette augmentation de l'insulinorésistance, des cas d'acidocétose que ce soit de novo ou chez des diabétiques connus et surtout les cas de diabètes de novo semble inhabituelle et disproportionnée comparée à des situations critiques analogues causées par d'autres infections ou autres états de stress (AVC, IDM..), ce qui renforce encore l'hypothèse d'une action spécifique délétère du SARS-CoV-2 sur le pancréas endocrine et les tissus insulinosensibles (3,4,9–16).

Il convient également de souligner que plusieurs études ont rapporté un pronostic défavorable chez les patients atteints de la COVID-19 ayant développé un diabète de novo, quelle qu'en soit

l'étiologie — qu'il s'agisse d'une dysglycémie de stress, induite directement par l'infection ou d'un diabète préexistant méconnu — comparativement aux patients non diabétiques ou aux diabétiques connus.(10,17,18).

Ainsi, le dépistage systématique d'une dysglycémie ou d'un diabète authentique chez les patients atteints de la COVID-19, même sans antécédents de diabète, ainsi que le suivi de son évolution ultérieure, représentent un enjeu majeur tant sur le plan diagnostique que pronostique.

Plusieurs études et initiatives ont été entamées dès le début de l'épidémie pour essayer de cerner le problème. Le cas du lancement du registre international CoviDIAB sous l'égide d'un groupe international d'experts en diabétologie et métabolisme (<https://covidiab.e-dendrite.com/>) et qui avait pour but d'établir l'étendue et le phénotype du diabète qui apparaît de novo en post-covid-19. Ce dernier était défini par une hyperglycémie, chez des patients Covid-19, sans histoire personnelle de diabète avec des anciennes HbA1c normales lors du diagnostic de la covid-19 et avoir un suivi ultérieur de ces patients (14).

En parallèle plusieurs études ont été lancées pour essayer d'établir une éventuelle relation entre ces cas de diabète de novo et la maladie covid-19, les mécanismes physiopathologiques et le devenir à long terme de ces patients (19–22).

Ainsi, les questions de recherche lancées intéressaient plusieurs points de cette association :

- Quelle est la fréquence de ce phénomène (diabète de novo post-covid-19) ?
- S'agit-il d'un DT1 ou d'un DT2 classiques ou d'un nouveau type de diabète ?
- Quel est le devenir de ces troubles du métabolisme glucidique après la résolution de l'infection Covid-19 (persistance, rémission) ?

D'où l'intérêt de lancer notre étude dans l'optique de répondre à ces questions.

## **1.2. Objectifs de l'étude**

### **Objectif principal :**

Notre étude s'est fixée un objectif principal, celui de déterminer les variétés phénotypiques du diabète sucré de novo chez les patients atteints de covid-19 diagnostiqué durant l'épisode aigüe de l'infection ou en post-covid-19 immédiat, en se basant sur les critères : épidémiologiques, cliniques, biologiques, d'immunotypages et évolutifs.

**Objectifs secondaires :** On s'est fixé plusieurs objectifs secondaires :

- Préciser l'impact de ce diabète de novo sur le pronostic de la maladie covid-19.
- Analyser l'impact de la maladie Covid-19 sur ce diabète de novo
- Déterminer l'évolution et le devenir ultérieur de ce diabète.
- Identifier les facteurs prédictifs de rémission de ce diabète de novo

## **2. DIABETE DE NOVO ET INFECTION AU SARS-COV-2 : ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES**

### **2.1. Infection par le SARS-COV-2 et la maladie COVID-19**

#### **2.1.1. Structure et physiopathogénie du SARS- Cov-2**

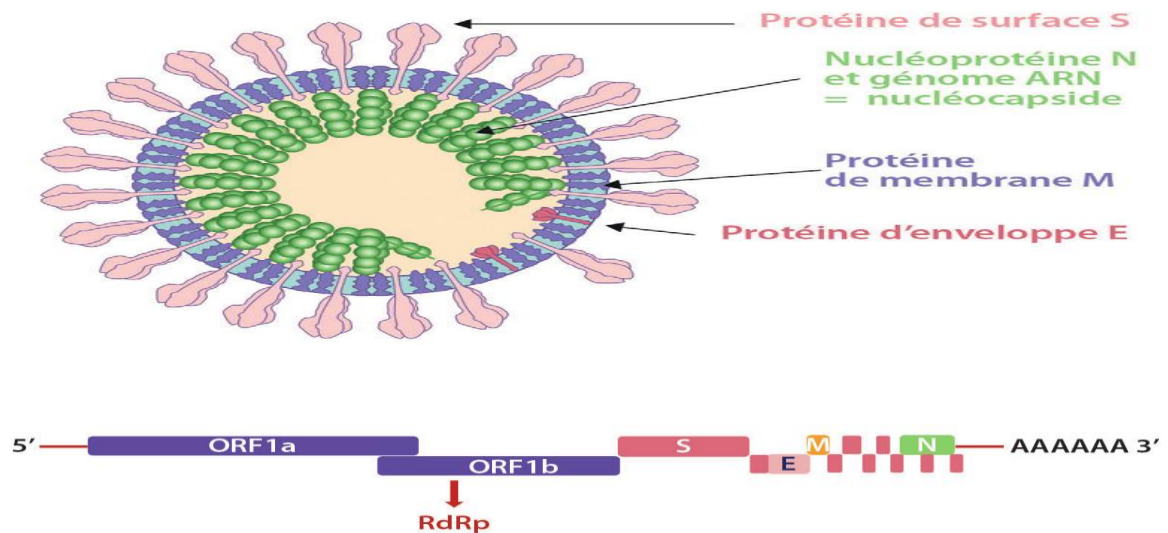
##### **Structure du SARS- Cov-2**

Les coronavirus (CoVs), sont un groupe de virus responsables d'infections chez de nombreux mammifères et oiseaux et sont divisés en quatre genres. Jusqu'en 2019, six étaient connus comme responsables d'infections humaines (entre autre le SARS-CoV-1, MERS-CoV), mais en janvier 2020, un nouveau bêtacoronavirus, nommé le SARS-CoV-2, est isolé en Chine chez des patients de la ville de Wuhan présentant un tableau de pneumonie virale sévère appelée la maladie COVID-19 (23).

Le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé à ARN monocaténaire. Les deux tiers du génome codent pour des protéines non structurales indispensables à la réplication virale et le tiers restant code essentiellement pour les protéines de structures dont, l'Hémagglutinine-Estérase (HE), les protéines de membrane (M), d'enveloppe (E), la protéine de capsid (N) ainsi que la protéine Spike (S). Cette dernière joue un rôle cruciale à la fois dans l'entrée cellulaire du virus (en se liant au récepteur ACE2) et dans l'induction de l'immunité humorale et cellulaire lors d'une infection par le SRASCoV2 (cible la plus attractive pour la thérapeutique et la conception de vaccins) (23,24) (figure 2.1).

Le génome du SARS-CoV-2 présente 96 % d'homologie avec des coronavirus de la chauve-souris, notamment le RaTG13-CoV, cependant les lieux de vie des chauves-souris étant éloignés des communautés humaines, le passage inter-espèce a probablement nécessité un hôte intermédiaire, probablement le pangolin dans le cas du SARS-CoV-2 (25,26).





**Figure 2.1: Structure et organisation génomique du Sars-CoV-2.**

ORF : *open reading frame* ; RdRp: gène codant l'ARN polymérase ARN-dépendante ; S, E, M, N : gènes codant les protéines de structure (S [surface], E [enveloppe], M [membrane], N [nucléoprotéine] (27).

### **Voie d'infection cellulaire par le Sars-Cov-2**

L'entrée du virus dans la cellule hôte est un point crucial de la pathologie COVID-19. Cette pénétration du virus nécessite sa fixation sur la membrane de cette cellule. Cette action se fait grâce à la protéine Spike (la sous-unité S1). La fusion de la membrane de la cellule de l'hôte avec la capsid virale se fait grâce à la sous-unité S2 du Spike qui adhère au récepteur ACE2 de la cellule hôte. Des travaux récents ont montré qu'en plus du récepteur ACE2, la cellule hôte met en jeu des protéases, du type TMPRSS2 (TransMembrane PRotease Serine 2) et de type furine qui amorcent par digestion la fixation de la protéine S du virus sur le récepteur ACE2 de la membrane cellulaire de l'hôte (Figure 2.2) (24).

### **Rôle de la protéine N dans l'échappement aux processus immunitaires innés des cellules hôtes**

Le SARS-COV-2 exerce plusieurs mécanismes pour s'échapper aux moyens de défense de l'hôte notamment le rôle de la protéine N (protéine de la capsid) qui joue un rôle crucial pour échapper à la première ligne de défense de l'hôte qui est l'immunité innée.

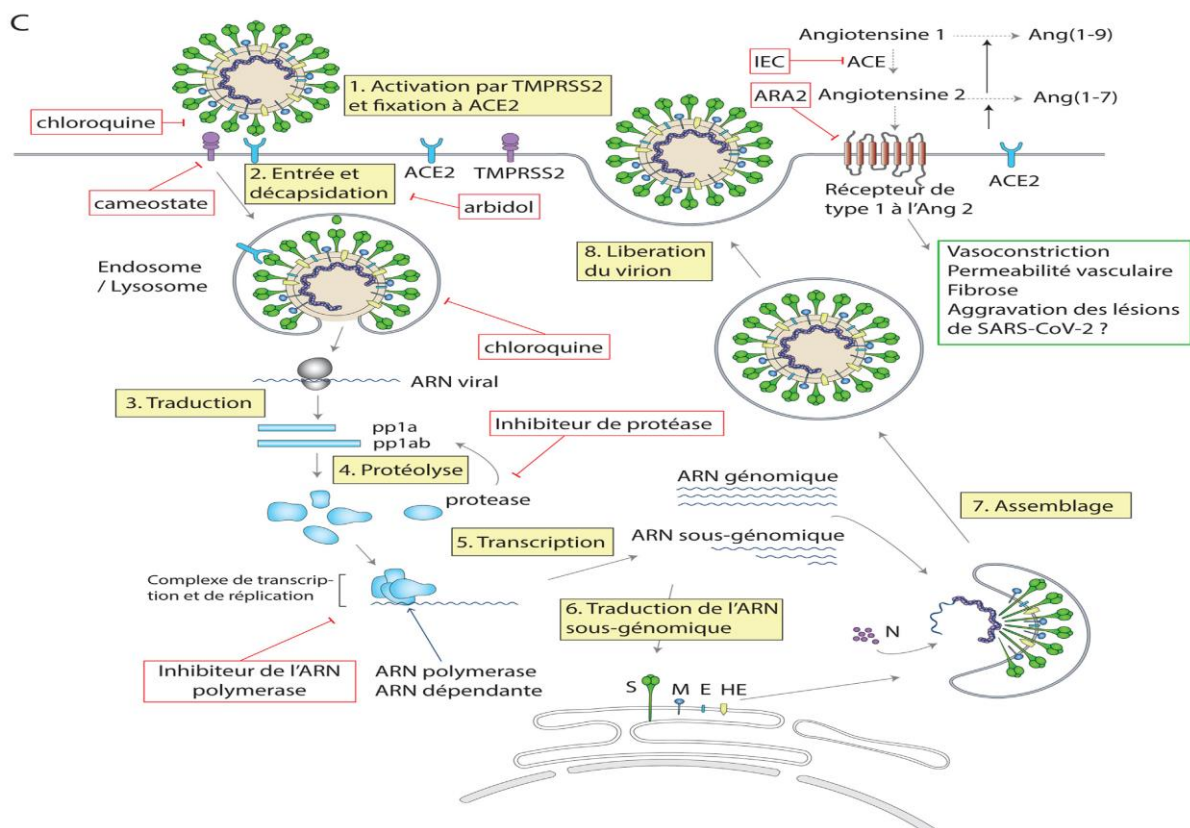
La protéine N est un facteur clé qui inhibe l'interférence ARN (ARNi) des cellules de l'hôte infectées par des virus à ARN. Elle exerce cette inhibition par deux mécanismes :

- Premièrement, la protéine N se lie à l'ARN double brin (ARNdb) pour empêcher sa reconnaissance et son clivage par Dicer, empêchant ainsi l'ARNi au stade initial.
- Deuxièmement, la protéine N peut également inhiber la dégradation de l'ARN causée par un petit ARN interférent (ARNsi) pendant la phase effectrice de l'ARNi.

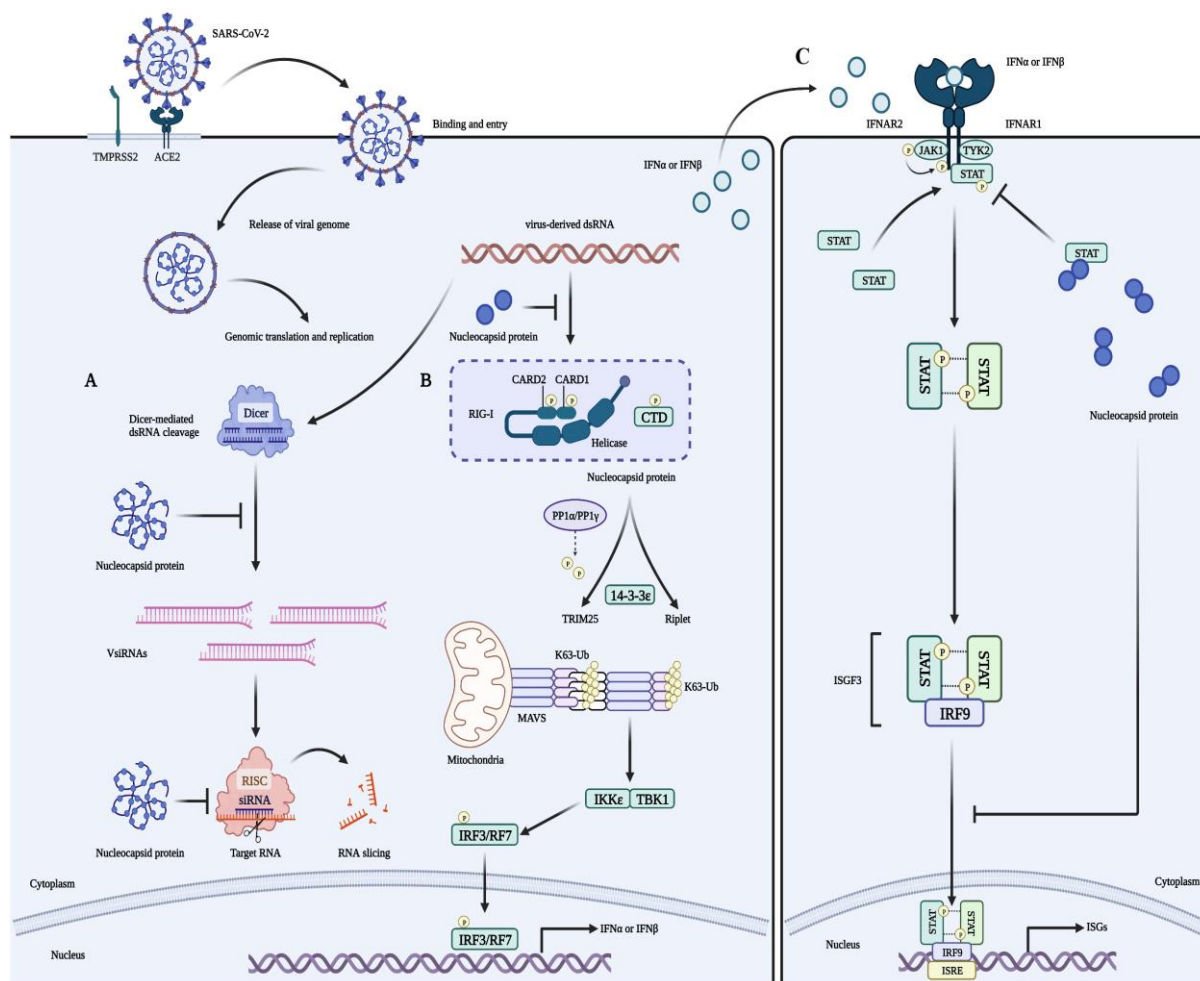
Ces mécanismes contribuent à la préservation stable de l'ARN viral et permettent la réplication et la prolifération des virus dans les cellules hôtes, leur causant finalement de graves dommages.

Le virus utilise aussi la protéine N pour interagir avec RIG-I et supprime la réponse immunitaire innée en inhibant la production d'IFN- $\beta$  dans les cellules hôtes (figure 2.3). La protéine N du SRAS-CoV-2 peut ainsi entraver la réponse immunitaire innée de l'hôte en agissant comme des antagonistes de la signalisation de l'interféron de type I (IFN) (Figure 2.3).

Par conséquent, la présence de protéines N dans les cellules infectées par le SRAS-CoV-2 réduit l'efficacité du système immunitaire, ce qui peut augmenter la gravité de la maladie chez certaines personnes (28).



**Figure 2.2 : Pénétration et réplication du SARS-COV-2 dans la cellule hôte (23).**



**Figure 2.3 : Rôle de la protéine N (protéine de la capside) dans les processus immunitaires innés des cellules hôtes (28).**

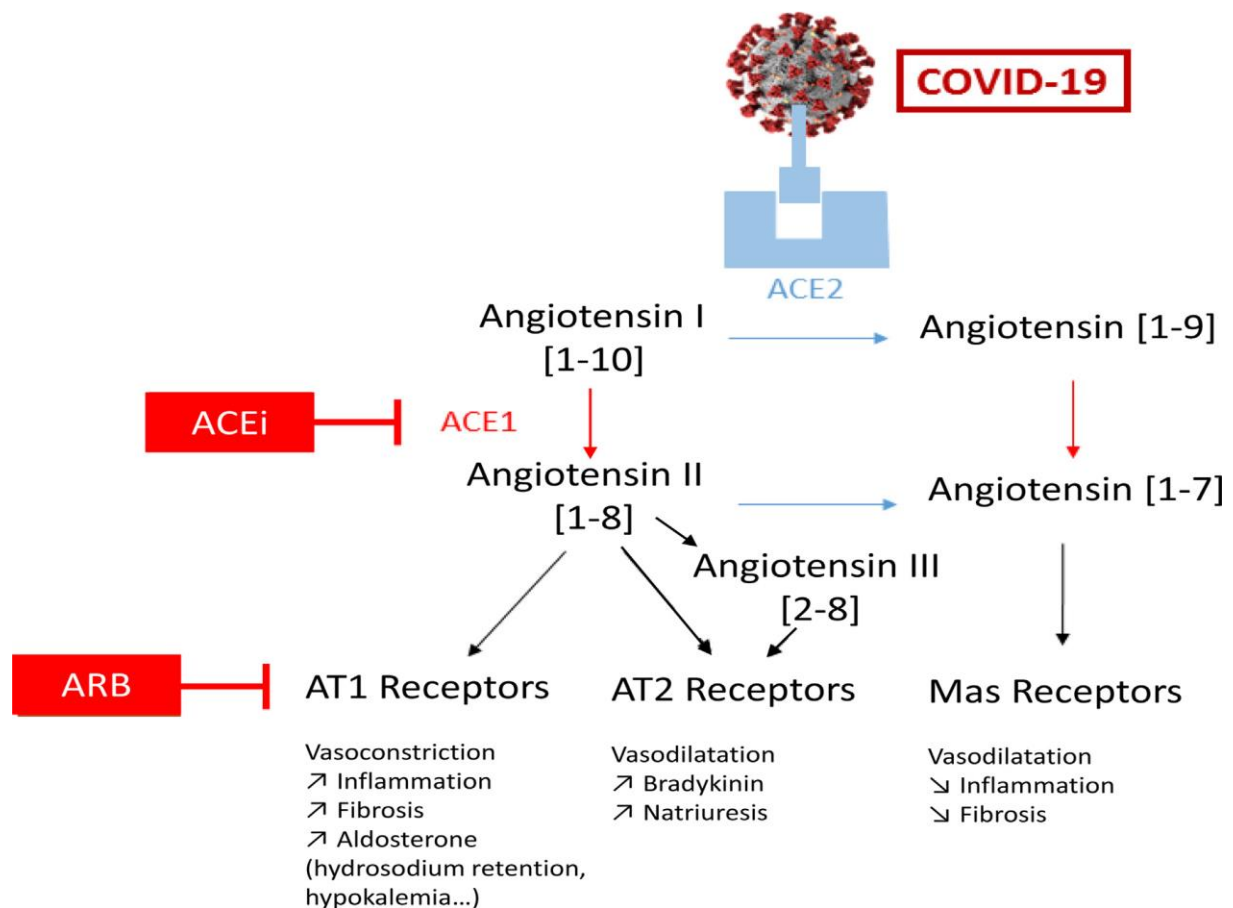
### Système rénine-angiotensine-aldostérone et rôle de l'ACE2

De nos jours, nous savons que le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) se compose d'une voie «activatrice» représentée par la voie d'angiotensine II/ACE-1/AT1R/aldostérone et d'une voie «inhibitrice», représentée par la voie angiotensine [1-7]/ACE-2.

L'ACE-2 (enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2) est un zinc carboxypeptidase, homologue de l'enzyme de conversion (ACE-1) de l'angiotensine, découverte en 2000, contrairement à l'ACE-1 l'existence de l'ACE-2 soluble est assez faible. Alors que la stimulation des récepteurs AT1R par l'angiotensine II produit une vasoconstriction, une fibrose avec une action proinflammatoire et la sécrétion d'aldostérone, sa liaison aux récepteurs AT2R favorise une vasodilatation, une production de bradykinine et une augmentation de la natriurèse, l'ACE2 quant à elle catalyse la transformation de l'angiotensine I et de l'angiotensine II (1-8) en un heptapeptide ou angiotensine (1-7). L'angiotensine (1-7), agit sur les récepteurs MAS en

favorisant une vasodilatation, une diminution de l'inflammation ainsi que de la fibrose, donc L'ACE-2 contrecarre les effets de l'ACE-1, et elle régule à la baisse le SRAA et agit comme un désactivateur de l'angiotensine II, le convertissant en angiotensine (1-7), un peptide actif aux propriétés opposées à l'angiotensine II (Figure 2.4) (29,30).

L'ACE-2 est exprimée dans tous les tissus, en particulier dans les poumons, le tube digestif, les reins, le pancréas et le cerveau, tissus qui semblent être des cibles privilégiées du SARS-COV-2 (16, 17). Pour pénétrer et infecter les cellules, le SARS-COV-2 doit se lier via sa glycoprotéine de surface Spike (S) à l'ACE2 qui agit comme un récepteur membranaire. Cela dépend de l'activation préalable de la protéine Spike par des protéases humaines, dont TMPRSS2 (TransMembrane PRotease Serine 2) (Figure 2.2).



**Figure 2.4: Le SRAA et ses deux voies activatrice et inhibitrice (29).**

### 2.1.2. Manifestations cliniques et diagnostic du SARS-COV-2

Le SARS-CoV-2 est principalement transmis par voies respiratoires par les gouttelettes de salive et se produit en toussant, éternuant, chantant ou parlant fort, la transmission peut se faire

également par contact avec des objets ou surfaces souillées par ces gouttelettes contenant le virus (31).

Les manifestations cliniques de la maladie COVID-19 sont multiples, les symptômes les plus fréquentes sont la fièvre, la fatigue, la toux, une anorexie, un essoufflement. Une anosmie et/ou une agueusie, qui précèdent l'apparition des symptômes respiratoires, ont également été décrite et étaient très caractéristiques dans la première vague de la maladie (32,33).

À noter aussi que les symptômes ont évolués et ont changé au fur et à mesure de la progression de l'épidémie et l'émergence de nouveaux variants du SARS-CoV-2. Le spectre clinique peut s'étendre des formes asymptomatiques qui représentent 20-40% en passant par les formes légères, et modérées jusqu'au formes sévères et critiques (Tableau 2.1) (34,35).

Il est important de noter que la proportion de formes sévères est fortement liée à la population d'étude et peut être liée au comportement épidémique de l'infection au sein de chaque pays.

**Tableau 2. 1: catégories de sévérité de la COVID-19 (36).**

État critique	Défini par les critères du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), un état septique, un choc septique ou d'autres problèmes nécessitant des soins vitaux, comme la mise sous ventilation mécanique (invasive ou non invasive) ou l'administration de vasopresseurs.
Forme sévère de COVID-19	Définie par n'importe quelles caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>• saturation en oxygène &lt; 90 % de l'air ambiant.</li> <li>• fréquence respiratoire &gt; 30 cycles/minute pour les adultes et les enfants &gt; 5 ans.</li> <li>• signes de détresse respiratoire sévère (utilisation des muscles accessoires, incapacité à former une phrase complète, pour les enfants, tirage costal important, geignement, cyanose centrale).</li> </ul>
Forme non sévère de COVID-19	Définie comme l'absence de tout signe de forme sévère ou critique de la COVID-19.

### **Facteurs de risques de développement de formes sévères de covid-19**

Les facteurs de risque de covid-19 sévère sont multiples à savoir un âge supérieur à 60 ans (le risque augmente de façon proportionnelle avec l'âge), les maladies chroniques sous-jacentes,



telles que le diabète, l'HTA, les cardiopathies, la maladie pulmonaire chronique, les maladies vasculaires cérébrales, les troubles neurocognitifs majeurs, la maladie rénale chronique, l'obésité, le cancer et l'immunosuppression (37,38).

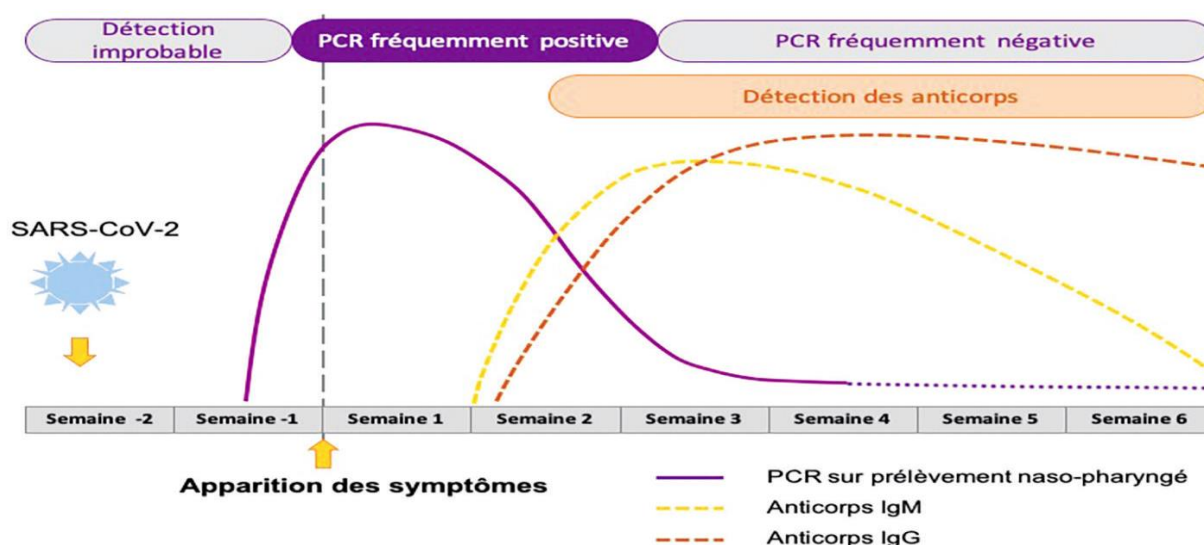
Le tabagisme est également reconnu comme un facteur de risque de développer une forme sévère de COVID-19. Une étude avait également montré que la sédentarité était associée à un risque plus élevé de développer une forme sévère de COVID-19, plus de risque d'être hospitalisé (OR 2,26) et de décès (OR 2,49) par rapport aux patients qui pratiquaient une activité physique régulière (39).

### Méthodes de diagnostic du SARS-COV-2

Du fait de la propagation rapide de la maladie COVID-19 et ses conséquences dramatiques sur le système de santé mondiale, plusieurs techniques diagnostiques ont été rapidement mise au point, allant de l'imagerie (TDM thoracique), aux marqueurs biologiques ou tests moléculaires.

Ces tests moléculaires peuvent être : soit des tests de diagnostic direct de l'infection à SARS-CoV 2 (détection directe du génome du virus ou de ses antigènes) comme la RT-PCR (Reverse Transcription- Polymerase Chain Reaction) qui représente le test de référence ou les tests rapides de détection d'antigènes (TRA), soit sur des tests indirects qui sont les tests sérologiques ou la détection des anticorps anti SAR-COV-2 (IgM et IgG) (40–45).

L'indication de l'un ou de l'autre des test dépend de plusieurs paramètres (début de la symptomatologie, dépistage, situation épidémiologique, disponibilité) (46–50) (Figure 2.5).



**Figure 2.5: Cinétique des marqueurs diagnostiques en fonction du stade de l'infection (40).**

### **2.1.3. Prise en charge de la maladie covid-19**

Le parcours de soins COVID-19 et sa prise en charge ont évolué au fil de la pandémie et au fur et à mesure que les connaissances se soient développées sur le SARS-COV-2 et l'émergence de nouveaux variants. Cette prise en charge était l'objet de plusieurs mises à jour et recommandations, dépendant du degré de gravité de la maladie. Pour les formes asymptomatiques, bénignes et même modérées, des mesures de confinement et d'isolement pour contenir la transmission du virus, associées à un traitement symptomatique (antipyrétiques réhydratation) sont généralement suffisants. Une surveillance des formes modérées est justifiable afin de détecter tout signe ou symptôme d'évolution de la maladie, surtout pour ceux qui présentent des facteurs de risque de progression vers une forme grave.

Les patients qui présentent des formes graves et critiques, doivent bénéficier en urgence des mesures de réanimation avec une oxygénothérapie à haut débit (OHD), une ventilation non invasive (VNI) ou invasive (sonde endotrachéale ou canule de trachéotomie), aussi une thromboprophylaxie est systématique chez ces patients.

D'autres traitements comme les antiviraux ont été utilisés pour le traitement de la maladie COVID-19. Plusieurs molécules ont été testées comme le Nirmatrelvir + ritonavir (*Paxlovid*®), le Remdesivir (*Veklury*®), le Sotrovimab (*Xevudy*®), Favipiravir, Ribavirin, Ivermectin, Molnupiravir et Galidesivir (51–53).

Des vaccins anti- Sars-Cov-2 ont été aussi déployés début 2021, Plusieurs types de vaccins ont été mis sur le marché, la protéine S (Spike) du SARS-COV-2 qui est la partie du virus la plus immunogène est à la base de fabrication de la majeure partie des vaccins (54).

Cependant il existe une discordance en matière d'efficacité et de durabilité de protection conférées par ces vaccins souvent éphémères, surtout ceux à virus inactivé (IVV) par rapport à ceux à base d'ARN messager (ARNm) (55,56).

### **La corticothérapie dans l'infection au Sars-Cov-2**

Les corticostéroïdes ont fait l'objet d'une attention mondiale en tant que traitement potentiellement efficace contre la COVID-19. Ceci suite à la publication des résultats préliminaires de l'essai RECOVERY en juin 2020 qui suggérait que l'administration d'une dose quotidienne de 6 mg de dexaméthasone (DXM) pendant 10 jours permettait de réduire la mortalité à 28 jours, par rapport aux soins habituels (482/2104 [22,9 %] des patients ayant reçu

de la DXM contre 1110/4321 [25,7 %] des patients ayant reçu les soins habituels. Ratio des taux standardisés selon l'âge [RR] 0,83, IC 95 % 0,75-0,93,  $p < 0,001$ ) (57).

La plupart des sociétés savantes dont l'OMS, recommandaient l'utilisation des corticostéroïdes systémiques uniquement dans les cas de COVID-19 sévère ou critique. Par contre l'utilisation de corticoïdes dans les formes non sévères (modérées ou peu symptomatiques) n'est pas recommandée.

Les corticostéroïdes systémiques peuvent être administrés par voie orale et en intraveineuse (la voie intraveineuse est préférable) chez les patients dans un état critique. La durée totale de la corticothérapie évaluée dans plusieurs essais variait entre 5 et 14 jours.

Une dose de 6 mg de DXM est l'équivalent (en termes d'effet glucocorticoïde) de 150-200 mg d'hydrocortisone, de 32-40 mg de méthylprednisolone, de 40-50 mg de prédnisone.

Concernant le moment convenable pour commencer la corticothérapie, par rapport à l'apparition des symptômes, les résultats de l'essai RECOVERY avaient suggéré que le traitement peut être plus efficace s'il est débuté 7 jours ou plus après l'apparition des symptômes (57)



## 2.2. Le diabète sucré (DS)

### 2.2.1. Épidémiologie

Le diabète sucré (DS) est un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut d'insulinosécrétion, d'un défaut d'action de l'insuline ou des deux à la fois. Il existe plusieurs processus pathogéniques pouvant être à l'origine du diabète, mais les deux principaux mécanismes sont la destruction de la cellule bêta du pancréas, le plus souvent d'origine auto-immune avec perte de la sécrétion d'insuline et les anomalies de la sensibilité des tissus cibles à l'action de l'insuline ou insulino-résistance (58).

L'impact socio-économique du diabète sucré est majeur, lié en particulier à la morbidité et mortalité qu'il engendre. En effet, cette hyperglycémie chronique est à l'origine de nombreuses complications micro et macroangiopathiques si elle n'est pas bien contrôlée, entraînant une mortalité surtout cardiovasculaire et une morbidité considérable (insuffisance rénale, cécité, amputations).

Le diabète sucré fait partie des maladies chroniques les plus répandues dans le monde, touchant environ 589 millions d'adultes âgés entre 20 et 79 ans en 2024, ce qui représente 11.1% de la population mondiale dans ce groupe d'âge et ce chiffre pourrait dépasser les 850 millions d'ici 2050 (59,60).

Certes il existe des disparités dans la prévalence du DS en fonction des régions du monde, mais les pays à revenu faible ou intermédiaire, notamment l'Afrique, l'Asie et l'Amérique Latine, voient leurs taux de diabète augmenter rapidement. Aujourd'hui, 3 personnes sur 4 atteintes d'un diabète vivent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire, et cette situation est considérablement aggravée par une inégalité d'accès aux traitements. De plus, cette prévalence est certainement sous-estimée, puisqu'un diabétique sur deux est méconnu (61–63).

À l'instar des autres pays, l'Algérie n'est pas épargnée par cette pandémie. L'enquête «*StepWise*» 2003, menée dans deux zones pilotes à l'Est (Sétif) et à l'Ouest (Mostaganem), a retrouvé une prévalence globale du diabète chez les 25–64 ans de 8,9 %, alors que le projet TAHINA 2005, a montré une prévalence du DT2 de 12,29 %.

Cette prévalence continue à progresser pour atteindre 14,4 % de la population entre 18 et 69 ans, soient environ 4 millions de personnes atteintes de diabète en Algérie en 2018 d'après les résultats de l'enquête *STEPwise* Algérie menée par l'OMS entre 2016-2017 (64,65).

Le diabète de type 2 (DT2) représente à lui seul plus de 95 % de tous les cas de diabète, et constitue une pandémie mondiale. Un fait plus grave, l'incidence du DT2 dépasse celle du diabète type 1 (DT1) dans certains pays auprès des populations jeunes (moins de 20 ans) comme en Chine, au Mexique ou aux Etats-Unis. Ces jeunes sont souvent en situation d'obésité avec un risque de complications plus élevé que les adultes vivants avec un DT2 ou les jeunes vivants avec un DT1 (66).

Pour le DT 1 qui est une maladie auto-immune qui touche essentiellement une population plus jeune, progresse aussi dans le monde tout âge confondu. Ce type de diabète touche 8,9 millions de personnes. Selon certaines estimations, les personnes vivant avec un DT1 perdent 32 ans en moyenne de vie en bonne santé à cause de cette maladie (67).

Les pays les plus touchés par le DT1 dans le monde étant: les États-Unis, l'Inde, le Brésil, la Chine, l'Allemagne, le Royaume-Uni, la Russie, le Canada, l'Arabie Saoudite et l'Espagne (68).

### **2.2.2. Classification des diabètes sucrés**

Le DS est traditionnellement classé en plusieurs catégories cliniques, bien que celles-ci soient actuellement réévaluées en fonction des caractéristiques génétiques, métaboliques, ainsi que de la physiopathologie (69,70).

#### **DT1**

Anciennement désigné sous le nom de diabète juvénile ou diabète insulino-dépendant, il représente environ 5 à 10 % de l'ensemble des cas de diabète. Il résulte d'une destruction auto-immune, à médiation cellulaire, des cellules bêta pancréatiques, conduisant à un déficit absolu en insuline. Cette destruction s'accompagne de l'apparition dans la circulation sanguine de marqueurs d'auto-immunité, notamment des auto-anticorps spécifiques. Ces derniers témoignent du processus de destruction auto-immun et servent de marqueurs pour le typage. De plus, la maladie présente de fortes associations HLA, notamment avec les gènes DQA et DQB, et est influencée par les gènes DRB. Les allèles HLA-DR3-DR4/DQ peuvent être prédisposant ou protecteurs (DQ6)(71). Le DT1 est subdivisé en 02 sous types, le type 1A (marqueurs d'auto-immunité positifs) et le type 1B (<10%) où idiopathique qui est caractérisé par une négativité des marqueurs d'auto-immunité.

## **DT2**

Appelé autrefois diabète de la maturité ou diabète non insulino-dépendant, représente la forme la plus fréquente, 90-95% de l'ensemble des diabètes. C'est une pathologie non auto-immune, due à une perte progressive de la fonction bêta cellulaire (insulinodéficience), fréquemment associée à une insulino-résistance et à un syndrome métabolique. Le DT2 est une pathologie complexe, où plusieurs facteurs étiologiques sont incriminés, le rôle de l'hérédité est important, s'y associe des facteurs environnementaux comme la surcharge pondérale ou l'obésité, l'HTA et/ou cardiopathie ischémique, une sédentarité et une alimentation non équilibrée hypercalorique.

Du fait du caractère insidieux de la maladie et le poids de l'hérédité, un dépistage du DT2 est nécessaire chez les sujets à risque de développer la maladie, qui peut se faire aussi via un outil d'évaluation du risque mis en place en ligne par ADA sur <https://diabetes.org/diabetes-risk-test> (70) (Tableau 2.2).

### **Diabètes spécifiques**

Il s'agit de diabètes dus à d'autres causes, comme les diabètes monogéniques (diabète néonatal diabète MODY, mitochondrial...), syndromiques (Wolfram, Prader- Willi...), les maladies du pancréas exocrine (telles que la mucoviscidose et la pancréatite) et les diabètes secondaires aux endocrinopathies, d'origine médicamenteuse (comme la corticothérapie, le traitement anti-VIH) ou après transplantation d'organe.

### **Diabète sucré gestationnel**

Diabète diagnostiqué lors de la grossesse (souvent au deuxième ou troisième trimestre de la grossesse), quelle que soit l'évolution ultérieures en post-partum (DT2 méconnu, DT1 déclenché pendant la grossesse, ou autres types de diabète survenant tout au long de la grossesse) (72).

**Tableau 2. 2: Critères de dépistage du diabète ou du prédiabète chez les adultes asymptomatiques (70).**

<p>1-Les adultes en surpoids ou obèses (<math>\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2</math> ou <math>23 \text{ kg/m}^2</math> si origine asiatique) présentant un ou plusieurs des facteurs de risque suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Parent au premier degré atteint de diabète</li> <li>• Origine ethnique à haut risque (Afro-Américain, Latino-Américain, Amérindien...)</li> <li>• Antécédents de maladie cardiovasculaire</li> <li>• Hypertension (<math>\geq 130/80 \text{ mmHg}</math> ou sous traitement antihypertenseur)</li> <li>• Taux de cholestérol HDL <math>&lt; 35 \text{ mg/dL}</math> et/ou taux de triglycérides <math>&gt; 250 \text{ mg/dL}</math></li> <li>• Personnes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques.</li> <li>• Sédentarité.</li> <li>• Autres pathologies cliniques associées à une résistance à l'insuline.</li> </ul>
2- Les personnes atteintes de prédiabète ( $\text{HbA1c} \geq 5,7 \%$ ), d'intolérance au glucose ou d'hyperglycémie modérée à jeun) doivent être testées annuellement.
3- Les antécédents de diabète gestationnel (dépistage à vie au moins tous les 3 ans).
4- Pour toutes les autres personnes, le dépistage doit commencer à 35 ans.
5- Si les résultats sont normaux, le dépistage doit être répété au moins tous les 3 ans, en envisageant une fréquence plus élevée en fonction des résultats initiaux et du risque.
6- Personnes vivant avec le VIH, exposées à des médicaments à haut risque, ayant des antécédents de pancréatite.

### 2.2.3. Physiopathologie des diabètes sucrés

#### Physiopathologie et étiopathogénie du DT1

Le DT1 est une maladie auto-immune dans laquelle les cellules bêta sont détruites par les cellules T auto-réactives CD4+ et CD8+. Il survient chez les personnes ayant une prédisposition génétique HLA DR3-DR4. Bien que plus de 50 gènes candidats aient été identifiés, la faible concordance du DT1 ( $< 50 \%$ ) chez les jumeaux monozygotes suggère que des facteurs autres que la génétique jouent un rôle. Les différences régionales de la prévalence du diabète type 1, l'incidence chez les migrants étant conforme à l'incidence de la région de destination et le gradient Nord-Sud avec des chiffres plus élevés dans les latitudes septentrionales indiquent des influences environnementales non génétiques.

L'auto-immunité pancréatique peut être déclenchée par divers facteurs environnementaux, tels que l'exposition réduite au soleil entraînant une carence en vitamine D, un stress aigu ou chronique sévère. Les perturbations du microbiote intestinal, l'exposition précoce au lait de vache, l'introduction précoce d'aliments solides et de céréales et le gros poids de naissance, mais surtout les infections virales (Epstein-Barr ou les coxsakies virus, SARS-COV-1.....) qui sont de plus en plus reconnus comme jouant un rôle important dans le développement de l'auto-immunité pancréatique(73). A l'inverse, il a été rapporté que l'allaitement maternel exclusif avait un effet protecteur contre le développement du DT1 (73,74).

La saisonnalité bien établie de l'apparition récente du DT1 est un argument de plus en faveur de l'étiologie virale. La relation entre les infections virales et le DT1 est complexe.

En théorie, les lésions des cellules bêta induites par les virus sont dues soit aux effets lytiques directs de la réplication virale soit aux lésions médiées par la réponse inflammatoire de l'hôte par les cellules T CD8+ autoréactives, conduisant à l'auto-immunité (75).

Alors que la destruction de plus de 90 % des cellules bêta par des lésions induites par le virus conduit à un diabète non auto-immun (ou DT1 idiopathique). Une lyse limitée libère des antigènes des cellules des îlots, qui en conjonction avec une réponse immunitaire renforcée, ouvrent la voie à l'auto-immunité.

Les preuves dans la première situation sont les plus notables dans les cas de DT1 fulminant, signalés surtout au Japon et principalement chez les adultes, précédés d'infections mineures des voies respiratoires supérieures ou gastro-intestinales, oreillons, HHV6, Coxsackie B3, B4, HSV, hépatite A, grippe B et parainfluenza et probablement le SARS-COV-2. Décrit comme diabète de type 1B, le DT1 fulminant est caractérisé par un syndrome cardinal marqué et amaigrissement sur une courte durée( 01 semaine), une acidocétose souvent inaugurale, avec une négativité des marqueurs d'auto-immunité pancréatique et des taux extrêmement bas de peptide C, les enzymes pancréatiques sériques sont souvent élevées et l'HbA1c ne dépasse pas 8,5 % lors de la première visite (75).

En plus de l'hyperglycémie et l'éventuelle cétonurie retrouvées dans le DT1, il y a d'une part les marqueurs du déficit insulínique comme le dosage du peptide C (de base ou stimulé) et/ou l'insulinémie qui sont effondrés. D'autre part ceux témoignant du processus d'auto-immunité, ce sont les auto-anticorps (diabète type 1A) qui peuvent étre de plusieurs types : les anticorps

anti-cellules d'îlots (ICA), anti-insuline (IAA), anti glutamate décarboxylase (GADA), anti tyrosine phosphatase (anti IA2) ou *anti*-transporteur 8 de zinc (anti ZnT8).

### **Physiopathologie-étiopathogénie du DT2**

La physiopathologie du DT2 associe deux anomalies qui s'associent à des degrés variables à savoir une insulino-résistance qui s'installe plusieurs années avant l'apparition des troubles glucidiques, et une insulino-carence relative qui s'aggrave au fil du temps aboutissant au final à une insulino-réquerance. Les défauts de la signalisation de l'insuline surviennent généralement lors des premières étapes des voies de signalisation intracellulaires, notamment au niveau de l'activation des protéines IRS, ce qui impacte les voies de signalisation en aval telles que la voie Akt. En effet, une augmentation de la phosphorylation d'IRS-1/2 sur des résidus sérine ou thréonine (au lieu de résidus tyrosine) affecte leur capacité à être phosphorylées et activées par le récepteur de l'insuline, différentes kinases impliquées sont activées par les acides gras, les cytokines inflammatoires, le lipopolysaccharide (LPS) ou le stress cellulaire (stress oxydant et stress du réticulum endoplasmique). Cette insulino-résistance touche plusieurs organes et plusieurs facteurs sont sécrétés par différents organes, agissant localement ou à distance et participant ainsi aux altérations métaboliques (76,77).

D'autres anomalies viennent s'ajouter à ces 02 composantes majeures comme un dysfonctionnement du microbiote, une élévation du seuil de réabsorption rénale glucose.

#### **2.2.4. Prise en charge du DS**

##### **Prise en charge du DT1**

Le traitement du DT1 vise à maintenir une glycémie proche de la normale, avec comme objectif à court terme la prévention des complications métaboliques aiguës mais surtout à long terme en évitant ou en retardant la survenue des complications dégénératives microangiopathiques (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) et macroangiopathiques (athérosclérose, maladie coronarienne, accidents vasculaires cérébraux).

Le traitement de première intention est l'insulinothérapie qui est vitale dans ce type de diabète. Elle doit se rapprocher le plus possible de la sécrétion physiologique de l'insuline chez un sujet non diabétique, comprenant plusieurs injections d'insuline (schéma optimisé) ou une administration sous-cutanée continue via une pompe à insuline, offrant la meilleure

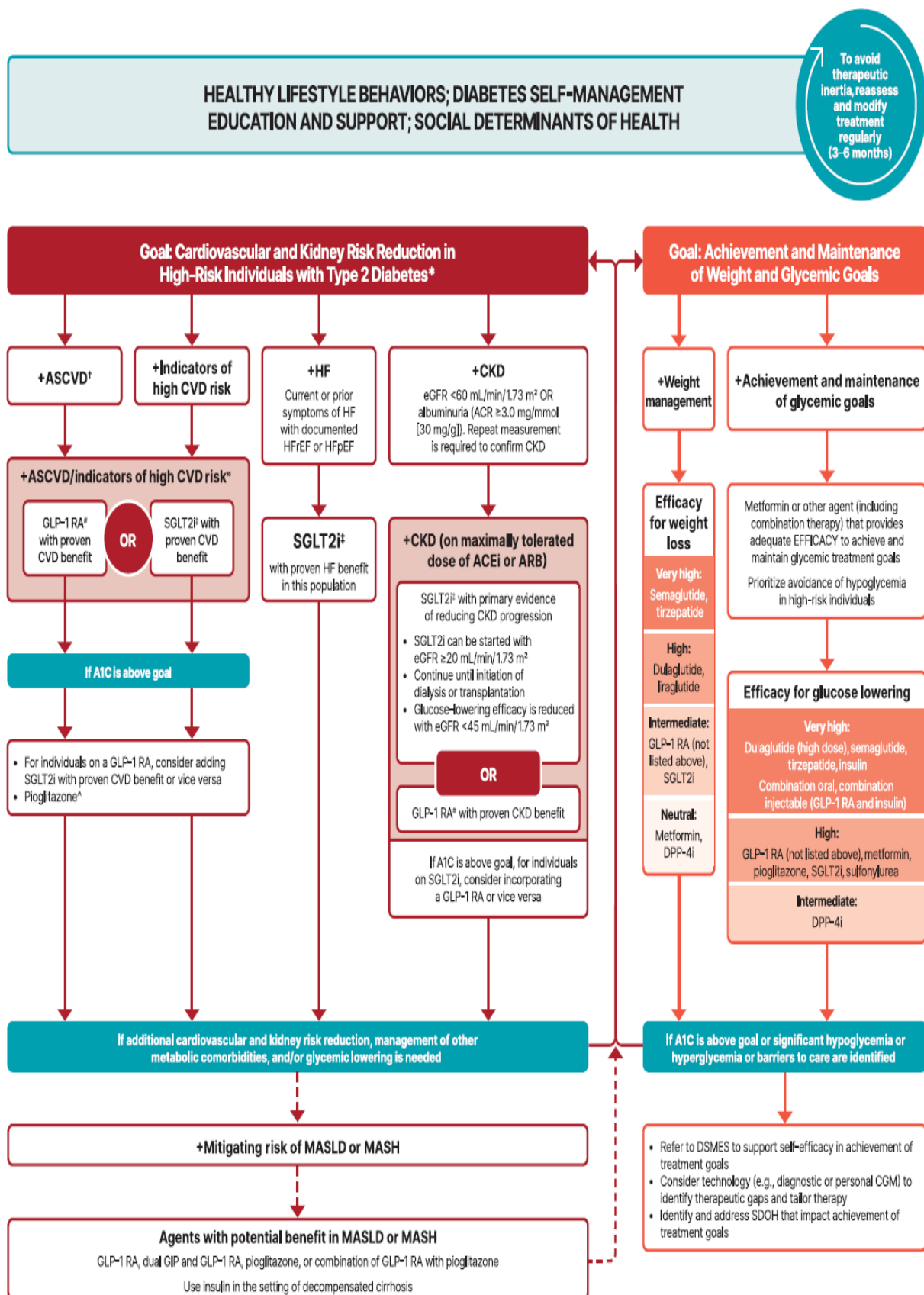
combinaison d'efficacité et de sécurité pour un meilleur contrôle glycémique avec moindre risque d'hypoglycémie (72,78).

D'autres procédés thérapeutiques sont actuellement utilisés dans certains pays comme la transplantation de pancréas ou celle des îlots, mais elles ont des indications bien particulières car les personnes recevant ces traitements doivent suivre un traitement immunosuppresseur à vie. La transplantation du pancréas doit être réservée aux patients subissant simultanément une transplantation rénale, tandis que la greffe des îlots est indiquée généralement si diabète instable (épisodes d'acidocétose à répétition et/ou d'hypoglycémies sévères itératives) (72).

### **Prise en charge du DT2**

Les modifications dans le mode de vie incluant une alimentation saine, une activité physique régulière et une gestion du poids constituent les piliers du traitement non médicamenteux du DT2. Il est recommandé d'adopter une approche holistique, multidimensionnelle et centrée sur le patient. Cette approche centrée sur le patient doit tenir compte de la complexité de la prise en charge du DT2, de ses complications tout au long de la vie. Le choix du traitement est dicté par plusieurs facteurs incluant les objectifs glycémiques, pondéraux qui doivent être individualisés, le risque d'hypoglycémie chez le patient, l'existence de pathologies cardiovasculaires ou rénales ou d'autres comorbidités et bien sûr la motivation du patient et les ressources disponibles.

Les traitements pharmacologiques du DT2 disponibles actuellement sont nombreux. En somme si le patient présente une maladie cardiovasculaire ou rénale ou une insuffisance cardiaque, le choix s'oriente d'emblée vers les médicaments qui ont démontré une protection cardiovasculaire et /ou rénale comme les analogues du GLP-1 ou inhibiteurs SGLT2. Le même raisonnement si le patient est obèse ou à risque d'hypoglycémies sévères, on doit favoriser les thérapeutiques qui font perdre du poids ou un effet neutre sur le poids avec moins de risque d'hypoglycémies (analogues GLP-1, inhibiteurs SGLT2, anti- DPP4) (Figure 2.6).



**Figure 2.6 : Algorithme d'utilisation des médicaments hypoglycémiants dans le traitement du DT2 (72).**



## **2.3. Infection au SARS-COV-2 et DS : relation bidirectionnelle**

### **2.3.1. Épidémiologie**

La relation entre DS et la maladie Covid-19 est bidirectionnelle et complexe tant sur le plan physiopathologique que clinique. Dès les premières semaines après l'émergence du Covid-19, le diabète figurait parmi les 3 comorbidités les plus fréquentes chez les patients Covid-19 avec l'HTA et les maladies cardiovasculaires.

La prévalence du diabète sucré et les autres comorbidités parmi les patients COVID-19 varie en fonction de plusieurs paramètres tel que la région, la situation épidémiologique de la maladie covid-19 et surtout le type de patients recrutés lors des études (hospitalisés ou non, en soins intensifs).

Les premières données en provenance de la Chine montrent que Parmi 72,314 cas COVID-19, 16.2% avaient un diabète préexistant, et ces diabétiques présentaient le deuxième taux de mortalité le plus élevé (7,3%) après les maladies cardiovasculaires (10,5%), contre un taux de 2,3% dans la population générale. Les premiers résultats du CDC USA avaient montré que la prévalence du diabète chez patients hospitalisés pour COVID-19 était de 33%, et que 32% des patients admis en soins intensifs étaient diabétiques. Une métaanalyse faite par Kumar et al a démontré que la prévalence globale du diabète parmi les patients COVID-19 hospitalisés variait entre 9.8% et 20% selon la région (79–81).

Le diabète augmente aussi le risque de mortalité chez les patients Covid-19 et de développer des formes sévères de Covid-19, cela a été démontré par plusieurs travaux. Une analyse de dossiers électroniques de patients Covid-19 faite sur une plateforme de santé créé en Angleterre « *OpenSAFELY* » afin de déterminer les facteurs associés à la mortalité par Covid-19 a montré que le DS était un puissant facteur de risque de mortalité avec un OR ajusté de décès =1,80 pour le DT2, et de 2,86 pour le DT1. La méta analyse de Huang et al faite sur 6452 patients covid-19 issus de 30 études a démontré que le DS était associé à une surmortalité (RR 2,12,  $p < 0,001$ ), à développer des formes sévères de la maladie COVID-19 (RR 2,45,  $p < 0,001$ ), et de SDRA (RR 4,64,  $p = 0,001$ ) (82,83).

La qualité de l'équilibre glycémique joue un rôle crucial dans l'évolution de la maladie Covid-19, plusieurs études et méta analyses ont démontré qu'un bon équilibre glycémique améliore le pronostic et l'issue favorable de la maladie Covid-19. L'étude de Zhu et al faite sur 7 337 cas

de COVID-19, dont 952 présentaient un DT2 préexistant avait démontré que les sujets atteints de DT2 nécessitaient davantage d'interventions médicales et présentaient une mortalité significativement plus élevée (7,8 % contre 2,7 %, RR ajusté=1,49). De plus, les auteurs avaient constaté qu'une glycémie bien contrôlée (inférieure à 10,0 mmol/L) était associée à une mortalité nettement inférieure à celle des patients dont la glycémie était mal contrôlée (supérieure à 10,0 mmol/L) pendant l'hospitalisation, ( 1,1% versus 11% respectivement avec RR ajusté = 0,14 et un  $p < 0,001$ ) (84).

Mais ce qui a particulièrement retenu l'attention des sociétés savantes, c'est qu'au fil de l'évolution de la pandémie de COVID-19, un nombre croissant de patients infectés développaient un diabète de novo, rendant de plus en plus manifeste l'effet diabétogène du SARS-CoV-2.

Plusieurs travaux avaient rapporté une augmentation de l'incidence et de la prévalence du DS que ce soit de type 1 ou de type 2 durant la période 2020-2021 par rapport aux années pré-COVID-19. Mais cette prévalence variait considérablement d'une étude à l'autre et d'une région à l'autre. En Chine la prévalence du diabète de novo post- COVID-19 a été estimée entre 8 à 19 %. Aux Etats-Unis, la pluparts des études avaient rapporté une prévalence moyenne de 11,2 %. La prévalence était de 8, 9 % en Italie (rapportée par une étude) et entre 11,2 % et 27,2 % en Espagne. Des données issues de la base de données du Centre Chinois de Contrôle et de Prévention des maladies (CCDC) avaient montré une prévalence du diabète d'apparition récente de 5% chez les patients atteints de COVID-19, tandis que le CDC USA avait montré une prévalence d'environ 10 %. L'analyse post-hoc de l'étude Coronado avait montré que parmi les 2820 patients diabétiques hospitalisés pour covid-19, il y avait 80 patients avec un diabète découvert durant l'hospitalisation soit un taux de 2.8%. L'étude américaine réalisée par Cromer et al avait rapporté aussi un taux faible du diabète de novo lors de l'infection par le SARS-COV-2 chez les patients COVID-19 hospitalisés, et qui était de 4% seulement.

Par ailleurs, la métaanalyse de Yang et al qui comprenait sept grandes études, avait trouvé une prévalence globale de 9.7%, et celle de Li et al qui analysait l'incidence du diabète de novo et de l'hyperglycémie post-Covid-19, retrouvait un taux de 5% (3% pour le DS et 30% pour l'hyperglycémie), et les patients Covid-19 ont 75% plus de risque de développer un diabète et/ou une hyperglycémie par rapport aux patients non Covid-19 (85–91).

### **2.3.2. Conséquences du DS sur la maladie COVID-19**

Dès le début de l'épidémie, de multiples données avaient signalé un taux élevé de mortalité et de formes graves de COVID-19 chez la population diabétique (3,92,93).

Sur la base des premières données cliniques de 122653 cas de COVID-19 signalés par le Centre de contrôle et de prévention des maladies (CDC) des Etats-Unis, un tiers des patients infectés souffraient d'au moins une des affections suivantes : DS, obésité, maladies respiratoires, maladies cardiovasculaires, HTA. D'autres études avaient signalés des prévalences différentes de ces comorbidités associées aux COVID-19 (Tableau 2.4).

De plus, les personnes souffrant d'une maladie sous-jacente représentaient 78% des admissions en unités de soins intensifs (USI) et 94% des décès. Parmi les comorbidités, le diabète était l'affection la plus fréquemment rapportée (10,9 % des cas) (94).

L'étude Coronado, est une étude observationnelle rétrospective et prospective multicentrique, conduite en France entre le 10 et le 31 mars 2020, avait démontré en analyse multivariée que l'âge (OR=2,48), le syndrome d'apnée obstructive du sommeil traité (OR =2,80), les complications microangiopathiques (OR=2,14) et macroangiopathiques (OR=2,54) étaient indépendamment associés au risque de décès au septième jour d'hospitalisation (21).

D'autres études menées en Chine, en Europe et aux Etats-Unis avaient montré que les patients atteints de diabète lorsqu'ils contractent la COVID-19, avaient plus de risques de développer des complications liées à la maladie COVID-19, de devoir être admises en soins intensifs ou de décéder de la maladie (95).

Une revue systématique a collecté les données de 729 études issues de 60 pays avec plus de 29 millions de cas de Covid-19 avait montré que le diabète était présent dans 14,7 % des cas confirmés de Covid-19 (10,4 % des cas non hospitalisés et 21,4 % des cas hospitalisés) ; que le diabète était présent dans 11,9 % en cas de Covid-19 non grave versus 28,9 % en cas de Covid-19 grave et 34,6 % en cas de Covid-19 fatale. Les auteurs ont déterminé que le diabète contribue à 9,5 % des cas de Covid-19 sévère et 16,8 % des décès liés à Covid-19 (96).

**Tableau 2. 3: Prévalence du diabète et d'autres comorbidités chez les patients covid-19**  
(9).

First author	n	Smokers, %	HTN, %	Diabetes, %	CVD, %	COPD, %	CKD, %	CLD, %	Ref.
<i>COVID-19 in China</i>									
Liu et al.	61	6.6	19.7	8.2	1.6	8.2	NR	NR	[16]
Guan et al.	1099	12.6	15.0	7.4	3.8	1.1	0.7	NR	[17]
Huang et al.	41	7.3	14.6	19.5	15.0	2.4	NR	2.4	[18]
Chen et al.	99	NR	NR	12.1	40.0	1.0	NR	NR	[19]
Wang et al.	138	NR	31.2	10.1	19.6	2.9	2.9	2.9	[20]
Zhou et al.	191	6.0	30	19.0	8.0 <sup>#</sup>	3.0	1.0	NR	[21]
Zhang et al.	140	NR	30	12.1	8.6	1.4	1.4	NR	[22]
Yang et al.	52	4.0	NR	17.0	23.0	8.0	NR	NR	[23]
Wu et al.	201	NR	19.4	10.9	4.0	2.5	1.0	3.5	[24]
Guo et al.	187	9.6	32.6	15.0	11.2 <sup>#</sup>	2.1	3.2	NR	[25]
Liu et al.	137	NR	9.5	10.2	7.3	1.5	NR	NR	[26]
Chen et al.	274	7.0%	34.0	17.0	8.0	7.0	1.0	NR	[27]
CCDCP, China	20,982	NR	12.8	5.3	4.2	2.4	NR	NR	[11]
<i>COVID-19 in Italy</i>									
Onder et al.	355	NR	NR	35.5	42.5	NR	NR	NR	[12]
Covid-19 surveillance group, Italy	481*	NR	73.8	33.9	30.1 <sup>#</sup>	13.7	20.2	3.7	[14]
<i>COVID-19 in USA</i>									
Bhatraju et al.	24	22	NR	58.0	NR	4.0	21.0	NR	[13]
CDC COVID-19 Response Team, USA	7162	3.6	NR	10.9	9.0	9.2	3.0	0.6	[15]

Ce sur risque de mortalité et de développer des formes sévères de COVID-19 chez les diabétiques peut être attribué à plusieurs acteurs et mécanismes physiopathologiques :

**- Les complications micro et macroangiopathiques du DS**

L'association du diabète avec d'autres pathologies telles que les maladies cardiovasculaires, l'insuffisance cardiaque, la rétinopathie diabétique et l'insuffisance rénale, peuvent être responsables d'une surmortalité et de formes graves d'infection liés au Sars-Cov-2, comme l'a démontré plusieurs études dans différents pays (21,97,98).

**- L'obésité**

Une comorbidité répandue chez les diabétiques, affecte le système immunitaire via le tissu adipeux surtout. Ce dernier joue le rôle d'un véritable organe endocrine, qui synthétise et sécrète des cytokines proinflammatoires, des facteurs de croissance et de molécules d'adhésion qui activent de nombreuses voies métaboliques et hémodynamiques, ainsi que des signaux intracellulaires induisant une vasculopathie généralisée, une insulino-résistance et une inflammation systémique, provoquant de ce fait un stress oxydatif au niveau du foie et des

cellules  $\beta$ . L'obésité est fortement corrélée aux signatures immunitaires des lymphocytes T qui sont uniques au cas graves de COVID-19, mettant en évidence un mécanisme contributif potentiel (99).

#### - **Le dysfonctionnement endothélial**

Le dysfonctionnement endothélial chronique dû au diabète et l'hyperglycémie prédispose au développement de formes graves de covid-19 en induisant des altérations du glycocalyx et des cellules endothéliales. Cela conduit à une augmentation de l'adhésion des leucocytes et favorise un état procoagulant et anti fibrinolytique.

L'hyperglycémie aiguë et à long terme affecte les voies du sorbitol, de la protéine kinase C et du pentose phosphate, ce qui entraîne une augmentation du stress oxydatif et favorise l'apoptose de cellules endothéliales contribuant au dysfonctionnement endothélial.

Le SARSCoV2 peut avoir un effet aigu sur l'endothélium qui est déjà affecté par le diabète, entraînant un dysfonctionnement et une inflammation endothéliale grave. L'ACE2 qui est la principale cible du SARS-CoV-2 est exprimée sur l'endothélium, permettant l'invasion directe des cellules endothéliales. Des études histologiques avaient montré que les dommages causés aux cellules endothéliales par le SARS-CoV-2 entraînent une vascularite et une endothélite dans plusieurs organes, cela suggère que le tableau clinique de la maladie COVID-19 pourrait être plus sévère chez les patients présentant un dysfonctionnement endothélial préexistant comme les diabétiques et les cardiopathes. De plus, la surproduction de cytokines pro- inflammatoires (IL6, TNF $\alpha$ ) pendant la maladie COVID-19 favorise le dysfonctionnement endothélial (95).

La diminution de la disponibilité du monoxyde d'azote (NO) est un autre mécanisme par lequel l'hyperglycémie et le SARS-COV-2 conduisent à un dysfonctionnement endothélial comme cela a été démontré par plusieurs travaux, comme ceux menés par Zhang et al qui ont examiné l'effet de l'hyperglycémie et de la protéine S (Spike) du SARS-COV-2 sur des cellules endothéliales humaines en culture. Leurs conclusions suggéraient un effet synergique de l'hyperglycémie et de la protéine S (Spike) dans la promotion du dysfonctionnement endothélial via l'activation de l'axe ACE2-NOX. La protéine S en se liant à l'ACE2 et TMPRSS va activer la NOX2 et la NOX4, deux enzymes clés du stress oxydatif (la NOX catalyse la déprotonation de l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène et en eau, ce qui produit des ROS toxiques). L'hyperglycémie et la variabilité glycémique augmentent

aussi considérablement l'expression de l'axe ACE2-NOX, ce qui entraîne une augmentation du stress oxydatif et de l'apoptose cellulaire. Ces conditions entraînent une réduction du NO et des protéines de jonction serrée, contribuant ainsi au dysfonctionnement des cellules endothéliales (100).

Cela peut expliquer l'exacerbation de l'infection COVID-19 chez les patients diabétiques connus ou ceux qui ont développé un diabète de novo.

Le dysfonctionnement endothélial chronique induit par le DS, associé aux dommages directs des cellules endothéliales induits par le SRAS-CoV-2, entraîne une déficience de la fonction endothéliale et de la microcirculation, qui à son tour, contribue à la pathogenèse du syndrome respiratoire aigu et de la défaillance multiviscérale (101).

#### **- Rôle de l'inflammation ou tempête cytokinique**

Le diabète, même au stade du pré diabète est caractérisé par un état inflammatoire et prothrombotique chronique avec de multiples anomalies métaboliques, vasculaires, immunitaires et hématologiques qui peuvent affecter négativement la réponse immunitaire aux infections.

La glucotoxicité du diabète coïncide avec une immunité affaiblie ; avec inhibition de la prolifération des lymphocytes, réduction de l'activité des cellules tueuses naturelles (NK), dysfonctionnement des monocytes/macrophages et des neutrophiles (102).

Des études portant sur des patients hospitalisés atteints de COVID-19 en Chine avaient révélé que la gravité de la maladie était corrélée à des marqueurs inflammatoires actifs tels que l'IL-6 et lactate déshydrogénase. Les patients atteints de diabète avaient une réponse inflammatoire plus ample (orage cytokinique) avec une IL-6, une CRP, une VS et des neutrophiles plus élevées ; une lymphopénie ainsi qu'une incidence plus élevée de coagulopathie avec des taux de D-Dimères plus élevés et un allongement des temps de céphaline active et des taux bas de prothrombine (95).

#### **- Le statut glycémique antérieur**

En plus des lésions endothéliales chroniques dues au diabète et la susceptibilité accrue de développer des formes graves de la COVID-19, l'hyperglycémie à l'admission et pendant l'hospitalisation entraîne davantage de gravité et un pronostic plus défavorable de la maladie COVID-19, ainsi qu'une mortalité plus élevée quel que soit le statut diabétique antérieur.

Des études rétrospectives réalisées en Chine comme celles de Wang S et al et de Wu J et al. ont démontré que des taux de glucose élevés à l'admission constituaient un facteur de risque indépendant d'évolution vers des cas critiques et de mortalité hospitalière plus élevée (103,104).

De même, une étude observationnelle portant sur plus de 1000 patients hospitalisés atteints de la maladie COVID -19 dans des hôpitaux américains a montré que 40% des sujets souffraient de diabète ou d'hyperglycémie incontrôlée à l'admission et que la mortalité des patients hospitalisés était quatre fois plus élevée pour les patients atteints de diabète. Autre conclusion remarquable de la même étude était que la mortalité était sept fois plus élevée chez les personnes sans diabète préexistant qui ont développé une hyperglycémie à l'hôpital (105).

Une méta-analyse de 14502 patients a confirmé ces résultats, et a démontré une relation non linéaire entre la glycémie à jeun à l'admission et la gravité de la maladie covid-19, chaque élévation d'un mmol/l de la glycémie augmentait le risque de gravité de la maladie Covid-19 de 33% (106).

#### **- Diabète comme facteur de risque de COVID long (PACS)**

Le diabète en plus de son effet à la phase aigue de la maladie Covid-19 comme facteur de risque de développer des formes graves, il s'est avéré aussi que le diabète semble être un facteur de risque de développer un COVID long, ceci a été démontré dans plusieurs études récentes.

Le "COVID long" ou PACS est défini par le NICE comme "des signes et des symptômes qui apparaissent pendant ou après une infection compatible avec COVID-19, qui persistent pendant plus de 12 semaines et qui ne sont pas expliqués par un autre diagnostic" (107).

Une méta analyse récente effectuée par Harding et al portant sur 25 études comparant le risque de développer un COVID long chez les patient diabétiques par rapport aux non diabétiques a trouvé que parmi ces 25 études incluses dans la méta analyse, 11 études (44%) sont revenus en faveur d'un risque plus élevé de développer un PACS en cas de diabète, avec un risque relatif accru allant de 7% jusqu'à 342% (108).

Une étude chinoise faite sur des patients Covid-19 diabétiques hospitalisés avait démontré que 29,2% des patients qui étaient sous insuline avant l'admission avaient vu leur doses augmentées après l'admission, et 37,5 % des patients qui était sous traitement oral avant l'admission avaient commencé l'insuline après l'admission (109).

Cette même étude avait aussi démontré que les diabétiques présentaient un risque plus élevé de développer des formes graves de COVID-19, avec des taux sériques plus élevés des biomarqueurs de l'inflammation tels que l'IL-6, la CRP, la ferritine sérique, les D-dimères ; par rapport aux patients COVID-19 non diabétiques. Ceci suggère que les patients atteints de diabète sont plus sensibles à une «tempête cytokinique ou l'orage inflammatoire » conduisant éventuellement à une détérioration rapide de l'état de ces diabétiques COVID-19 (109).

Des cas d'acidocétose diabétique de plus en plus fréquentes que ce soit inaugurales ou chez des diabétiques connus ont été rapportés lors d'épisodes de la COVID-19. Une étude chinoise faite sur 658 patients COVID-19 avait retrouvé un taux d'acidocétose de 6.4% (42 cas), avec 27 cas parmi ces 42 cas d'acidocétose (64.3%) survenus de novo chez des patients COVID-19 non connus diabétiques ce qui représente un pourcentage total de 4.1% des cas d'acidocétoses diabétiques inaugurales (110).

Par ailleurs cette augmentation de l'insulinorésistance et des cas d'acidocétoses semble disproportionnée comparée à des situations critiques analogues causées par d'autres conditions pathologiques, ce qui renforce encore l'hypothèse d'une action spécifique délétère du SARS-CoV-2 sur le pancréas endocrine et les tissus insulinosensibles. Aussi le Sars CoV-2 peut agir en accélérant l'histoire naturelle du diabète, avec une progression plus rapide des complications dégénératives et / ou un passage plus rapide sous insuline des diabétiques jusque-là bien contrôlés sous traitement oral, et surtout le passage des états non diabétiques ou de pré diabète à des authentiques diabètes sucrés (12).

### **2.3.3. Conséquences du SARS-COV-2 sur le DS**

#### **- Détérioration de l'équilibre glycémique :**

Alors que la présence de diabète a été fréquemment associée au développement de formes graves de COVID-19, l'infection au Sars-Cov-2 (surtout les formes sévères) accompagnée de la tempête cytokinique et d'une réponse démesurée en hormones de contre régulation, contribuent potentiellement à un état d'insulinorésistance conduisant à une détérioration de l'équilibre glycémique et à la survenue de complications métaboliques aiguës type acidocétose diabétique et coma hyperosmolaire chez des diabétiques connus ou de novo (111).

Ainsi c'était les premières constatations de l'effet du SARS-COV-2 sur le métabolisme glucidique, l'augmentation des besoins en insuline, les changements dans la thérapeutique



antidiabétique avec souvent un passage à l'insulinothérapie est une situation observée aussi très fréquemment chez les diabétiques Covid-19.

**- Risque d'acidocétose diabétique et Covid-19 :**

Un phénomène distinct mais lié a été constaté durant la pandémie du SARS-COV-2, c'est l'augmentation des cas d'acidocétose diabétique que ce soit inaugurale ou chez des diabétiques connus, ce phénomène a été initialement signalé dans de petites séries de cas et cohortes, il a été analysé par la suite de manière exhaustive dans les données nationales de plusieurs pays (112,113). En Angleterre, la comparaison des admissions pour acidocétose diabétique au cours des trois années précédentes à celles des 12 premiers mois de la pandémie a montré que les admissions pour acidocétose diabétique concernaient aussi des personnes atteintes de DT2. De même, les admissions pour acidocétose diabétique ont augmenté chez les personnes présentant un diabète nouvellement diagnostiqué (on ne sait pas s'il s'agit d'un DT1 ou d'un DT2) ; 57 % de plus pendant la première vague et 61 % de plus pendant la deuxième vague. Cette augmentation des d'acidocétoses diabétiques a été observé dans toutes les catégories d'âge (114).

Une analyse des données du registre allemand du DT1 a montré une augmentation significative des cas d'acidocétose durant la pandémie Covid-19 en comparaison aux 2 années précédentes (44,7 % en 2020 contre 24,5 % en 2019 ; RR ajusté =1,84,  $P < 0,001$  ; contre 24,1 % en 2018, RR ajusté =1,85,  $P < 0,001$ ). Les auteurs avaient constaté aussi une augmentation significative de l'incidence de l'acidocétose diabétique sévère par rapport aux années précédentes (19,4 % en 2020 contre 13,9 % en 2019, RR ajusté =1,37,  $P = 0,03$  ; contre 12,3 % en 2018, RR ajusté =1,55,  $P = 0,004$ ) (115).

Une étude multicentrique qui a utilisé les données de 13 registres nationaux du diabète de pays différents, dont l'objectif était d'évaluer les tendances de la prévalence de l'acidocétose diabétique au moment du diagnostic du DT1 pédiatrique avant et pendant la pandémie de COVID-19 et d'identifier les prédictors potentiels des changements dans la prévalence de l'acidocétose diabétique pendant la pandémie. Au total 104 290 enfants et adolescents âgés de 6 mois à 18 ans, qui ont reçu un diagnostic de DT1 entre le 1er janvier 2006 et le 31 décembre 2021 ont été inclus. La prévalence de l'acidocétose diabétique observée en 2020 et 2021 a été comparée aux prévisions basées sur les tendances des années pré-pandémiques 2006-2019, les auteurs ont constaté que de 2006 à 2019, la fréquence de l'acidocétose diabétique inaugurale d'un DT1 était 27,3 % et l'augmentation annuelle moyenne de la prévalence de l'acidocétose

diabétique dans la cohorte totale de 2006 à 2019 était de 1,6 %. Par contre la prévalence observée ajustée de l'acidocétose diabétique inaugurale du DT1 était de 39,4 % en 2020 et de 38,9 % en 2021, ce qui est significativement plus élevé que la prévalence prévue de 32,5 % pour 2020 et de 33,0 % pour 2021 avec un  $p < 0,0001$  pour les deux années. (116).

Dans l'étude de Qeadan et al, le risque de développer une acidocétose diabétique dans la population diabétique type 1 atteintes de COVID-19 était significativement plus élevé (OR=2,26) que chez les diabétiques type 1 sans COVID-19, et le risque le plus élevé concernait les patients présentant un indice de comorbidité Elixhauser plus élevé (117).

N.B : l'indice de comorbidité Elixhauser est une mesure de la gravité globale des comorbidités (identifiées à l'aide des codes de diagnostic de la Classification internationale des maladies ou CIM), qui permet de prédire la durée du séjour à l'hôpital, les frais d'hospitalisation et la mortalité à l'hôpital (lien : <https://orthotoolkit.com/elixhauser-comorbidity-index/>).

On ne sait pas encore si la tempête cytokinique observée lors des formes graves de la COVID-19, en synergie avec le SARS-CoV-2, est responsable de l'augmentation des cas d'acidocétose diabétique. Toutefois, il a été montré que des niveaux élevés d'IL-6 jouent un rôle clé dans une réponse immunitaire inadaptée au SARS-CoV-2, pouvant entraîner l'apparition d'un nouveau diabète de type 1, associé à des épisodes d'acidocétose plus sévères et plus fréquents (44,3 % en 2020 contre 36 % en 2019 en Allemagne) (75).

Ces acidocétoses diabétiques survenant lors de l'infection par SARS-COV-2 sont caractérisées par leur sévérité, les symptômes du diabète précédant l'acidocétose sont de courte durée ne dépassant pas une semaine, des cas d'hypokaliémies sévères ont été constatés, qui sont dues probablement à l'action du SARS-CoV-2 qui réduit l'expression de l'ACE2, entraînant une diminution de la dégradation de l'angiotensine II, ce qui peut provoquer une augmentation de la sécrétion d'aldostérone et une perte rénale de potassium. Enfin ces diabètes sont caractérisés par une diminution rapide des besoins en insuline lors du suivi avec un passage aux antidiabétiques oraux et parfois même une rémission complète du diabète (118,119).

#### **2.3.4. Infection au SARS-COV-2 et augmentation de l'incidence du diabète de novo**

En fait, les constatations chez les patients covid-19 d'hyperglycémie majeur, d'insulinorésistance sévère nécessitant des doses élevées d'insuline pour contrôler ces taux de glycémie élevés, l'augmentation des cas d'acidocétoses (surtout de Novo) et des états

hyperosmolaires suggéraient que le SARS-CoV-2 est capable d'avoir des effets diabétogènes qui dépassent la simple réponse au stress bien acceptée et reconnue qui s'observe lors des maladies graves (12).

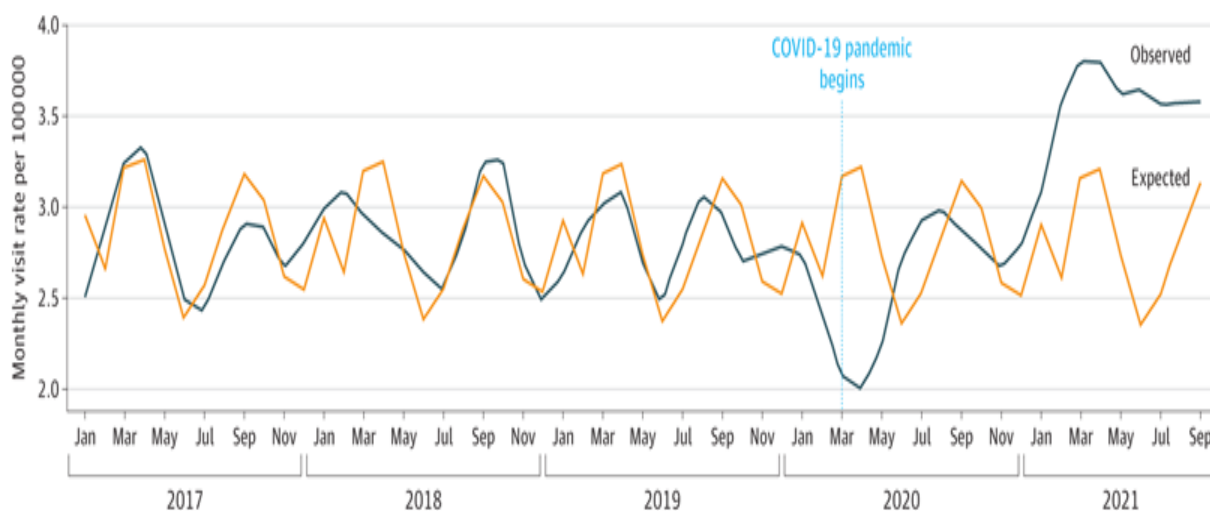
A l'instar de l'épidémie de SRAS-COV-1 en 2003, où des cas de diabète de novo ont été fréquemment observés chez des patients avec une histoire négative de diabète et qui n'ont pas reçu de corticoïdes (13), la pandémie du SARS-COV-2 a été marquée elle aussi par une augmentation de l'incidence du diabète sucré en comparaison soit aux périodes pré-covid-19 ou avec les autres infections respiratoires non covid-19. Cela a été démontré par plusieurs études et métaanalyses, qui ont démontré aussi une augmentation des cas d'acidocétose inaugurale et des états hyperosmolaires.

Dans le DT1, plusieurs travaux avaient rapporté une augmentation de son incidence durant la pandémie du SARS-COV-2. Une étude américaine effectuée entre mars 2020 et mars 2021 sur une population pédiatrique, comparant l'incidence du DT1 durant cette période par rapport aux 05 années pré-covid-19 avait démontré une augmentation de l'incidence du DT1 de 57% durant cette année par rapport à l'année précédente. Une augmentation des cas d'acidocétoses inaugurales par rapport aux cinq années antérieures aux COVID-19 (49,7% vs 40,7%) avait été observée. Cette étude avait utilisé le modèle statistique ARIMA (pour *Autoregressive Integrated Moving Average* ou Moyenne Mobile Intégrée Autorégressive) qui est un algorithme de prévision, qui prend en compte les valeurs passées et prédit les valeurs futures en fonction de celles-ci. (120).

Aussi une analyse du registre allemand du DT1 avait montré une augmentation très significative de l'incidence du DT1 durant la pandémie COVID-19 (du 01janvier 2020 au 30 juin 2021) par rapport aux années précédentes (de 2011 à 2019) avec un IRR (incidence rate ratio ou taux d'incidence) de 1.15 et un  $p < 0.001$ . Cette augmentation de l'incidence a été observée surtout durant les vagues de Covid-19. Par ailleurs, les auteurs avaient remarqué que les taux les plus élevés d'incidences du DT1 surviennent en moyenne 03 mois après les pic de la pandémie COVID-19 et le diabète type 1B ou idiopathique était en nette augmentation durant cette période (121).

Des résultats similaires ont été trouvés par une étude faite en Ecosse et publiée en 2023, qui a confirmé une augmentation de 20 % de l'incidence de diabète de type 1 chez les enfants âgés de 0 à 14 ans. Les auteurs ont observé une forte association entre un premier test Covid-19 positif et la survenue d'un diabète de type 1 dans les 30 jours suivants (122).

Une autre étude canadienne, où l'incidence du DT1 est parmi les plus élevées au monde, effectuée en Ontario, qui avait analysé rétrospectivement le registre du DT1 de janvier 2017 à septembre 2021 en comparant l'incidence observée/attendue durant ces années ainsi que le risque relatif par mois. Cette étude avait constaté une baisse de l'incidence du DT1 au début de l'épidémie COVID-19 au cours des 3 premiers mois de la pandémie (15 à 32 % de moins de mars à mai 2020), puis une nette augmentation ultérieure à des taux plus élevés que prévu (33 à 50 % de plus entre février et juillet 2021). Cette baisse initiale de l'incidence du DT1 est due probablement à l'effet du confinement (Figure 2.7) (123).



**Figure 2.7 : Incidence observée et attendue par mois du DT1 au Canada avant et pendant la pandémie Covid-19 (123).**

Une revue de la littérature publiée en 2023 avait conclu à un effet controversé du SARS-COV-02 sur l'incidence du DT1. La plupart des études incluses avaient démontré une augmentation de l'incidence du DT1 alors que certains auteurs avaient rapporté une incidence inchangée ou en baisse, baisse attribuée à plusieurs facteurs : l'âge plus jeune et la faible prévalence du DT1, les mesures de protection renforcées contre la COVID-19 (effet du confinement), et enfin à l'expression accrue des lymphocytes CD8+ dans le DT1, qui exerce des effets protecteurs contre les infections. L'apoptose des lymphocytes CD8+ est très élevée dans l'infection à la COVID-19 chez les adultes, ce qui conduit à une lymphopénie, un phénomène qui ne se produit pas chez les patients pédiatriques (124).

D'autres part, il a été constaté et d'une manière unanime une augmentation des complications métaboliques du DT1 rapportée par la majorité des études incluses dans cette revue, notamment l'acidocétose diabétique que ce soit inaugurale ou chez les diabétiques connus (124). Le cas de l'étude multicentrique effectuée au Royaume-Uni par R. Unsworth et al qui avait démontré

une augmentation de l'incidence du DT1 et de l'acidocétose diabétique en comparaison aux cinq années qui avaient précédé l'épidémie à COVID-19, avec 70% des patients se présentant en acidocétose diabétique inaugurale, et une prévalence plus élevée de cette acidocétose chez les patients COVID-19 en comparaison à ceux qui étaient négatifs pour le SARS-COV-02 (80% vs 68%) (125).

L'analyse du registre finlandais du DT1 avait démontré aussi une augmentation de l'incidence du DT1 qui est passée de 38,7/100000/an en 2016-2017 à 56,0/100000/an en 2020 avec un IRR= 1.45 ( $p=0.004$ ). Le nombre d'enfants admis en USIP (unités de soins intensifs pédiatriques) pour DT1 récent était passé d'une moyenne de 6,25 admissions en 2016-2019 à 20 admissions en 2020 avec une IRR =3,24 et un  $p = 0,0001$  (126).

Enfin Barrett et al aux Etats-Unis, dans une étude faite chez les patients de moins de 18 ans dans les 30 jours suivant l'infection par le SARS-COV-2 avait constaté que le diabète de novo est 166 % plus susceptibles de survenir chez les patients atteints de la COVID-19 que chez ceux qui n'en étaient pas atteints durant la pandémie. Ce diabète de novo est aussi 116 % plus susceptibles de survenir chez les patients atteints de la COVID-19 que chez ceux atteints d'autres infections des voies respiratoires pendant la période prépandémique (127).

Aussi pour le DT2, la majorité des travaux publiés étaient en faveur d'une augmentation de l'incidence du DT2 lors de la pandémie du SARS-COV-2. En premier une étude américaine rétrospective réalisée entre mars 2020 et février 2022, comparant l'incidence du DS de novo chez les patients hospitalisés pour COVID-19 et les patients hospitalisés pour la grippe saisonnière (influenza). Un diabète de novo a été diagnostiqué initialement chez 22,6 % des patients hospitalisés pour COVID-19, contre seulement 3,3 % des patients hospitalisés pour la grippe saisonnière (OR = 3,96,  $p < 0.001$ ).

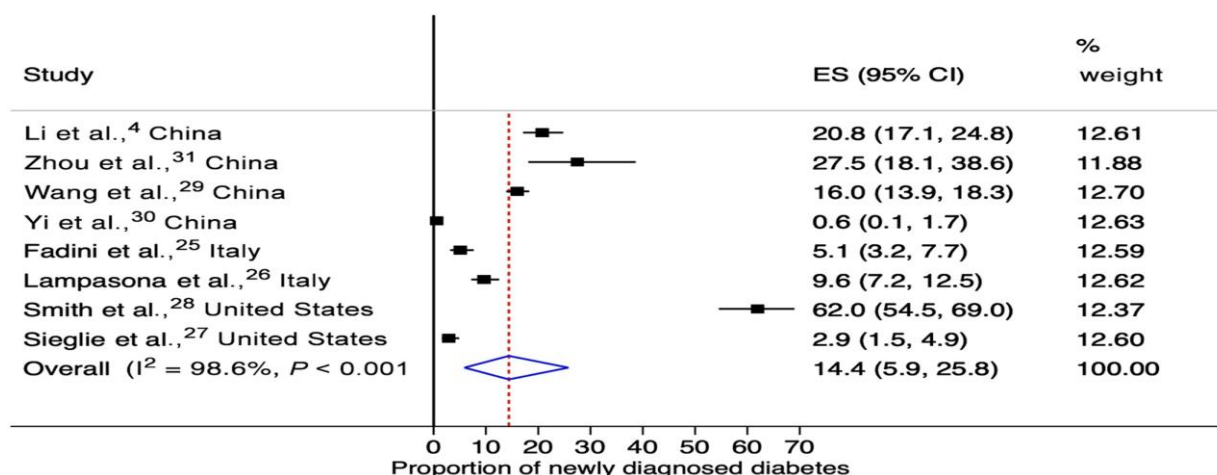
Un contrôle à 03 mois a été effectué pour les patients COVID-19 (hospitalisés ou non) et les patients précédemment hospitalisés pour influenza, afin de calculer l'incidence du diabète persistant 03 mois après l'épisode aiguë de COVID-19 ou d'influenza.

Les résultats avaient trouvé un taux de diabète persistant de 16,7% chez les patients hospitalisés pour COVID-19 (diabète initial ou non), un taux de 7,3% chez les patients COVID-19 non hospitalisés. Quant aux patients déjà hospitalisés pour influenza le contrôle à 03 mois avait retrouvé un taux de diabète persistant de 12% avec une différence significative du taux d'incidence (16,7% vs 12,0%, OR = 1,24,  $p < 0,0001$ ) (128).

Une autre étude de cohorte du département américain des anciens combattants publiée en Mai 2022 avait étudié le risque de survenue d'un diabète de novo chez les patients avec COVID-19 qui avaient survécus 30 jours après l'épisode infectieux et suivi pendant une durée moyenne de 352 jours. Ce groupe de patients avait été comparé avec deux groupes contrôles non COVID-19 (un groupe contemporain indemne de COVID-19 et un groupe historique de 2018 utilisé comme référence). Cette étude avait rapporté que le groupe COVID-19 présentait un risque accru de 40% de développer un diabète en post-covid-19 (HR= 1.40) par rapport au groupe contrôle contemporain, ce risque de développer un diabète augmente graduellement avec la gravité de la maladie COVID-19 (que les patients soient non hospitalisés, hospitalisés ou admis en soins intensifs respectivement) (129).

Par ailleurs, plusieurs métaanalyses se sont intéressées à la survenue du DS de novo durant la période COVID-19. La revue systématique et métaanalyse faite par Sathish et al avait examiné la proportion de diabète nouvellement diagnostiqué chez les patients atteints de la COVID-19. Au total huit études ont été retenues (quatre en Chine, deux en Italie et deux aux États-Unis) avec un total de 3711 patients atteints de la COVID-19, le nombre de cas de diabète nouvellement diagnostiqué était de 492, soit une proportion groupée de 14,4 % (130).

Dans cette métaanalyse, il y avait deux études qui avaient concerné uniquement le diabète de novo ( $HbA1c < 6.5\%$ ) en excluant les cas de diabète anciens méconnus ( $HbA1c > 6.5\%$ ), celles de Li et al. et de Zhou et al. et qui avaient trouvé des proportions de 20.8% et 27.5% respectivement. Deux autres études avaient des cas de diabète non diagnostiqués auparavant ou méconnu ( $HbA1c > 6.5\%$ ), celles de Smith et al. et de Yi et al. et qui avaient trouvé des taux allant jusqu'à 62% (130) (Figure 2.8).

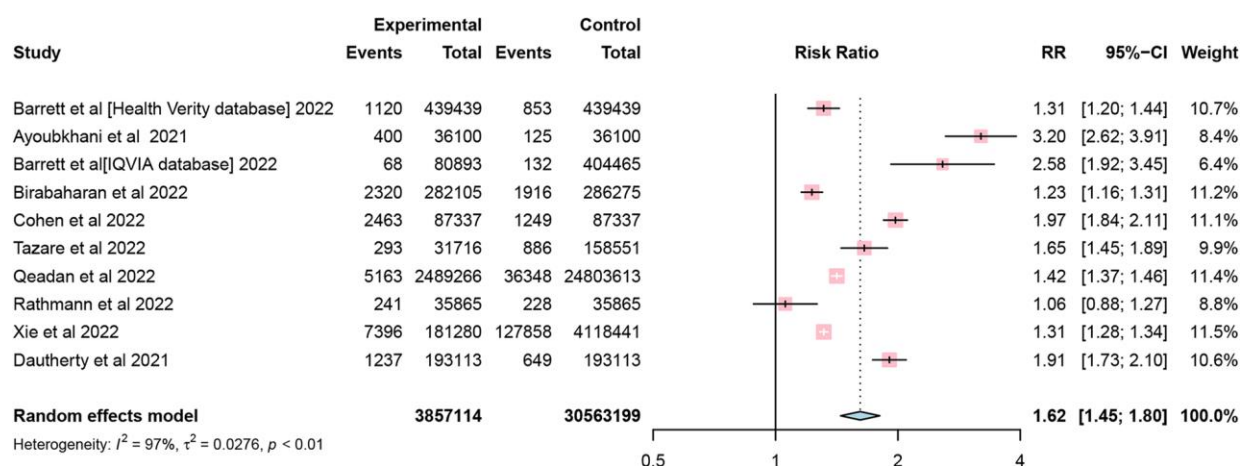


**Figure 2.8 : Prévalence du diabète nouvellement diagnostiqué chez les patients atteints de COVID-19 (130).**

La métaanalyse faite par Harding et al avait comme objectif d'établir la relation entre l'existence d'un DS et le risque de survenue du PACS d'une part, et le risque de survenue de diabète de novo en cas d'infection par le SARS-COV-2. Elle avait concerné 14 études portant sur le diabète de novo post-COVID-19. Parmi elles, 12 études avaient rapporté une augmentation statistiquement significative du risque de survenue du diabète chez les patients COVID-19 (par rapport au patient non COVID-19). Ce risque variait de 11 % à 276 % en fonction des études (108).

Dans la métaanalyse de Zhang et al comportant neuf études avec près de 40 millions de participants, l'incidence de tous types confondus de diabètes après infection COVID-19 était de 15,53/1000 personnes/années (7,91-25,64) et le risque relatif de diabète après une infection par le SARS-CoV-2 était élevé (RR 1,62) (131).

Cette même méta-analyse avait comparé l'incidence du diabète en post-COVID-19 par rapport aux autres infections des voies aériennes supérieures et elle avait trouvé un risque de diabète qui est multiplié par 1,17 (1,02-1,34) après infection à la COVID-19 par rapport aux patients présentant des infections générales des voies respiratoires supérieures. Les patients atteints de formes graves de COVID-19 étaient plus à risque (RR = 1,67 [1,25-2,23]) de diabète post-COVID-19. Il faut bien noter que ce risque de diabète était le plus élevé au cours des trois premiers mois suivant la COVID-19 (RR = 1,95 [1,85-2,06]). Ces résultats sont restés inchangés après prise en compte des facteurs de confusion (Figure 2.9) (131).



**Figure 2.9 : Risque relatif de développer un diabète en post-covid-19 en comparaison aux autres infections des voies aériennes supérieures (131).**

### 2.3.5. Étiopathogénie du diabète de novo post-covid-19

Les voies potentielles par lesquelles le SARS-COV-2 pourrait augmenter le risque de développer un diabète sont multiples. Cela inclut sans s'y limiter, les lésions directes des cellules B pancréatiques, une réponse exagérée des cytokines proinflammatoires ou tempête cytokinique, une activation du SRA systémique et tissulaire des îlots de Langerhans créant un état d'insulinorésistance et la fibrose des îlots de Langerhans avec des dépôts amyloïdes.

Les changements de comportement des individus ainsi que ceux des systèmes de santé pendant la pandémie, combinés aux effets du confinement et au manque de prise en charge adéquate (les structures de santé étant souvent submergées par l'afflux de patients), constituent également des facteurs pouvant expliquer ce sur-risque. Il ne faut pas non plus oublier l'utilisation fréquente des corticoïdes au cours de la maladie COVID-19, en particulier dans ses formes modérées à sévères. Tous ces facteurs peuvent entraîner une destruction et une apoptose des cellules bêta avec altération de l'insulinosécrétion et une insulinorésistance périphérique pouvant contribuer au développement d'un diabète sucré d'apparition récente.

L'altération de l'insulinosécrétion par la cellule bêta des îlots pancréatiques est un facteur déterminant du développement du diabète. Malgré le peu de preuves que le SARSCoV-2 déclenche une réponse auto-immune aux îlots, il est suggéré que la pathogenèse du diabète d'apparition récente chez les personnes infectées comprend une lésion précoce des cellules bêta.



Aucune de ces possibilités n'est exclusif en soi, plusieurs de ces facteurs peuvent se combiner pour jouer un rôle soit dans le développement, soit dans la progression du DT1 ou DT2, ou de fait entraîner une nouvelle forme de diabète (132).

#### **- Rôle physiologique de l'ACE2 et du SRA tissulaire dans les îlots pancréatiques**

Le système rénine angiotensine (SRA) joue un rôle important dans la biologie et la fonction du pancréas. Chez l'homme, l'expression de l'ACE2 dans les îlots pancréatiques a été démontrée, en particulier dans les cellules bêta, les cellules acineuses et canalaire ainsi que dans les cellules endothéliales entourant les îlots et les péricytes (133–135).

Cependant, plus récemment, une variation dans la localisation de l'ACE2 dans les îlots a été démontrée chez des patients décédés de la COVID-19, indiquant des différences dans la gravité de la maladie et l'issue rapportée, ainsi qu'une contradiction entre les études (136).

Comprendre le rôle de l'ACE2 dans l'îlot pancréatique pourrait donc nous aider à comprendre en partie le lien crucial entre l'infection par la SARS-COV-2 et le diabète sucré.

Le SRA local dans l'îlot pancréatique régule l'homéostasie du glucose par l'intermédiaire d'acteurs clés comme l'ACE2 et l'angiotensine (1-7) (137). Le déficit en ACE2 peut avoir un impact sur le développement des îlots et sur la fonction des cellules bêta (Tableau 2.4).

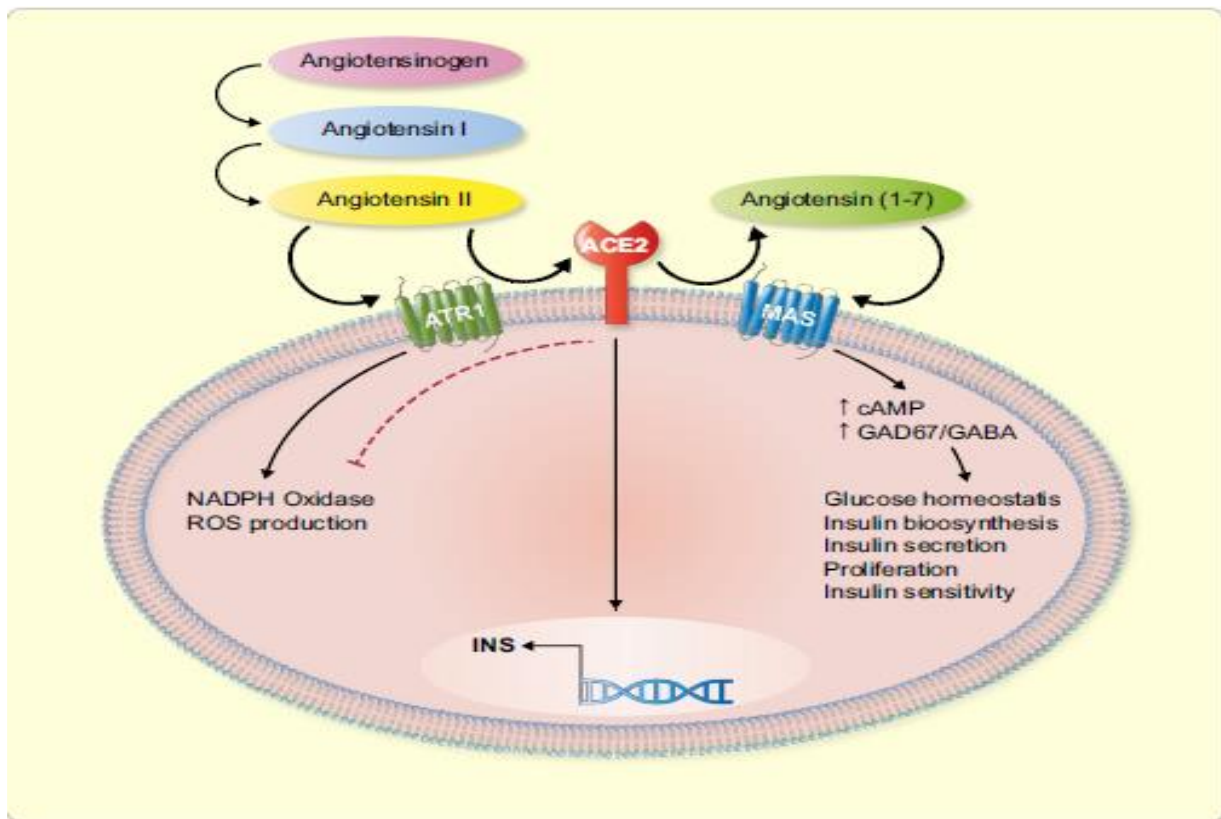
Des expériences faites sur les souris, avaient démontré le rôle de l'ACE2 dans le développement des cellules bêta pancréatiques et son rôle aussi dans l'insulinosécrétion. Les souris ACE2-KO (knock out NOD) ont une masse beta cellulaire diminuée avec augmentation de l'apoptose et une dédifférenciation des cellules bêta, cette dédifférenciation est arrêtée par l'administration du peptide Ang (1-7) qui améliore considérablement la fonction des cellules bêta grâce à l'amélioration de la microcirculation des îlots. Ce peptide Ang (1-7), améliore aussi la sensibilité à l'insuline, la biosynthèse de l'insuline et la survie des cellules bêta (138–140) (Figure 2.10).

En cas de sécrétion accrue de cytokines proinflammatoires, tel que l'IL-1 $\beta$ + IFN $\gamma$  et IFN $\alpha$ , l'expression de l'ARNm de l'ACE2 est augmentée dans les îlots humains ainsi que dans la lignée bêta cellulaire humaine, cela suggère que sous l'effet d'un stress inflammatoire lié au diabète, l'expression de l'ACE2 augmente. Dans ce contexte, l'expression de l'ACE2 et de TMPRSS2 est significativement augmentée dans les îlots des personnes diabétiques par rapport aux non diabétiques (141,142).

Par ailleurs des études antérieures faites au début de la pandémie COVID-19 ont rapporté que le traitement par les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) augmente l'expression et l'activité de l'ACE2, en particulier dans les cellules cardiaques, ce qui pourrait exposer ces tissus à un sur risque d'infection par le SARS-CoV-2. Cependant, des données ultérieures ont démontrées que le traitement à long terme par les IEC et/ou les ARA II n'a aucun effet sur l'augmentation du risque d'infection par le SARS-CoV-2 ou sur la gravité de la COVID-19 (143–146).

**Tableau 2. 4: Rôle du SRA, de l'Ang (1-7) et de l'ACE2 au niveau du pancréas endocrine (147–153).**

Composant du SRA (axe de signalisation)	Rôle physiologique
Ang II	-Survie des îlots : (vasoconstriction des vaisseaux sanguins des îlots) - Inhibition de la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose
Ang (1-7)	Prévient l'apoptose des cellules endothéliales et endocrines des îlots. -Atténue le stress cellulaire -favorise la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose.
Ang (1-7)/MAS	-Développement des îlots et prolifération de la cellule bêta (Ins+/Ki67+) -Homéostasie du glucose : en induisant la production d'AMPc dans les cellules bêta, et augmente l'expression de Pdx1, Ngn3 et Ins.
ACE2/Ang(1-7)/MAS	-Améliore la sécrétion d'insuline et l'homéostasie du glucidique en améliorant le flux de calcium, l'exocytose des granules d'insuline, le potentiel de membrane mitochondriale en présence de ROS, et la modulation de la signalisation GAD67/GABA (protège du stress oxydatif).



**Figure 2.10 : Rôle de l'ACE2 dans la cellule bêta pancréatique (154).**

Il est bien connu que le SRAS-CoV-2 est un virus des voies respiratoires, malgré cela, des preuves croissantes ont permis l'émergence d'une hypothèse qui suggère que d'autres cellules peuvent être infectées (entre autre les cellules bêta pancréatiques), entraînant des changements pathologiques et des complications extra pulmonaires.

Ainsi, plusieurs hypothèses ont été émises. Soit le SARS-COV-2 peut infecter directement la cellule bêta, ou bien il déclenche une auto-immunité entraînant un DT1 ou une destruction des cellules bêta avec déficit en insulinosécrétion. La dernière hypothèse est celle de la réponse inflammatoire à l'infection par le SARS-COV-2 ou tempête cytokinique qui accélérerait ou exacerberait les phénomènes d'insulinorésistance et le déclenchement d'un DT2.

#### **- Infection directe de la cellule bêta**

Il est prouvé que les cellules endocrines des îlots pancréatiques, en particulier les cellules  $\beta$ , peuvent être endommagées par des infections virales (136).

Les données sont divergentes mais la majorité des études avaient conclu sur la capacité du SARS-COV-2 à infecter la cellule bêta. Des travaux avaient déjà montré que l'ACE2 et TMPRSS2 sont exprimées dans les cellules pancréatiques exocrines et endocrines du pancréas humain, ainsi que les péricytes et que leurs expression dans le pancréas est plus élevée que dans les poumons (133,134,141).

Par rapport aux cellules  $\alpha$ , les cellules  $\beta$  expriment des niveaux plus élevés d'ACE2 (taux de colocalisation : ACE2-INS  $57,6 \pm 19,3$  % vs ACE2-GCG  $6,8 \pm 5,4$  % ;  $p < 0,0001$ ), avec une expression plus marquée encore sur les péricytes. Ceci avait été démontré par plusieurs travaux notamment ceux de Fignani D et al effectués sur le pancréas de donneurs sains ou ceux de Muller JA et al effectués sur des patients COVID-19 en post-mortem et qui avaient démontré la présence de particules du SARS-COV-2 dans les cellules  $\beta$  pancréatiques (134,141).

Il est important aussi de noter que des données avaient démontré que d'autres facteurs d'entrée du SARS-CoV-2 (découverts lors de la pandémie), tels que NRP1 (neuropiline 1) ou le TFRC (récepteur de la transferrine) sont assez fortement coexprimés, en particulier dans les cellules bêta. L'expression de NRP1 était significativement plus élevée dans le pancréas des donneurs décédés de la COVID-19 par rapport aux donneurs sains (155–157).

Wu CT et al avaient démontré aussi que les cellules  $\beta$ , obtenues à partir d'îlots humains isolés provenant de donneurs pancréatiques sains ex vivo, exprimaient une grande quantité de NRP1 et de protéines du TFRC, un petit nombre d'ACE2 et TMPRSS2. De plus, l'expression de NRP1 chez les patients positifs pour COVID-19 était significativement plus élevée que chez les témoins ( $p < 0,05$ ) (158).

Ces résultats avaient été comparés à ceux obtenus par Steenblock C et al qui avaient évalué les facteurs d'entrée du SARS-CoV-2 dans les îlots pancréatiques obtenus à partir de 18 donneurs de pancréas, 11 ayant succombé au COVID-19 et 6 à d'autres causes. Dans cette étude, il avait été démontré que 70 % des patients atteints de COVID-19 exprimaient l'ACE2 dans le système vasculaire des îlots pancréatiques et seulement 30 % présentaient une expression de l'ACE2 dans les cellules  $\beta$ . Cette étude avait montré également que les cellules  $\beta$  exprimaient d'autres récepteurs et facteurs, qui pourrait faciliter l'entrée du SRAS-CoV-2 ; tels que TMPRSS, DPP4, HMBG1 et NRP1(136).

Le SARS COV-02 pourrait également envahir les cellules  $\beta$  en se liant au récepteur DPP4 ou la CD26 via sa protéine S comme cela a été démontré pour le MERS, mais il s'est avéré que la

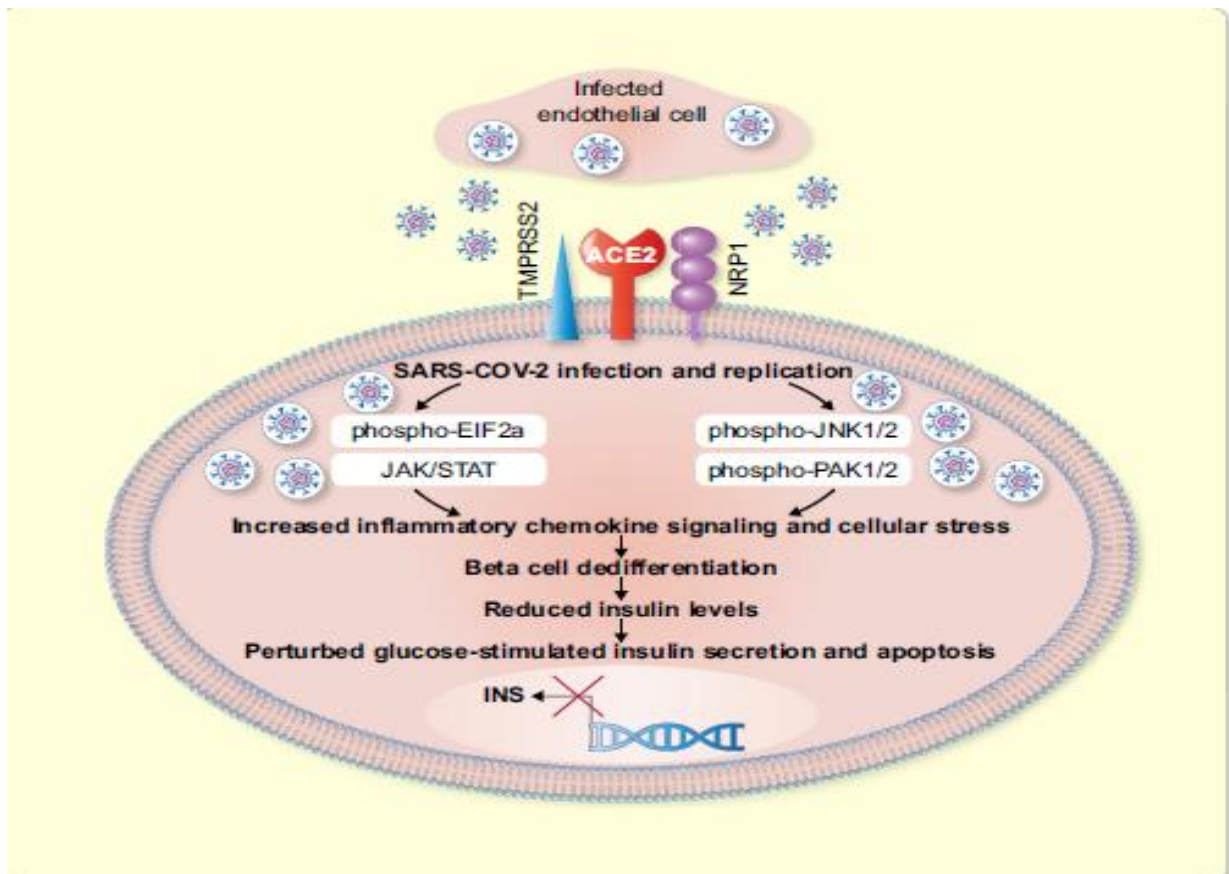
liaison SARS-CoV-2-DPP4 est faible du fait de différences cruciales dans le domaine de liaison des deux virus (54,159).

En outre, le dysfonctionnement des cellules  $\beta$  peut survenir en cas d'état inflammatoire, ce qui est le cas chez les patients COVID-19. La question si c'est l'inflammation ou l'infection qui est la cause principale du dysfonctionnement des cellules  $\beta$  est toujours sujet de débat.

Les cytokines proinflammatoires notamment l'IL-6, augmentaient l'expression de l'ACE2 dans la lignée cellulaire  $\beta$  primaires des îlots pancréatiques (141).

D'autres travaux avaient également démontré que les pancréas des sujets infectés par le SARS-CoV-2 étaient positifs pour la protéine S du SARS-CoV2 par immunohistochimie, des particules d'ARN virale et une réplication virale étaient évidentes par microscopie électronique. La masse totale des cellules bêta était diminuée dans le pancréas infecté par le SARS-CoV-2, attribuable à l'atrophie des cellules bêta. La granularité des cellules bêta était diminuée aussi. Ces phénotypes histologiques avaient persisté au-delà de la durée de l'évolution clinique de la maladie (160).

Ces résultats montrent clairement que le SARS-CoV-2 peut endommager les cellules pancréatiques directement par sa liaison à plusieurs récepteurs (ACE2, NRP1, CD26). Cette infection des cellules  $\beta$  par le SARS-COV-2 conduit à l'activation des voies JAK/STAT, PAK1/2, JNK1/2, EIF2a, provoquant une régulation positive du stress et de l'inflammation, induisant ainsi des changements morphologiques, transcriptionnels et fonctionnels avec une augmentation de l'apoptose des cellules  $\beta$  et surtout une dédifférenciation de celles-ci. Les niveaux d'insuline sont réduits et la cellule bêta perd son identité, ce qui aboutit à une réduction du nombre des granules sécrétoires d'insuline et une altération de la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose (Figure 2.11) (154).



**Figure 2. 11: Les perturbations induites par le SARS-CoV-2 dans la fonction des cellules bêta à la suite de leur invasion directe (154).**

En parallèle, des lésions indirectes des cellules bêta peuvent survenir en raison de la réponse inflammatoire systémique exagérée et la sécrétion de cytokines proinflammatoires, qui peuvent induire un stress du réticulum endoplasmique dans les cellules bêta et altérer leur fonction/survie. Tel que démontré dans des études faite par microscopie électronique sur des cellules bêta infectées par le SARS-CoV-2 qui a révélé des anomalies ultra structurales des cellules bêta similaires à celles observées dans les îlots des patients diabétiques type 2. Des anomalies qui sont dues au stress oxydatif notamment un réticulum endoplasmique dilaté, des perturbations mitochondriales et dans les processus de maturation de l'insuline (134).

Les cellules endothéliales des îlots infectés peuvent également avoir un impact sur le fonctionnement des cellules bêta, peut-être en altérant la sécrétion de facteurs paracrines connus pour soutenir la fonction/survie de la cellule bêta.

- **Déclenchement de réactions auto-immunes par le SARS-COV-2 et apparition d'auto-anticorps**

Il existe une association temporelle entre l'infection par le SRAS-CoV-2 et le développement de l'auto-immunité associée au DT1 surtout chez les enfants, démontré par plusieurs travaux. L'essai Primary Oral Insulin Trial, étude multicentrique européenne menée entre février 2018 et mars 2021 avait concerné 1 050 nourrissons (517 filles) âgés de 4 à 7 mois présentant un risque génétiquement défini de DT1 supérieur à 10 %. L'objectif principal était de dépister le développement de multiples ( $\geq 2$ ) auto-anticorps insulaires lors du suivi de ces nourrissons ou d'anticorps insulaires uniques et DT1. Les enfants avaient été suivis d'une manière régulière jusqu'en septembre 2022 avec dosage des anticorps anti-insulaire et sérologie SARS-COV-2 (durant la pandémie). Les résultats avaient démontré que l'Odds Ratio ajusté en fonction du sexe, de l'âge et du pays, pour le développement d'auto-anticorps insulaires lorsque les enfants étaient testés positifs pour les anticorps anti-SARS-CoV-2 était de 3,5 ( $p = 0,002$ ). Le taux d'incidence des auto-anticorps des îlots était de 3,5/100 années-personnes chez les enfants sans anticorps anti-SARS-CoV-2, par contre ce taux atteint 7,8 / 100 années-personnes chez les enfants ayant des anticorps anti-SARS-CoV-2 ( $p = 0,02$ ) (161).

Les processus pathologiques responsables des lésions bêta cellulaires sont multiples. Le mécanisme principal est le mimétisme moléculaire, où les épitopes des virus partagent une ressemblance avec certaines protéines des cellules des îlots de Langerhans de l'hôte, provoquant ainsi une réactivité croisée et une réponse auto-immune des lymphocytes T contre le tissu hôte chez les individus sensibles ou prédisposés. D'autres mécanismes sont proposés comme *bystander T-cell activation* où l'activation de lymphocytes T indépendamment d'une stimulation par un antigène spécifique au récepteur, entraînant une destruction des cellules bêta. Celle-ci est accélérée par les cytokines pro-inflammatoires libérées par les cellules pancréatiques adjacentes infectées par le SARS-OV-2 comme les cellules alpha, les cellules exocrines, endothéliales et neuronales. En plus de l'insulinodéficience due à la perte de la masse bêta cellulaire, les médiateurs pro inflammatoires peuvent entraîner des perturbations fonctionnelles comme une altération de l'insulinosécrétion médiée par le glucose et un retard dans la conversion de la proinsuline en insuline (75).

Aussi l'incapacité apparente des cellules bêta à éliminer les infections virales, par rapport aux cellules alpha est un autre élément crucial. L'infection chronique des cellules bêta entraîne une

surexpression persistante du CMH-1, conduisant à la présentation continue d'épitopes de cellules bêta au système immunitaire, facilitant ainsi l'auto-immunité (162).

Mais plusieurs travaux suggèrent que le type de diabète le plus fréquent dans ce contexte est plutôt un diabète type 1B ou non auto-immun, avec des marqueurs d'auto-immunité négatifs, le mécanisme proposé dans ce contexte est une lyse directe de la cellule bêta due à l'action combinée du SARS-COV-2 et des cytokines proinflammatoires sur la cellule bêta. Cette tempête cytokinique observée lors de la COVID-19 entraîne une surexpression de l'ACE2 par la cellule bêta et ainsi que leurs susceptibilité accrue à l'infection par le SARS-COV-2 (163,164).

#### **- Réponse inflammatoire exacerbée ou tempête cytokinique**

Le processus inflammatoire aigue lors d'une infection COVID-19 est disproportionné et exagéré par rapport à d'autres situations pathologiques similaires. Plusieurs études avaient démontré cette réaction immunitaire démesurée, comme les travaux de Yavropoulou A et al qui avaient évalué les niveaux d'IL6, de cortisol salivaire et de CRP chez les patients COVID-19, en comparaison à des sujets sains indemnes de toutes pathologies inflammatoire ou endocriniennes et testés négatifs pour le SARS-COV-2. Les niveaux de CRP et d'IL-6 étaient 6 fois plus élevés chez les patients infectés avec un  $p < 0,001$ , et les niveaux de cortisol salivaire nocturne était plus élevé chez les patient COVID-19 que dans le groupe contrôle ( $p < 0.001$ ), mais sans différence significative pour le cortisol salivaire du matin (165).

Cet orage cytokinique lors d'une infection COVID-19 va entraîner des perturbations de la fonction bêta cellulaire, mais surtout une insulino-résistance périphérique entraînant un dysfonctionnement du tissu adipeux et des organes insulinosensibles. Il est bien admis que le tissu adipeux joue un rôle endocrinien important, c'est un véritable organe endocrine en sécrétant des hormones et des facteurs de 'l'inflammation ou adipokines; ces médiateurs jouent un rôle métabolique clé dans l'homéostasie glucidique. L'infection par le SARS-COV-02 entraîne un dysfonctionnement de ce système avec augmentation des médiateurs et facteurs de l'inflammation et une diminution de l'adiponectine qui est pratiquement la seule hormone adipocytaire qui améliore la sensibilité à l'insuline ce qui va entraîner une insulino-résistance.

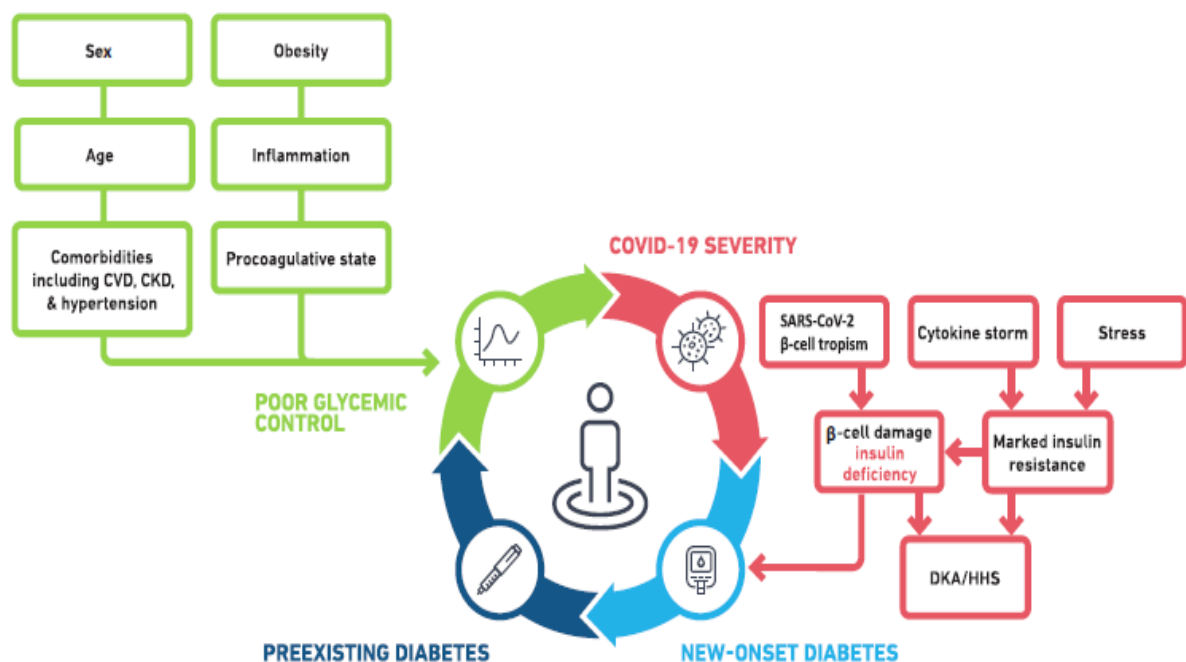
Les travaux de Reiterer M et al avaient démontré que l'insulino-résistance, plutôt que l'insuffisance des cellules bêta pancréatiques, est la cause prédominante d'hyperglycémie chez les patients atteints de la COVID-19 et de SDRA, indépendamment du traitement aux



glucocorticoïdes. Ce même auteur a aussi constaté que le taux d'adiponectine était réduit de 50 à 60 % chez les patients atteints de COVID-19 et de SDRA, par rapport aux patients admis en soins intensifs sans SDRA ( $p = 0,003$ ) (166,167).

Filippo et al avaient évalué le rapport adiponectine/leptine (adiponectine considérée comme adipokine anti inflammatoire et leptine comme adipokine proinflammatoire) comme marqueur de survie et de réaction inflammatoire chez 60 patients (31,7% obèses) atteints de COVID-19 (formes légères, modérées et sévères). Les patients qui avaient développés des formes modérées avait le rapport adiponectine/leptine le plus élevé (OR= 5.0) par rapport aux patients qui avaient des formes légères ou sévères (OR à 1.2 et 2.1 respectivement) ( $p= 0.019$ ). De plus le rapport adiponectine/ leptine était en corrélation avec les facteurs de l'inflammation systémique surtout la CRP ( $P= 0.023$ ). les patients avec rapport Adp/Lep le plus élevé avaient tendance à faire moins de complications cardiométaboliques (diabète de novo, HTA) et moins de décès et d'admissions en USI ( $p = 0,010$ ) (168).

Cette augmentation du rapport Adpn/Lep peut être interprétée comme une réponse compensatoire à l'inflammation (facteur protecteur).



**Figure 2.12: Relation bidirectionnelle entre le diabète de type 2, la Covid-19 (169).**

## **- Utilisation des corticoïdes lors de l'infection par le SARS-COV-2 et DS**

Les glucocorticoïdes sont des médicaments qui avaient démontré leur capacité à réduire la mortalité et le recours à la ventilation mécanique invasive chez les patients atteints de COVID-19 (170).

Cependant ce traitement n'est pas dénué d'effets secondaires, notamment sur l'homéostasie glucidique, en favorisant surtout une insulino-résistance. Les résultats de plusieurs études étaient en faveur d'une augmentation de l'incidence des anomalies glucidiques, bien que quelques travaux n'aient pas constaté des changements cliniquement significatifs de la glycémie chez les personnes atteintes de la COVID-19 et non diabétiques mises sous corticothérapie, comme celle de Fetters et al. faite par la Dexaméthasone (DXM) (171).

### **2.3.6. Aspects phénotypiques du diabète de novo post-SARS-COV-2**

Les caractéristiques phénotypiques et les particularités cliniques du diabète de novo post-SARS-CoV-2 (NODAC) demeurent encore mal définies. Cette méconnaissance s'explique principalement par la forte dépendance, dans les premières études épidémiologiques, aux données issues des dossiers médicaux électroniques, souvent dépourvues d'une évaluation approfondie de l'auto-immunité et/ou de la fonction des cellules bêta avant l'infection par le SARS-CoV-2 et au moment du diagnostic du diabète.. Ainsi, une incertitude demeure quant à la relation entre l'infection par le SARS-CoV-2 et le sous-type de diabète.

Il reste à déterminer si le NODAC doit être considéré comme un nouveau sous-type de diabète ou si le SARS-CoV-2 augmente simplement le risque de développer les types de diabète les plus courants (DT1 ou DT2). De plus, dans la majorité des études ayant décrit le NODAC, la classification du diabète reposait presque exclusivement sur les codes CIM-10 enregistrés dans les bases de données de santé lors des soins cliniques.(127,129).

Schématiquement on peut considérer que l'effet de l'infection par le SRAS-CoV-2 sur le métabolisme glucidique est variable et peut revêtir plusieurs aspects :

- soit en déclenchant un diabète sucré fulminant (diabète type 1B) de novo chez les enfants, les adolescents et les adultes (comme cela a été signalé avec le SARS-CoV-1 et le MERS), et qui se caractérise par l'absence de marqueurs d'auto-immunité pancréatique (13).
- soit en accélérant la survenue d'un DT1 ou d'un DT2 de novo

- soit en provoquant une dysrégulation métabolique grave avec des cas d'acidocétoses diabétiques potentiellement mortelles chez des diabétiques de type 1 connus ou nouvellement diagnostiqués (75).
- soit un diabète secondaire aux corticoïdes, un traitement largement utilisé surtout dans les formes sévères de COVID-19.
- soit le SARS-CoV-2 peut induire une auto-immunité pancréatique chez les patients, avec la possibilité de survenue d'un DT1 même des années plus tard.

Une étude rétrospective qui avait concerné 244 patients COVID-19 et diabétiques avait démontré que le diabète de novo est dominé par le DT2 (88.2%), le DT1 représentait 11.8% des cas. En analyse multivariée les facteurs de risque d'apparition du diabète de novo étaient : le sexe masculin (OR=2,9 ;  $p=0.018$ ), les antécédents familiaux d'HTA (OR=3,7 ;  $p=0.012$ ), l'obésité (OR=3,1 ;  $p=0.048$ ) et l'existence d'une hyperkaliémie (OR = 9,3 ;  $p=0.007$ ) (172).

Une autre étude réalisée aux Émirats arabes unis par Alkhemeiri et al avait noté une fréquence du diabète de novo de 9,8 %, avec une majorité de DT2 (97,7 %), une prévalence du pré diabète d'apparition récente de 2,3 %. Les affections associées les plus courantes étaient l'hypertension (65,4 %), l'obésité (44,2 %) et la maladie coronarienne (18,9%) (86,173).

Une plus large cohorte canadienne incluant 629 935 patients suivi du 1er janvier 2020 au 31 décembre 2021, avait comparé l'incidence du diabète sucré parmi les patients exposés (COVID-19 +) et ceux non exposés (COVID-19 -) a rapporté que l'incidence du diabète sucré était plus élevée chez les patients testés positifs au SARS-CoV-2 que chez les patients testés négatifs au SARS-CoV-2 (672,2 pour 100 000 patients-année contre 508,7 pour 100 000 patients-année,  $p < 0,001$  ; OR= 1,17). Cette incidence du diabète était plus élevée chez les hommes (OR= 1,22), chez les patients atteints de formes graves de la maladie COVID-19 par rapport à ceux non exposés (non COVID-19), y compris les personnes admises en unités de soins intensifs (OR=3,29) ou à l'hôpital (OR=2,42). La proportion des cas incidents de diabète attribuables à l'infection par le SRAS-CoV-2 était de 3,41% dans l'ensemble et de 4,75% chez les hommes (174).

Des changements importants dans le mode de vie durant la pandémie COVID-19, tels qu'une mauvaise alimentation, une réduction de l'activité physique, un retard de consultation et de diagnostic (diabète méconnu) dus essentiellement aux mesures de confinement, sont autant de facteurs qui peuvent avoir contribué à l'augmentation du syndrome métabolique dans la

population prédiabétique et peuvent augmenter le risque d'apparition de diabète de novo post-SARS-COV-2 (175).

### **2.3.7. Facteurs de risques de développer un diabète de novo post-COVID-19**

Plusieurs facteurs de risques susceptibles de provoquer ou d'accélérer la survenue d'un diabète de novo lors de l'infection par le SARS-COV-2 ont été identifiés. Ces facteurs de risque sont soit en relation avec le terrain tels que l'âge (86,172,174), le sexe (86,172,174), les comorbidités (obésité, HTA, dyslipidémie, maladies cardiovasculaires, insuffisance rénale) (86), soit en relation avec la gravité de la maladie COVID-19 et ses effets sur l'organisme (174,176). Enfin, des facteurs contextuels tels que l'usage de glucocorticoïdes et les modifications du mode de vie pendant le confinement (sédentarité, déséquilibre alimentaire, retard de diagnostic) peuvent également contribuer à l'émergence du diabète post-COVID-19 (129,176,177).

#### **- Gravité de la maladie covid-19**

Le degré de sévérité de l'infection au SARS-COV- 02 était constamment associé à un risque plus élevé de développer un diabète de novo. Dans une étude menée par Xie et al les patients COVID-19 non hospitalisés présentaient un risque accru de diabète de 25% par rapport aux patients non-COVID-19. Ce risque passait à 173% et 276% chez les patients hospitalisés et admis en unités de soins intensifs (USI) respectivement (129).

Dans une autre étude rétrospective américaine menée par Daugherty et al qui s'est intéressée au PACS chez les patients âgés entre 18 et 65 ans, elle a trouvé une augmentation du risque d'apparition d'un diabète de novo de 70% et 266% respectivement chez les patients non hospitalisés et hospitalisés atteints du COVID-19, par rapport aux populations historiques non-COVID-19 (178).

L'analyse post-hoc de l'étude CORONADO avait montré que par rapport aux patients atteints de DT2 déjà établi, ceux atteints de diabète diagnostiqué durant l'hospitalisation sont plus jeunes ( $60,2 \pm 12,5$  vs  $70,5 \pm 12,3$  ans,  $p < 0,001$ ), plus fréquemment d'origine africaine ou caribéenne (31,1 vs 16,7%,  $p = 0,0055$ ), l'IMC médian inférieur dans le groupe diabète de novo ( $27.9$  vs  $29.9$  kg/m<sup>2</sup>,  $P = 0.11$ ). Les patients diabétiques de novo présentent moins de comorbidités (moins d'HTA, de dyslipidémie, de maladies cardiovasculaires et moins de médicaments), le taux d'HbA1c ainsi que le taux de CRP étaient plus élevés dans le groupe diabète de novo (179).

Une autre étude de Naveed et al menée au Canada entre le 01 Janvier 2020 et 31 Décembre 2021, dont l'objectif principal était d'évaluer l'association entre l'infection au SARS-COV-2, y compris la gravité de l'infection et le risque de survenue de diabète de novo en comparant 02 groupes de patients non diabétiques, COVID-19+ et COVID-19- appariés pour l'âge et le sexe. Durant la phase de suivi (durée médiane de 257j), le taux de survenue du diabète de novo était de 0.5% chez les patients COVID-19+ vs 0.4% dans le groupe COVID-19-, avec un taux d'incidence de 672,2 incidents/100 000 personnes/année vs 508,7 incidents/100 000 personnes/année, ( $p < 0,001$ ). Le risque de survenue de diabète de novo était plus élevé chez les patients atteints de formes graves de la maladie COVID-19 que chez ceux COVID-19-, ( $HR = 3,29$  pour les personnes admises en unité de soins intensifs et un  $HR = 2,42$  pour les hospitalisés) (174).

Des résultats similaires ont été trouvés par plusieurs auteurs qui avaient démontré un gradient croissant du risque de survenue de diabète de novo lors d'une infection par le SARS-COV-2, chez les personnes non hospitalisées / hospitalisées, et le risque était le plus élevé chez les patients admis aux soins intensifs (129,180).

Par ailleurs, plusieurs études avaient démontré une mortalité plus élevée et un taux d'admission en soins intensifs plus important de ces patients diabétiques de novo en comparaison avec les patients diabétiques connus ou avec les non diabétiques. Li et al qui avaient constaté un pourcentage plus élevé d'admissions en USI chez les patients diabétiques de novo par rapport aux diabétiques connus ou sans diabète (11,7%, 4,1%, 1,5 % respectivement), avec un OR de mortalité en analyse multivariée pour les patients normoglycémiques, diabétiques connus et diabète de novo de 1 ; 4,63 et 9,42 respectivement (17).

Shrestha et al avaient aussi démontré dans une métaanalyse que le taux de mortalité varie en fonction du statut glycémique, celui-ci était de 9,3% chez les patients non diabétiques, de 16,03% chez les patients diabétiques connus et il s'élève à 24,96% chez les patients atteints de diabète nouvellement diagnostiqués (175).

#### **- Durée de suivi post-COVID-19**

Le risque d'apparition d'un diabète semble également diminuer avec le temps écoulé depuis l'infection au SARS-COV-2. Une étude menée au Royaume-Uni a examiné le risque d'apparition de diabète lors d'un suivi d'un an post-COVID-19 chez des patients COVID-19 en comparaison à un groupe non COVID-19 appariés en âge, sexe et comorbidités. Dans les 04

semaines post-covid-19 le risque accru d'apparition d'un diabète chez les patients COVID-19 était de 81 % par rapport à ceux sans COVID-19 et persiste élevé entre 05 et 12 semaines à 27%, mais ce risque diminue à 7 % et devient non significatifs 13 à 52 semaines après l'épisode aiguë de COVID-19 (181).

Dans une autre étude multicentrique menée dans plusieurs pays, le risque d'apparition d'un diabète 30 à 89 jours après l'infection par le SARS-COV-2 était de 26 %, qui diminuait à 11 % après 03 mois post-COVID19 (182).

Enfin, dans une autre étude portant sur des vétérans américains, Wander et al. avaient démontré un risque accru de 156 % d'apparition d'un diabète chez les hommes avec COVID-19 par rapport à ceux sans COVID-19 dans les 120 jours suivant l'infection, mais ce risque diminue à 95 % lorsque l'étude incluait la durée totale de suivi c'est-à-dire 456 jours (183).

La métaanalyse faite par Chourasia et al incluant 11 études, avait conclu à une augmentation du risque de survenue de diabète de novo par la majorité des études incluses. Ce risque de diabète sucré post-COVID-19 semble être maximum au cours des six premiers mois (178,184,185).

#### **- Âge des patients**

La majorité des études avaient démontré que les patients développant un diabète de novo durant l'infection par le SARS-COV-2 ou en post-covid-19 ont relativement un âge plus avancé en comparaison avec les patients COVID-19 diabétiques (17,172,174,186).

Par contre l'analyse post-hoc de l'étude CORONADO a démontré que les patients diabétiques nouvellement diagnostiqués ont un âge plus jeune et présentent moins de comorbidités (179).

L'étude de Cromer et al publiée en 2022 qui a pour objectif d'évaluer l'incidence du diabète de novo parmi les patients hospitalisés pour COVID-19, ses facteurs de risques et son devenir ultérieurs. Cette étude a démontré que l'incidence du diabète de novo parmi l'ensemble des patients hospitalisés pour COVID-19 était de 04%, et un taux de 13% parmi les diabétiques hospitalisés. Comparés aux patients diabétiques connus, les patients qui ont développés un diabète de novo sont plus jeunes (54.12 ans vs 64.03 ans avec un  $p < 0.01$ ), et ce diabète de novo était moins fréquent chez ceux de race/ethnie blanche non hispanique (85).

### - Sexe des patients

Le sexe masculin est ressorti comme un puissant facteur de risque de développer un diabète de novo lors de l'infection par le SARS-COV-2 dans la majorité des travaux publiés.

Les résultats de la métaanalyse de Zhang et al avait montré une prédominance masculine avec un  $RR=2,08$  chez les hommes contre un  $RR=1,99$  chez les femmes. Les mêmes résultats étaient retrouvés par Sane et al ( $OR=2,9$  pour le sexe masculin,  $p=0.018$ ). L'étude de Naveed et al citée plus haut a aussi montré les mêmes résultats avec un risque plus élevé chez les hommes ( $HR=1,22$  contre  $1,12$ ) (131,172,174).

Ce risque élevé de survenue de diabète de novo après l'infection par le SARS-CoV-2 chez les hommes par rapport aux femmes pourrait être attribué à des réponses immunitaires spécifiques au sexe. Telles que des concentrations sériques d'anticorps IgG anti-SARS-CoV-2 plus élevées chez les femmes par rapport aux hommes, la production d'IgG semblait être plus forte chez les patientes à la phase précoce de l'infection par le SARS-CoV-2.

Cette réponse immunitaire spécifique au sexe est due principalement à l'action des œstrogènes sur les cellules immunitaires notamment les lymphocytes B, les macrophages et les monocytes où le récepteur des œstrogènes est exprimé (ERs). Ceci va activer les voies de signalisation des réponses immunitaires adaptatives et innées. Sachant que la réponse immunitaire innée est la première barrière aux infections, elle est rapide (en quelques heures) et non spécifique, représentant une défense de première ligne ralentissant l'infection, jusqu'à ce que l'immunité adaptative soit développée. Lors de cette réponse immunitaire innée, les œstrogènes activent leurs récepteurs (ERs) présents sur les monocytes, les macrophages et les neutrophiles, induisant la production de cytokines proinflammatoires (IL-12, TNF- $\alpha$ ) et de chimiokines (CCL2). Cela conduit à l'activation des lymphocytes et des macrophages alvéolaires avec une augmentation de la production d'interféron de type I et III qui est important pour diminuer la charge virale et la capacité invasive des virus notamment le SARS-COV-2 (187–189).

### - Coexistence de comorbidités

La sévérité du tableau clinique de la COVID-19 et son taux de mortalité sont corrélés positivement avec la présence de comorbidités, ceci a été démontré par plusieurs études. Sane et al a démontré en analyse multivariée une association statistiquement significative entre la survenue de diabète de novo durant l'infection au SARS-COV-2 et l'existence de comorbidités, tel que l'HTA ( $OR= 3,7$  ;  $p = 0,012$ ), l'obésité ( $OR = 3,1$  ;  $p = 0,048$ ) (172).

L'étude de Farag et al avait retrouvé aussi une différence statistiquement significative en matière de comorbidités entre les patients COVID-19 non diabétiques et les patients COVID-19 qui avaient développé un diabète de novo. Ces derniers étaient plus âgés ( $46,4 \pm 10$  vs  $57,7 \pm 11,4$  ;  $p < 0,001$ ) avec un BMI plus élevé ( $25 \pm 4,5$  vs  $32 \pm 9$  ;  $p < 0,001$ ), plus de maladies cardiovasculaires (2,4% vs 9,1% ;  $p = 0,008$ ) (186).

#### - Corticothérapie

Les effets délétères des corticoïdes peuvent induire des perturbations du métabolisme glucidique allant de l'intolérance au glucose à un authentique diabète sucré soit cortico-induit ou en accélérant l'apparition d'un diabète type 2 chez des sujets prédisposés, la fréquence de cette hyperglycémie cortico-induite ou de diabète varie en fonction des études allant de 18% à plus de 50% (190,191).

Le corticoïde utilisé lors de formes sévères de COVID-19 est la DXM, moins fréquemment la méthylprednisolone (Solumedrol) en injectable et différentes doses ont été utilisées pour des durées variables.

Dans un travail fait par Keerthi et al sur l'utilisation des corticoïdes lors de l'infection par le SARS-Cov-2 des doses de méthylprednisolone allant de 40 à 80 mg/jour, entre 80 et 125 mg/jour et plus 125 mg/j ou l'équivalent en DXM ont été considérés comme des doses faibles, élevées et pulsées, respectivement. Dans ce travail parmi les patients qui avaient reçu une corticothérapie, 35,5% d'entre eux avaient développé un diabète sucré à 03 mois de suivi, tandis que la fréquence des troubles de la tolérance glucidique chez les patients qui n'en avaient pas reçus était de 51,23% dont 10,25% étaient des authentiques diabètes sucrés (192).

Une étude rétrospective avait montré que les perturbations glycémiques concernaient surtout les patients diabétiques connus, alors que les patients sans diabète sucré recevant de la DXM avaient présenté des niveaux médians de glycémie et des besoins correctionnels en insuline similaires à ceux ne recevant pas de la DXM (171).

L'étude faite par Choi et al avait démontré que le risque de développer un NODAC (diabète de novo) étaient légèrement plus élevé chez les utilisateurs de glucocorticoïdes par rapport aux non-utilisateurs dans le groupe COVID-19+, et cette augmentation n'était pas dose-dépendante. Cependant, même chez les non-utilisateurs de glucocorticoïdes le risque de développer un NODAC était également plus élevé avec HR ajusté = 1,29 ; ( $p < 0,001$ ) (177).



## - **Diabète de Novo et les variants COVID-19**

Au fur et à mesure que la pandémie du SARS-COV-02 progressait de nombreux variants du SRAS-CoV-2 étaient apparus dans le monde. Les variants Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1) et Delta (B.1.617.2), avaient attiré la plus grande attention en raison du risque possible d'augmentation de la transmissibilité du virus, de la gravité de la maladie chez les personnes infectées et de la capacité d'échapper aux anticorps produits par les vaccins (193).

S'est posée alors la question de l'incidence et le phénotype du diabète de novo s'ils variaient en fonction du variant du SARS-COV-2. Il est possible que certains variants confèrent un risque accru, tandis que d'autres ne comportent que peu ou pas de risque.

Des mutations de la protéine S du SARS-COV-2 étaient à l'origine de la modification de son infectivité et son entrée dans les cellules bêta pancréatiques, ainsi que les perturbations cellulaires qui en découlent, citant comme exemple la mutation D614G de la protéine S qui existe dans la plupart des variant mais pas dans la souche sauvage et qui augmente l'affinité à l'ACE2 et par conséquent l'entrée cellulaire du virus. Un autre exemple, la mutation N501Y de la protéine S constatée dans le variant omicron uniquement qui augmente l'affinité du virus à l'ACE2 et réduit son neutralisation par les anticorps monoclonaux (194). Un récepteur du SARS-CoV-2 dans les cellules  $\beta$  alternatif à l'ACE2 est le CD147 hautement exprimé dans le pancréas endocrine (195), des travaux avaient suggéré que les variants Alpha et Delta pouvaient utiliser le CD147 pour pénétrer dans les cellules plus que les variants Beta et Gamma (196). Si le CD147 est une voie prédominante pour l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules  $\beta$ , les variants utilisant le CD147 peuvent avoir des taux d'infection des cellules  $\beta$  plus élevés, augmentant plausiblement le risque de développement du diabète (194–196).

Certains variants peuvent moduler les réponses immunitaires, Les mutations ORF3a, qui sont présentes dans les variants Bêta, Gamma et Delta mais pas dans les variants Alpha et Omicron, étaient associées à des réponses inflammatoires plus amples et à des séquelles de PACS plus fréquents (197).

De plus, l'infectivité du virus et la gravité de la maladie, comme cela a été observé avec le variant Delta sont corrélées à un risque accru de tempête cytokinique, avec des concentrations plus élevées de cytokines circulantes pouvant ainsi induire un stress des cellules bêta occasionnant des dommages cellulaires et diminuant ainsi la sécrétion d'insuline, sans oublier bien sûr leurs effets bien connus sur l'insulinorésistance.

Peu d'études se sont intéressées au risque de développer un diabète de novo en fonction des variants du SARS-CoV-2 durant l'épisode aigu de la maladie ou en post-Covid-19, des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer les mécanismes d'invasion des cellules  $\beta$  en fonction des variants du SARS-CoV-2 ainsi que l'étendue des dommages cellulaires  $\beta$  occasionnées par les différentes souches.

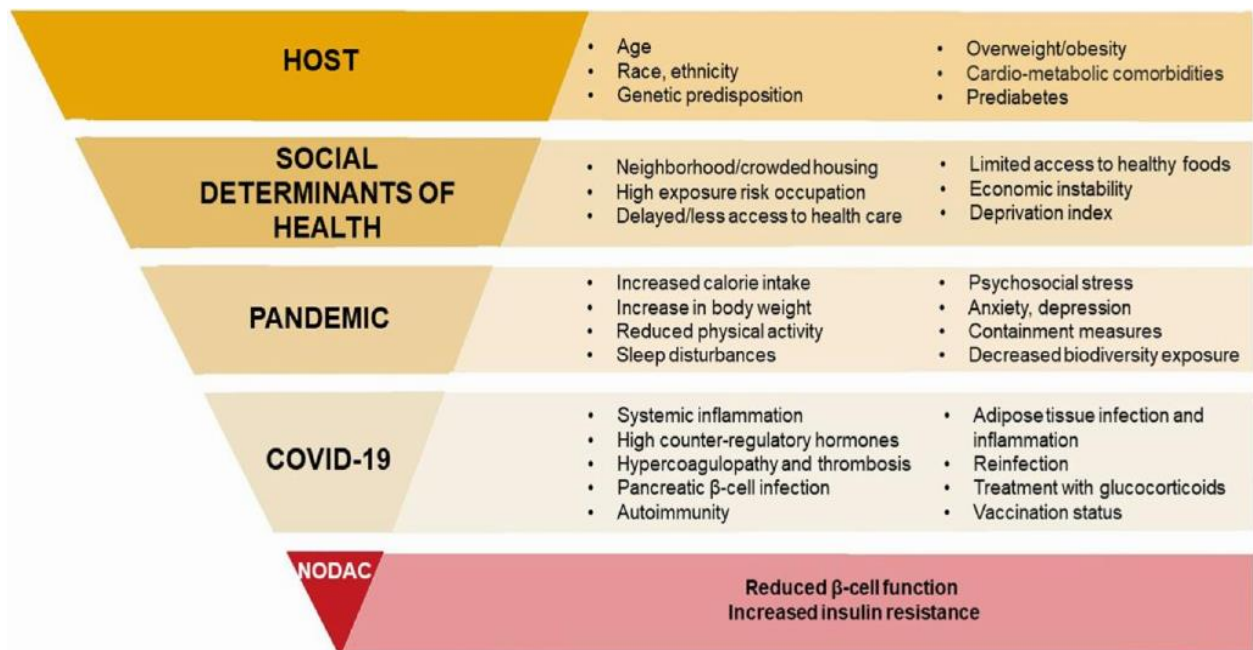
#### - **Statut vaccinal des patients**

Les données sont différentes selon les études concernant le bénéfice ou non du vaccin contre l'apparition du diabète de novo. Des cas de DT1 de novo étaient apparus précocement après la vaccination contre le SARS-COV-2. Sasaki et al. avaient rapporté des titres élevés d'anticorps anti-GAD65 et d'anticorps anti insuline après la deuxième dose du vaccin Moderna contre la COVID-19 chez un patient précédemment diagnostiqué avec un diabète sucré mais non testé pour l'auto-immunité avant la vaccination (198).

Chourasia et al avaient suggéré que c'est plutôt le degré de gravité de l'infection par le SARS-CoV-2 qui peut déterminer le risque de diabète de novo, de sorte que les patients qui ont été vaccinés contre la COVID-19 peuvent développer une forme plus légère de la maladie ; par conséquent, ils ont un risque plus faible de progresser vers le diabète (184).

Par ailleurs, Kwan et al avaient analysé le risque de survenue d'un diabète de novo durant les 90 j après l'infection par le SARS-COV-2 auprès de 23709 patients, ils avaient remarqué que ce risque était plus élevé chez les patients COVID-19 non vaccinés (OR= 1,78 ;  $p < 0,001$ ) que chez les patients vaccinés (OR =1,07 ;  $P = 0,80$ ) (199).

Ces données soutiennent l'importance de la vaccination contre la COVID-19 dans la prévention du diabète tout en soulignant la nécessité de futures recherches sur l'influence des vaccins anti-SRAS-CoV-2 sur l'incidence du diabète (166).



**Figure 2.11 : Mécanismes proposés lors du diabète de novo post-SARS-COV-2 (200).**

### 2.3.8. Évolution et devenir du diabète de novo post-COVID-19

L'histoire naturelle et le devenir ultérieur du diabète sucré post-infection au SARS-COV-2 ou NODAC n'est pas encore bien élucidée. La majorité des études disponibles sont de type rétrospectives, les études qui avaient suivi de manière prospective les patients développant un diabète sucré post-COVID-19 étaient composées pour la plupart de personnes hospitalisées pour COVID-19 et qui avaient développées des formes sévères de la maladie (85,186,201–204).

L'étude de Cromer et al avait démontré après un suivi médian de 323 jours que sur les 64 survivants atteints d'un diabète de novo post-COVID-19, 36 patients (56,3%) étaient toujours diabétiques, alors que 26 (40,6%) ont vu leur statut glycémique se normaliser ou régressé vers un pré diabète, et 2 patients n'ont pas pu être classés (85).

Dans l'étude de Farag et al, sur un suivi de trois mois, le DS survenu en per ou en post-COVID-19 a persisté chez 73% des patients (186).

Laurenzi et al dans une étude faite au début de la pandémie COVID- 19 entre Février et Mai 2020 à Milan (Italie), avaient diagnostiqué le diabète sucré de novo chez 6.7% parmi 586 patients hospitalisés pour COVID-19. Après un suivi médian de 215 j, les auteurs ont remarqué que la prévalence de la dysglycémie est revenue à la fréquence d'avant l'admission après la résolution de l'infection (201).

Une autre étude faite aussi en Italie dans un autre centre à Milan par Montefusco et al au début de la pandémie entre Février et Mai 2020. Parmi les patients qui présentaient une hyperglycémie d'apparition récente lors de l'admission à l'hôpital pour COVID-19, une hyperglycémie avait persisté chez 35% des cas après 06 mois de suivi, tandis qu'un diabète manifeste avait persisté chez environ 2 % des patients, et les 63 % restants sont devenus normoglycémiques (202).

### **2.3.9. Prévention du diabète de novo post-COVID-19**

On ne sait pas encore si le NODAC peut être prévenu. Les données disponibles indiquent que la vaccination contre le SARS-CoV-2 peut diminuer le risque et la gravité de la maladie COVID-19, mais les preuves sont de faible niveau, pour ce qui concerne la réduction du risque de développer des symptômes à long terme en rapport avec le PACS (205). De même la vaccination pourrait éventuellement réduire le risque de NODAC, cependant cela n'a été démontré par aucune étude, un travail publié en novembre 2022 a démontré que le statut vaccinal diminue le risque de NODAC chez les personnes vaccinés qui font des réinfections de SARS-COV-2 (206).

Le traitement antiviral de la maladie COVID-19 à la phase aiguë (par exemple, nirmatrelvir/ritonavir, casirivimab et imdevimab) en diminuant la charge virale et le risque de formes graves ainsi que la durée de la maladie peut théoriquement réduire le risque de NODAC, mais aucune preuve n'existe encore. Dans une étude évaluant l'effet du traitement par le nirmatrelvir/ritonavir à la phase aiguë de la maladie COVID-19 sur la survenue ultérieure de PACS a démontré une diminution du risque de survenue de nombreuses séquelles post-aiguës, mais pas le risque de survenue de diabète post-COVID-19 (207).

### **3. MATERIELS ET MÉTHODES**

#### **3.1. Type de l'étude**

Il s'agit d'une étude longitudinale descriptive, observationnelle mono centrique, à recueil prospectif qui s'inscrit dans la perspective de la mise en place d'une stratégie de dépistage afin d'améliorer la prise en charge des patients présentant un diabète sucré développé en per ou en post-COVID-19

#### **3.2. Objectifs de l'étude**

##### **3.2.1. Objectif principal**

Déterminer les variétés phénotypiques du diabète sucré de novo chez les patients atteints de covid-19 diagnostiqué durant l'épisode aiguë de l'infection ou en post-covid-19 immédiat, en se basant sur les critères : épidémiologiques, cliniques, biologiques, d'immunotypages et évolutifs.

##### **3.2.2. Objectifs secondaires**

- préciser l'impact du diabète de novo sur le pronostic de la maladie covid-19.
- analyser l'impact de la maladie covid-19 sur ce diabète de novo.
- connaître l'évolution et le devenir ultérieur de ce diabète
- identifier les facteurs prédictifs de rémission de ce diabète

#### **3.3. Population et lieu d'étude**

Il s'agit de patients âgés de 18 ans et plus ayant eu une infection au SARS-COV-2 sans histoire antérieure de diabète et qui ont développé un diabète de novo durant l'épisode de l'infection ou en post-covid-19 immédiat au niveau de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine (HMRUC) et des différents centres de consultation d'endocrinologie-diabétologie de l'HMRUC.

##### **3.3.1. Critères d'inclusion**

- Age supérieur ou égal à 18 ans
- Quelle que soit la wilaya de résidence
- Tout sexe confondu

- Patients sans histoire personnelle de diabète et qui ont développés un diabète de novo.
- Maladie covid-19 prouvée cliniquement, biologiquement et/ou radiologiquement
- Consentement éclairé à participer à l'étude

### **3.3.2. Critères de non inclusion**

- Refus de participation.
- Patients diabétiques connus.
- Grossesse
- Patients sans preuve évidente d'infection au SARS-COV-2.

### **3.3.3. Définition du DS de novo post-Covid-19 et de la rémission**

Le diabète sucré est défini selon les critères établis par l'ADA (70,208,209)

- glycémie à jeun  $\geq 1,26$  g/l, à deux reprises.
- Ou glycémie  $\geq 2$  g/l à n'importe quel moment de la journée, associée à des signes cliniques d'hyperglycémie.
- Ou glycémie à jeun  $< 1,26$ g/l et glycémie 02h après HGPO  $\geq 2,0$  g/l
- Ou HbA1c  $\geq 6.5\%$  dosée par la méthode de référence.

Le terme “diabète de novo post-Covid-19” désigne l'apparition d'un diabète sucré chez des patients atteints de la Covid-19, sans histoire antérieure de diabète. Il est diagnostiqué soit au cours de la phase aiguë de l'infection, soit dans les trois mois qui suivent, période identifiée par la littérature comme celle où le risque est le plus élevé (210).

La maladie covid-19 est définie par la présence de signes cliniques en faveur, avec une RT-PCR positive et/ou tests antigéniques positifs et/ou une sérologie covid-19 à IgM positive et/ou TDM thoracique positive.

La rémission est définie par des taux d'HbA1c  $< 6,5\%$  pendant au moins 3 mois sans aucune thérapeutique antidiabétique et des glycémies à jeun  $< 1,26$  g/l (211–213).

### **3.3.4. Calcul de la taille de l'échantillon**

Pour le calcul de la taille de l'échantillon, on s'est basé sur la prévalence du diabète sucré de novo post –infection au SARS-COV-2. Celle-ci variait considérablement d'une étude à l'autre et d'une région à l'autre, 5% en Chine (données issues de la base de données du Centre Chinois de Contrôle et de Prévention des maladies), tandis que le CDC USA (*Centers for Disease*

*Control and Prevention*) a montré une prévalence d'environ 10 %. Une méta-analyse de Yang et al comprenait l'analyse de sept études a trouvé une prévalence de 9.7% (86–89).

Une étude faite au CHU de Tlemcen (Algérie) entre 1er avril et 31 octobre 2020 (Covidiab13), a trouvé que parmi l'ensemble des diabétiques hospitalisés pour Covid-19, 8,6% d'entre eux avaient un diabète découvert pendant l'hospitalisation (214).

Une autre étude faite au CHU de El-Biar (Alger) a montré que parmi les patients hospitalisés pour Covid-19, un diabète sucré de novo a été diagnostiqué chez 4% d'entre eux (215).

Vu ces données et la disparité des prévalences d'une région à l'autre, on a opté de prendre pour notre étude une prévalence moyenne de 7%.

La formule suivante est utilisée pour le calcul de l'échantillon

$$n = z^2 \cdot p \cdot (1 - p) / i^2$$

n = nombre de sujets nécessaires

z = 1.96, pour un niveau de confiance de 95%

p = le taux de prévalence du diabète de novo post-SARS-COV-2, estimé ici à 7%.

i = 0.05, pour une marge d'erreur à 5%.

$$n = (1.96)^2 \cdot 0.07 \cdot (1 - 0.07) / (0.05)^2 = 100.03 = 100 \text{ patients}$$

La taille minimale de l'échantillon total à inclure dans cette étude était de 100 patients

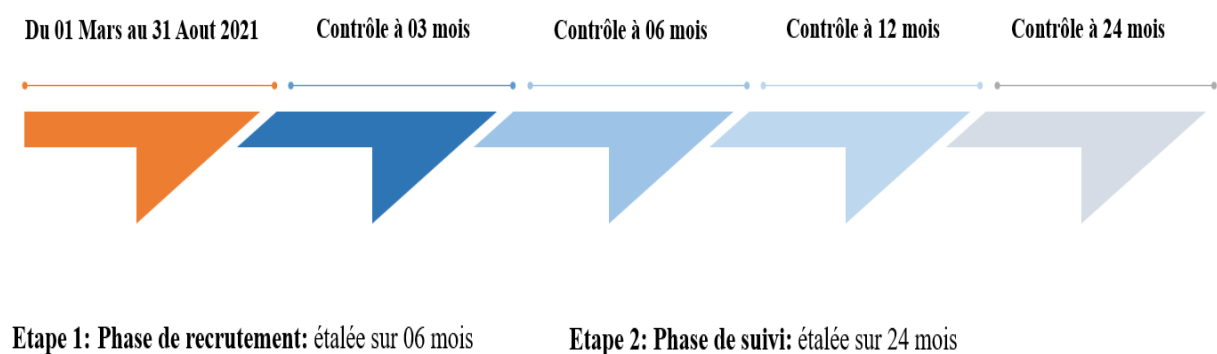
### **3.4. Méthodes appliquées**

#### **3.4.1. Déroulement de l'étude**

- Le recrutement des patients a été effectué au niveau de l'HMRUC. Pour les patients hospitalisés le recrutement a été effectué dans les différents services COVID-19, à savoir service de médecine interne, service de maladies infectieuses, service de chirurgie générale et de chirurgie thoracique. Concernant les patients non hospitalisés le recrutement a été fait dans les centres de consultation spécialisés, en collaboration avec les différentes disciplines impliquées dans la prise en charge du diabète et/ou de la maladie Covid-19 (endocrinologues- diabétologues des différents centres de consultation).
- La durée totale de l'étude était de deux ans et demi, comprenant une phase de recrutement s'étendant sur six (06) mois, du 1er mars au 31 août 2021, période marquée par la

prédominance du variant Delta du SARS-CoV-2 et une disponibilité encore limitée des vaccins contre la COVID-19. Durant cette phase de recrutement, les patients ont bénéficié, lors de leur visite initiale, d'un examen clinique complet ainsi que d'une prise en charge thérapeutique individualisée sur le plan glycémique. Celle-ci comprenait au minimum une explication détaillée des règles hygiéno-diététiques et la mise en place d'un traitement antidiabétique adapté (insulinothérapie et/ou antidiabétiques oraux).

- La phase de suivi comportait quatre visites de contrôle effectuées à 3, 6, 12 et 24 mois chez les patients ayant survécu à la maladie COVID-19. Ces visites ont été réalisées en présentiel dans les centres de consultation pour les deux premières (à 3 et 6 mois), puis à distance pour les deux dernières (à 12 et 24 mois). (Figure 3.1).
- L'objectif de ce contrôle était d'évaluer l'impact des différents traitements antidiabétiques sur l'équilibre glycémique, et de déterminer l'évolution ultérieure de ce diabète, en identifiant les cas en rémission et ceux avec un DS persistant.
- Ce contrôle consistait au minimum en un examen clinique complet, avec recueil des traitements antidiabétiques en cours (type d'ADO, insulinothérapie), la mesure d'une glycémie veineuse à jeun et d'une HbA1c, et si nécessaire, la réalisation d'une HGPO afin d'évaluer le devenir du diabète (persistance ou rémission). Une adaptation du traitement antihyperglycémiant était effectuée en conséquence, tout en rappelant l'importance des règles hygiéno-diététiques.



**Figure 3. 1: Time line du déroulement de l'étude**



### **3.4.2. Recueil des données et établissement du questionnaire**

Lors du recueil des données nous avons expliqué de façon éclairée à chaque patient les objectifs de ce travail et qu'il s'agit d'une étude épidémiologique dont le but principal est la recherche scientifique et la prévention.

Conformément au principe du secret professionnel, la confidentialité a été rigoureusement respectée lors de notre enquête.

Les données de chaque patient ont été recueillies sur un questionnaire type, élaboré au début de l'enquête puis validé, ces données sont ensuite enregistrées de manière anonyme sur une base de données informatisée Excel.

Le questionnaire comporte les renseignements suivants (annexe A) :

- Données administratives avec identification du patient, âge, sexe, lieu de résidence, type d'habitat, statut matrimonial, niveau d'instruction et profession.

- Antécédents personnels de chiffres glycémiques antérieurs élevés, d'obésité, d'HTA, de dyslipidémie, de cardiopathies en particulier ischémique, de maladies auto-immunes ou endocriniennes connues, d'habitudes toxiques (tabac, tabac à chiquer, éthyliste), de prise de médicaments hyperglycémisants (en particulier les corticoïdes) et enfin les antécédents chirurgicaux.

- Antécédents familiaux de diabète sucré (type 1 et type 2), HTA, obésité, dyslipidémie, cardiopathie ischémique, maladies auto-immunes ou endocriniennes.

- Données de l'examen clinique avec mesure du poids, de la taille, du tour de taille, de l'IMC, de la tension artérielle et la recherche d'un éventuel amaigrissement.

- Données des examens biologiques glycémie, HbA1c, cholestérol total, LDLc, HDLc, triglycérides, fonctions rénale et hépatique, NFS, CRP, D-dimères, fibrinogène, LDH, ferritinémie et ionogramme.

- Données sur la maladie Covid-19 comprenant le mode de début, les signes cliniques (fièvre, dyspnée, toux, anosmie, diarrhée, saturation en oxygène), éventuelle hospitalisation et durée du séjour hospitalier, données scannographiques avec une TDM thoracique précisant le degré d'atteinte (annexe B), données virologiques (RT-PCR, test antigéniques), sérologiques. Les traitements reçus durant la phase aigüe de la maladie Covid-19, qui concerne surtout l'anticoagulation et la corticothérapie, cette dernière a été classée en fonction de la dose

journalière reçue en dose faible (moins de 12 mg/j de DXM ou l'équivalent), élevée (entre 12-20 mg/j de DXM ou équivalent) et pulsée (> 20 mg/j de DXM ou équivalent). Enfin l'évolution de la maladie covid-19 (guérison, décès).

Les critères de sévérité de la maladie Covid-19 sont établis sur les signes cliniques, la saturation en oxygène « SpO2 », l'étendue de l'atteinte pulmonaire radiologique, les paramètres biologiques (CRP, LDH, D-dimères), et bien évidemment la présence d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë avec éventuel recours à une ventilation mécanique (invasive ou non invasive), définissant ainsi plusieurs formes cliniques de Covid-19 :

**Formes critiques :** sont définis par un syndrome de détresse respiratoire aiguë avec élévation franche des paramètres biologiques et une atteinte radiologique étendue (> 75%), un choc septique, nécessitant la mise sous ventilation mécanique (invasive ou non) ou l'administration de vasopresseurs et une prise en charge en soins intensifs..

**Formes sévères :** signes cliniques de pneumonie (fièvre, toux, dyspnée) avec fréquence respiratoire >30 cycle/min, SpO2 <88 % en air ambiant, élévation des paramètres biologiques et une atteinte TDM>50%, nécessitant une hospitalisation avec oxygénothérapie

**Formes modérées :** signes cliniques de pneumonie (fièvre, toux, dyspnée, respiration rapide), mais aucun signe de pneumonie sévère, y compris SpO2 ≥88 % en air ambiant, atteinte TDM<50%.

**Formes légères :** Patients pauci-symptomatiques répondant à la définition de cas de COVID-19, exempts de signes de pneumonie virale ou d'hypoxie (SaO2 correcte, paramètres biologiques dans les normes ou légèrement élevés, TDM négative ou < 25%), nécessitant une prise en charge en ambulatoire. Les formes asymptomatiques sont aussi incluses dans cette catégorie (32,216).

-Données concernant le diabète de novo précisant les circonstances de découverte (per-Covid-19, post-Covid-19, avant ou après corticothérapie), mode de découverte (acidocétose, état hyperosmolaire, syndrome cardinal, fortuite), qualité de l'équilibre glycémique, traitements antidiabétiques (ADO, insulinothérapie). Evaluation des réserves insuliniques (insulinémie, peptide C), et de l'insulinorésistance avec calcul de l'index HOMA. Marqueurs d'auto-immunité (AC-GAD65, AC-IAA) et enfin l'évolution ultérieure de ce diabète de novo

(persistance, rémission), avec contrôle des paramètres glycémiques (glycémie à jeun, HbA1c, éventuelle HGPO) et des éventuels traitements en cours à 03, 06, 12 et 24 mois.

- Typage du diabète sucré plusieurs éléments ont été utilisés pour classer ce DS de novo

- d'abord les arguments anamnestiques à savoir l'âge, les antécédents personnels de syndrome métabolique (HTA, obésité, dyslipidémie..), les antécédents familiaux de diabète sucré et/ou de syndrome métabolique, l'indice de masse corporel, le mode de découverte (acidocétose, état hyperosmolaire, syndrome cardinal, fortuite).
- des arguments biologiques avec le dosage d'HbA1c, des marqueurs d'auto-immunité (AC-GAD-65 et AC-IAA), dosage de l'insulinémie/peptide C avec évaluation des réserves insulines et de l'insulinorésistance par le calcul de l'indice HOMA.
- Arguments thérapeutiques patients qui ont reçus ou non une corticothérapie durant la phase aigüe de COVID-19, les traitements antidiabétiques reçus (insulinothérapie, antidiabétiques oraux).
- Et surtout les arguments évolutifs lors du suivi et des contrôles ultérieurs (type du traitement, rémission ou persistance du diabète sucré).

### 3.4.3. Mesures des données anthropométriques et de l'examen clinique

La prise des paramètres anthropométriques et cliniques a été faite selon les recommandations internationales. Dans notre étude, nous avons adopté les normes de l'OMS (organisation mondiale de la santé) pour l'indice de masse corporelle (IMC) et ceux de l'IDF (*International Diabetes Federation*) et de la NCEP/ATPIII (*National Cholesterol Education Program/ Adult treatment panel III*) pour le tour de taille (217–219).

**Poids :** la mesure du poids a été effectuée à l'aide d'un pèse personne électronique marque SEKA, un appareil validé, le poids est exprimé en kg.

**Taille :** mesurée à l'aide d'une toise fixée au mur, exprimée en mètre (m) avec 02 décimales.

**Tour de taille :** avec un ruban millimétré conventionnel, exprimé en cm. Pour les normes on a utilisé les deux définitions pour notre population, à savoir ceux de l'IDF (homme < 94 cm, femme < 80 cm) et de NCEP/ATPIII (homme < 102 cm, femme < 88 cm).

**L'indice de masse corporelle (IMC) :** a été calculé selon la formule de Quételet = poids/Taille<sup>2</sup>, exprimé en kg /m<sup>2</sup>. Les sujets sont classés par catégories en fonction de la valeur de l'IMC (Tableau 3.1).

**Pression artérielle (PA) :** la mesure a été effectuée par un tensiomètre électronique marque OMRON, exprimée en mm Hg.

**Tableau 3. 1: Catégories d'IMC et leur signification**

Corpulence (niveau d'obésité)	Valeur d'IMC (kg/m <sup>2</sup> )
Maigreux	< 18,5
Normopoids	18,5- 24,9
Surcharge pondérale	25-29,9
Obésité grade I	30- 34,9
Obésité grade II	35-39,9
Obésité grade III	≥ 40

#### 3.4.4. Données para cliniques

Notre étude s'est déroulée au sein de L'HMRUC, qui est un établissement hospitalo-universitaire qui dispose d'un service de radiologie, un laboratoire de biochimie, et un laboratoire de microbiologie, dotés de moyens nécessaires pour l'accomplissement de ce travail.

Les différents dosages sanguins : sont réalisés sur les automates IMMULIT 2000 XPI, ARCHITEC, COBAS 6000.

- Glycémie à jeun : (0,7-1,1 g/l) : La détermination de la glycémie s'est faite par la méthode enzymatique à « la glucose oxydase ». Les résultats de la glycémie sont portés en grammes (g) par litre (l) g/l avec deux décimales.
- Hémoglobine glyquée (HbA1c) : exprimée en pourcentage avec une décimale et des normes < 5,7%, le seuil retenu pour la définition du diabète est de 6,5%, la technique de dosage utilisée est la chromatographie liquide haute performance (*HPLC*), une technique certifiée par le *National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)*.
- Bilan lipidique : réalisé chez un sujet à jeun depuis 12 heures environ, le contenu en cholestérol des lipoprotéines est déterminé par une réaction enzymatique selon la méthode d'Allain. Les résultats seront portés en g/l avec deux décimales.

- Cholestérol total : (1,50-2,20 g/l), HDL cholestérol : (N : > 0,55 g/l chez la femme, > 0,45 g/l chez l'homme)
- Triglycérides : (< 1,50 g/l) : Le dosage des TG est déterminé par une réaction enzymatique selon la méthode de Fossati. Celle-ci consiste à hydrolyser les triglycérides en glycérol et acides gras non estérifiés à l'aide d'une lipase. Les résultats des triglycérides seront portés en g/l avec deux décimales.
- LDL cholestérol : Le LDL-cholestérol est calculé par la formule de Friedewald et les résultats seront portés en g/l avec deux décimales.

$$\text{LDL-cholestérol (g/l)} = \text{cholestérol total (g/l)} - \text{HDL-cholestérol (g/l)} - \frac{\text{triglycérides (g/l)}}{5}$$
 si les triglycérides sont inférieurs à 3,4 g/l.

- Acide urique : (Femmes N : 26-60 mg/l et hommes N : 35-75 mg/l) : le dosage est effectué après 12 heures de jeun. Les résultats sont portés en mg/l avec deux décimales.
- Créatininémie : (7-12 mg/l) : La créatinine sanguine est réalisée chez un sujet à jeun depuis 10 heures environ et les résultats sont portés en mg/l sans décimales.
- Bilan hépatique (ASAT, ALAT) : Le dosage sanguin des ASAT/ALAT est effectué grâce à une simple prise de sang, réalisée à jeun, à distance d'une activité physique intense. Les valeurs normales des ALAT sont comprises entre 8 à 45 UI/l pour l'homme, et 6 à 35 UI/l pour la femme. Tandis que Les valeurs normales des ASAT sont comprises entre 10 à 40 UI/l pour l'homme, et 10 à 35 UI/l pour la femme.
- Dosage de la ferritinémie (les normes chez l'homme : 30-300 µg/l, la femme : 15-200 µg/l), prélèvement réalisé à jeun.
- Lactate déshydrogénase (LDH) : (normes 120-245 UI/L) ces deux paramètres combinés à d'autres sont utiles pour apprécier la gravité de la maladie COVID-19.
- Dosage de l'insulinémie et/ou du peptide C de base à jeun : pour apprécier les réserves insuliniques du pancréas endocrine des patients, prélèvement effectué à jeun et le dosage fait par technique d'immunoanalyse. Les normes de l'insulinémie sont de 1,9 à 23 MUI/l et pour le peptide C de 1,1-5 ng/ml. Le dosage de l'insulinémie couplé à la glycémie à jeun (en mmol) permet d'apprécier l'insulinorésistance par le calcul de l'indice HOMA.
- Calcul de l'indice HOMA : effectué selon la formule :

« Insulinémie (mUI) x glycémie (mmol) /22.5 », on parle d'insulinorésistance si le HOMA-IR  $\geq$  2,4 (220–222)

#### -Dosage hémobiotiques

- Numération formule sanguine (NFS) : dosage de l'hémoglobine, ainsi que les paramètres érythrocytaires et plaquettes, se fait sur un compteur automatique de type « Advia 2120 », version 5.4.6 à partir d'un prélèvement sanguin sur tube EDTA.
- Dosage des D-dimères ainsi que du fibrinogène : pour apprécier la gravité de la maladie COVID-19. Le dosage du fibrinogène est fait par méthode de Clauss, avec des normes de 2-4 g/l. Les D-dimères sont dosés par techniques ELISA avec des valeurs de référence inférieures à 500 ng/ml.

#### -Dosages immunologiques

- Dosage de la protéine C réactive (CRP) : en g/l élément important pour apprécier la gravité et l'évolution (pronostic) de la maladie COVID-19, les normes sont inférieures à 06 g/l, méthodes utilisées par agglutination latex (semi-quantitative) ou immunoturbidimétrie (quantitative).
- Le dosage des marqueurs d'auto immunité (anti GAD-65 et anti IAA) pour le typage du diabète, ce dosage été fait d'une manière ciblée. Les critères de sélection sont surtout cliniques (âge du malade, les antécédents familiaux de diabète et le mode de découverte du diabète).
- Dosage des auto-anticorps antiacide glutamique décarboxylase (GAD65) : La technique de dosage est une technique immuno-enzymatique ELISA GAD65. Les résultats seront exprimés en UI/ml avec deux décimales. Les valeurs supérieures ou égales à 10 UI/ml sont considérées comme positives.
- Dosage des auto-anticorps anti-insuline : Le dosage radio immunologique (RIA) des auto-anticorps (Ac) anti-insuline est un dosage par compétition. Les résultats sont exprimés en IU/ml avec deux décimales. Les valeurs supérieures ou égales à 10 UI/ml sont considérées comme positives.

#### -Dosages virologiques

- Sérologie COVID-19 ( IgM et IgG) : par tests ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), la sérologie est considérée négative si les taux sont inférieurs à 0.80 UI/ml
- Recherche du SARS-CoV-2 par RT-PCR : c'est la technique de référence en matière de diagnostic positif du SRS-COV-2. Elle permet la détection du génome viral (ARN) dans les voies aériennes supérieures sur prélèvement nasopharyngé. C'est l'un des piliers du diagnostic de l'infection provoquée par SARS-CoV-2, utilisant le «protocole de Berlin» (développé et mis à disposition mi-janvier 2020) (223).
- Test rapide antigénique : détection rapide de l'antigène CoV-2 du SRAS sur un échantillon nasopharyngé, permet un diagnostic rapide avec un résultat qualitatif (positif ou négatif) par méthode immuno- chromatographique. C'est un test manuel, à lecture directe sur un petit boîtier en plastique.

-Exploration radiologique : a été faite par un scanner multibarrette (64) de marque *Geneal Electric (GE)*.

- TDM thoracique sans injection du produit de contraste : pour le diagnostic positif mais surtout pour évaluer le degré d'atteinte pulmonaire de la maladie COVID-19 et éliminer d'éventuels diagnostics différentiels.

### **3.5. Moyens utilisés**

L'étude a nécessité les moyens humains et matériels suivants :

#### **3.5.1. Moyens humains**

L'enquête est menée par le doctorant lui-même, en collaboration avec le personnel des services covid-19, des laboratoires de biochimie, de virologie, du service de radiologie, du service d'épidémiologie et de l'administration de l'hôpital.

#### **3.5.2. Moyens matériels**

Notre étude a nécessité des moyens matériels, en plus des différents services de radiologie et de laboratoires disposants des différentes techniques nécessaires pour l'accomplissement de cette étude, d'autres moyens étaient aussi nécessaires :

Les dossiers d'admission des patients : Sur lesquels seront mentionnés toutes les données cliniques, radiologiques et biologiques, ainsi qu'un questionnaire comportant les différents variables d'intérêt.

Matériel informatique : Pour la collecte et la saisie des données puis traitement et analyse des résultats, un ordinateur portable a été utilisé disposant de l'ensemble des logiciels nécessaires pour le traitement des données notamment le Microsoft office, et l'outil Zotéro pour la création et l'organisation de la bibliographie.

### **3.6. Techniques statistiques employées**

Nous avons utilisé comme support : les dossiers des patients dépersonnalisés sous la forme papier et la forme informatisée.

Les données recueillies sont consignées sur la fiche d'exploitation ou questionnaire uniformisé préétabli, testé et validé après réadaptations des variables. Tous les paramètres recueillis ont été saisis sur Excel avec au préalable un contrôle à la saisie permettant ainsi de réduire les incohérences et les incompatibilités dans la définition de la variable et de faire respecter les critères d'éligibilité.

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide de RStudio (version 3.0.1 ; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Dans un premier temps, une analyse descriptive est réalisée qui permettra la description des différentes variables cliniques d'intérêt des patients ainsi que les résultats des données biologiques, radiologiques, évolutives.

Les résultats sont exprimés avec leurs écarts type et intervalles de confiance à 95%.

- Les variables qualitatives ont été déterminées par leurs fréquences et leurs pourcentages.
- Les variables quantitatives : estimation des moyennes avec leurs écarts types pour les variables dont la distribution est normale, estimation des médianes et espaces interquartiles [25%,75%] pour celles dont la distribution est anormale.

Dans un second temps une étude analytique est réalisée pour rechercher une éventuelle association entre les différentes variables, une comparaison entre les moyennes et les pourcentages est réalisée.

La comparaison entre les variables qualitatives (comparaison des pourcentages) a été faite par les tests du Khi-deux ( $\chi^2$ ) de Pearson, Khi-deux corrigé de Yates ou le test exact de Fisher en fonction des effectifs.



La comparaison entre les variables quantitatives a été faite par la comparaison des moyennes et/ou l'analyse des variances (test de Student, test de Welch, ANOVA) ou bien par des tests non paramétriques (Wilcoxon-Mann Whitney) en fonction de la distribution normale ou non des variables.

Des tests de corrélation ont été réalisés pour évaluer la relation entre deux variables quantitatives continues, soit test de corrélation de Pearson (si distribution normale) ou test corrélation de Spearman (distribution non normale)

Le seuil de significativité adopté est de  $p < 0,05$ .

#### 4. RESULTATS

L'étude avait porté sur 104 patients présentant un diabète de novo post-Covid-19, la période de l'étude s'est étalée sur deux ans et demi à partir de Mars 2021. Parmi eux 12 patients sont décédés dans les suites de l'infection SARS COV-2 et 92 suivis pendant 24 mois (Figure 4.1).

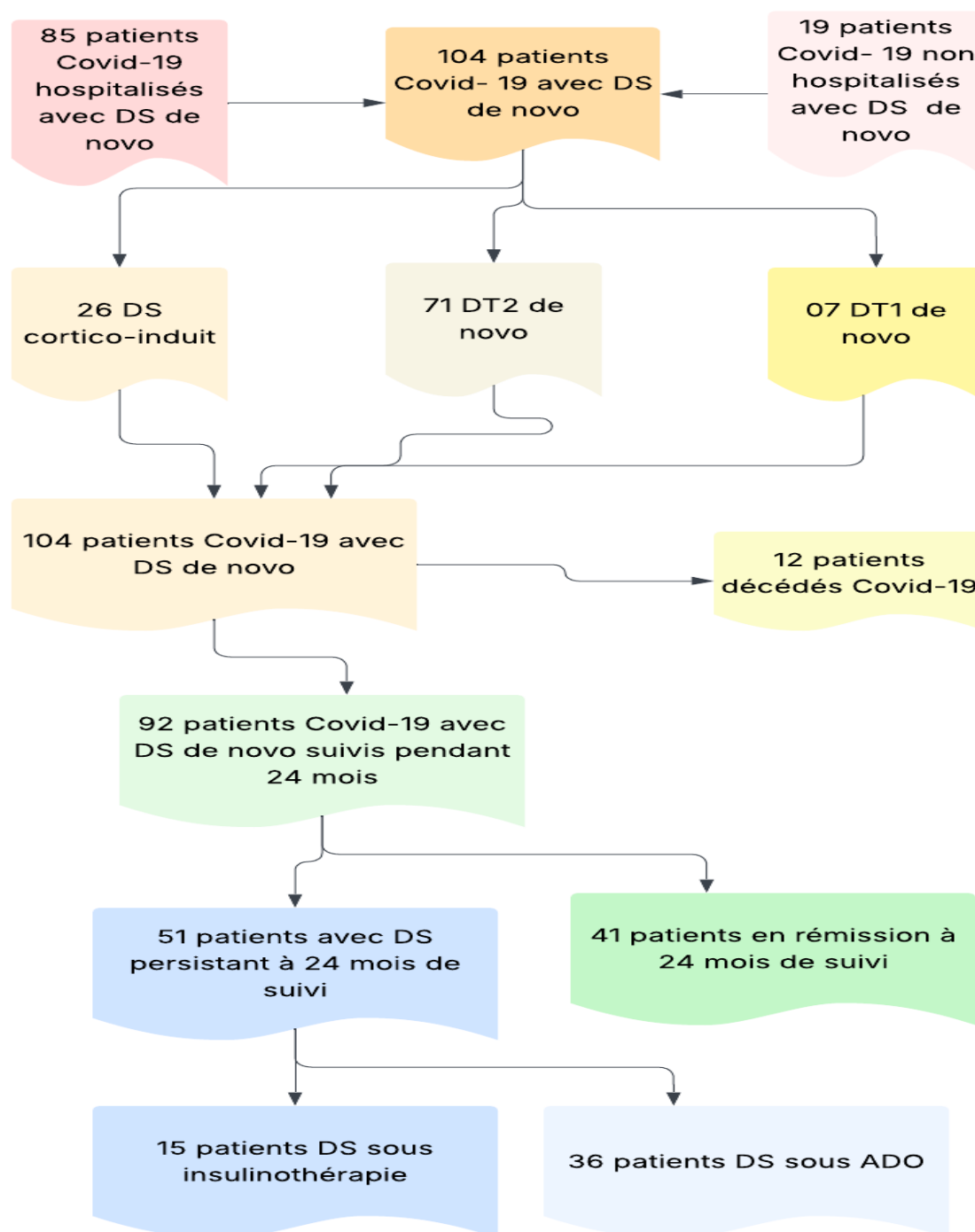


Figure 4. 1: Organigramme montrant les résultats de notre étude

## **4.1. Analyse descriptive des résultats**

### **4.1.1. Données démographiques**

La médiane d'âge de nos patients était de 58.5 ans, un minimum de 21 ans et un maximum de 94 ans, avec une prédominance masculine (68.3%) et un sexe ratio H/F = 2.15. Le statut ménopausique des femmes de notre population n'a pas été spécifiquement évalué. Toutefois, compte tenu d'une médiane d'âge de 66 ans, il est probable que la majorité d'entre elles étaient ménopausées.

Plus d'un tiers (40.4%) des patients étaient des employés, tandis qu'un tiers était sans profession (femmes surtout).

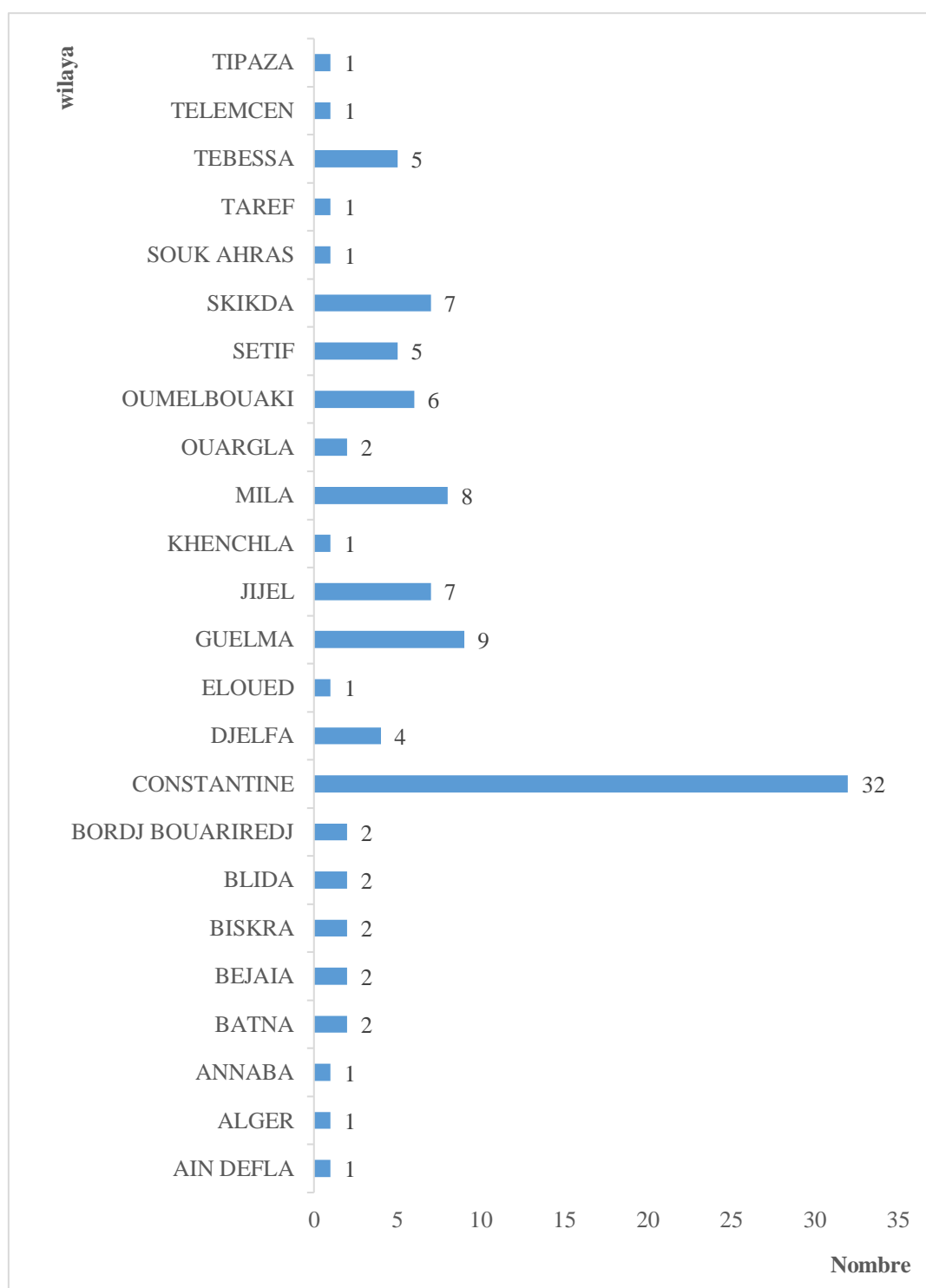
Un tiers (31.7%) des patients avait un niveau universitaire, et la moitié avaient au moins un niveau secondaire. La majorité des patients (83.6%) habitaient des zones urbaines ou semi urbaines. Plus de trois quarts des patients (80,8%) étaient mariés (Tableau 4.1).

**Tableau 4. 1: Données démographiques des patients Covid-19 avec DS de novo**

<b>Variable</b>	<b>N (%)</b>
<b>Sexe</b>	
Hommes	*33 (31,7%)
femmes	
<b>Statut professionnel</b>	
Sans profession	35 (33,7%)
Employé	42 (40,4%)
Indépendant	6 (5,8%)
retraité	21 (20,2%)
<b>Niveau d'instruction</b>	
Illettré	10 (9,6%)
Primaire	26 (25,0%)
Moyenne	16 (15,4%)
Secondaire	19 (18,3%)
universitaire	33 (31,7%)
<b>Statut matrimonial</b>	
Célibataire	7 (6,7%)
Marié	84 (80,8%)
Veuf	12 (11,5%)
divorcé	1 (1,0%)
<b>Type d'habitat</b>	
Urbain	33 (31,7%)
Semi-urbain	54 (51,9%)
Rural	17 (16,3%)
<b>Total</b>	104 (100%)

#### **Répartition selon l'origine géographique**

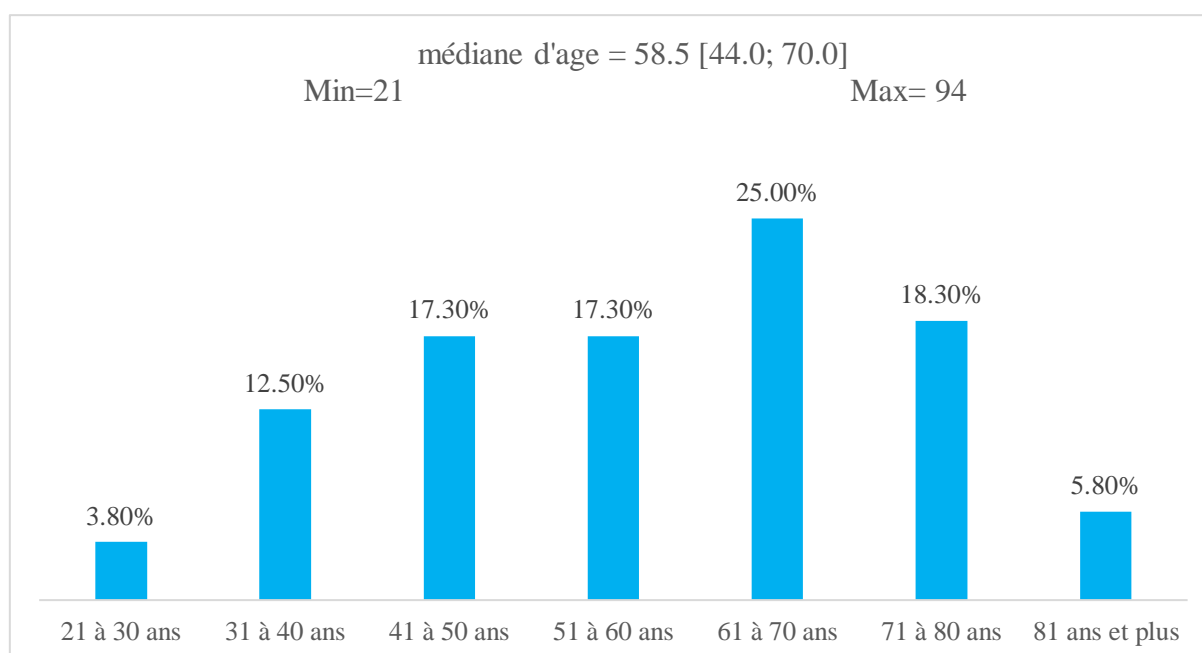
La majorité des patients étaient originaires de l'Est algérien avec un tiers des patients de la wilaya de Constantine (Figure 4.2).



**Figure 4. 2: Répartition des patients selon l'origine géographique**

### Répartition selon les classes d'âge

Nos patients avaient un âge relativement avancé, un quart des patients avaient un âge compris entre 60 et 70 ans, et plus de deux tiers des patients (66.4%) avaient plus de 50 ans (Figure 4.3).



**Figure 4. 3 : Répartition des patients selon les tranches d'âge**

#### 4.1.2. Comorbidités associées

##### Antécédents personnels des patients

Un tiers des patients étaient hypertendus, suivi par la dyslipidémie et les maladies cardiovasculaires, tandis que le tabagisme n'était présent que chez 15.4% des patients (Tableau 4.2).

**Tableau 4. 2: Répartition des patients selon leurs antécédents personnels**

variable	N (%)
HTA	35 (34%)
Dyslipidémie	12 (12%)
Maladies cardiovasculaires	11 (11%)
Maladies endocriniennes	3 (2.9%)
Maladies auto-immunes	1 (0.96%)
Tabagisme	16 (15.4%)
Ethylisme	1 (0.96%)
Antecedents chirurgicaux	29 (28%)

## Antécédents familiaux des patients

Le DS représente la pathologie la plus fréquente dans les antécédents familiaux des patients, plus de la moitié des patients (58%) avaient au moins un parent diabétique (premier ou deuxième degrés), suivi par l'HTA (44%) et l'obésité (21%). A noter que plus de deux tiers des patients avaient au moins 02 composantes du syndrome métabolique dans leurs familles (Tableau 4.3).

**Tableau 4. 3: Répartition des patients selon leurs antécédents familiaux**

Variable	N (%)
Diabète	60 (58%)
HTA	46 (44%)
obésité	22 (21%)
Maladies cardiovasculaires	11 (11%)
dyslipidémie	11 (11%)
Maladies endocriniennes	2 (1.9%)
Maladies auto immunes	1 (0.96%)

### 4.1.3. Données de l'examen clinique général

La médiane de l'IMC des patients était de 26,5 kg/m<sup>2</sup> avec des extrêmes à 20 et 47.8 kg/m<sup>2</sup>. Pour la pression artérielle, les patients avaient une médiane de 12,00 mm Hg pour la systolique et de 8,00 mm Hg pour la diastolique. La saturation en oxygène SaO<sub>2</sub> à l'admission était basse avec une médiane de 87,0% et un minimum à 65% (Tableau 4.4).

**Tableau 4. 4: Données de l'examen clinique général des patients**

Variable	N*	médiane [Q25-75]	min	max
Age (années)	104	58.5 [44.0; 70.0]	21.0	94.0
Poids (kg)	104	80.0 [70.0; 89.0]	45.0	130
Taille (m)	104	1.72 [1.65; 1.77]	1.50	1.88
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	104	26.5 [24.7; 29.4]	20.0	47.8
Tour de taille (cm)	104	100 [94.8; 105]	78.0	130
Amaigrissement (kg)	54	5.00 [4.00; 6.00]	3.00	14.0
Pression systolique (mmhg)	104	12.0 [12.0; 13.0]	11.0	18.0
Pression diastolique (mmhg)	104	8.00 [7.00; 9.00]	5.00	11.0

\*: N indique le nombre de patients ayant bénéficié de la mesure

## Les classes de l'IMC

Nos patients étaient en surpoids dans 46,2% des cas, et plus de 2/3 d'entre eux étaient obèses ou en surcharge pondérale.

Cette distribution diffère selon le sexe, on note que la surcharge pondérale et l'obésité prédominaient chez les femmes (environ la moitié des femmes étaient obèses) tandis que plus de 85% des hommes étaient en normopoids ou en surcharge pondérale, avec une différence significative ( $p < 0,001$ ) (Figure 4.4, 4.5, 4.6).

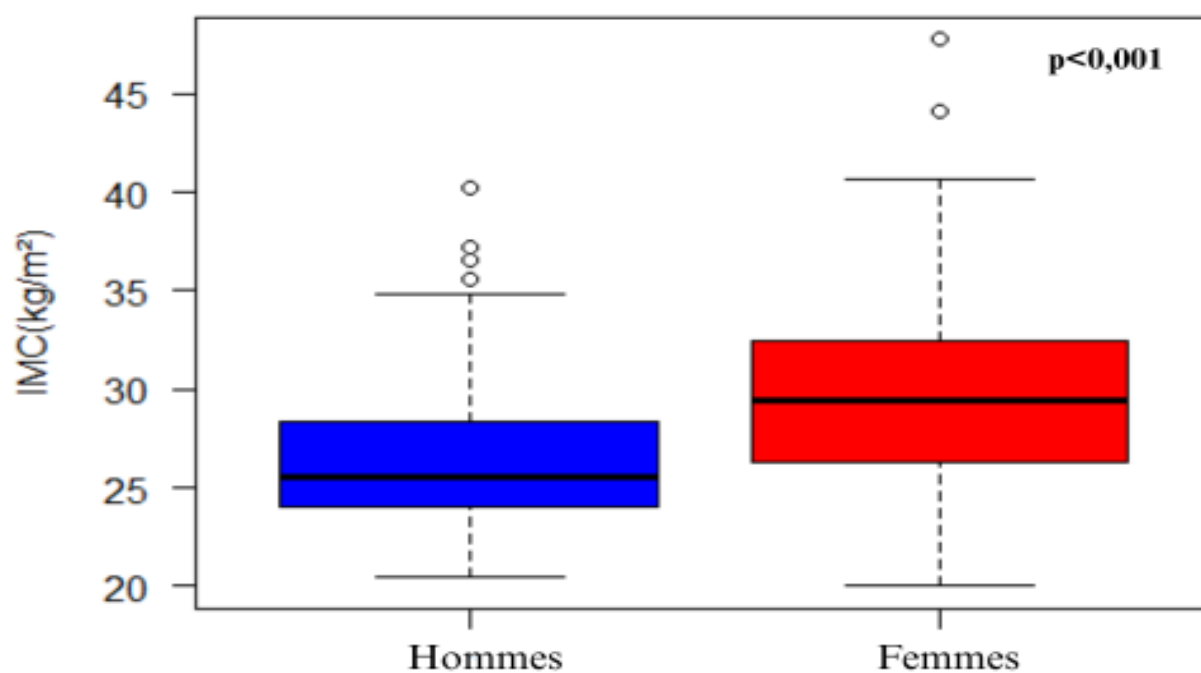
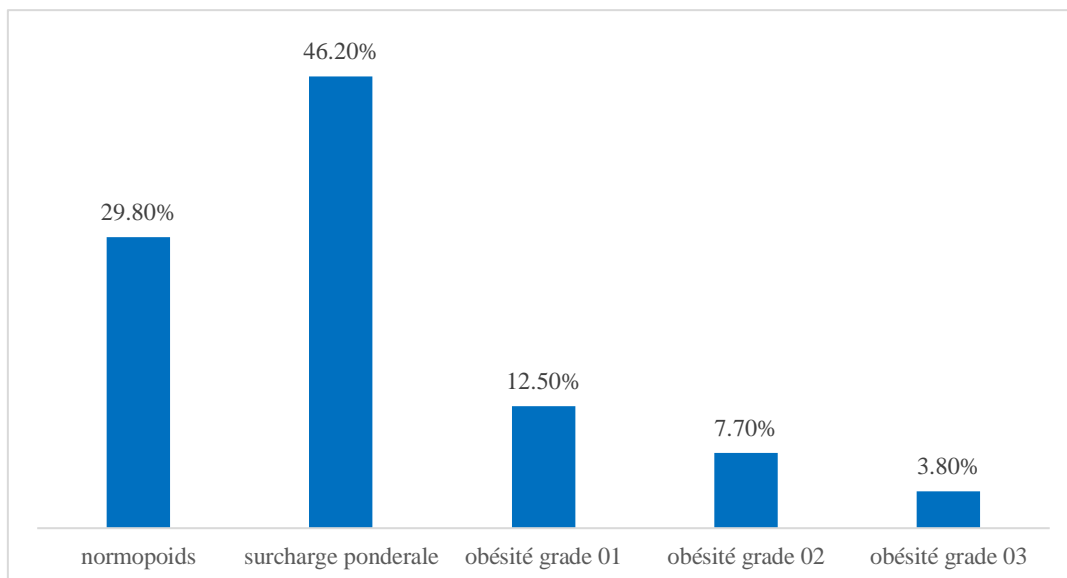
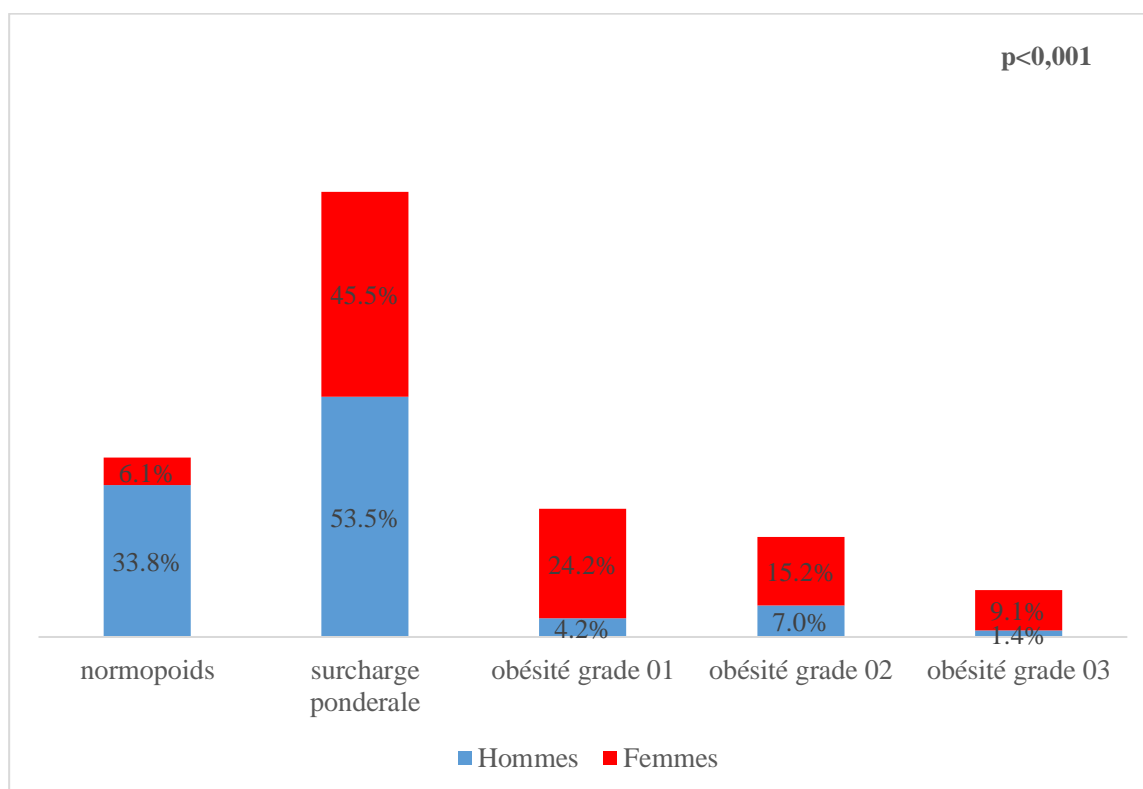


Figure 4. 4 :L'IMC des patients en fonction du sexe





**Figure 4. 5: Classes d'IMC de notre population**



**Figure 4. 6: Classes d'IMC des patients en fonction du sexe**

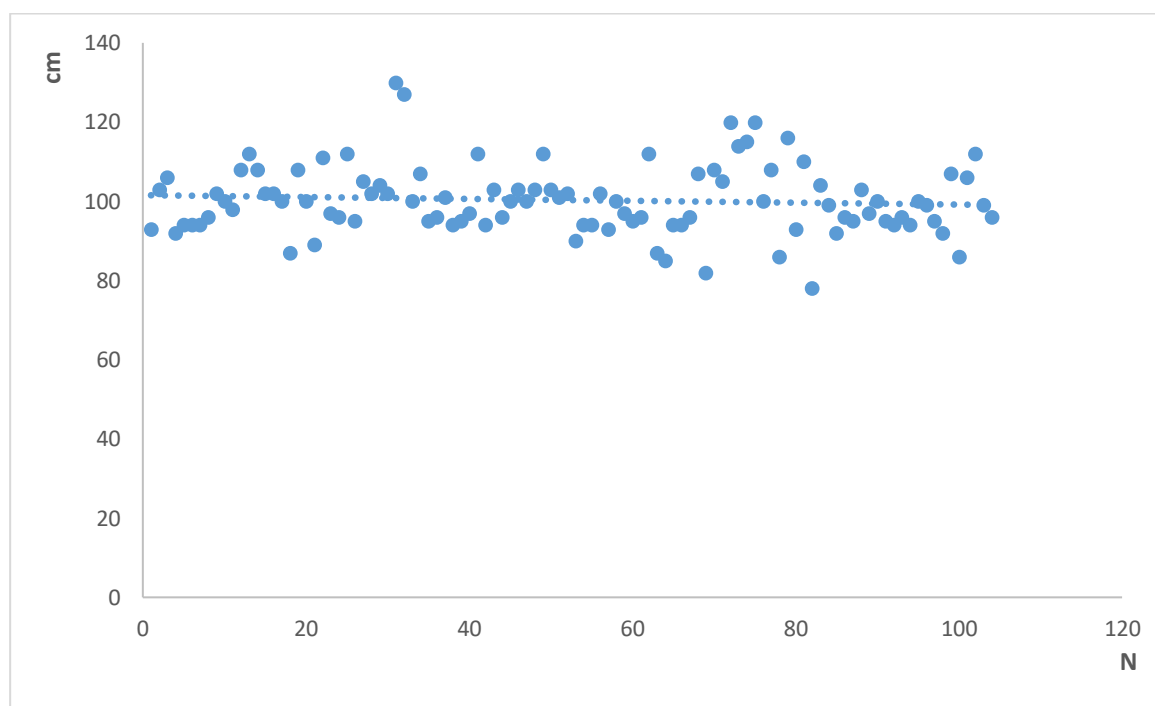
#### **Le tour de taille (TT) :**

Le tour de taille était globalement élevé chez nos patients, avec une médiane de 100 cm (IIQ : [94,8 – 105]), et des valeurs extrêmes allant de 78 à 130 cm. Cette médiane était plus élevée

chez les femmes (102 cm, IIQ : [97,0 – 105,1]) que chez les hommes (99 cm, IIQ : [98,2 – 101,7]), mais cette différence n’atteignait pas le seuil de signification statistique ( $p = 0,27$ ) (Tableau 4.5, Figure 4.7).

**Tableau 4. 5: Répartition du tour de taille des patients en fonction du sexe**

	N	médiane [Q25-75]	Minimum	Maximum	p
Tour de taille (cm)	104	100 [94.8 ; 105]	78	130	0.27
Hommes	71	99 [98.2 ; 101.7]	90	130	
Femmes	33	102 [97.0 ; 105.1]	78	120	



**Figure 4. 7: Distribution du tour de taille de la population**

#### **4.1.4. Données biologiques non spécifiques**

Le bilan lipidique a été réalisé chez 90 patients (86.5%), la moyenne du LDLc était de 1.16 g/l, avec des valeurs minimales à 0.54 g/l et maximales à 2.50 g/l, sachant que 12% des patients étaient sous traitement hypolipémiant lors du recrutement.

On n’a pas constaté de troubles ioniques chez nos patients, l’ionogramme était correct, avec une moyenne de kaliémie à 4.39 mmol/l et des extrêmes de 3.4 et 5.7mmol/l (Tableau 4.6).

**Tableau 4. 6: Données biologiques non spécifiques des patients de notre cohorte**

<b>Variable</b>	<b>N</b>	<b>moyenne (écart-type)</b>	<b>min</b>	<b>max</b>
Cholesterol total (g/l)	96	1.92 (0.353)	1.17	3.78
HDLc (g/l)	96	0.410 (0.0812)	0.160	0.650
LDLc (g/l)	90	1.16 (0.296)	0.536	2.50
Triglycerides (g/l)	93	1.83 (0.709)	0.520	4.60
Créatinine (mg/l)	101	10.3 (4.67)	5.70	45.0
Globules Blancs (elets/mm <sup>3</sup> )	95	9298 (3770)	3700	22900
Hémoglobine (g/dl)	95	13.5 (1.62)	10.0	18.0
Plaquettes (elets/mm <sup>3</sup> )	95	269697 (99790)	226	534000
Potassium K (mmol/l)	52	4.39 (0.508)	3.40	5.70
Sodium NA (mmol/l)	53	137 (3.92)	126	144
ALAT (UI/L)	83	88.1 (380)	11.0	3494
ASAT (UI/L)	84	102 (569)	12.0	5245
Gamma-GT (UI/L)	44	108 (98.3)	22.0	540

**4.1.5. Données de l'infection COVID-19****Données cliniques de la maladie COVID-19**

Le symptôme prépondérant lors de l'infection au SARS-COV-2 était la fièvre (86%), suivi par la dyspnée (75%) et la toux (70%), tandis que l'anosmie (signe caractéristique au début de l'épidémie) était présente dans 46% des cas. La médiane de la SaO<sub>2</sub> chez notre population était également basse (87%) (Tableau 4.7).

**Tableau 4. 7: Données cliniques de la maladie Covid-19**

<b>Données cliniques de la Covid-19</b>	<b>N (%)</b>	<b>Médiane [Q25-75]</b>	<b>Min</b>	<b>max</b>
Fièvre	89 (86%)	-	-	-
Dyspnée	78 (75%)	-	-	-
Toux	73 (70%)	-	-	-
Anosmie	48 (46%)	-	-	-
Diarrhée	54 (52%)	-	-	-
Saturation (SaO2)	101 (97%)	87.0 [83.0 ; 90.0]	65.0	98.0

**Degré d'atteinte à la TDM thoracique**

La TDM thoracique (sans injection du produit de contraste iodée) a été faite chez 77 patients (74%) et a été pratiquement positives chez tous ces patients (sauf un) avec un degré d'atteinte supérieur à 50% dans plus d'un tiers des cas (35.6%) (Tableau 4.8).

**Tableau 4. 8: Degré d'atteinte de la Covid-19 à la TDM thoracique**

<b>Résultats TDM thoracique</b>	<b>N (%)</b>
TDM négative	01 (01,0%)
Atteinte de 10-24%	15 (14,4%)
Atteinte de 25-49%	24 (23,1%)
Atteinte de 50-74%	29 (27,9%)
Atteinte >75%	08 (7,7%)
TDM non faite	27 (26,0%)
Total	104 (100%)

**Données selon l'hospitalisation**

Plus de quatre cinquièmes de notre population (81,7 %) étaient constitués de patients hospitalisés, dont près de deux tiers (69,4 %) ont séjourné à l'hôpital pendant une durée comprise entre 10 et 28 jours. (Tableau 4.9).

**Tableau 4. 9: Données en fonction de l'hospitalisation et du séjour hospitalier**

<b>Hospitalisation pour Covid-19</b>	<b>N (%)</b>
Non	19 (18,3%)
Oui	85 (81,7%)
<b>Séjour hospitalier</b>	
moins de 10j	18 (21,2%)
entre 10-28j	59 (69,4%)
plus de 28j	8 (9,4%)

**Diagnostic du SARS-COV-2**

Tous nos patients avaient bénéficié d'au moins un des tests diagnostiques pour le Sars-cov-2. Le diagnostic positif a été posé dans plus de 60% des cas par la RT-PCR (faite chez 63 patients) qui est le gold standard pour le diagnostic virologique du SARS- COV-2. Dans les autres situations le diagnostic a été fait soit par le test rapide antigénique (31% des cas), ou rétrospectivement par la sérologie (si les tests précédents sont négatifs ou symptomatologie évoluant de plus d'une semaine) (Tableau 4.10).

**Tableau 4. 10: résultats des différents tests diagnostiques du Sars-Cov-2**

<b>Test diagnostique</b>	<b>N (%)*</b>	<b>positive</b>	<b>négative</b>
RT-PCR	63 (61%)	63 (61%)	00 (00%)
Test rapide antigénique	33 (31, 73%)	32 (31%)	1 (0.96%)
Sérologie Covid-19 IgM	20 (19, 23%)	19 (18%)	1 (0.96%)
Sérologie Covid-19 IgG	20 (19, 23%)	18 (17%)	2 (1.9%)

\*: N représente le nombre de patients ayant bénéficié de la mesure

**Biologie spécifique de la maladie COVID-19**

Pour les paramètres biologiques témoignant de la gravité de la maladie COVID-19, à savoir les taux de CRP, de D-dimères, de fibrinogène et de LDH, la médiane de ces paramètres était au-dessus des normes particulièrement pour la CRP (réalisée chez 94 patients) avec une médiane de 48 mg/l et un taux maximum à 183 mg/l. Les D-dimères ont été dosées chez 69 patients et le fibrinogène chez 76 patients, avec des médianes de 600 µg/l (normes < 500µg/l) et de 6 g/l (normes < 5 g/l) respectivement. Les taux de LDH étaient aussi élevés avec une médiane de 440 UI/L et une valeur supérieure atteignant 914 UI/l (Tableau 4.11).

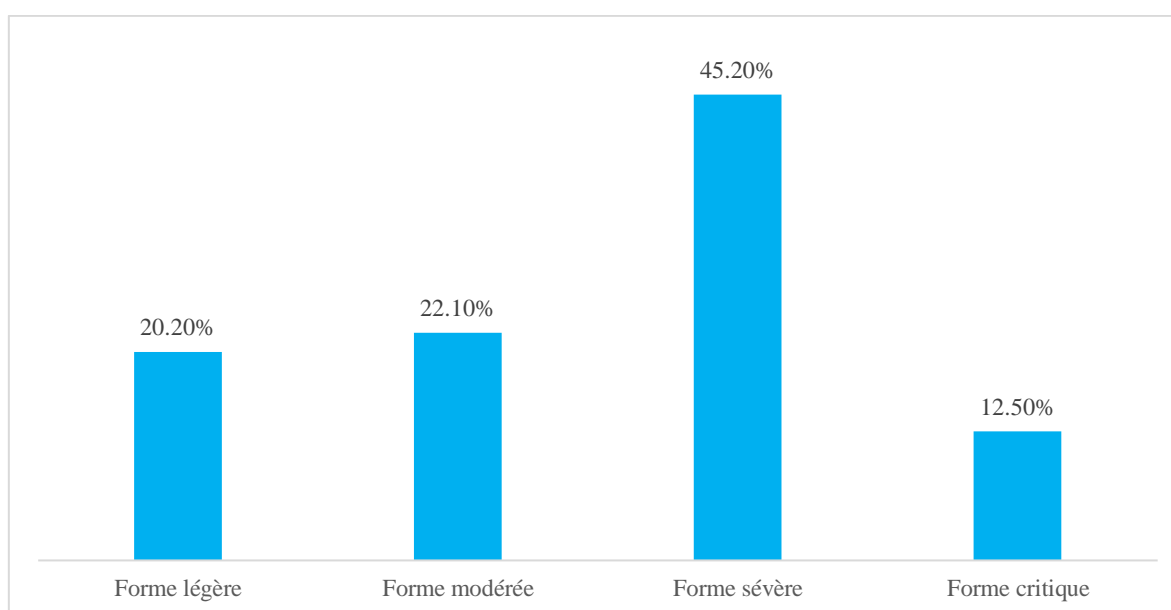
**Tableau 4. 11: Résultats des marqueurs biologiques de gravité de la Covid-19**

Variable	N*	Médiane [Q25-75]	Min	Max
CRP (mg/l)	94 (90.38%)	48.0 [24.0; 89.8]	2.00	183
D-dimères (µg/l)	69 (66.35%)	600 [430; 800]	1.55	2470
Fibrinogene (g/l)	76 (73.08%)	6.00 [5.00; 6.00]	3.00	9.00
LDH (UI/L)	73 (70.19%)	440 [359; 498]	236	914

\*: N représente le nombre de patients ayant bénéficié de la mesure

### Formes cliniques de COVID-19

Plus de 45% de notre population d'étude avaient développé une forme sévère de COVID-19, et plus de la moitié avaient développé des formes sévères ou critiques (patients hospitalisés), tandis que les formes légères (non hospitalisées) représentaient 20% des cas (Figure 4.8).



**Figure 4. 8 : Formes cliniques de la maladie COVID-19**

### Corticothérapie durant la maladie COVID-19

Dans notre population 75 patients (72,1%) avaient reçu une corticothérapie durant la phase aiguë de la maladie COVID-19, avec la Dexaméthasone (DXM) par voie parentérale comme corticoïde le plus utilisé dans plus de trois quarts des cas (76,0%).

La durée moyenne de cette corticothérapie était de 10 jours, avec plus de la moitié de patients (53,3%) avaient eu une durée de corticothérapie qui variait entre 08 et 14 j, tandis que plus de

trois quarts des patients qui avaient reçus la corticothérapie, l'avaient reçues pour une durée de plus de 08 j.

Quant à la dose journalière reçue de corticoïdes, plus de 80% des patients avaient reçu entre 06 et 20 mg/j de DXM ou l'équivalent de corticoïdes, la dose pulsée n'est utilisée que dans 18% des cas.

Pour ce qui est du traitement anticoagulant, plus de trois quarts (82,7%) des patients avaient reçu une anticoagulation durant la phase aiguë de la maladie COVID-19 (Tableau 4.12).

**Tableau 4. 12: Corticothérapie et traitement anticoagulant lors de la maladie Covid-19**

Variable	N (%)
<b>Corticothérapie</b>	
Oui	75 (72,1%)
Non	29 (27,9%)
<b>Type de corticoïde</b>	
DXM (IV)	57 (76,0%)
Solumédrol (IV)	15 (20,0%)
Solupred (per os)	3 (04,0%)
<b>Durée corticothérapie</b>	
Moins de 08j	17 (22,7%)
Entre 08-14j	40 (53,3%)
Entre 15-28j	18 (24,0%)
<b>Dose de corticoïdes</b>	
Dose faible	30 (40,0%)
Dose élevée	31 (41,3%)
Dose pulsée	14 (18,7%)
<b>Traitement anticoagulant</b>	
Oui	86 (82,7%)
Non	18 (17,3%)

#### 4.1.6. Données phénotypiques du diabète de novo

##### Découverte du DS par rapport à la maladie COVID-19

Le DS de novo a été diagnostiqué dans plus de trois quart des cas (78,8%) durant la phase aiguë de la maladie Covid-19 (patients hospitalisés). Parmi les patients qui avaient reçu une corticothérapie (75 patients), 48 d'entre eux (64%) avaient vu leur DS diagnostiqué avant l'instauration de cette dernière.

Quant au mode de découverte de ce DS de novo, dans presque la moitié des cas (46,2%) le diagnostic a été fait suite à un syndrome polyuropolydipsique, alors que dans un tiers des cas

(36,5%) le diagnostic du DS a été fait d'une manière fortuite, lors de bilan fait dans le cadre de la maladie Covid-19 sans signes d'appel du DS. On constate aussi un taux relativement élevé des complications métaboliques (9.6% des cas d'acidocétose diabétique) (Tableau 4.13).

**Tableau 4. 13: Répartition en fonction des données du DS de novo**

Variable	N (%)	Total
<b>Découverte DS/ Covid-19</b>		
Per-Covid-19	82 (78,8%)	104 (100%)
Post-Covid-19	22 (21,2%)	
<b>Découverte DS/corticothérapie</b>		
Avant corticothérapie	48 (46,15%)	75 (72,1%)
Après corticothérapie	27 (25,96%)	
<b>Mode de découverte DS</b>		
Acidocétose diabétique inaugurale	10 (09,6%)	104 (100%)
État hyperosmolaire inaugural	08 (07,7%)	
Syndrome cardinal	48 (46,2%)	
Fortuite	38 (36,5%)	

#### **Biologie spécifique du DS de novo**

Les glycémies dosées lors du diagnostic du DS étaient élevées, avec une médiane de 2,33 g/l pour la première glycémie et de 2,03 g/l pour la deuxième glycémie. A noter qu'on a enregistré des glycémies maximales allant jusqu'à 6,80 g/l.

Les taux d'HbA1c faite chez 96 patients (92%.3), n'étaient pas franchement élevés, avec une médiane de 6,89%, IIQ de [6.49 ; 7.71], et des extrêmes de 5.33% et 12.9%.

Plus d'un quart des patients (26,10%) avaient un taux d'HbA1c < 6.5%, et plus de trois quarts des patients (82.4%) avaient une HbA1c < 8% (Figure 4.9, 4.10).

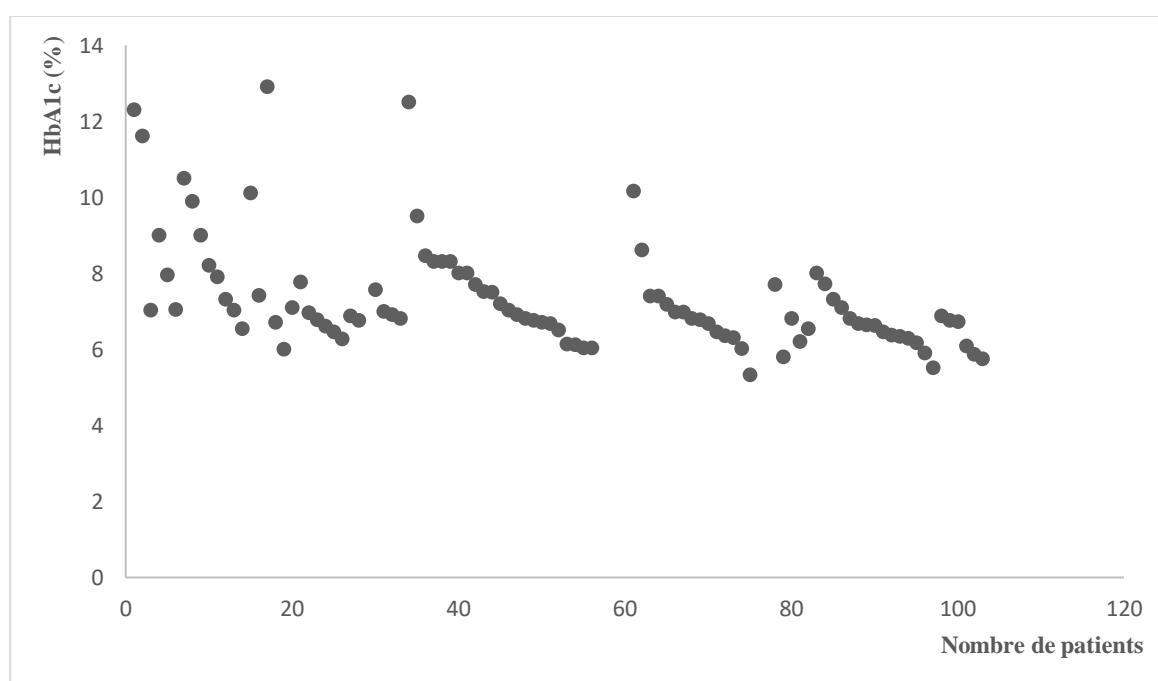
Des dosages de l'insulinémie/peptide C et de la glycémie à jeun ont été réalisés chez 41 patients de notre population (39,42%), le calcul de l'indice HOMA a été effectué aussi chez ces patients. La valeur médiane du peptide C était de 3.93 ng/ml avec un minimum de 0,80 ng/ml et un maximum de 6,85 ng/ml, celle de l'insulinémie de 12,30 mui/l avec un minimum de 2,08 et un maximum de 29,8 mui/l, alors que la médiane de l'indice HOMA était de 3,68 avec un minimum de 1,54 et un maximum de 8,28 (normes<2.4) (Tableau 4.14).



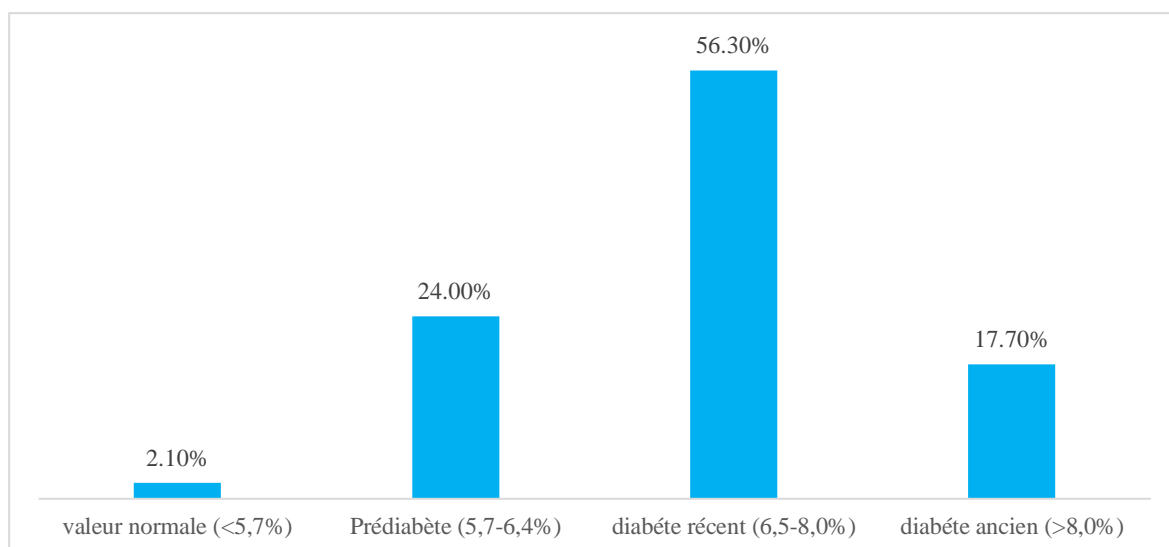
**Tableau 4. 14: Bilan biologique spécifique du DS de novo**

Variable	N*(%)	Médiane [Q25-75]	Min	Max
Première glycémie (g/l)	104 (100%)	2.33 [1.92; 3.30]	1.31	6.80
Deuxième glycémie (g/l)	102 (98%)	2.03 [1.75; 2.90]	1.29	5.90
HbA1c initiale (%)	96 (92%)	6.89 [6.49; 7.71]	5.33	12.9
Insulinémie (mui/l)	41(39%)	12.3 [8.56; 18.9]	2.08	29.8
Peptide C (ng/ml)	41(39%)	3.93 [2.31; 4.90]	0.80	6.85
Indice HOMA	41(39%)	3.68 [2.46; 5.88]	1.54	8.28

\*: N représente le nombre de patients ayant bénéficié de la mesure



**Figure 4. 9: Taux initial d'HbA1c des patients**



**Figure 4. 10 : Répartition des taux d'HbA1c en fonction des seuils diagnostiques du DS**

#### **Dosage des anticorps anti-GAD-65 et anti insuline (IAA)**

Le dosage des anticorps anti GAD-65 et anti insuline (IAA) a été effectué chez 36 patients soit 34,6% de la population de l'étude. Ces anticorps étaient positifs uniquement chez 4 patients de la série (3,8%) (Tableau 4.15).

**Tableau 4. 15: Marqueurs d'auto-immunité du DS au sein de notre population**

Type d'anticorps	AC anti-GAD65	AC-anti-IAA
Négatif	32 (30,8%)	32 (30,8%)
Positif	04 (03,8%)	04 (03,8%)

#### **Classification du DS de novo**

Le diabète type 2 était le plus fréquent, il représentait plus de deux tiers des cas (68,3%), suivi par le diabète cortico-induit qui représentait un quart des cas.

Aucun cas de DT1 n'a été constaté chez les femmes, il n'existait pas de différence significative entre les femmes et les hommes en ce qui concerne le typage du DS ( $p=0,17$ ) (Tableau 4.16).

**Tableau 4. 16: classification du DS de novo selon le type et le sexe**

Type de DS	N (%)	Hommes	Femmes	p
diabète type 1	7 (6,7%)	07 (9,9%)	00 (0,0%)	0,17
diabète type 2	71 (68,3%)	47 (66,2%)	24 (72,7%)	
diabète cortico-induit	26 (25,0%)	17 (23,9%)	09 (27,3%)	
Total	104 (100%)	71 (100%)	33 (100%)	

### Traitement antidiabétique lors de la découverte du diabète sucré

Lors de la découverte du DS de novo, 86 patients (82,7%) ont été mis d'emblée sous insulinothérapie, tandis que le traitement oral a été prescrits dans 33,6% des cas, principalement la metformine (22,1%).

Concernant les patients hospitalisés (au nombre de 85), plus de neuf dixième (94,1%) d'entre eux avaient reçu une insulinothérapie durant leurs séjour hospitalier, avec le schéma basal bolus comme schéma le plus utilisé dans 93,8% des cas, alors que la metformine a été prescrite uniquement chez 08 patients (8,2%) durant l'hospitalisation (Tableau 4.17).

Cette insulinothérapie instaurée durant l'hospitalisation a été maintenue chez 61.6% des patients à la sortie de l'hôpital, tandis que 30.1% d'entre eux étaient passés sous ADO, 06 patients (8.2%) étaient sortis sous règles hygiéno-diététiques. Pour rappel, 12 patients étaient décédés durant l'hospitalisation.

**Tableau 4. 17: Traitement antidiabétique instauré lors de la découverte du DS**

Traitement antidiabétique	N(%)	Total
A la découverte du DS		
Insuline	86 (82,7%)	104
Metformine	23 (22,1%)	
Sulfamides	08 (07,7%)	
Gliptines	04 (03,8%)	
Patients hospitalisés		
Insuline	80 (94,1%)	85
Metformine	07 (08,2%)	
Schéma d'insulinothérapie patients hospitalisés		
Basal-bolus	75 (93,8%)	85
Basal	01 (01,8%)	
Prémix	04 (05,0%)	
A la sortie de l'hôpital		
Insuline	45 (61.6%)	73
Metformine	22 (30.1%)	
Règles hygiéno-diététiques	06 (08.2%)	

#### 4.1.7. Bilan initial et de contrôle du DS lors du suivi des patients

Les glycémies des patients étaient passées de 2,33 g/l. 2,03 g/l lors du diagnostic du DS à 1,17 g/l 1,10 g/l, 1,07 g/l et 1,05 g/l lors des contrôles à 3, 6,12 et 24 mois respectivement.

Une évolution similaire a été observée pour les taux d'HbA1c, qui s'étaient également améliorés au fil du temps (Tableau 4.18).

**Tableau 4. 18: Bilan glycémique initial et lors du suivi ultérieur du DS**

paramètres	N*	médiane [Q25-75]	min	max
Glycémie au diagnostic				
1ere GAJ	104	2.33 [1.92; 3.30]	1.31	6.80
2eme GAJ	102	2.03 [1.75; 2.90]	1.29	5.90
GAJ 3mois	92	1.17 [1.10; 1.34]	0.740	3.44
GAJ 6mois	92	1.10 [1.03; 1.23]	0.780	2.12
GAJ 12mois	92	1.07 [0.98; 1.18]	0.670	2.07
GAJ 24mois	89	1.05 [0.93; 1.14]	0.670	2.12
HbA1c au diagnostic	96	6.89 [6.49; 7.71]	5.33	12.9
HbA1c 3mois	93	6.60 [5.90; 7.40]	5.00	9.10
HbA1c 6mois	92	6.00 [5.50; 6.89]	5.02	11.2
HbA1c 12mois	92	5.76 [5.45; 6.71]	4.97	10.1
HbA1C 24mois	88	5.88 [5.41; 6.57]	4.89	9.32

\*: N représente le nombre de patients ayant bénéficiés de la mesure

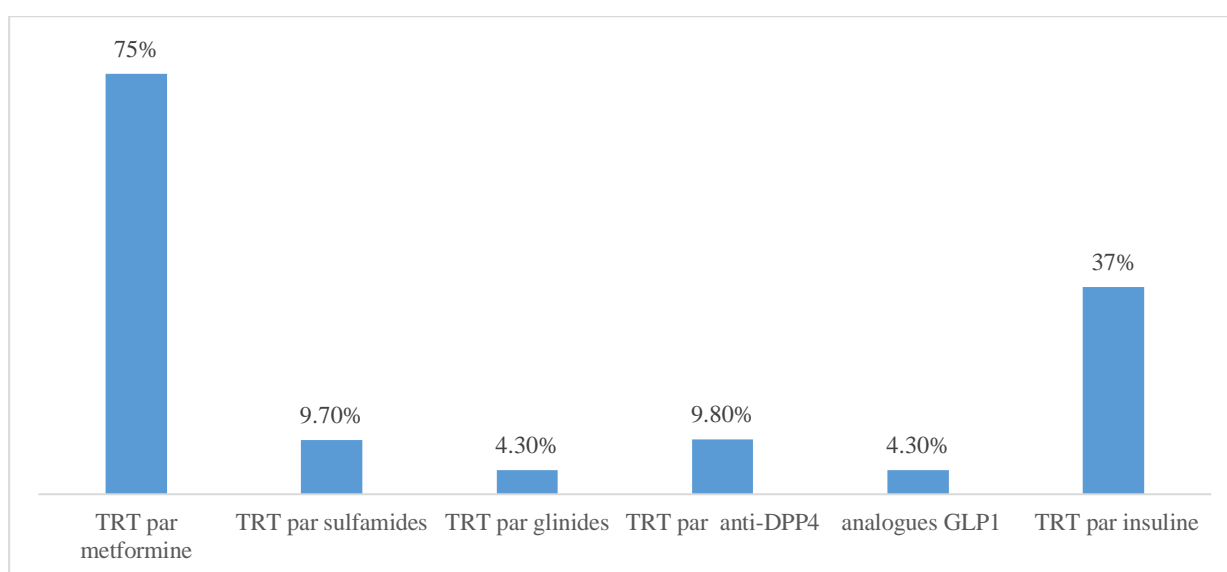
#### **4.1.8. Traitement antidiabétique lors du suivi**

Le contrôle à 03 mois avait montré que 75% des patients avaient reçus de la metformine, 37 % de l'insuline, alors que les sulfamides et les gliptines étaient prescrits chez 9.7% et 9.8% des patients respectivement.

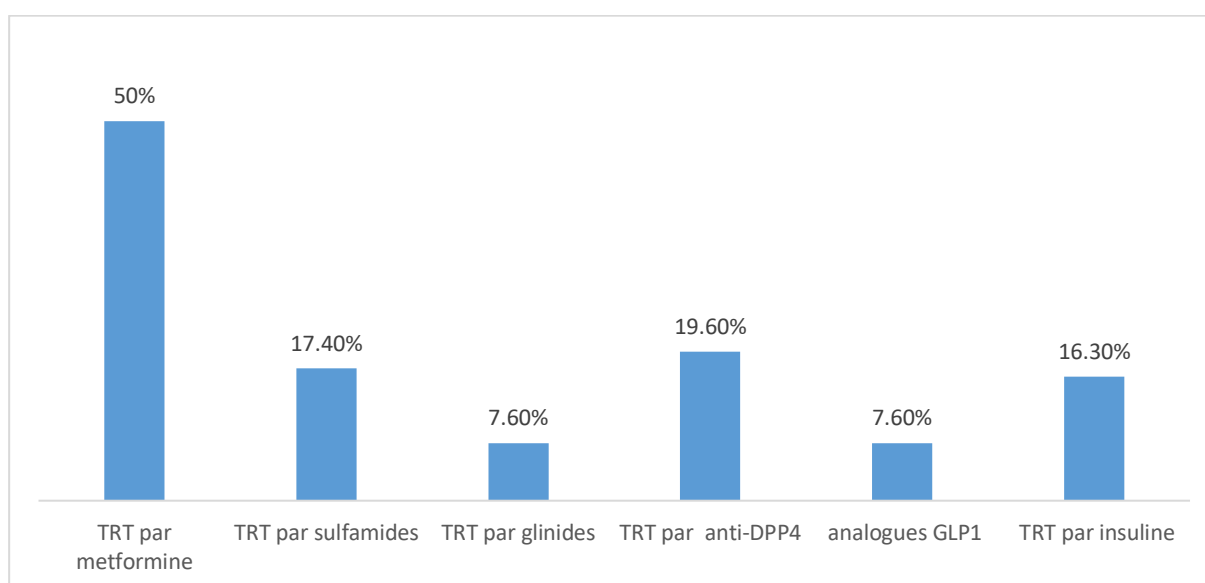
Le nombre des patients sous insuline était passé de 37% à 03 mois à 16.3% à 24 mois, alors que les patients sous metformine étaient passés de 75% à 03 mois à 50% à 24 mois, on avait constaté aussi un pourcentage non négligeable de patients sous gliptines (19.6%) (Tableau 4.19, figure 4.11-4.14).

**Tableau 4. 19: Traitements antidiabétiques prescrits lors du suivi du DS**

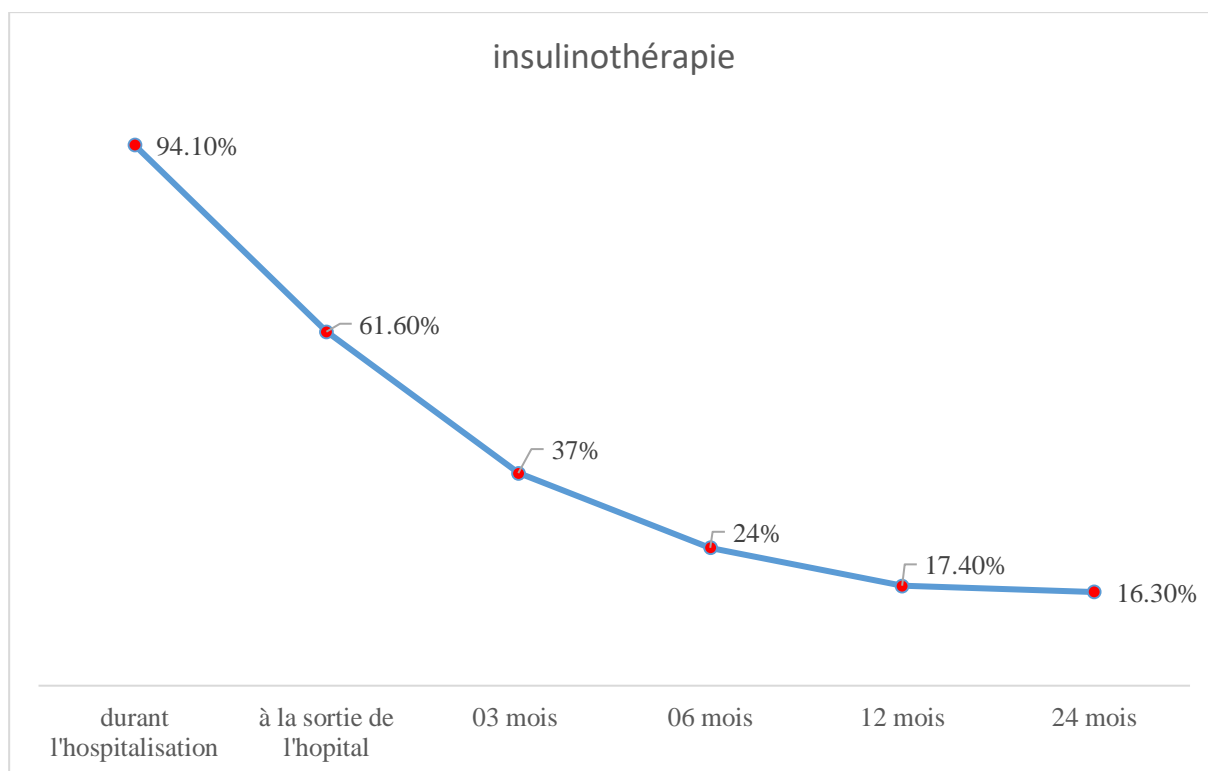
Traitement antidiabétique	03 mois N (%)	06 mois N (%)	12 mois N (%)	24 mois N (%)
Insulinothérapie	34 (37%)	22 (24%)	16 (17.4%)	15 (16.3%)
Metformine	70 (75%)	50 (54%)	45 (48.9%)	46 (50%)
Sulfamides	9 (9.7%)	13 (14%)	18 (19.6%)	16 (17.4%)
Glinides	4 (4.3%)	4 (4.3%)	7 (7.6%)	7 (7.6%)
Gliptines	9 (9.8%)	16 (17%)	19 (20.7%)	18 (19.6%)
Analogues GLP1	4 (4.3%)	7 (7.7%)	7 (7.6%)	7 (7.6%)



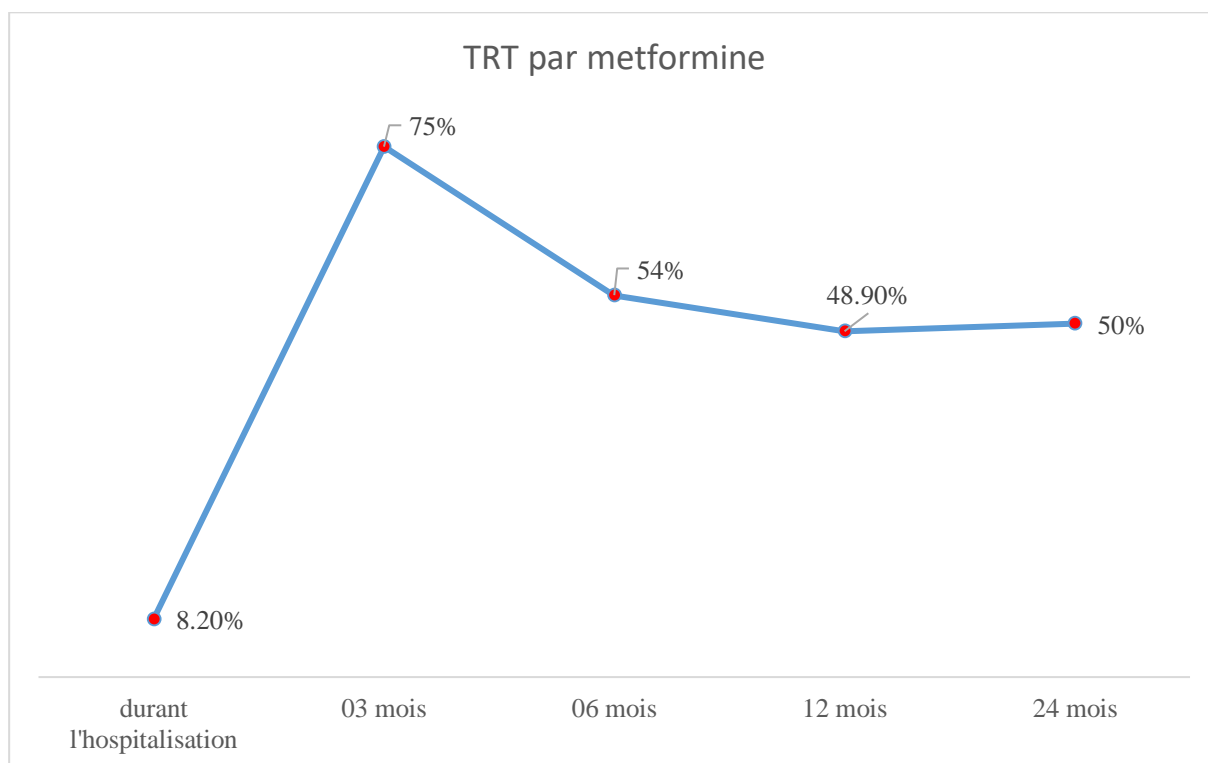
**Figure 4. 11: Traitement antidiabétique à 03 mois d'évolution du DS**



**Figure 4. 12: Traitement antidiabétique à 24 mois d'évolution du DS**



**Figure 4. 13 : Insulinothérapie durant le suivi du DS**



**Figure 4. 14 : Traitement par metformine durant le suivi du DS**

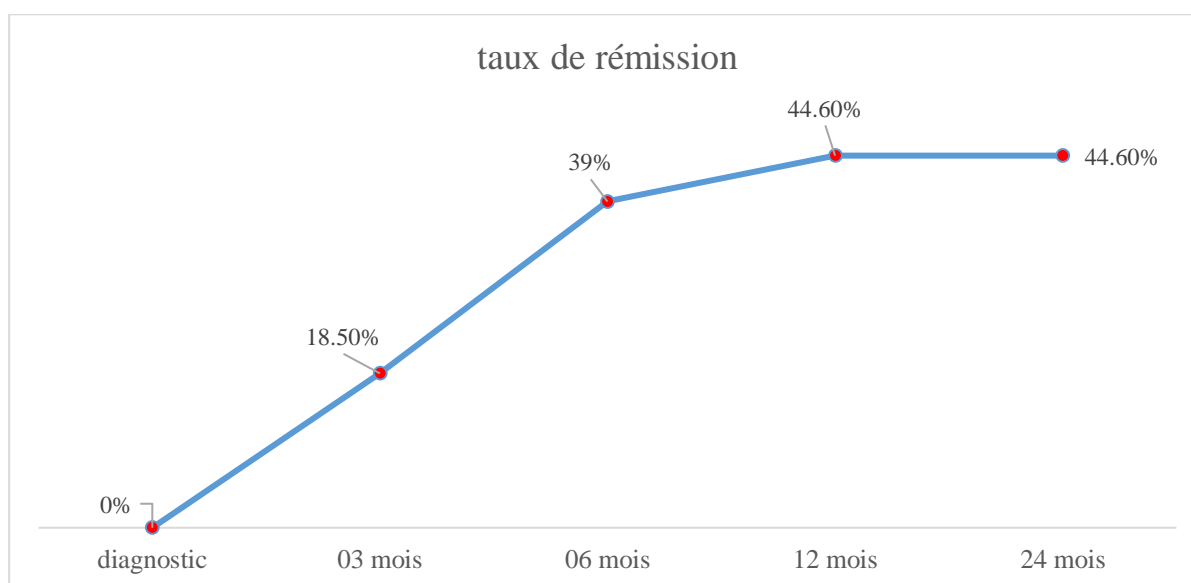
#### 4.1.9. Rémission du DS de novo post-Covid-19

Le taux de rémission à 06 mois était de 39%, il avait doublé par rapport à 03 mois (18%), tandis qu'il était de 44.6% à 12 et 24 mois. La majorité des cas de rémission (87,80%) s'étaient produits au cours des six premiers mois de suivi, tous les cas de rémission avaient été obtenus durant la première année de suivi, aucun nouveau cas de rémission n'a été observé entre 12 et 24 mois.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les hommes et les femmes à l'ensemble des périodes évaluées (Tableau 4.20, figure 4.15).

**Tableau 4. 20: Rémission du DS de novo post-Covid-19 lors du suivi en fonction du sexe**

Taux de rémission	N (%)	Hommes	Femmes	p
03 mois	17 (18,5%)	12 (13,0%)	05 (05,5%)	1,00
06 mois	36 (39,1%)	28 (30,4%)	08 (08,7%)	0,17
12 mois	41 (44,6%)	31 (33,7%)	10 (10,9%)	0,26
24 mois	41 (44,6%)	31 (33,7%)	10 (10,9%)	0,26



**Figure 4. 15: Rémission du DS de novo post-Covid-19 lors du suivi**

## 4.2. ÉTUDE ANALYTIQUE

### 4.2.1. Mortalité de la maladie covid-19

Dans notre série qui de 104 patients, durant la phase aigüe de la maladie Covi-19, on avait noté le décès de 12 patients suite aux complications de la Covid-19 ce qui représente un taux de mortalité de 11,54% (Tableau 4.21).

**Tableau 4. 21: Evolution de la maladie Covid-19**

<b>Evolution Covid-19</b>	<b>N (%)</b>
Guérison	92 (88,5%)
Décès	12 (11,5%)
Total	104 (100%)

#### **Mortalité en fonction des données cliniques et de l'interrogatoire des patients**

Les patients décédés par la maladie Covid-19 étaient plus âgés (70 ans  $\pm$  9.13 vs 56.6 ans  $\pm$  16.3,  $p < 0,001$ ), moins instruits ( $p < 0,01$ ) et sans profession dans 50% des cas ( $p = 0,03$ ). Ils avaient des PAS et PAD plus élevées ( $p < 0,01$  et 0,028 respectivement), comparativement à ceux guéris, sans différence significative en matière de sexe, de BMI ou de tour de taille. Nous n'avons pas noté de différence significative entre les 02 groupes (décédés et guéris) en matière du reste des paramètres cliniques et de l'interrogatoire (Tableau 4.22, Figures 4.16-4.18).



**Tableau 4. 22: Mortalité Covid-19 en fonction des données cliniques et anamnestiques**

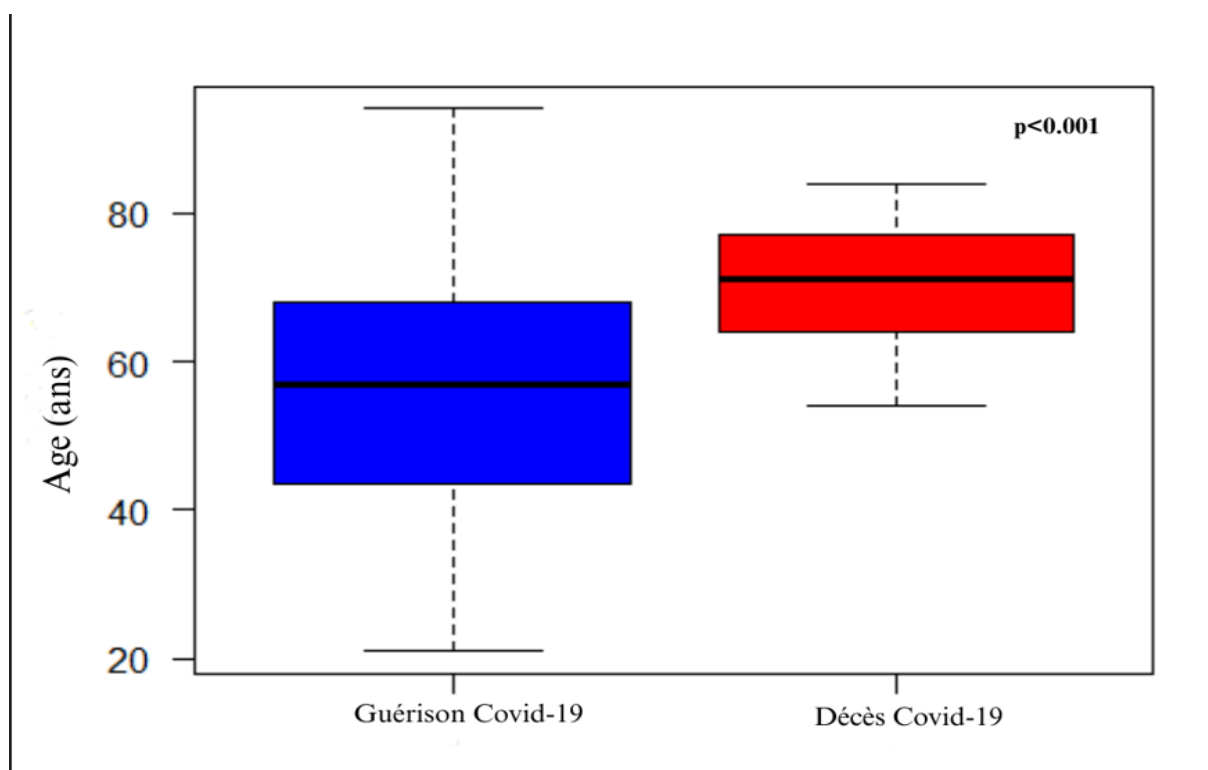
<b>paramètres*</b>	<b>N</b>	<b>Guérison</b>	<b>Décès</b>	<b>p</b>
N (%)	104 (100%)	92 (88.46%)	12 (11.54%)	
<b>Age</b> moyenne (écart-type)	104	56.6 (16.3)	70.0 (9.13),	<b>&lt;0.001</b>
<b>Sexe</b> N (%)				0.51
Hommes	71	64 (70%)	7 (58%)	
Femmes	33	28 (30%)	5 (42%)	
<b>Profession</b> N (%)				<b>0,03</b>
Sans profession	35	29 (32%)	6 (50%)	
employé	42	41 (45%)	1 (8.3%)	
indépendant	06	6 (6.5%)	0 (0%)	
retraité	21	16 (17%)	5 (42%)	
<b>Nvx d'instruction</b> N (%)				<b>&lt;0.01</b>
illettré	10	8 (8.7%)	2 (17%)	
primaire	26	19 (21%)	7 (58%)	
moyen	16	15 (16%)	1 (8.3%)	
secondaire	19	17 (18%)	2 (17%)	
universitaire	33	33 (36%)	0 (0%)	
<b>ATCDs de dyslipidémie</b>				0.35
Non	92	80 (87%)	12 (100%)	
Oui	12	12 (13%)	0 (0%)	
<b>ATCDs de Pathologies Cvx</b>				0.61
Non	93	83 (90%)	10 (83%)	
Oui	11	9 (9.8%)	2 (17%)	
<b>ATCDs d'HTA</b>				0.10
Non	69	64 (70%)	5 (42%)	
Oui	35	28 (30%)	7 (58%)	
<b>ATCDs Familiaux DS</b>				0.23
Non	44	37 (40%)	7 (58%)	
Oui	60	55 (60%)	5 (42%)	
<b>Dyslipidémie Familiale</b>				0.35
Non	93	81 (88%)	12 (100%)	
Oui	11	11 (12%)	0 (0%)	

\*: les données sont exprimées en moyenne (écart-type), en médiane [Q25-75] ou en (%), TT : tour de taille

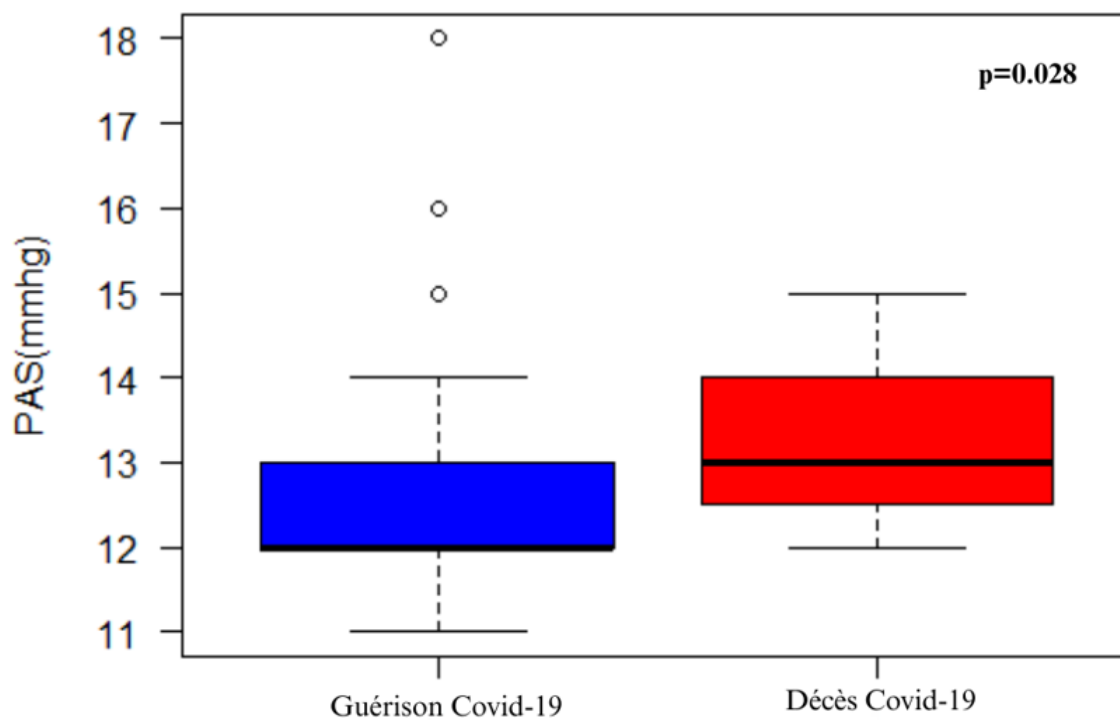
**Tableau 4. 22 : Mortalité Covid-19 en fonction des données cliniques et anamnestiques**  
(suite)

paramètres*	N	Guérison	Décès	p
N (%)	104 (100%)	92 (88.46%)	12 (11.54%)	
<b>ATCDs Familiaux HTA</b>				0.30
Non	58	53 (58%)	5 (42%)	
Oui	46	39 (42%)	7 (58%)	
<b>ATCDs Familiaux obésité</b>				0.71
Non	82	73 (79%)	9 (75%)	
Oui	22	19 (21%)	3 (25%)	
<b>pathologies Cvx Familiaux</b>				0.11
Non	93	84 (91%)	9 (75%)	
Oui	11	8 (8.7%)	3 (25%)	
<b>PAD</b> moyenne (écart-type)	104	7.61 (1.27)	8.42 (0.669)	<b>&lt;0.01</b>
<b>PAS</b> médiane [Q25-75]	104	12.0 [12.0; 13.0]	13.0 [12.8; 14.0]	<b>0.028</b>
<b>IMC</b> médiane [Q25-75]	104	26.5 [24.7; 29.4]	28.5 [24.6; 31.6]	0.64
<b>Poids</b> médiane [Q25-75]	104	78.5 [70.0; 88.2]	81.0 [73.8; 90.0]	0.70
<b>TT</b> médiane [Q25-75]	104	100 [94.0; 104]	102 [95.8; 106]	0.54

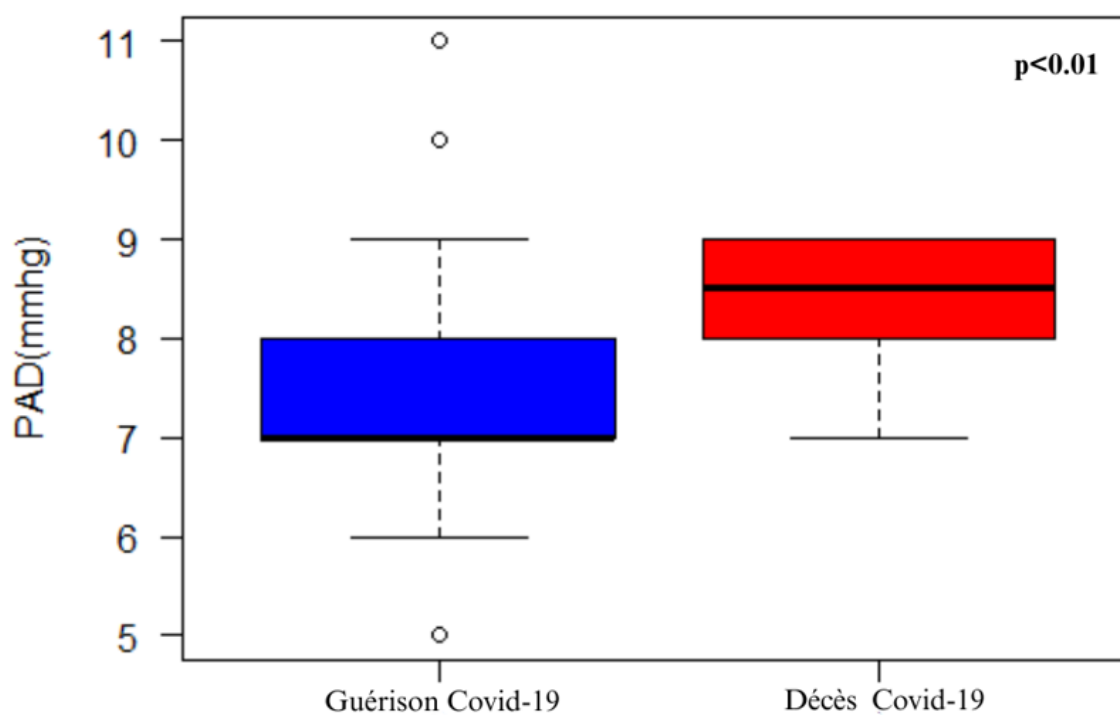
\*: les données sont exprimées en moyenne (écart-type), en médiane [Q25-75] ou en (%), TT : tour de taille



**Figure 4. 16: Mortalité de la COVID-19 en fonction de l'âge des patients**



**Figure 4. 17: Mortalité de la COVID-19 en fonction de la PAS**



**Figure 4. 18: Mortalité de la COVID-19 en fonction de la PAD**

## Mortalité en fonction des données clinico-radiologiques de la maladie COVID-19

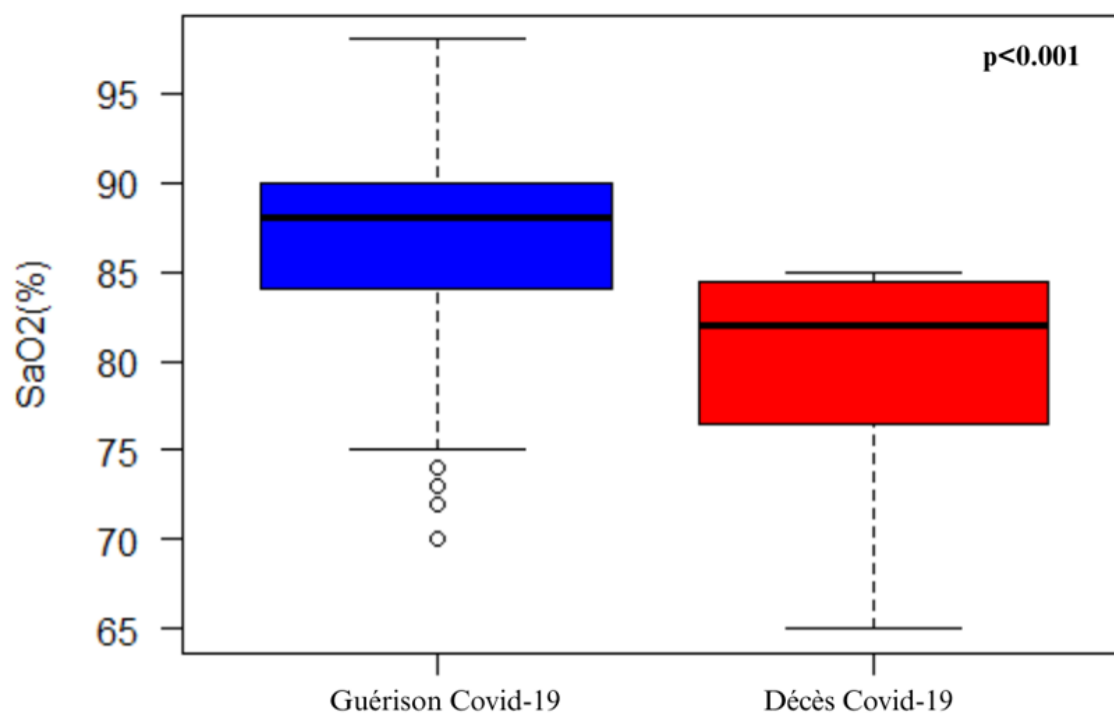
Les patients décédés avaient des symptômes Covid-19 (toux et dyspnée) plus fréquents que ceux guéris (100% vs 72%  $p=0.035$  pour la dyspnée, et 100% vs 66%,  $p=0.016$  pour la toux), de même les patients décédés présentaient des formes cliniques graves avec une atteinte plus fréquente et plus sévère à la TDM thoracique et une saturation en O<sub>2</sub> plus basse (82.0 [77.2 ; 84.2] vs 88.0 [84.0 ; 90.0],  $p<0.001$ ). Par contre il n'y avait pas eu de différence entre les 02 groupes en matière d'hospitalisation ou de durée de séjour hospitalier (Tableau 4.23, Figures 4.19, 4.20).

**Tableau 4. 23: Mortalité en fonction des données clinico-radiologiques de la Covid-19**

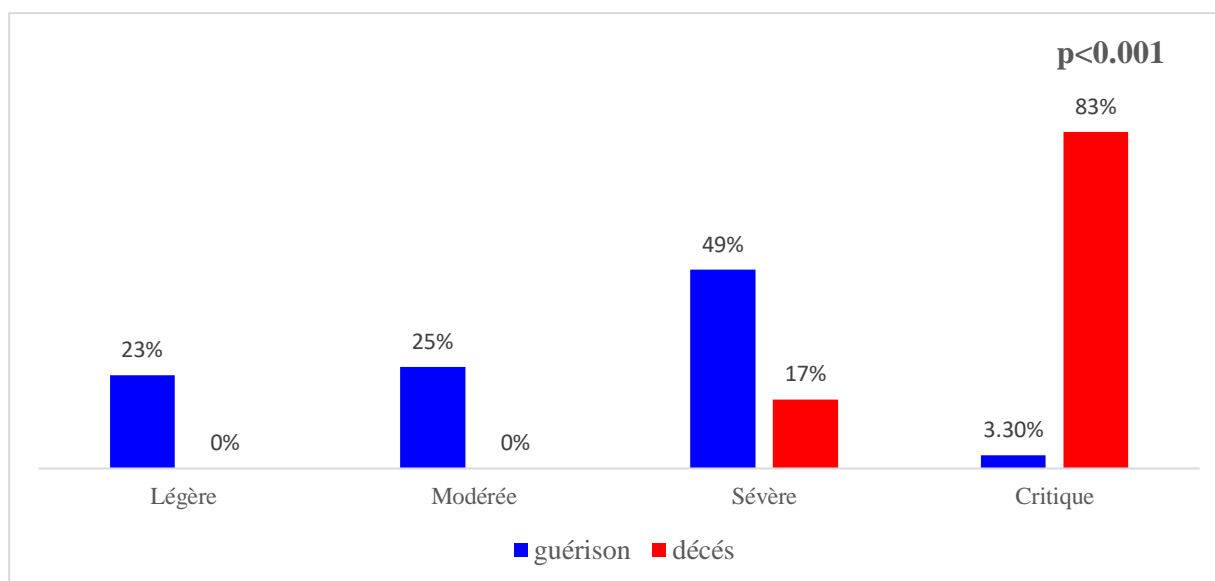
Signes cliniques Covid-19	N	Guérison	Décès	p
N (%)	104 (100%)	92 (88.46%)	12 (11.54%)	
<b>Dyspnée</b>				<b>0.035</b>
Non	26	26 (28%)	00 (0%)	
Oui	78	66 (72%)	12 (100%)	
<b>Toux</b>				<b>0.016</b>
Non	31	31 (34%)	0 (0%)	
Oui	73	61 (66%)	12 (100%)	
<b>Fièvre</b>				0.37
Non	15	12 (13%)	3 (25%)	
Oui	89	80 (87%)	9 (75%)	
<b>Anosmie</b>				0.74
Non	56	49 (53%)	7 (58%)	
Oui	48	43 (47%)	5 (42%)	
<b>Diarrhée</b>				0.89
Non	50	44 (48%)	6 (50%)	
Oui	54	48 (52%)	6 (50%)	
<b>SaO<sub>2</sub> médiane [Q25-75]</b>	101	88.0 [84.0; 90.0]	82.0 [77.2; 84.2]	<b>&lt;0.001</b>
<b>Formes cliniques Covid-19</b>				<b>&lt;0.001</b>
Légère	21	21 (23%)	0 (0%)	
Modérée	23	23 (25%)	0 (0%)	
Sévère	47	45 (49%)	2 (17%)	
Critique	13	3 (3.3%)	10 (83%)	
<b>Hospitalisation Covid-19</b>				0.12
Non	19	19 (21%)	0 (0%)	
Oui	85	73 (79%)	12 (100%)	

**Tableau 4.23 : Mortalité en fonction des données clinico-radiologiques de la Covid-19**  
(suite)

Signes cliniques Covid-19	N	Guérison	Décès	p
N (%)	104 (100%)	92 (88.46%)	12 (11.54%)	
<b>Séjour hospitalier</b>				0.11
Moins de 10j	18	17 (23%)	1 (8.3%)	
10-28j	59	51 (70%)	8 (67%)	
Plus de 28j	8	5 (6.8%)	3 (25%)	
<b>TDM thoracique</b>				0.012
négative	1	1 (1.1%)	0 (0%)	
10-24%	15	13 (14%)	2 (17%)	
25-49%	24	23 (25%)	1 (8.3%)	
50-74%	29	23 (25%)	6 (50%)	
> 75%	8	5 (5.4%)	3 (25%)	
Non faite	27	27 (29%)	0 (0%)	



**Figure 4. 19: Mortalité Covid-19 en fonction de la SaO2 lors de la première consultation**



**Figure 4. 20: Mortalité en fonction de la sévérité Covid-19 (formes cliniques)**

#### **Mortalité de la maladie Covid-19 en fonction des données biologiques des patients**

Les patients décédés avaient des taux de CRP (93.0 [48.0 ; 122],  $p=0,021$ ), de LDH (530 [478 ; 605],  $p<0,001$ ), et de fibrinogène [6.43 (1.23),  $p=0,033$ ] significativement plus élevés comparativement aux patients guéris. En revanche, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes pour le reste des paramètres biologiques notamment les glycémies et les taux d'HbA1c lors du diagnostic du DS (Tableau 4.24 ; Figures 4.21-4.23).

**Tableau 4.24 : Mortalité Covid-19 en fonction des données biologiques des patients**

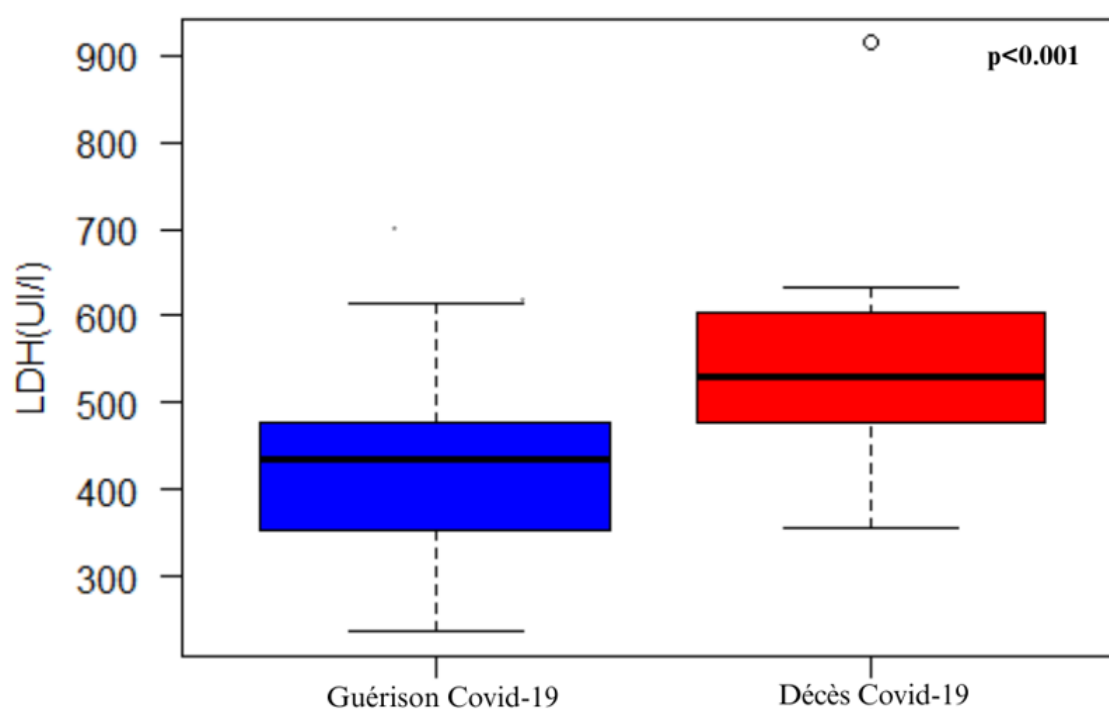
Paramètres*	N	Guérison	Décès	p
N (%)	104	92 (88.46%)	12 (11.54%)	
ALAT	83	34.0 [23.0; 46.5]	34.5 [30.8; 62.5]	0.49
ASAT	84	30.5 [23.0; 45.0]	29.5 [25.5; 61.8]	0.39
GGT	44	65.0 [53.5; 112]	150 [123; 154]	0.26
CRP	94	48.0 [18.0; 76.0]	93.0 [48.0 ; 122]	<b>0.021</b>
Fibrinogene	76	5.53 (1.25)	6.43 (1.23)	<b>0.033</b>
LDH	73	436 [355; 474]	530 [478; 605]	<b>&lt;0.001</b>
D-dimères		600 [430; 800]	600 [500; 840]	0.71
Feritine	9	547 [375; 632]	679 [679; 679]	0.67
Chol.total	96	1.87 [1.67; 2.10]	1.98 [1.85; 2.22]	0.1
HDLc	96	0.420 [0.380; 0.450]	0.410 [0.355; 0.515]	0.89

\*: les données sont exprimées en moyenne (écart-type) ou en médiane [Q25-75]

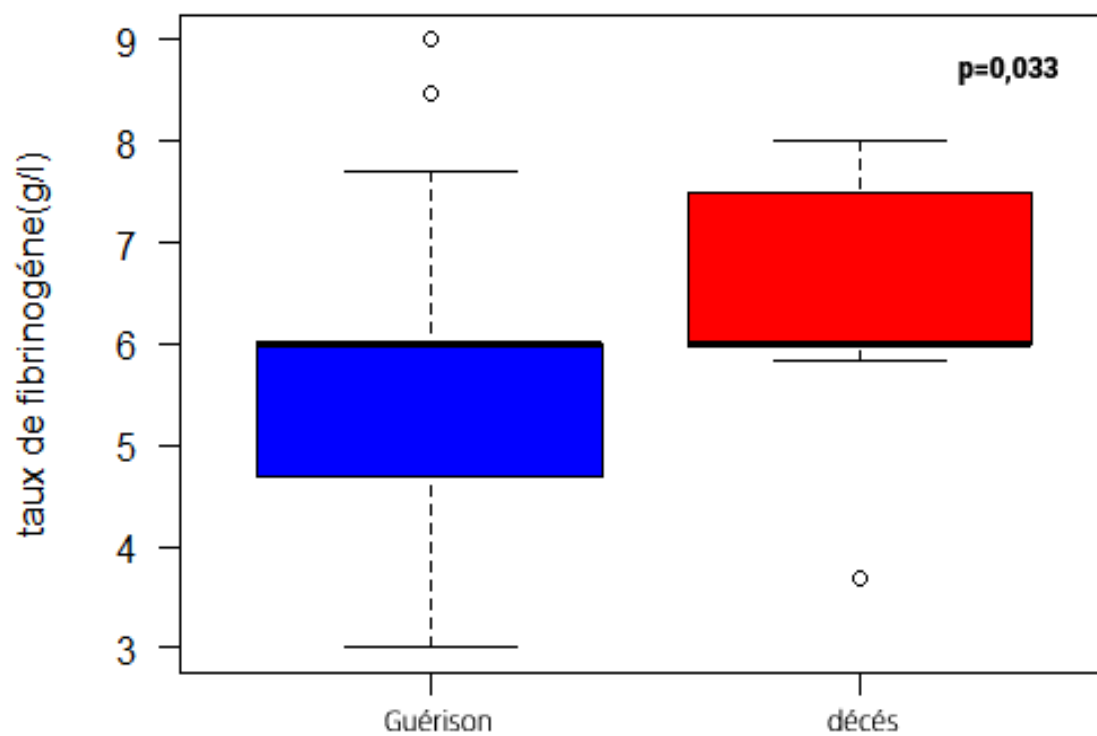
**Tableau 4.24 : Mortalité Covid-19 en fonction des données biologiques des patients**  
(suite)

Paramètres*	N	Guérison	Décès	p
N (%)	<b>104</b>	<b>92 (88.46%)</b>	<b>12 (11.54%)</b>	
LDLc	90	1.11 [0.961; 1.33]	1.27 [1.13; 1.39]	0.2
TG	93	1.73 [1.32; 2.18]	2.23 [1.69; 2.46]	0.081
Creatinine	101	9.17 [8.10; 10.5]	10.4 [9.28; 12.3]	0.056
1ere GAJ	104	2.37 [1.92; 3.50]	2.20 [1.91; 2.34]	0.18
2eme GAJ	102	2.08 [1.75; 2.92]	1.89 [1.78; 2.08]	0.21
HbA1c au diagnostic	96	6.98 [6.54; 7.90]	6.75 [6.36; 6.83]	0.079
GB	95	8300 [7070; 9948]	8050 [6575; 12338]	0.96
Hgb	95	13.6 (1.57)	13.3 (1.98)	0.7
Plaquettes	95	273665 (92758)	242252 (141478)	0.47
K	53	4.22 [4.06; 4.51]	4.95 [4.24; 5.43]	0.059
Na	53	137 [134; 140]	140 [134; 142]	0.19

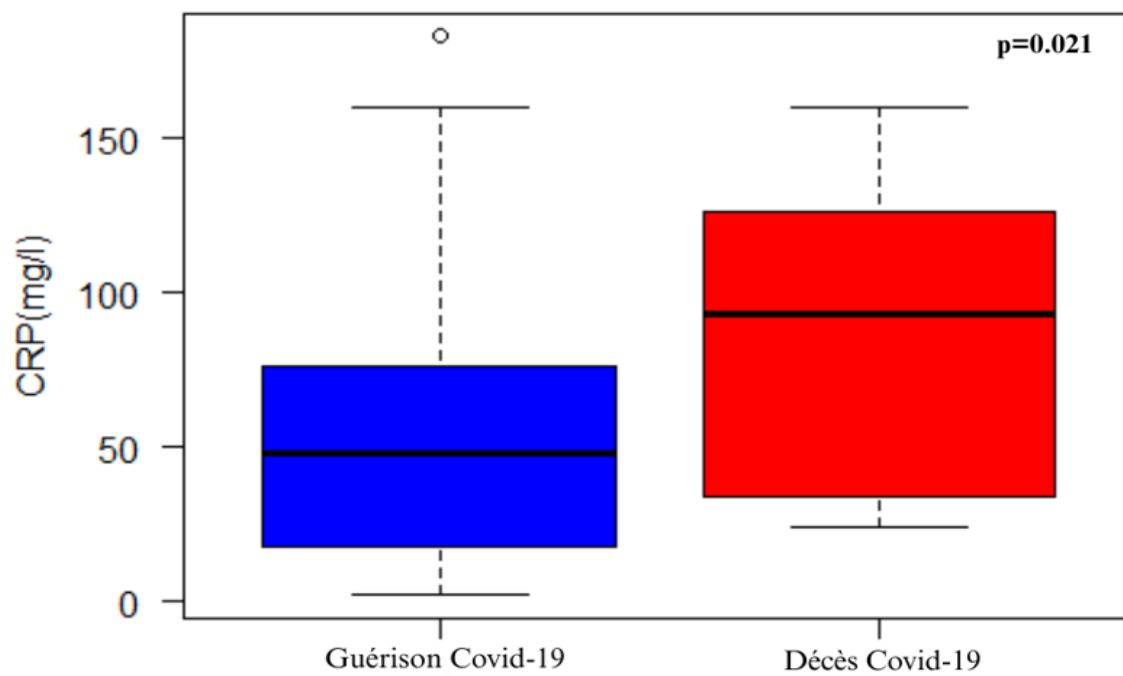
\*: les données sont exprimées en moyenne (écart-type) ou en médiane [Q25-75]



**Figure 4. 21: Mortalité de la maladie COVID-19 en fonction des taux de LDH**



**Figure 4. 22: Mortalité de la maladie COVID-19 en fonction des taux de fibrinogène**



**Figure 4. 23: Mortalité de la maladie COVID-19 en fonction des taux de CRP**

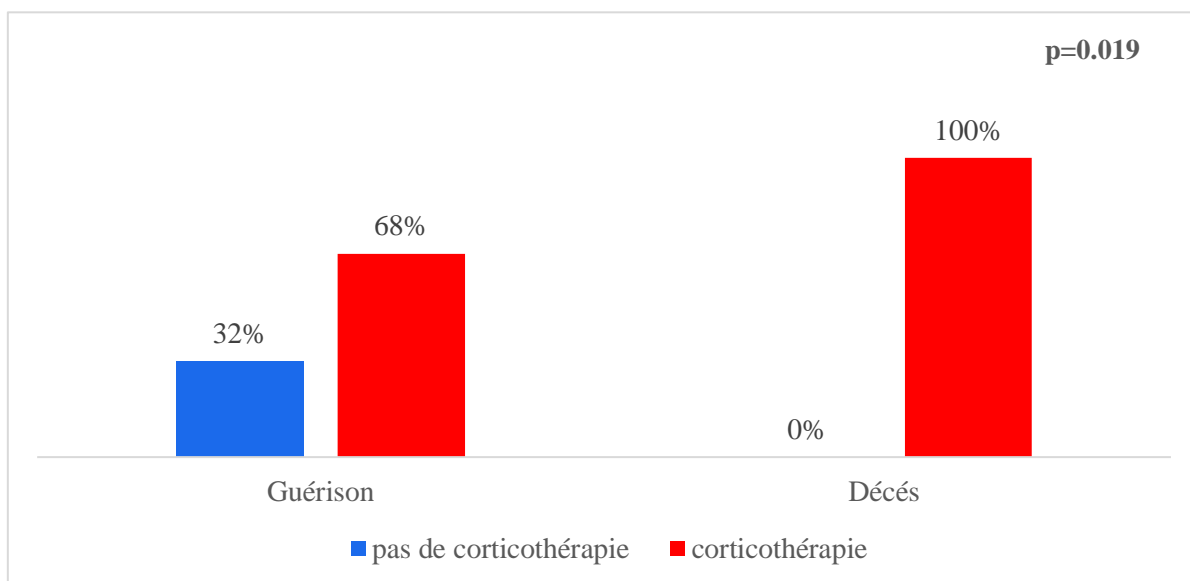


## Mortalité Covid-19 en fonction de la prescription des corticoïdes et de l'anticoagulation

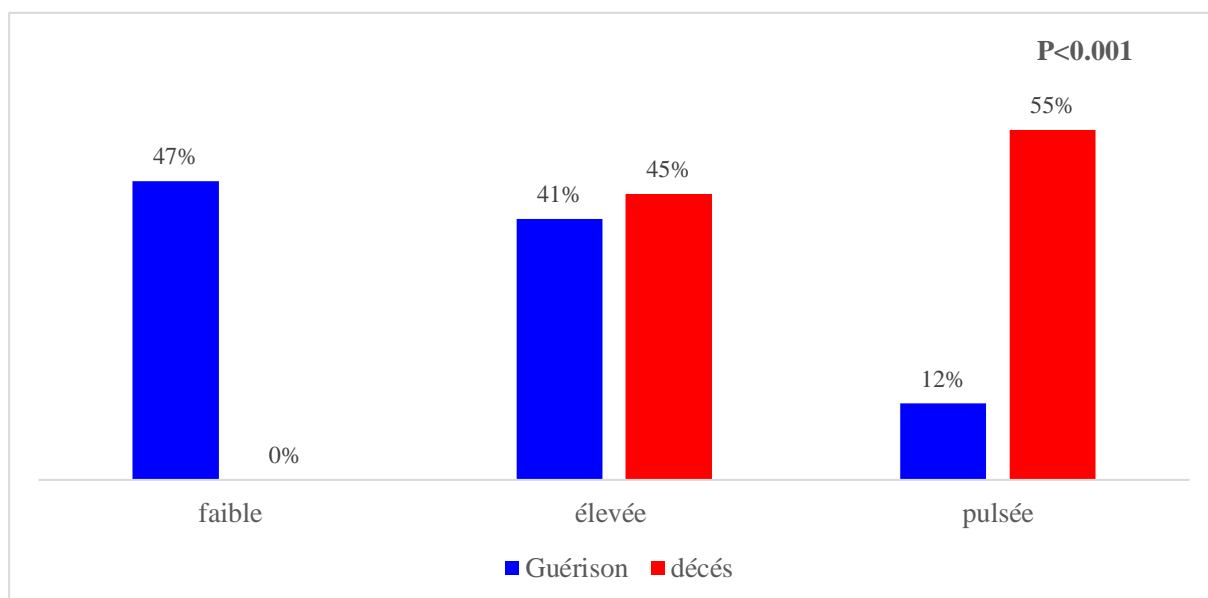
Comparativement aux patients guéris, tous les patients décédés avaient reçu une corticothérapie, souvent avec des doses élevées (45% des cas) ou pulsées (55% des cas) et pour une durée plus longue (plus de 15j dans 58% des cas) ceci avec une différence significative pour tous ces paramètres. Il n'y avait pas eu de différence significative entre les 02 groupes selon le type de corticoïde reçu, de même pour le traitement anticoagulant (Tableau 4.25, Figures 4.24-4.26).

**Tableau 4.25 : Mortalité Covid-19 en fonction de la corticothérapie et l'anticoagulation**

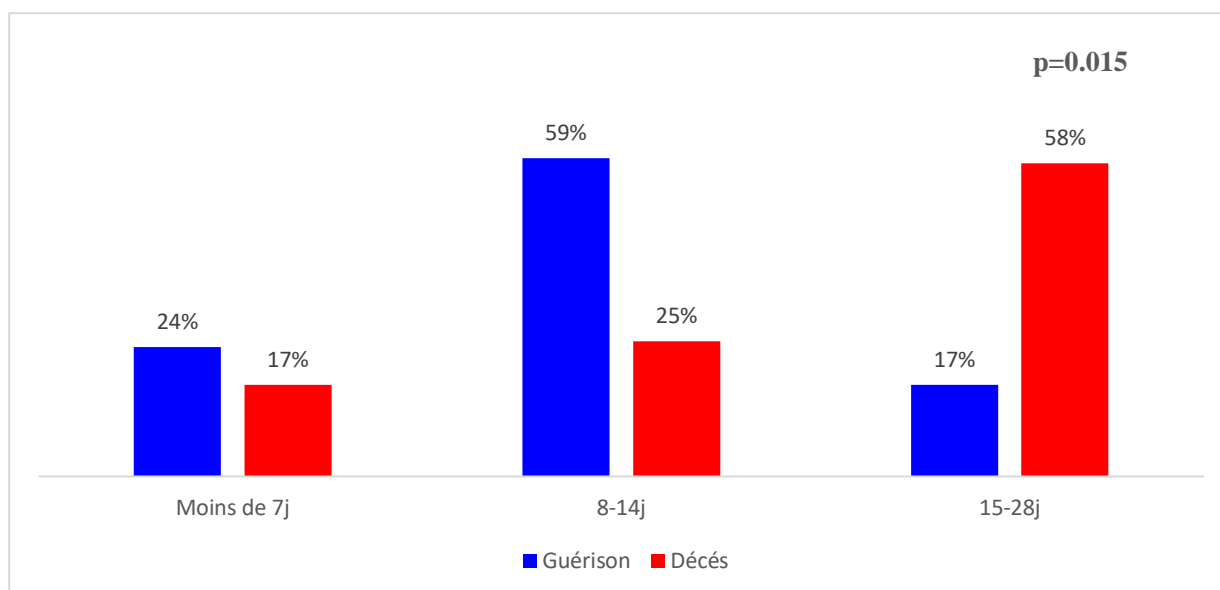
paramètres	N	Guérison	Décès	p
<b>N (%)</b>	<b>104</b>	<b>92 (88.46%)</b>	<b>12 (11.54%)</b>	
<b>Corticothérapie</b>				<b>0.019</b>
Non	29	29 (32%)	0 (0%)	
Oui	75	63 (68%)	12 (100%)	
<b>Dose corticothérapie</b> faible				<b>&lt;0.001</b>
élevée	30	30 (47%)	0 (0%)	
pulsée	31	26 (41%)	5 (45%)	
	14	8 (12%)	6 (55%)	
<b>Type corticoïde</b>				0.83
DXM	57	48 (76%)	9 (75%)	
Solumedrol	15	12 (19%)	3 (25%)	
Solupred	3	3 (4.8%)	0 (0%)	
<b>Durée corticothérapie</b>				<b>0.015</b>
Moins de 7j	17	15 (24%)	2 (17%)	
8-14j	40	37 (59%)	3 (25%)	
15-28j	18	11 (17%)	7 (58%)	
<b>Anticoagulation</b>				0.12
Non	18	18 (20%)	0 (0%)	
Oui	86	74 (80%)	12 (100%)	



**Figure 4. 24: Mortalité COVID-19 en fonction de la prescription ou non de corticoïdes**



**Figure 4. 25: Mortalité COVID-19 en fonction de la dose prescrite des corticoïdes**



**Figure 4. 26: Mortalité COVID-19 en fonction de la durée de la corticothérapie**

#### **4.2.2. Analyse des aspects phénotypiques du DS**

##### **Types du DS de novo en fonction de l'examen clinique et des données anamnestiques**

La répartition des différents types de DS de novo post-Covid-19 diffère en fonction de l'âge et de l'IMC des patients. La médiane d'âge des patients avec un DS cortico-induit est plus élevée que celle des patients avec un DT2, ces deux formes prédominant chez des patients plus âgés, qui ont un IMC plus élevé, surtout chez les DT2 où la majorité des patients sont obèses ou en surcharge pondérale, tandis que le DT1 touche principalement des sujets plus jeunes, majoritairement en normopoids ( $p < 0,001$  et  $p = 0,025$  respectivement).

Cette répartition variait également en fonction du statut tabagique, plus de la moitié des patients DT1 (57,1%) étaient tabagiques, contre seulement 3,8% chez les patients avec un DS cortico-induit ( $p = 0,004$ ).

Aucune différence significative n'a été observée pour les autres paramètres, notamment le sexe, les comorbidités ou la présence d'un diabète sucré familial (tableau 4.26, Figures 4.27-4.29).

**Tableau 4.26 : Type du DS de novo en fonction des données anamnestiques**

Variables	DT1	DT2	DS cortico-induit	p
N (%)	07 (6.7%)	71 (68.3%)	26 (25%)	
<b>Age</b>	31 [29, 43]	58 [45, 72]	65 [54, 72]	<b>&lt;0.001</b>
<b>Sexe</b>				0.197
Hommes	07 (100%)	47 (66.3%)	17 (65.4%)	
Femmes	00 (00%)	24 (33.7%)	09 (34.6%)	
<b>HTA personn.</b>				0.507
Non	06 (85.7%)	45 (63.4%)	18 (69.2%)	
Oui	01 (14.3%)	26 (36.6%)	08 (30.8%)	
<b>Dyslipidémie personn.</b>				1
Non	06 (85,7%)	63 (88,7%)	23 (88.5%)	
Oui	01 (14,3%)	08 (11.3%)	03 (11.5%)	
<b>Cardiopathies personn.</b>				0.876
Non	07 (100%)	62 (87.3%)	24 (92.3%)	
Oui	00 (00%)	09 (12.7%)	02 (07.7%)	
<b>Tabagisme</b>				<b>0.004</b>
Non	03 (42.9%)	60 (84.5%)	25 (96.2%)	
Oui	04 (57.1%)	11 (15.5%)	01 (03.8%)	
<b>DS familial</b>				0.569
Non	04 (57.1%)	28 (39.4%)	12 (46.2%)	
Oui	03 (42.9%)	43 (60.6%)	14 (53.8%)	
<b>HTA familiale</b>				0.263
Non	06 (85.7%)	39 (54.9%)	13 (50.0%)	
Oui	01 (14.3%)	32 (45.1%)	13 (50.0%)	
<b>Obésité famil.</b>				0.407
Non	07 (100%)	56 (78.9%)	19 (73.1%)	
Oui	00 (00%)	15 (21.1%)	07 (26.9%)	
<b>Dyslipidémie famil.</b>				0.109
Non	05 (71.4%)	66 (93.0%)	22 (84.6%)	
Oui	02 (28.6%)	05 (07.0%)	04 (15.4%)	
<b>Cardiopathies famil.</b>				0.876
Non	07 (100%)	62 (87.3%)	24 (92.3%)	
Oui	00 (00%)	09 12.7%)	02 (7.7%)	
<b>IMC médiane [Q25, Q75]</b>	24.2 [22.9, 26.8]	26.9 [24.9, 30.5]	25.5 [21.7, 28.7]	<b>0.025</b>
<b>TT médiane [Q25, Q75]</b>	94 [93.5, 98.5]	100 [95.5, 107]	96.5 [94, 103]	0.07

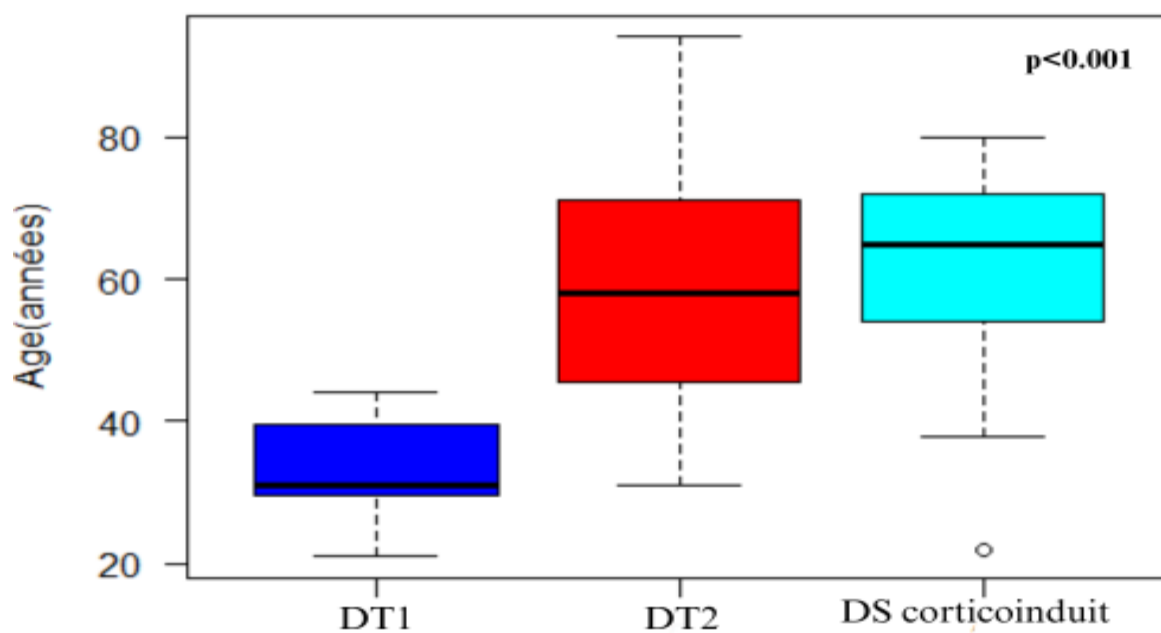


Figure 4. 27: Type DS de novo post-Covid-19 en fonction de l'âge des patients

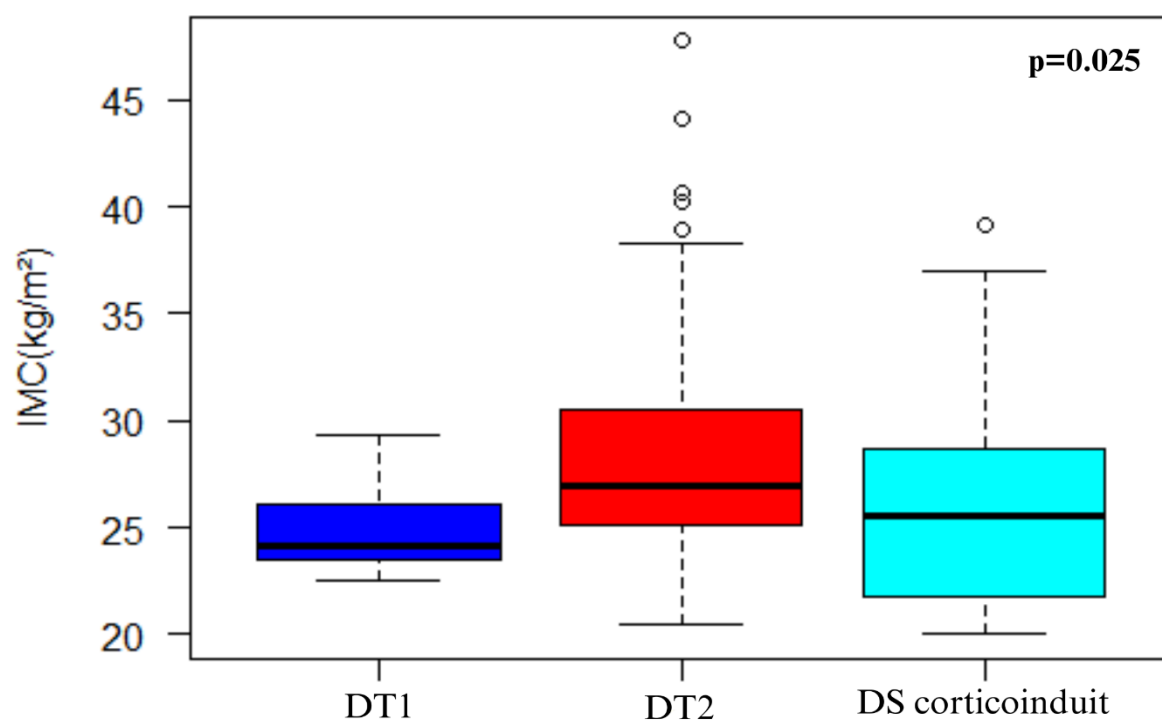
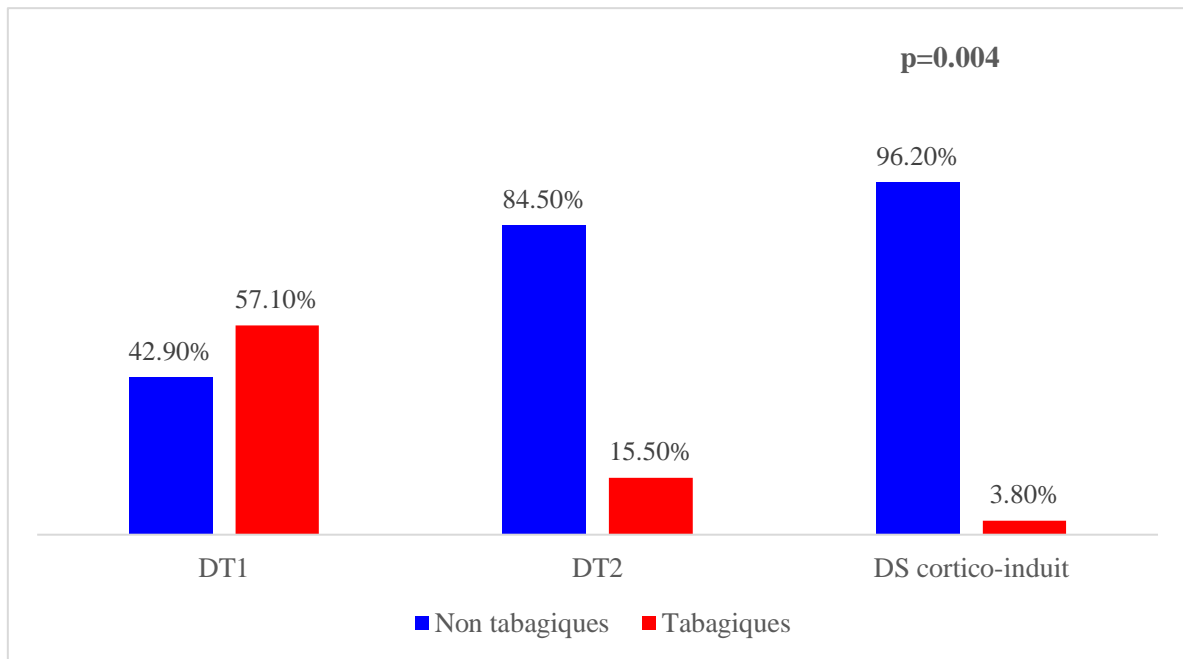


Figure 4. 28: Type DS de novo post-Covid-19 en fonction de l'IMC des patients



**Figure 4. 29: Type DS de novo en fonction du statut tabagique des patients**

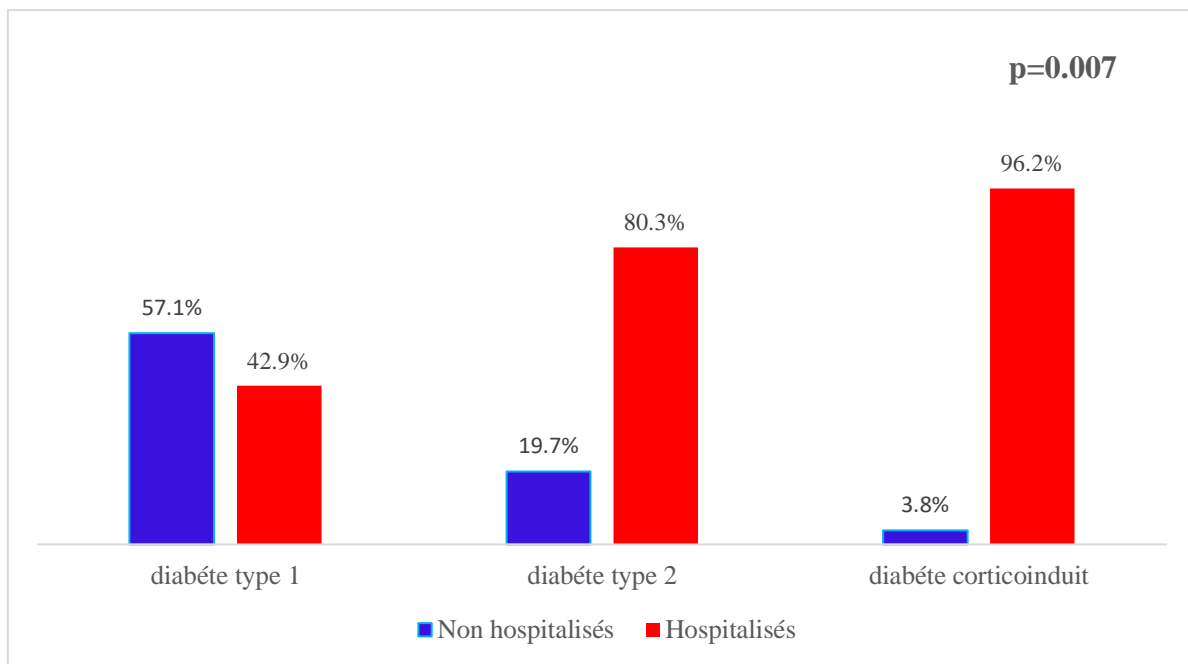
#### **Types du DS de novo en fonction des données de la maladie Covid-19**

Le phénotype du DS de novo observé chez nos patients différait selon le statut hospitalier. En effet, la majorité des patients hospitalisés avaient développé un DT 2 ou un DS cortico-induit (80,3 % et 96,2 % respectivement), tandis que le DT1 prédominait chez les patients Covid-19 pris en charge en ambulatoire ( $p = 0,007$ ). Ce phénotype variait également selon le moment du diagnostic par rapport à l'épisode aigu de la maladie Covid-19, tous les cas de DT1 avaient été diagnostiqués à distance de l'épisode aigu (en post-covid-19), tandis que la grande majorité des DT2 et cortico-induits avaient été diagnostiqués durant la phase aigüe de la maladie Covid-19 (80.3% et 96.2% respectivement,  $p < 0.001$ ).

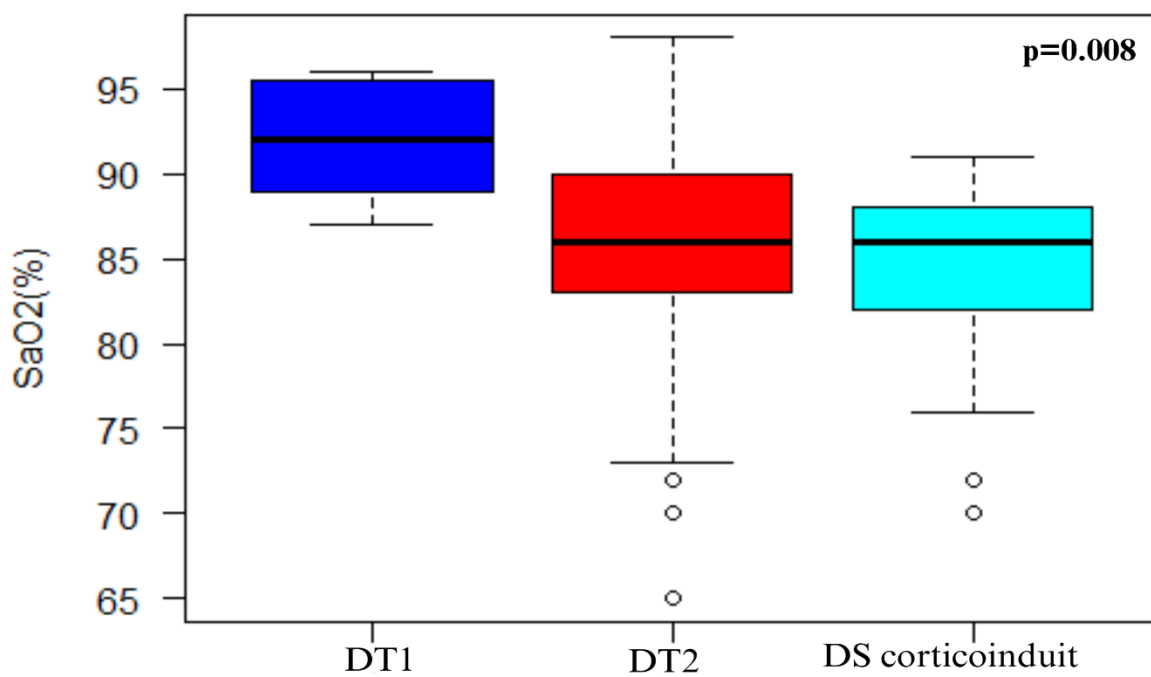
Par ailleurs, des différences biologiques significatives ont été observées entre les différents types de DS : le taux de CRP était nettement plus élevé chez les patients présentant un DT2 ou un DS cortico-induit, tandis que la saturation en oxygène ( $\text{SaO}_2$ ) était significativement plus basse dans ces deux groupes comparativement aux patients atteints de DT1 ( $p = 0,008$  et  $p = 0,031$ , respectivement) (Tableau 4.27 ; Figures 4.30- 4.32).

**Tableau 4.27 : Type DS de novo en fonction des données de la maladie Covid-19**

Variables	DT1	DT2	DS corticoinduit	p
N (%)	07 (6.7%)	71 (68.3%)	26 (25%)	
<b>Hospitalisation Covid-19</b>				<b>0.007</b>
Non	04 (57.1%)	14 (19.7%)	01 (03.8%)	
Oui	03 (42.9%)	57 (80.3%)	25 (96.2%)	
<b>Séjour hospitalier</b>				0.301
Moins de 10j	01 (33.3%)	10 (17.5%)	07 (28%)	
Entre 10-28j	01 (33.3%)	42 (73.7%)	16 (64%)	
Plus de 28j	01 (33.3%)	05 (08.8%)	02 (08%)	
<b>Formes cliniques Covid-19</b>				0.069
Légère	04 (57.1%)	16 (22.5%)	01 (03.8%)	
Modérée	01 (14.3%)	16 (22.5%)	06 (23.1%)	
Sévère	02 (28.6%)	29 (40.8%)	16 (61.5%)	
Critique	00 (00%)	10 (14.1%)	03 (11.5%)	
<b>Découverte DS/Covid-19</b>				<b>&lt;0.001</b>
Per-covid-19	00 (00%)	57 (80.3%)	25 (96.2%)	
Post-Covid-19	07 (100%)	14 (19.7%)	01 (03.2%)	
<b>SaO2 médiane [Q1, Q3]</b>	92 [88, 96]	86 [83, 90]	84 [80, 88]	<b>0.008</b>
<b>CRP médiane [Q1, Q3]</b>	16 [04, 24]	48 [24, 96]	48 [34, 76]	<b>0.031</b>
<b>Fibrinogène moyenne (±ET)</b>	5 (±1.42)	5.83 (±1.22)	5.59 (±1.15)	0.374
<b>LDH moyenne (±ET)</b>	448 (±138.6)	443 (±95.4)	459.7 (±143)	0.593
<b>D-Dimères moyenne (±ET)</b>	650 (±70.7)	724 (±412)	746 (±491)	0.714

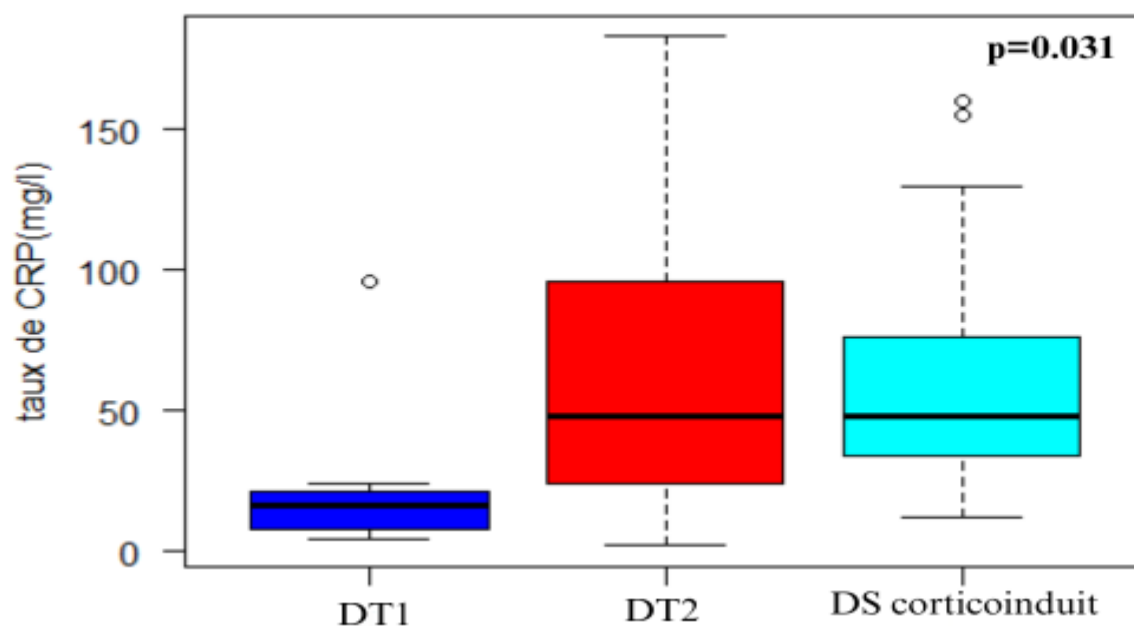


**Figure 4. 30: Phénotype du DS en fonction de l'hospitalisation ou non pour Covid-19**



**Figure 4. 31: Phénotype du DS en fonction de la SaO2 lors de la première consultation Covid-19**





**Figure 4. 32 : Phénotype du DS en fonction des taux de CRP**

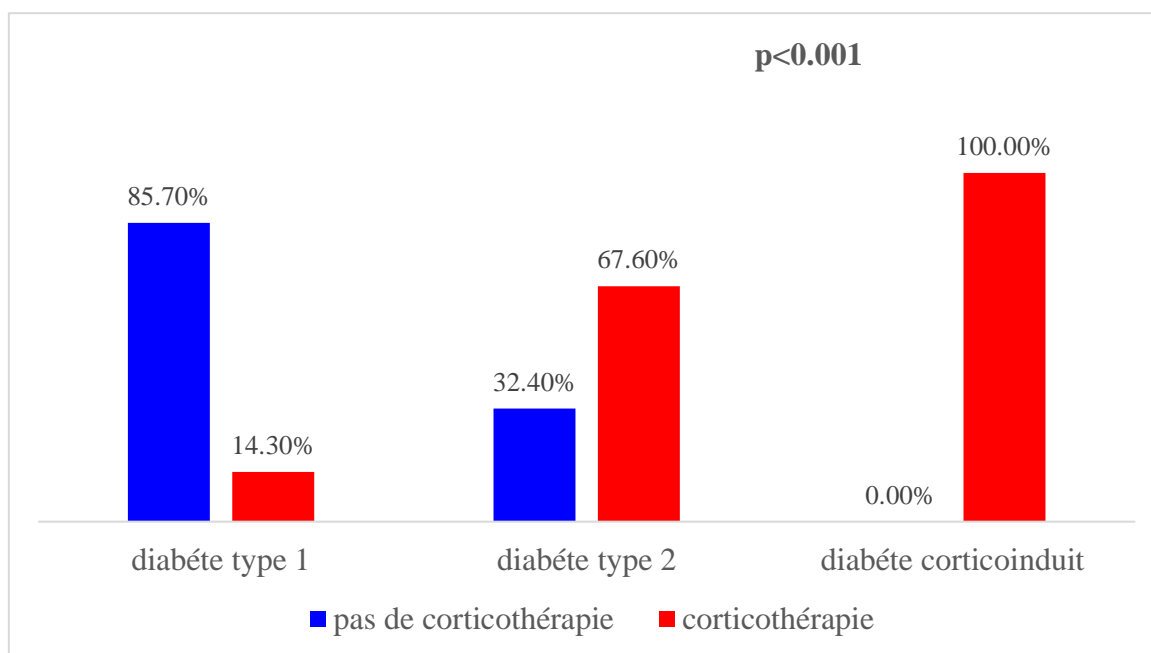
#### **Types du DS de novo en fonction de la corticothérapie et l'anticoagulation**

Le type de DS de novo post-Covid-19, variait en fonction de la prescription ou non de corticoïdes et d'anticoagulants. En effet, l'ensemble des patients présentant un DS cortico-induit (100%) et 67,6 % de ceux atteints de DT2 avaient reçu une corticothérapie, contre seulement 14,3 % des patients du groupe DT1 ( $p < 0,001$ ). De même, l'anticoagulation a été prescrite plus fréquemment dans les groupes DT2 et DS cortico-induit (83,1 % et 96,2 % respectivement) comparativement au groupe DT1 (28,6 %,  $p < 0,001$ ).

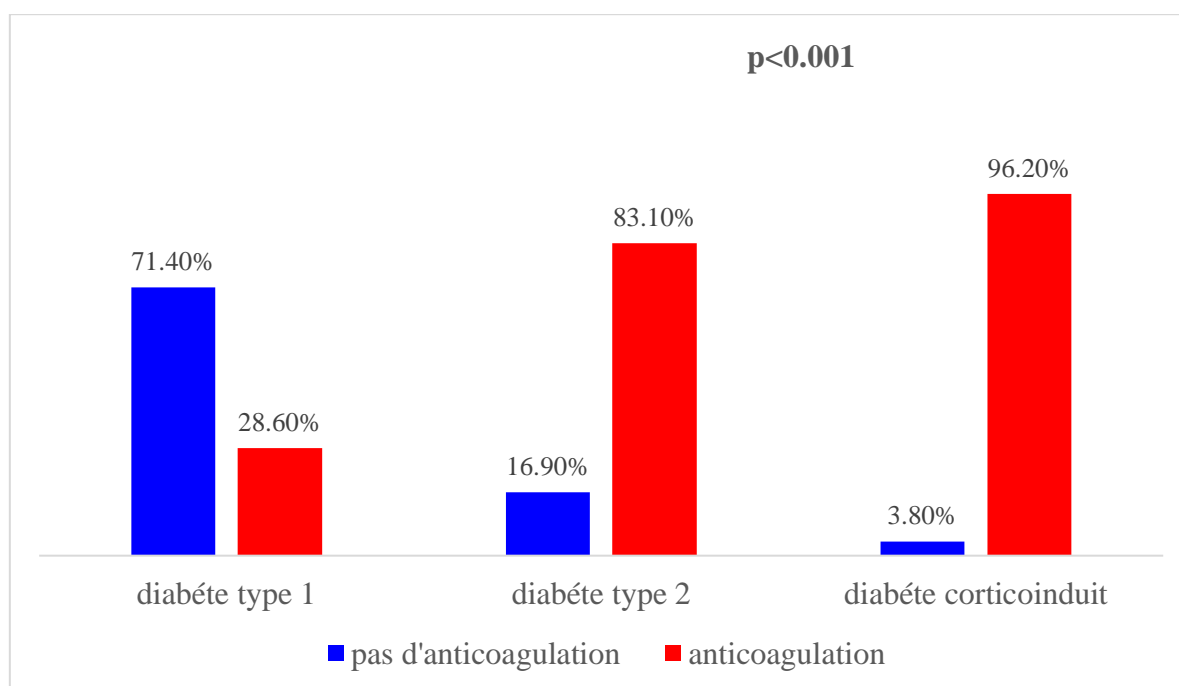
En revanche, le type de diabète de novo n'était pas influencé par la dose, la durée ni par la nature du corticoïde administré (Tableau 4.28, Figure 4.33, 4.34).

**Tableau 4.28 : Type DS de novo en fonction de la corticothérapie et l'anticoagulation**

Variables	DT1	DT2	DS corticoinduit	p
N (%)	07 (6.7%)	71 (68.3%)	26 (25%)	
<b>Corticothérapie</b>				<b>&lt;0.001</b>
Non	06 (85.7%)	23 (32.4%)	00 (00%)	
Oui	01 (14.3%)	48 (67.6%)	26 (100%)	
<b>Type de corticoïde</b>				0.782
DXM	01 (100%)	38 (79.2%)	18 (69.3%)	
Solumédrol	00 (00%)	08 (16.7%)	07 (26.9%)	
solupred	00 (00%)	02 (04.1%)	01 (03.8%)	
<b>Dose des corticoïdes</b>				0.645
Faible	01 (100%)	18 (37.5%)	11 (42.3%)	
Elevée	00 (00%)	19 (39.6%)	12 (46.2%)	
Pulsée	00 (00%)	11 (22.9%)	03 (11.5%)	
<b>Durée de corticothérapie</b>				0.634
Moins de 07j	01 (100%)	11 (22.9%)	05 (19.2%)	
07-14j	00 (00%)	25 (52.1%)	15 (57.7%)	
15-28j	00 (00%)	12 (25%)	06 (23.1%)	
<b>Traitement anticoagulant</b>				<b>&lt;0.001</b>
Non	05 (71.4%)	12 (16.9%)	01 (03.8%)	
Oui	02 (28.6%)	59 (83.1%)	25 (96.2%)	



**Figure 4. 33: Type du DS de novo post- Covid-19 en fonction de la corticothérapie**



**Figure 4. 34: Type du DS de novo post-Covid-19 en fonction du traitement anticoagulant**

#### **Types du DS de novo en fonction des données biologiques spécifiques**

Une différence significative a été observée entre les différents types de DS post-Covid-19 en fonction de la glycémie à l'admission et des taux initiaux d'HbA1c. En effet, la glycémie moyenne mesurée lors du diagnostic était la plus élevée chez les patients présentant un DT1 suivie par ceux atteints de DT2, tandis que les valeurs les plus basses étaient retrouvées chez

les patients avec un diabète cortico-induit [5 ( $\pm 1.21$ ), 2.58 ( $\pm 1.05$ ), 2.31 ( $\pm 0.64$ ) respectivement, avec un  $p < 0.001$ ].

En revanche les taux d'HbA1c étaient plus élevés dans le DT1 par rapport au DT2 ou DS cortico-induit [8.58 ( $\pm 2.52$ ), 7.31 ( $\pm 1.28$ ), 6.57 ( $\pm 0.63$ ) respectivement, avec  $p < 0.001$ ].

Une différence significative a été également observée entre les 03 groupes en matière de LDLc, puisque ce dernier était plus élevé chez les DT2 et DS cortico-induit par rapport au DT1 ( $p = 0.009$ ).

En ce qui concerne les marqueurs d'insulinorésistance et de la réserve  $\beta$ -cellulaire, une différence significative a également été observée entre les différents types de DS post-Covid-19. Les taux de peptide C étaient effondrés chez les patients DT1, tandis qu'ils se situaient dans les valeurs normales, voire augmentés, chez ceux présentant un DT2 ou un diabète cortico-induit ( $p = 0,012$ ). De plus, l'indice HOMA était normal dans le DT1, alors qu'il dépassait les valeurs de référence dans le diabète cortico-induit et surtout dans le DT2 ( $p < 0.001$ ) (Tableau 4.29, Figures 4.35-4.39)

**Tableau 4.29 : Types du DS de novo en fonction des paramètres biologiques**

Variables*	DT1	DT2	DS cortico-induit	p
N (%)	07 (6.7%)	71 (68.3%)	26 (25%)	
LDLc (g/l)	0.86 ( $\pm 0.06$ )	1.20 ( $\pm 0.33$ )	1.13 ( $\pm 0.21$ )	<b>0.009</b>
HDLc (g/l)	0.47 ( $\pm 0.05$ )	0.41 ( $\pm 0.09$ )	0.41 ( $\pm 0.07$ )	0.225
TG (g/l)	1.35 ( $\pm 0.36$ )	1.87 ( $\pm 0.55$ )	1.55 ( $\pm 0.46$ )	0.288
Hémoglobine (g/dl)	15.25 ( $\pm 1.5$ )	13.65 ( $\pm 1.59$ )	12.88 ( $\pm 1.56$ )	<b>0.003</b>
Globules blancs	9372 ( $\pm 1979$ )	8568 ( $\pm 2149$ )	10771 ( $\pm 6071$ )	0.606
Créatinine mg/l	8.27 (1.19)	8.88 (1.56)	10.61 (5.60)	0.261
ASAT (UI/L)	102.7 ( $\pm 99.7$ )	32.07 ( $\pm 20.3$ )	32.43 ( $\pm 16.9$ )	<b>0.047</b>
ALAT (UI/L)	83.5 ( $\pm 63.8$ )	54.54 ( $\pm 45.4$ )	32.43 ( $\pm 18.3$ )	0.370
HbA1c (%)	8.58 ( $\pm 2.52$ )	7.31 ( $\pm 1.28$ )	6.57 ( $\pm 0.63$ )	<b>&lt;0.001</b>
Glycémie initiale (g/l)	5 ( $\pm 1.21$ )	2.58 ( $\pm 1.05$ )	2.31 ( $\pm 0.64$ )	<b>&lt;0.001</b>
Peptide C (ng/ml)	1.08 ( $\pm 0.30$ )	3.78 ( $\pm 1.79$ )	4.29 ( $\pm 1.20$ )	<b>0.0012</b>
Indice HOMA	1.93 ( $\pm 1.87$ )	4.49 ( $\pm 1.84$ )	3.49 ( $\pm 0.23$ )	<b>&lt;0.001</b>

\*les variables sont exprimées en moyenne (écart type)

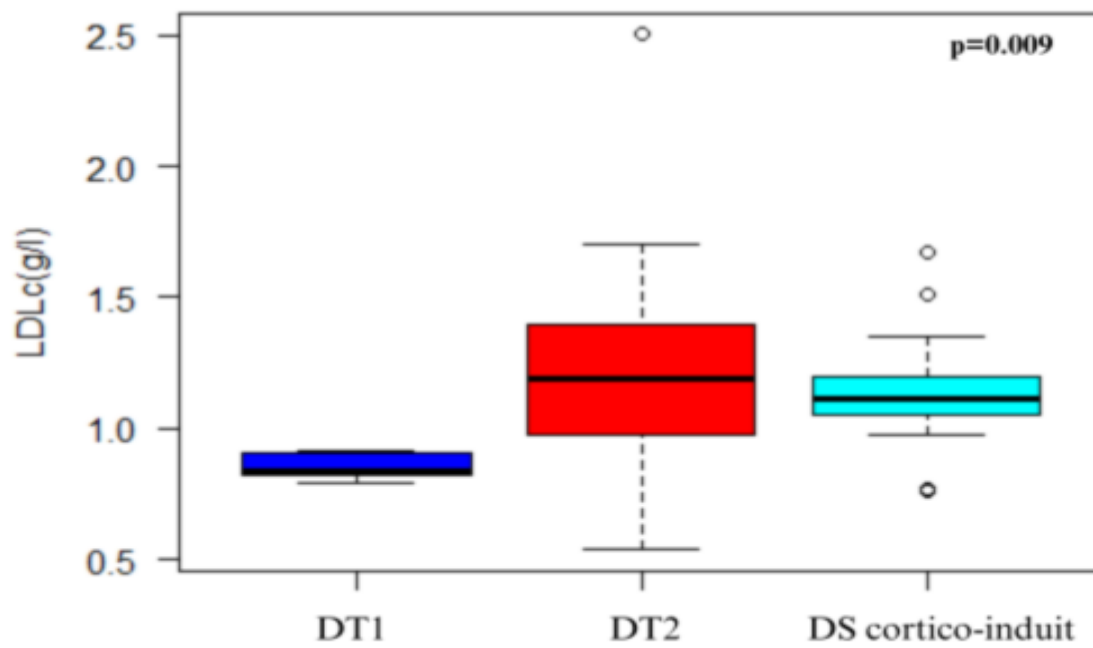


Figure 4. 35: Type Ds en fonction des taux de LDLc

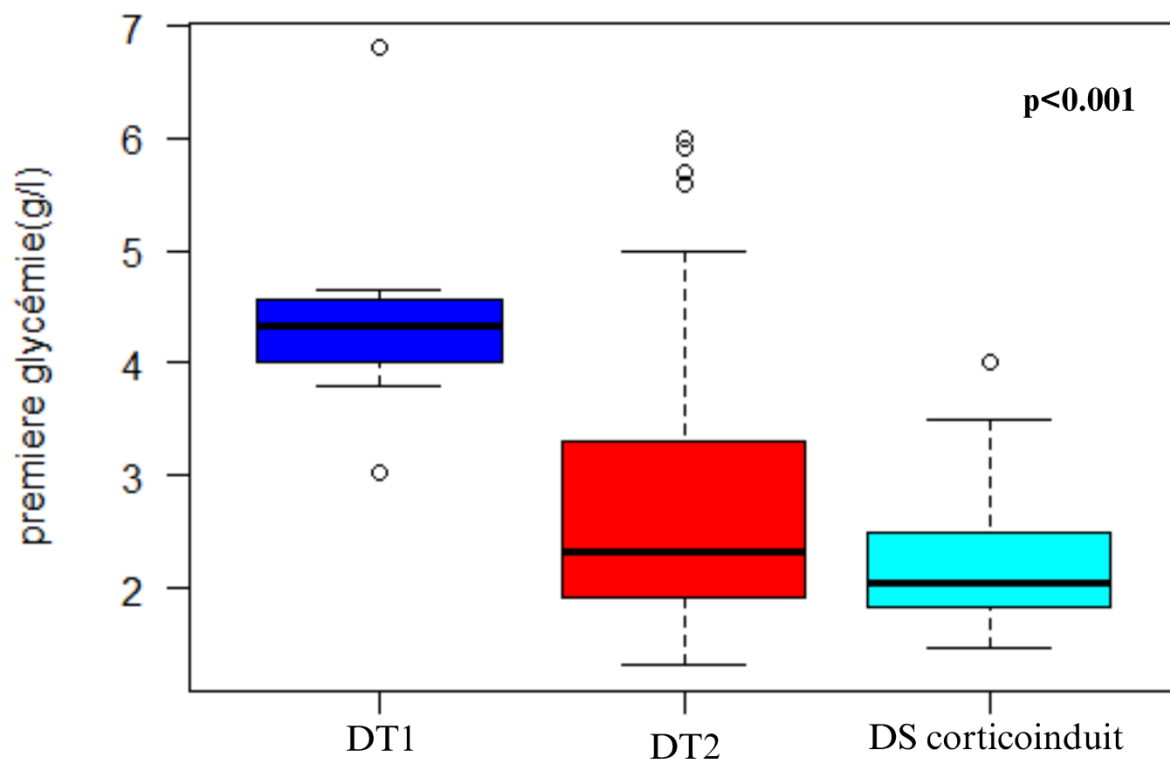


Figure 4. 36: Type DS en fonction de la première glycémie

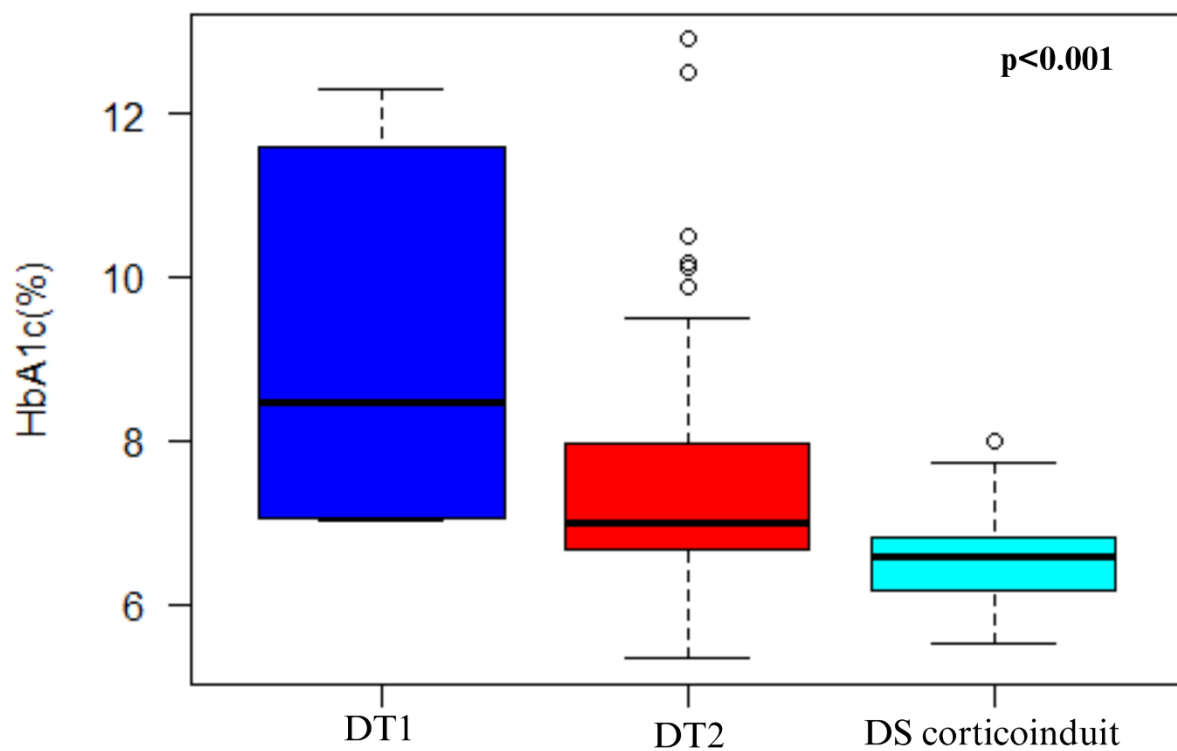


Figure 4. 37: Type DS en fonction des taux initiaux d'HbA1c

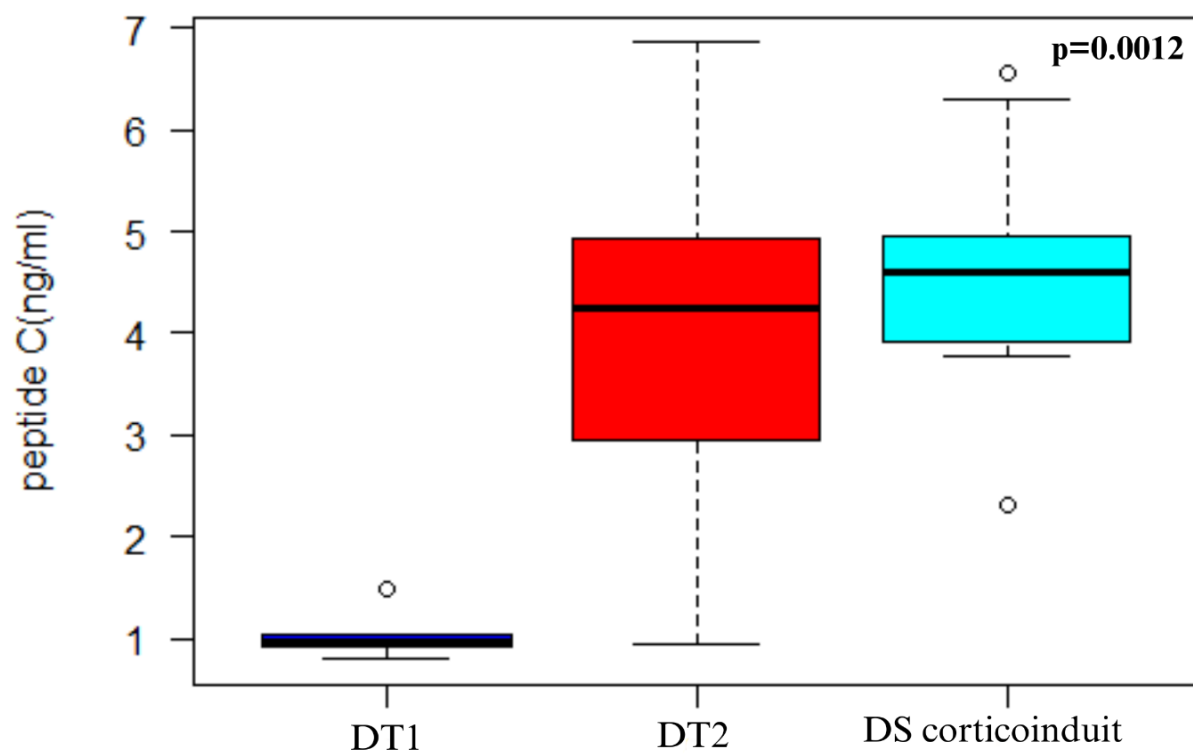
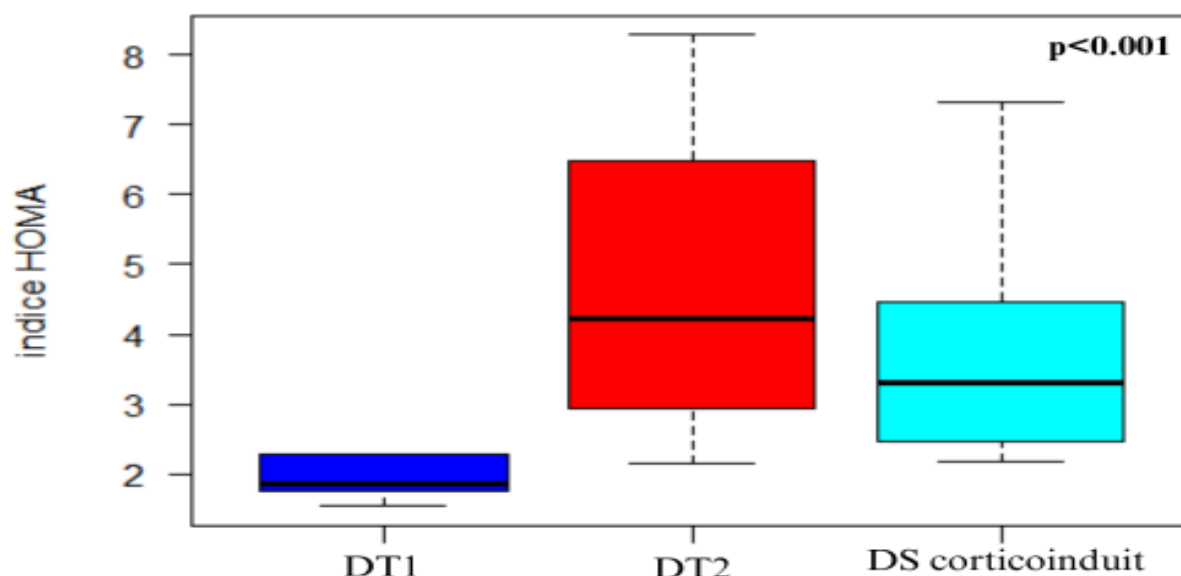


Figure 4. 38: Type DS en fonction des taux de peptide C



**Figure 4. 39: Type DS en fonction de l'indice HOMA**

#### **4.2.3. Évolution du DS lors du suivi (persistance-rémission)**

Dans notre série 92 patients ont été suivis pendant une durée moyenne de 24 mois avec des contrôles réguliers des paramètres biologiques (glycémie, HbA1c) et de la thérapeutique du DS à 03, 06, 12 et 24 mois. L'évolution de ce DS post-Covid-19 a été marquée par un pourcentage non négligeable de rémission lors du suivi. À la fin de la période de suivi (24 mois), 41 patients parmi 92 étaient rentrés en rémission ce qui représente un pourcentage de 44,56%. Il faut noter que ce pourcentage était le même à 12 mois de suivi, donc tous les cas de rémission du DS ont été obtenus lors de la première année de suivi, ce qui nous permet d'effectuer les analyses sur les 12 premiers mois (résultats identiques à 12 et 24 mois).

#### **Rémission DS en fonction des données démographiques**

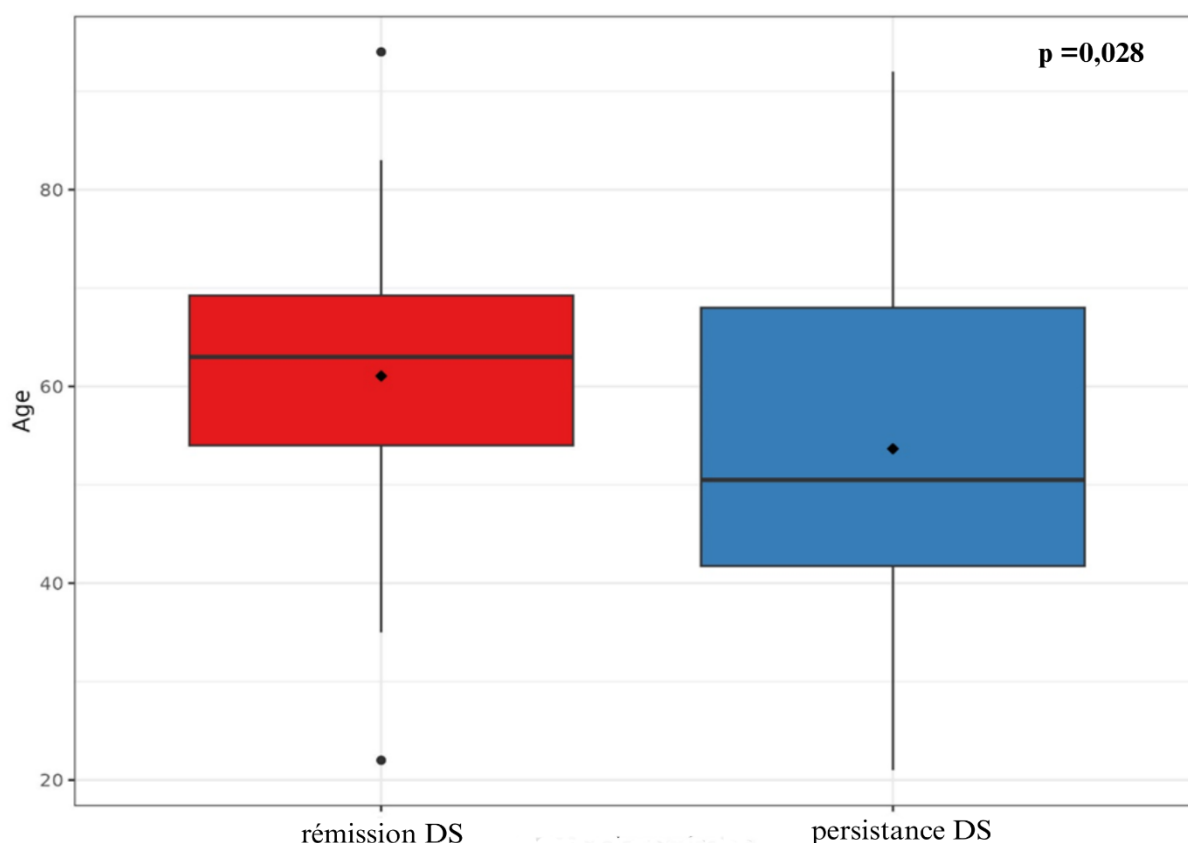
L'analyse en fonction des données démographiques des patients ne montrait pas de différence significative tout au long du suivi entre les 02 groupes (rémission-persistance du DS) en matière de sexe, de niveau d'instruction ou de statut matrimonial.

Par contre une différence a été constatée à 06 mois d'évolution entre les deux groupes en matière d'âge et de statut professionnel, puisque les patients en rémission à 06 mois étaient plus âgés par rapport au groupe DS persistant (61.1 ans  $\pm$  14.6 vs 53.7 ans  $\pm$  16.8,  $p = 0,028$ ). Aussi les patients en rémission à 06 et 12 mois étaient pour la plupart des employés ou des retraités (72% contre 55.4%), alors que 41% dans le groupe DS persistant n'avaient aucune profession contre 17% dans le groupe rémission, ceci avec une différence significative ( $p < 0.001$ ) (Tableau 4.30, Figure 4.40).

**Tableau 4.30 : Rémission DS de novo en fonction des données démographiques**

Données Démographiques	Évolution à 03 mois			Évolution à 6 mois			Évolution à 12 mois		
	Rémission	Persistance	p	Rémission	Persistance	p	Rémission	Persistance	p
N (%)	17 (18.5%)	75 (81.5%)		36 (39.1%)	56 (60.9%)		41 (44.6%)	51 (55.4%)	
<b>Sexe</b>									
H	12 (71%)	52 (68%)	0,86	28 (78%)	36 (64%)	0,17	31 (76%)	33 (65%)	0,26
F	5 (29%)	24 (32%)		8 (22%)	20 (36%)		10 (24%)	18 (35%)	
<b>Age</b>	60.2 (17.9)	56.0 (16.0)	0,38	61.1 (14.6)	53.7 (16.8)	<b>0,028</b>	59.9 (15.0)	53.8 (16.9)	0,071
<b>Statut professionnel</b>									
Sans profession	3 (18%)	27 (36%)	0,15	6 (17%)	23 (41%)	<b>&lt;0,001</b>	8 (20%)	21 (41%)	<b>&lt;0,001</b>
Employé	7 (41%)	34 (45%)		13 (36%)	28 (50%)		15 (37%)	26 (51%)	
Indépendant	1 (5.9%)	5 (6.6%)		4 (11%)	2 (3.6%)		4 (9.8%)	2 (3.9%)	
Retraité	6 (35%)	10 (13%)		13 (36%)	3 (5.4%)		14 (34%)	2 (3.9%)	
<b>Type d'habitat</b>									
Urbain	6 (35%)	24 (32%)	0,13	17 (47%)	13 (23%)	<b>0,032</b>	17 (41%)	13 (25%)	0,17
Semi-urbain	6 (35%)	43 (57%)		13 (36%)	35 (62%)		17 (41%)	31 (61%)	
Rural	5 (29%)	9 (12%)		6 (17%)	8 (14%)		7 (17%)	7 (14%)	
<b>Niveau d'instruction</b>									
Illettré	2 (12%)	7 (9.2%)	0,78	3 (8.3%)	5 (8.9%)	0,64	4 (9.8%)	4 (7.8%)	0,3
Primaire	5 (29%)	14 (18%)		8 (22%)	11 (20%)		8 (20%)	11 (22%)	
Moyenne	3 (18%)	12 (16%)		8 (22%)	7 (12%)		10 (24%)	5 (9.8%)	
Secondaire	2 (12%)	15 (20%)		7 (19%)	10 (18%)		8 (20%)	9 (18%)	
Universitaire	5 (29%)	28 (37%)		10 (28%)	23 (41%)		11 (27%)	22 (43%)	
<b>Statut matrimonial</b>									
Célibataire	1 (5.9%)	6 (7.9%)	1	1 (2.8%)	6 (11%)	0,5	1 (2.4%)	6 (12%)	0,3
Marié	14 (82%)	61 (80%)		31 (86%)	43 (77%)		35 (85%)	39 (76%)	
Veuf	2 (12%)	8 (11%)		4 (11%)	6 (11%)		5 (12%)	5 (9.8%)	
Divorcé	0 (0%)	1 (1.3%)		0 (0%)	1 (1.8%)		0 (0%)	1 (2%)	





**Figure 4. 40: Rémission des patients à 06 mois en fonction de l'âge**

#### **Rémission DS en fonction des données de l'interrogatoire et de l'examen clinique**

L'analyse de la rémission en fonction des données de l'interrogatoire (antécédents personnels et familiaux des patients) n'avait pas montré de différence significative entre les 02 groupes de patients tout au long de la période du suivi, en dehors du tabagisme où on avait constaté qu'à 06 mois d'évolution, les patients rentrés en rémission comptaient moins de fumeurs que le groupe DS persistant (seulement 5,6% vs 21%,  $p=0,039$ ).

Aussi les données de l'examen clinique n'avaient pas montré de différence significative pour la majorité des paramètres en dehors d'une différence de poids constatée à 03 mois d'évolution, puisque les patients rentrés en rémission à 03 mois avaient une médiane de poids lors du diagnostic du DS significativement plus basse par rapport à celle des patients chez qui le DS a persisté (72.0 [65.0 ; 78.0] vs 80.0 [72.0 ; 88.2],  $p=0,036$ ).

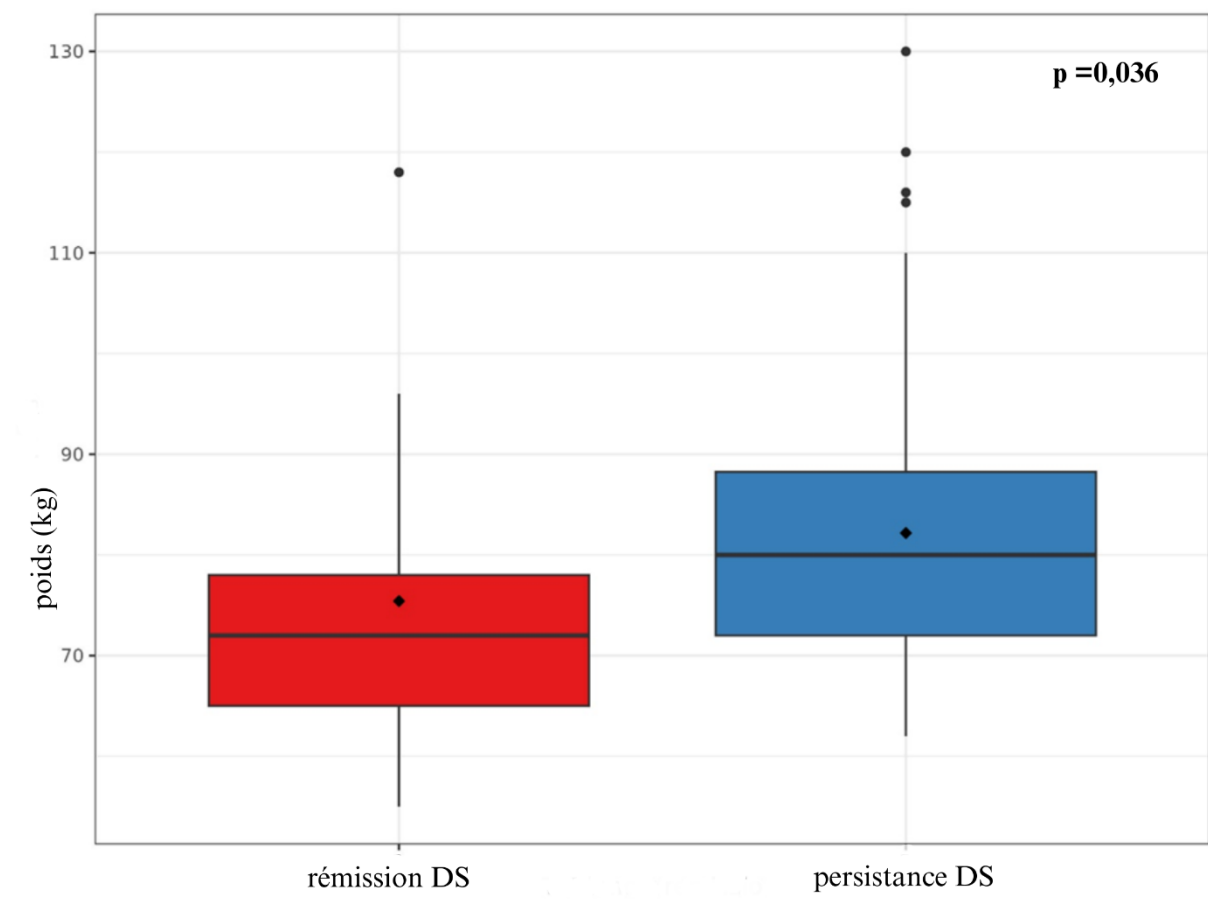
Aussi à 06 mois d'évolution on avait constaté une différence significative entre les 02 groupes pour les classes d'IMC mais pas pour l'IMC et le tour de taille. En fait plus de 88% des patients qui sont rentrés en rémission à 06 mois étaient en normopoids ou en surcharge pondérale contre 70% dans le groupe DS persistant, avec un  $p=0,039$  (Tableau 4.31, Figures 4.41- 4.43).

**Tableau 4.31 : Rémission DS de novo post-Covid-19 en fonction des données cliniques**

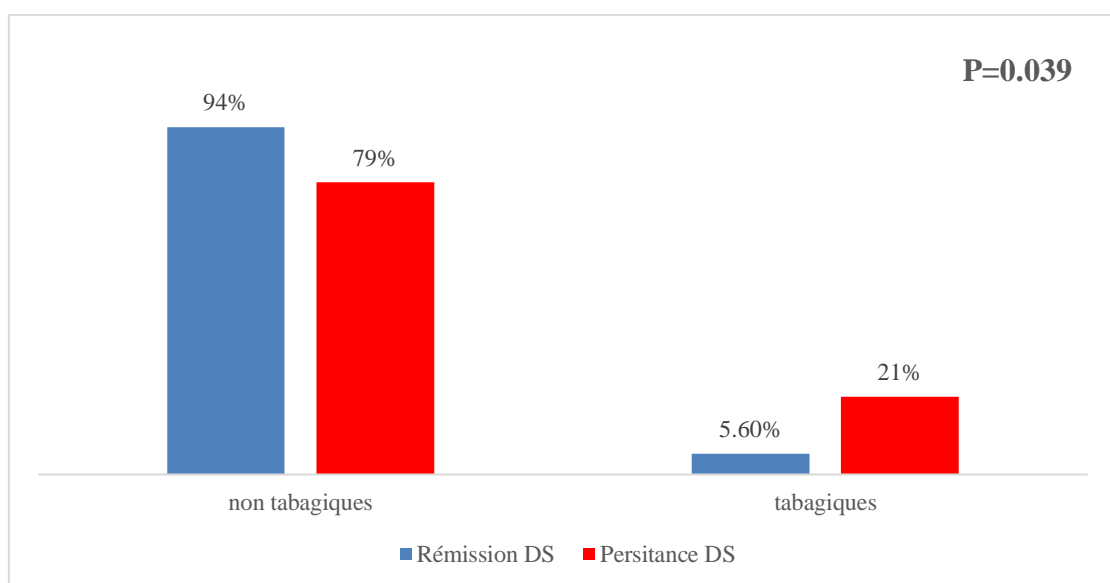
Données de l'interrogatoire et de l'examen clinique	Evolution à 03 mois		p	Evolution à 6 mois		p	Evolution à 12 mois		p
	Rémission	Persistence		Rémission	Persistence		Rémission	Persistence	
	N(%)								
	17 (18.5%)	75 (81.5%)		36 (39.1%)	56 (60.9%)		41 (44.6%)	51 (55.4%)	
ATCD person. Dyslipidémie									
Non	15 (88%)	66 (87%)	1	31 (86%)	49 (88%)	1	36 (88%)	44 (86%)	0.83
Oui	2 (12%)	10 (13%)		5 (14%)	7 (12%)		5 (12%)	7 (14%)	
ATCD person. d'HTA									
Non	12 (71%)	52 (68%)	0.86	24 (67%)	40 (71%)	0.63	28 (68%)	36 (71%)	0.81
Oui	5 (29%)	24 (32%)		12 (33%)	16 (29%)		13 (32%)	15 (29%)	
ATCD person. Path.Cvx									
Non	17 (100%)	67 (88%)	0.2	33 (92%)	50 (89%)	1	38 (93%)	45 (88%)	0.73
Oui	00 (00%)	9 (12%)		3 (8.3%)	6 (11%)		3 (7.3%)	6 (12%)	
Tabagisme									
Non	17 (100%)	62 (82%)	0.065	34 (94%)	44 (79%)	0.039	36 (88%)	42 (82%)	0.47
Oui	00 (00%)	14 (18%)		2 (5.6%)	12 (21%)		5 (12%)	9 (18%)	
ATCDs familiaux DS									
Non	06 (35%)	31 (41%)	0.68	13 (36%)	24 (43%)	0.52	16 (39%)	21 (41%)	0.83
Oui	11 (65%)	45 (59%)		23 (64%)	32 (57%)		25 (61%)	30 (59%)	
ATCDs familiaux obésité									
Non	15 (88%)	59 (78%)	0.51	30 (83%)	43 (77%)	0.45	34 (83%)	39 (76%)	0.45
Oui	2 (12%)	17 (22%)		6 (17%)	13 (23%)		7 (17%)	12 (24%)	
ATCDs familiaux HTA									
Non	10 (59%)	43 (57%)	0.87	19 (53%)	34 (61%)	0.45	24 (59%)	29 (57%)	0.87
Oui	7 (41%)	33 (43%)		17 (47%)	22 (39%)		17 (41%)	22 (43%)	
ATCDs familiaux path.Cvx									
Non	14 (82%)	70 (92%)	0.36	32 (89%)	52 (93%)	0.71	37 (90%)	47 (92%)	1
Oui	3 (18%)	6 (7.9%)		4 (11%)	4 (7.1%)		4 (9.8%)	4 (7.8%)	
ATCDs famil. dyslipidémie									
Non	14 (82%)	68 (89%)	0.42	30 (83%)	51 (91%)	0.33	35 (85%)	46 (90%)	0.53
Oui	3 (18%)	8 (11%)		6 (17%)	5 (8.9%)		6 (15%)	5 (9.8%)	

**Tableau 4. 31 : Rémission DS de novo post-Covid-19 en fonction des données cliniques (suite)**

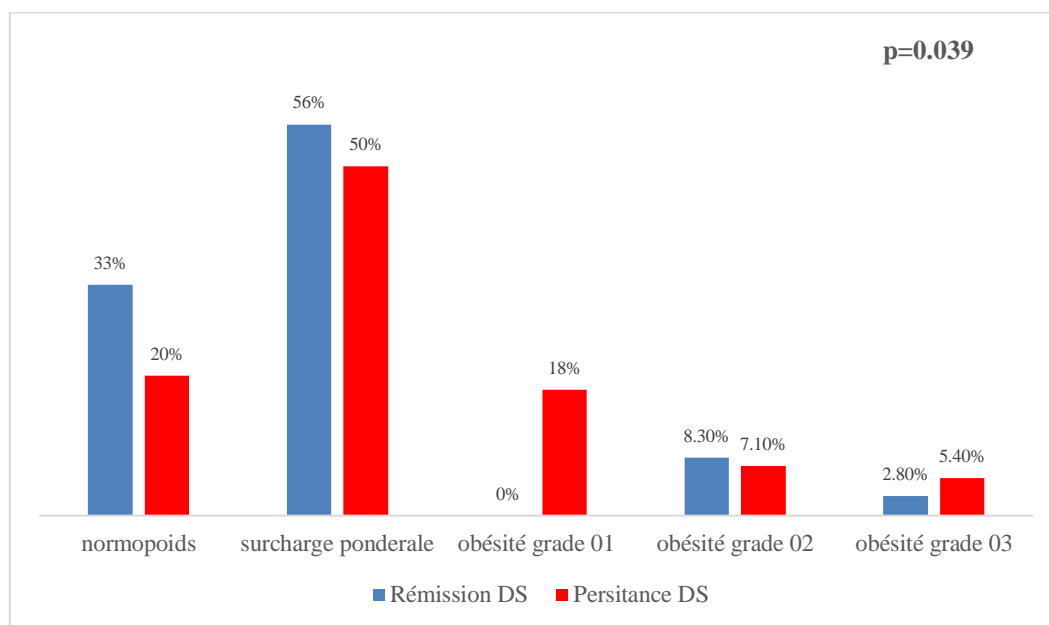
Données de l'interrogatoire et de l'examen clinique	Evolution à 03 mois		p	Evolution à 6 mois		p	Evolution à 12 mois		p
	Rémission	Persistence		Rémission	Persistence		Rémission	Persistence	
	N(%)								
	17 (18.5%)	75 (81.5%)		36 (39.1%)	56 (60.9%)		41 (44.6%)	51 (55.4%)	
Poids médiane [Q25-75]	72.0 [65.0 ; 78.0]	80.0 [72.0 ; 88.2]	<b>0.036</b>	78.0 (15.8)	82.9 (14.1)	0.14	78.4 (15.0)	83.0 (14.7)	0.14
IMC médiane [Q25-75]	24.9 [22.8 ; 28.2]	26.6 [24.9 ; 30.0]	0.096	26.8 (5.06)	28.5 (5.38)	0.14	27.1 (5.08)	28.3 (5.45)	0.29
Classes d'IMC			0.29			<b>0.039</b>			0.14
Normopoids	6 (35%)	17 (22%)		12 (33%)	11 (20%)		12 (29%)	11 (22%)	
Surpoids	9 (53%)	39 (51%)		20 (56%)	28 (50%)		23 (56%)	25 (49%)	
Obésité grade 1	0 (0%)	11 (14%)		0 (0%)	10 (18%)		1 (2.4%)	9 (18%)	
Obésité grade 2	2 (12%)	5 (6.6%)		3 (8.3%)	4 (7.1%)		4 (9.8%)	3 (5.9%)	
Obésité grade 3	0 (0%)	4 (5.3%)		1 (2.8%)	3 (5.4%)		1 (2.4%)	3 (5.9%)	
TT médiane [Q25-75]	96.0 [94.0 ; 99.0]	100 [94.8 ; 105]	0.13	100 (9.19)	100 (8.54)	0.83	101 (8.95)	100 (8.68)	0.75
PAS médiane [Q25-75]	12.0 [11.0 ; 13.0]	12.0 [12.0 ; 13.0]	0.48	12.6 (1.40)	12.6 (1.36)	0.87	12.7 (1.32)	12.6 (1.42)	0.75
PAD médiane [Q25-75]	7.00 [7.00 ; 8.00]	7.50 [7.00 ; 8.00]	0.85	7.86 (1.31)	7.45 (1.22)	0.13	7.83 (1.28)	7.43 (1.24)	0.14



**Figure 4. 41: Rémission DS à 03 mois en fonction du poids des patients**



**Figure 4. 42: Rémission à 06 mois en fonction du tabagisme**



**Figure 4. 43: Rémission à 06 mois en fonction des classes d'IMC**

#### **Rémission DS en fonction des données de la maladie COVID-19**

Concernant la rémission du DS à 24 mois en fonction des données de la maladie Covid-19, l'analyse révèle une différence significative entre le groupe en rémission et le groupe avec persistance du DS en matière d'hospitalisation. En effet, 90% des patients en rémission à 12 et 24 mois avaient été hospitalisés pour Covid-19 ( $p=0,021$ ), cette différence a été aussi observée à 03 et 06 mois d'évolution ( $p=0.019$  et  $<0.01$  respectivement).

Pour les formes cliniques de la maladie Covid-19 (gravité de la maladie), une différence significative entre les 02 groupes a été constatée à 6 mois d'évolution (mais pas à 12 et 24 mois), puisque le taux de rémission était plus élevé chez les patients qui avaient fait des formes modérées ou sévères (89% vs 64%,  $p=0.035$ ).

Le même constat s'applique au traitement anticoagulant : en effet, la quasi-totalité des patients en rémission avaient reçu un traitement anticoagulant lors de l'épisode aigu de la Covid-19 (100% des patients en rémission contre 76% à 3 mois, et 92% contre 73% à 6 mois, avec des  $p=0,036$  et  $0,029$  respectivement).

De même la SaO2 moyenne lors de la première consultation pour Covid-19 était significativement plus basse chez les patients rentrés en rémission à 06 mois par rapport à celle du groupe DS persistant (SaO2 moyenne de  $85.3\% \pm 5.88$  vs  $88.2\% \pm 6.37$ ,  $p=0,032$ ).

Aussi les patients en rémission à 06 mois avaient reçu plus fréquemment des corticoïdes lors de l'épisode aigu de la maladie Covid-19 que ceux avec DS persistant (81% vs 61%,  $p=0.046$ ), cependant, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes concernant le type de corticoïde, la dose journalière de corticothérapie reçue, ou la durée totale de celle-ci, et ce tout au long du suivi.

Pour les autres paramètres à savoir les symptômes Covid-19 (fièvre, toux, diarrhée, anosmie), l'atteinte à la TDM thoracique et le séjour hospitalier, aucune différence significative n'a été notée entre les 02 groupes durant toute la période de suivi en dehors des signes digestifs (diarrhée), puisque les patients rentrés en rémission à 6 mois avaient plus de diarrhée lors de l'épisode aigu de Covid-19 que le groupe avec DS persistant (67% vs 43%,  $p=0,026$ ) (Tableau 4.32, Figures 4.44-4.48).

**Tableau 4.32 : Rémission DS de novo post-Covid-19 en fonction des données de la Covid-19**

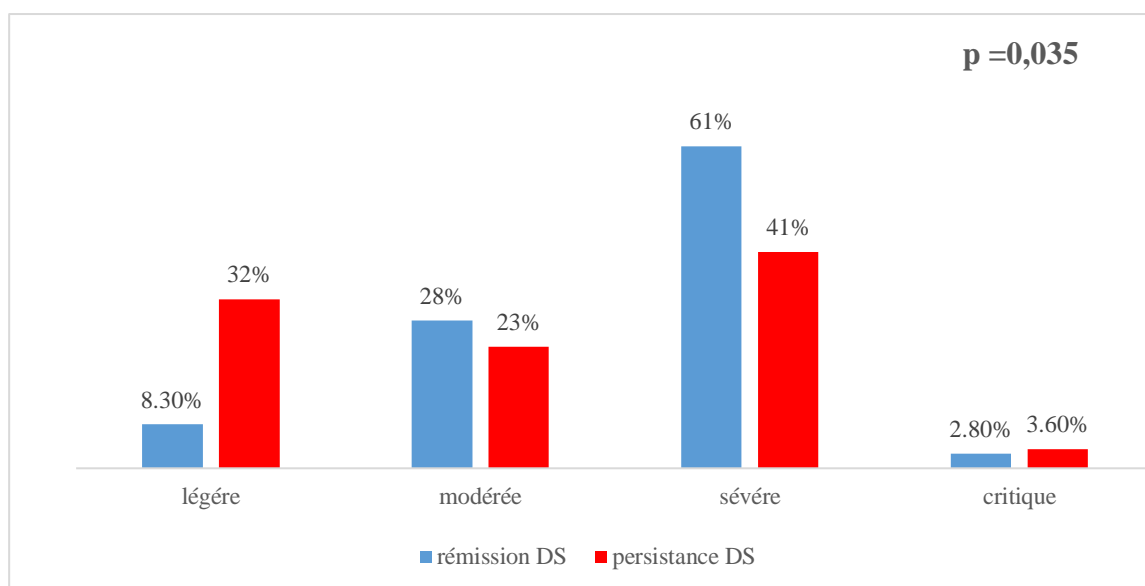
Donnée de la maladie covid-19	Évolution à 03 mois			Évolution à 6 mois			Évolution à 12 mois		
	Rémission	Persistance	p	Rémission	Persistance	p	Rémission	Persistance	p
N (%)	17 (18.5%)	75 (81.5%)		36 (39.1%)	56 (60.9%)		41 (44.6%)	51 (55.4%)	
Hospitalisation									
Non	0 (0%)	19 (25%)	<b>0.019</b>	2 (5.6%)	17 (30%)	<b>&lt;0.01</b>	4 (9.8%)	15 (29%)	<b>0.021</b>
Oui	17 (100%)	57 (75%)		34 (94%)	39 (70%)		37 (90%)	36 (71%)	
Séjour hospitalier									
Moins de 10j	5 (29%)	12 (21%)	0.37	9 (26%)	8 (21%)	0.86	10 (27%)	7 (19%)	0.73
10-28j	10 (59%)	42 (74%)		23 (68%)	28 (72%)		25 (68%)	26 (72%)	
Plus de 28j	2 (12%)	3 (5.3%)		2 (5.9%)	3 (7.7%)		2 (5.4%)	3 (8.3%)	
Fièvre Covid-19									
Non	1 (5.9%)	11 (14%)	0.69	5 (14%)	7 (12%)	1	5 (12%)	7 (14%)	0.83
Oui	16 (94%)	65 (86%)		31 (86%)	49 (88%)		36 (88%)	44 (86%)	
Dyspnée Covid-19									
Non	4 (24%)	22 (29%)	0.77	7 (19%)	19 (34%)	0.13	9 (22%)	17 (33%)	0.23
Oui	13 (76%)	54 (71%)		29 (81%)	37 (66%)		32 (78%)	34 (67%)	
Toux Covid-19									
Non	6 (35%)	25 (33%)	0.85	10 (28%)	21 (38%)	0.34	11 (27%)	20 (39%)	0.21
Oui	11 (65%)	51 (67%)		26 (72%)	35 (62%)		30 (73%)	31 (61%)	
Anosmie Covid-19									
Non	9 (53%)	40 (53%)	0.85	21 (58%)	28 (50%)	0.34	26 (63%)	23 (45%)	0.21
Oui	8 (47%)	36 (47%)		15 (42%)	28 (50%)		15 (37%)	28 (55%)	
Diarrhée Covid-19									
Non	7 (41%)	38 (50%)	0.51	12 (33%)	32 (57%)	<b>0.026</b>	15 (37%)	29 (57%)	0.053
Oui	10 (59%)	38 (50%)		24 (67%)	24 (43%)		26 (63%)	22 (43%)	
TDM thoracique									
négative	0 (0%)	1 (1.3%)	0.11	1 (2.8%)	0 (0%)	0.13	1 (2.4%)	0 (0%)	0.24
10-24%	2 (12%)	11 (14%)		4 (11%)	9 (16%)		4 (9.8%)	9 (18%)	
25-49%	4 (24%)	19 (25%)		10 (28%)	13 (23%)		10 (24%)	13 (25%)	
50-74%	6 (35%)	18 (24%)		12 (33%)	11 (20%)		14 (34%)	9 (18%)	
> 75%	3 (18%)	2 (2.6%)		3 (8.3%)	2 (3.6%)		3 (7.3%)	2 (3.9%)	
Non faite	2 (12%)	25 (33%)		6 (17%)	21 (38%)		9 (22%)	18 (35%)	

**Tableau 4.32 : Rémission DS de novo post-Covid-19 en fonction des données de la Covid-19 (suite)**

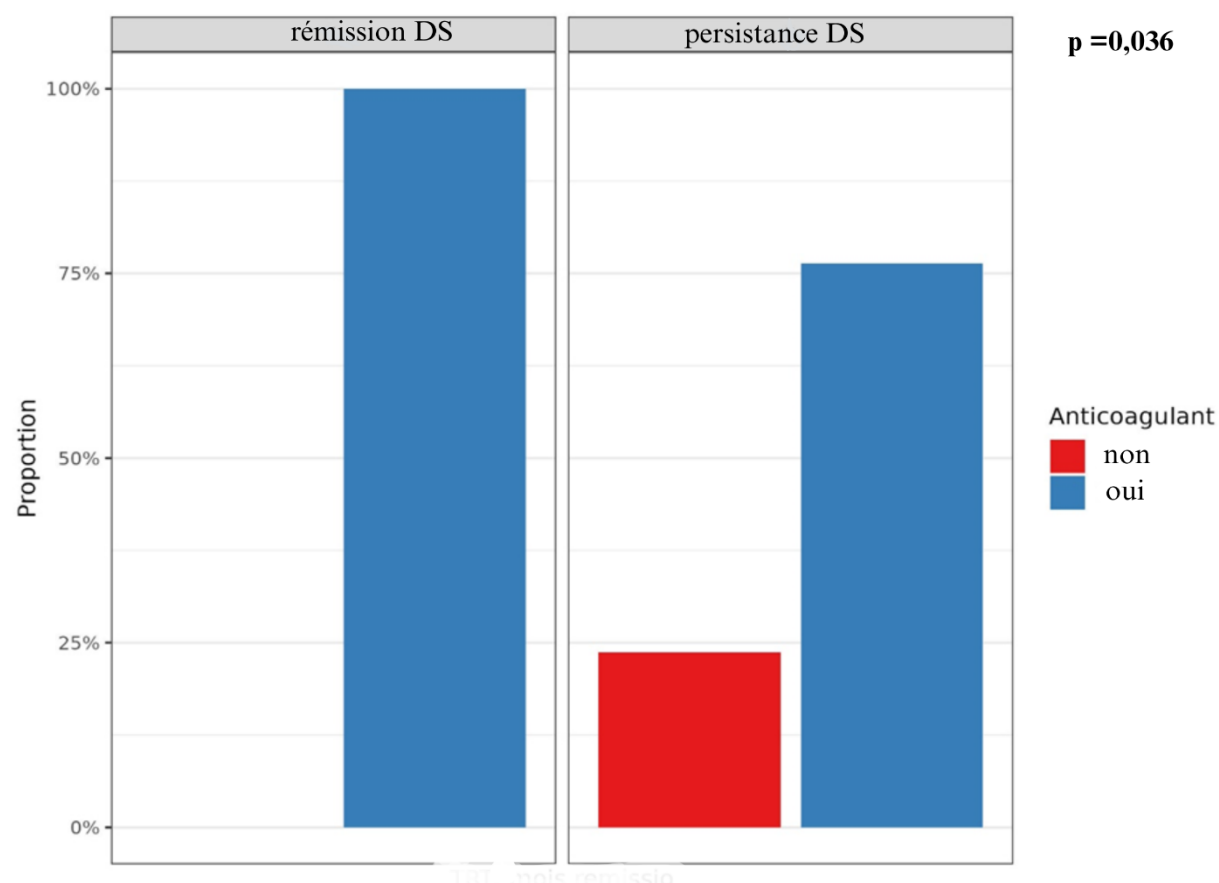
Donnée de la maladie covid-19	Évolution à 03 mois			Évolution à 6 mois			Évolution à 12 mois		
	Rémission	Persistence	p	Rémission	Persistence	p	Rémission	Persistence	p
N (%)	17 (18.5%)	75 (81.5%)		36 (39.1%)	56 (60.9%)		41 (44.6%)	51 (55.4%)	
*SaO2	87.0 [83.0; 90]	88.0 [84.0; 90.0]	0.48	85.3 (5.88)	88.2 (6.37)	<b>0.032</b>	85.8 (5.97)	88.0 (6.46)	0.1
Formes cliniques Covid-19			0.26			<b>0.035</b>			0.15
légère	1 (5.9%)	20 (26%)		3 (8.3%)	18 (32%)		5 (12%)	16 (31%)	
Modérée	5 (29%)	18 (24%)		10 (28%)	13 (23%)		12 (29%)	11 (22%)	
Sévère	11 (65%)	35 (46%)		22 (61%)	23 (41%)		23 (56%)	22 (43%)	
critique	0 (0%)	3 (3.9%)		1 (2.8%)	2 (3.6%)		1 (2.4%)	2 (3.9%)	
Corticothérapie			0.18			<b>0.046</b>			0.076
Non	3 (18%)	26 (34%)		7 (19%)	22 (39%)		9 (22%)	20 (39%)	
Oui	14 (82%)	50 (66%)		29 (81%)	34 (61%)		32 (78%)	31 (61%)	
Type corticoïde			0.87			0.32			0.18
DXM	12 (86%)	37 (74%)		20 (69%)	28 (82%)		22 (69%)	26 (84%)	
Solumedrol	2 (14%)	10 (20%)		8 (28%)	4 (12%)		9 (28%)	3 (9.7%)	
Solupred	0 (0%)	3 (6%)		1 (3.4%)	2 (5.9%)		1 (3.1%)	2 (6.5%)	
Dose corticothérapie			0.45			0.73			0.65
Faible	7 (50%)	23 (45%)		12 (41%)	18 (51%)		13 (41%)	17 (53%)	
élevée	4 (29%)	22 (43%)		13 (45%)	13 (37%)		15 (47%)	11 (34%)	
pulsée	3 (21%)	6 (12%)		4 (14%)	4 (11%)		4 (12%)	4 (12%)	
Durée corticothérapie			0.84			0.5			0.92
Moins de 7j	3 (21%)	13 (26%)		5 (17%)	10 (29%)		7 (22%)	8 (26%)	
8-14j	8 (57%)	29 (58%)		18 (62%)	19 (56%)		19 (59%)	18 (58%)	
15-28j	3 (21%)	8 (16%)		6 (21%)	5 (15%)		6 (19%)	5 (16%)	
Traitement anticoagulant			<b>0.036</b>			<b>0.029</b>			0.11
Non	0 (0%)	18 (24%)		3 (8.3%)	15 (27%)		5 (12%)	13 (25%)	
Oui	17 (100%)	58 (76%)		33 (92%)	41 (73%)		36 (88%)	38 (75%)	

\*SaO2 : exprimée en médiane ou en moyenne

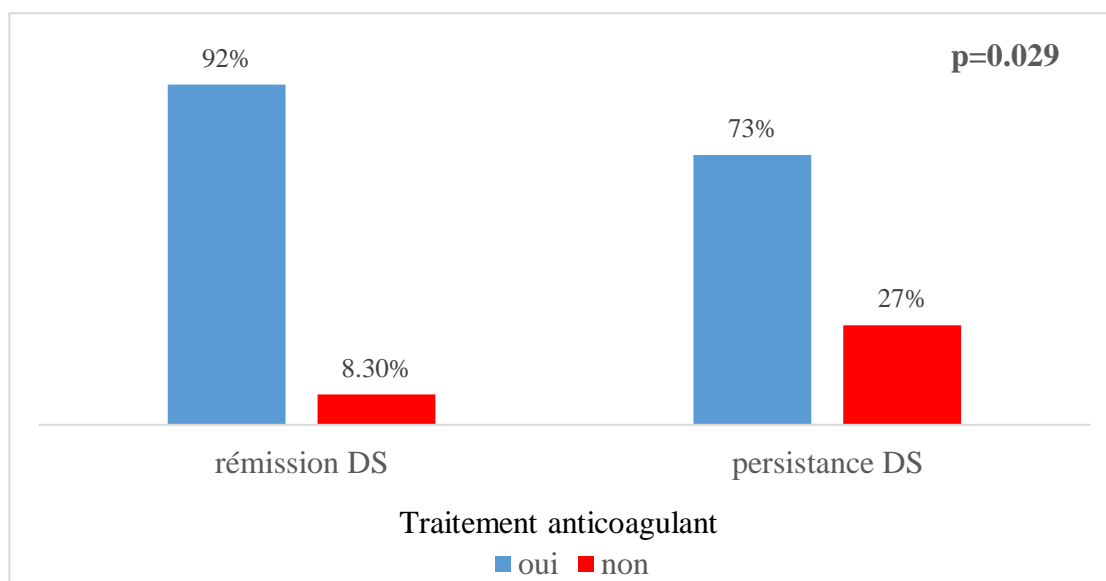




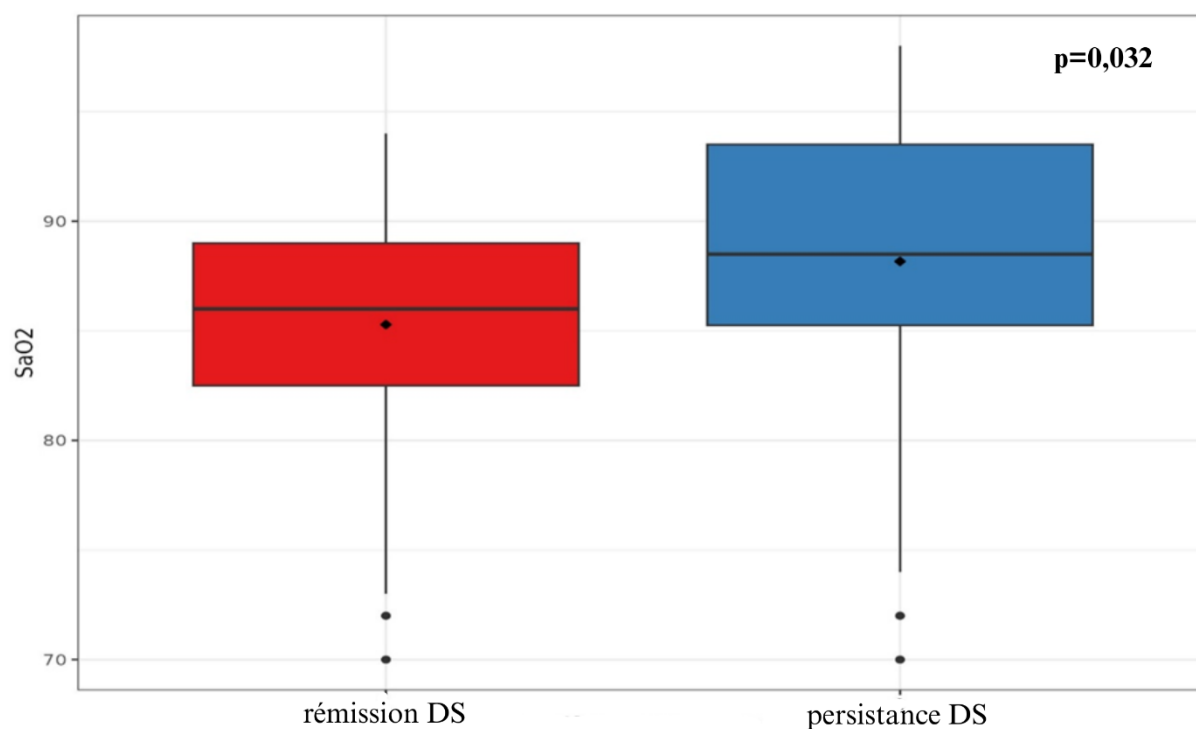
**Figure 4. 44: Rémission DS à 06 mois en fonction des formes cliniques de la COVID-19**



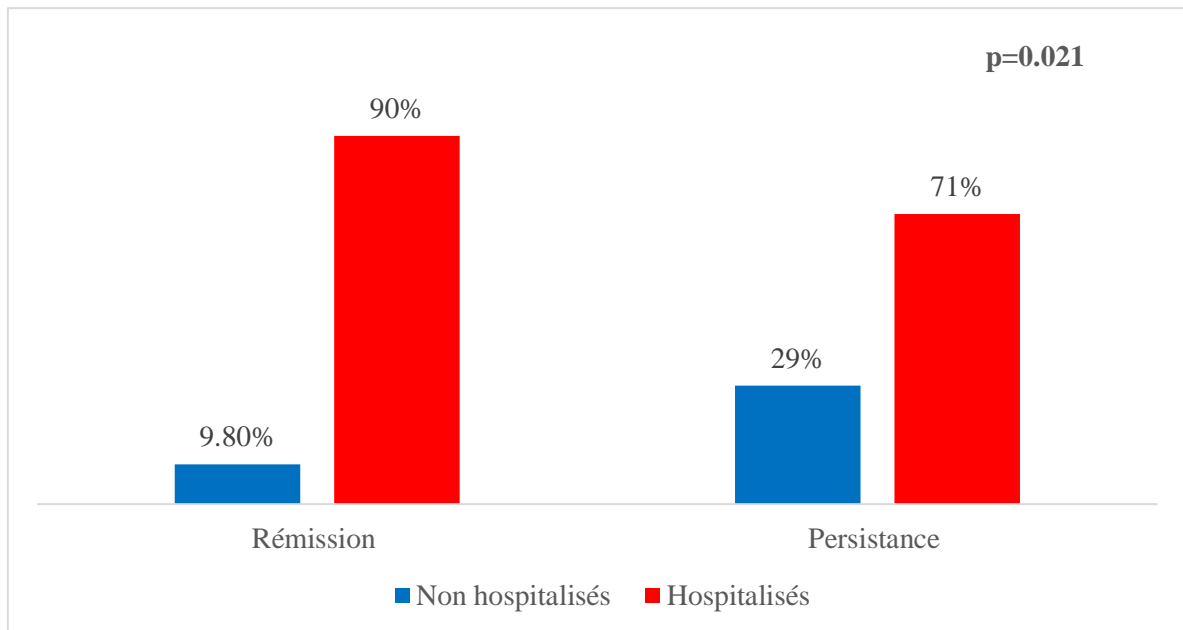
**Figure 4. 45: Rémission DS à 03 mois en fonction du traitement anticoagulant**



**Figure 4. 46: Rémission DS à 06 mois en fonction de la prescription d'anticoagulants**



**Figure 4. 47: Rémission DS à 06 mois en fonction de la SaO2 lors de la première consultation pour COVID-19**



**Figure 4. 48 : Rémission DS à 24 mois en fonction de l'hospitalisation pour Covid-19**

#### **Rémission DS en fonction des données biologiques**

L'analyse en fonction des données biologiques à la fin du suivi (à 24 mois) et durant toute la période de suivi (03, 06 et 12 mois) ne montrait pas de différence significative entre les 02 groupes (rémission-persistance DS) en matière de CRP, de D-Dimères, de LDH ou de fibrinogène (marqueurs de gravité de la maladie Covid-19).

En revanche, une différence significative a été observée à la fin du suivi pour les glycémies mesurées lors du diagnostic du DS, ces glycémies étaient plus basses dans le groupe rémission comparé au groupe avec DS persistant, (la moyenne de la première glycémie était de  $2.49 \text{ g/l} \pm 1.06$  vs  $3.04 \text{ g/l} \pm 1.24$ ,  $p = 0,024$  et pour la deuxième glycémie de  $2.18 \text{ g/l} \pm 0.931$  vs  $2.69 \text{ g/l} \pm 1.12$ ,  $p=0,021$ ). Cette différence a été observée aussi à 06 mois d'évolution ( $2.46 \text{ g/l} \pm 1.11$  vs  $3.00 \text{ g/l} \pm 1.20$ ,  $p=0,029$ , et  $2.18 \text{ g/l} \pm 0.988$  vs  $2.65 \text{ g/l} \pm 1.08$ ,  $p= 0.038$  respectivement).

Pour les taux d'HbA1c dosée lors du diagnostic du DS, une différence significative a été observée entre les 02 groupes (rémission-persistance DS) à la fin et tout au long du suivi avec des taux plus bas dans le groupe rémission vs le groupe DS persistant ( $6.86\% \pm 0.99$  vs  $7.87\% \pm 1.72$  à 12 mois,  $p< 0,01$  ;  $6.78\% \pm 0.91$  vs  $7.84\% \pm 1.69$  à 06 mois,  $p<0.001$ ).

De plus, les taux de peptide C dosé lors du diagnostic du DS étaient significativement plus élevés chez les patients en rémission à 24 mois ( $4,65 \text{ ng/ml}$  vs  $3,08 \text{ ng/ml}$ , avec un  $p < 0,01$ ).

Cette différence significative pour les taux de peptide C a également été constatée à 6 et 12 mois d'évolution (Tableau 4.33, Figures 4.49-4.52).

**Tableau 4.33 : Rémission DS de novo post-Covid-19 en fonction des données biologiques**

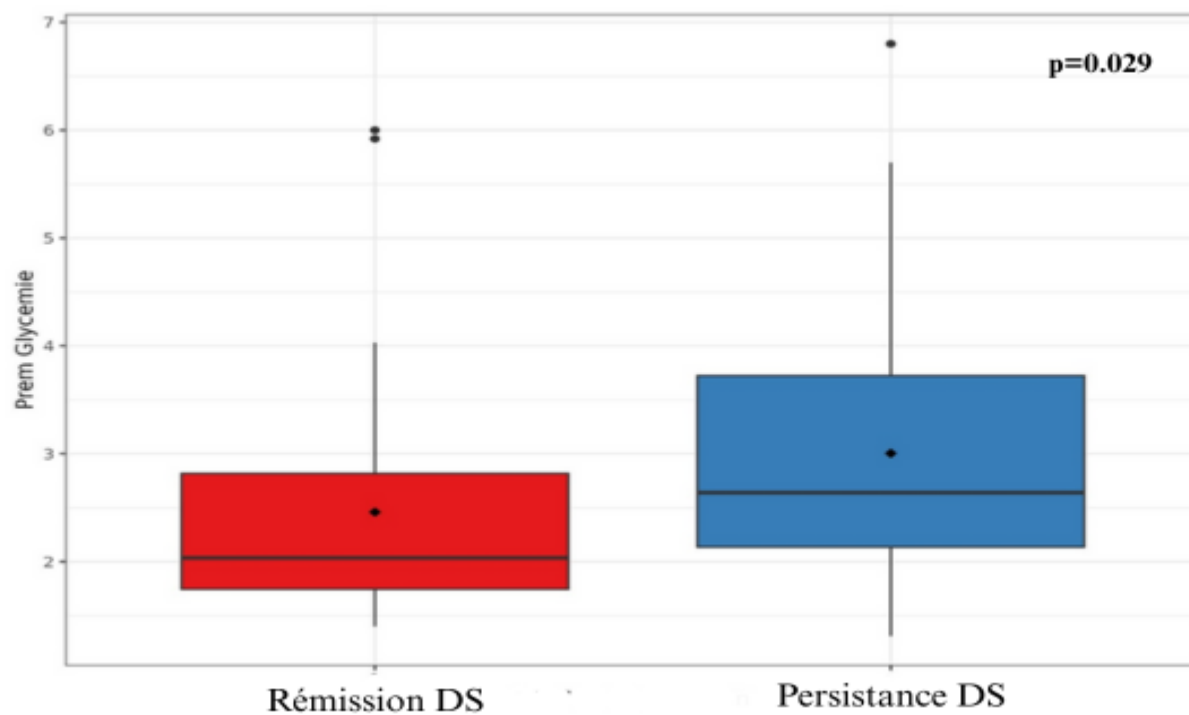
Données biologiques	Évolution à 03 mois			Évolution à 6 mois			Évolution à 12 mois		
	Rémission	Persistance	p	Rémission	Persistance	p	Rémission	Persistance	p
N (%)	17 (18.5%)	75 (81.5%)		36 (39.1%)	56 (60.9%)		41 (44.6%)	51 (55.4%)	
ALAT	33.5 [24.0; 50.8]	34.0 [23.0; 45.0]	0.86	34.0 [27.0; 47.0]	34.5 [23.0; 45.0]	0.85	44.1 (27.6)	135 (553)	0.31
ASAT	42.0 [23.5; 49.5]	30.0 [23.0; 43.0]	0.31	33.0 [24.0; 51.2]	28.5 [22.0; 42.8]	0.091	40.0 (23.2)	172 (835)	0.33
GGT	71.5 [49.2; 97.8]	57.0 [53.5; 112]	0.99	71.5 [54.0; 118]	57.0 [53.0; 93.0]	0.75	71.0 [51.8; 106]	57.0 [53.5; 158]	0.93
CRP	48.0 [37.5; 54.0]	48.0 [18.0; 77.5]	1	56.4 (33.8)	51.8 (46.6)	0.6	49.2 (29.8)	57.1 (49.4)	0.36
Fibrinogene	5.49 (1.28)	5.55 (1.24)	0.87	5.49 (1.08)	5.56 (1.39)	0.84	5.32 (1.17)	5.73 (1.31)	0.19
LDH	387 (93.0)	432 (89.7)	0.11	421 [354; 460]	453 [356; 476]	0.41	421 [359; 440]	457 [354; 479]	0.18
D-dimères	400 [268; 801]	650 [500; 800]	0.2	600 [400; 800]	600 [495; 800]	0.6	600 [400; 786]	650 [490; 800]	0.34
Feritine	15.1 [15.1; 15.1]	613 [476; 651]	0.25	614 [315; 651]	481 [470; 613]	1	351 [70.5; 632]	547 [478; 710]	0.69
Chol.total	1.92 (0.33)	1.88 (0.29)	0.67	1.90 (0.298)	1.88 (0.304)	0.8	1.92 (0.294)	1.86 (0.305)	0.34
HDLc	0.450 [0.40; 0.46]	0.420 [0.36; 0.45]	0.09	0.420 (0.0630)	0.399 (0.0800)	0.18	0.419 (0.0697)	0.398 (0.0767)	0.19
LDLc	1.15 [1.04; 1.48]	1.08 [0.940; 1.30]	0.32	1.16 (0.251)	1.13 (0.263)	0.69	1.18 (0.248)	1.11 (0.262)	0.2
TG	1.53 [1.16; 1.84]	1.74 [1.33; 2.21]	0.13	1.73 (0.738)	1.84 (0.711)	0.52	1.72 (0.731)	1.86 (0.711)	0.37
Creatinine	9.19 [8.40; 10.2]	9.13 [8.04; 10.5]	0.89	10.6 (4.20)	9.39 (2.22)	0.13	10.3 (4.04)	9.52 (2.29)	0.28
1ere Glycémie	2.02 [1.88; 2.50]	2.48 [1.98; 3.53]	0.07	2.46 (1.11)	3.00 (1.20)	<b>0.029</b>	2.49 (1.06)	3.04 (1.24)	<b>0.024</b>
2eme Glycémie	1.92 [1.60; 2.40]	2.10 [1.77; 2.95]	0.29	2.18 (0.988)	2.65 (1.08)	<b>0.038</b>	2.18 (0.931)	2.69 (1.12)	<b>0.021</b>
HbA1c	6.47 [6.04; 7.02]	7.03 [6.67; 8.00]	<b>&lt;0.01</b>	6.78 (0.914)	7.84 (1.69)	<b>&lt;0.001</b>	6.86 (0.999)	7.87 (1.72)	<b>&lt;0.01</b>
Globules Blancs	8170 [6510; 9420]	8600 [7185; 10072]	0.42	9448 (3969)	9011 (3153)	0.59	9272 (3957)	9133 (3135)	0.86
Hémoglobine	13.0 [13.0; 14.0]	14.0 [12.7; 15.0]	0.56	13.3 (1.31)	13.8 (1.72)	0.13	13.2 (1.41)	13.8 (1.65)	0.054
Plaquettes	278000 [235900; 343000]	253000 [197500; 34000]	0.37	295120 (99842)	258021 (84896)	0.08	293397 (98958)	257793 (85245)	0.088

**N.B :** les données biologiques sont exprimées soit en médiane [Q25-75], soit en moyenne (écart-type)

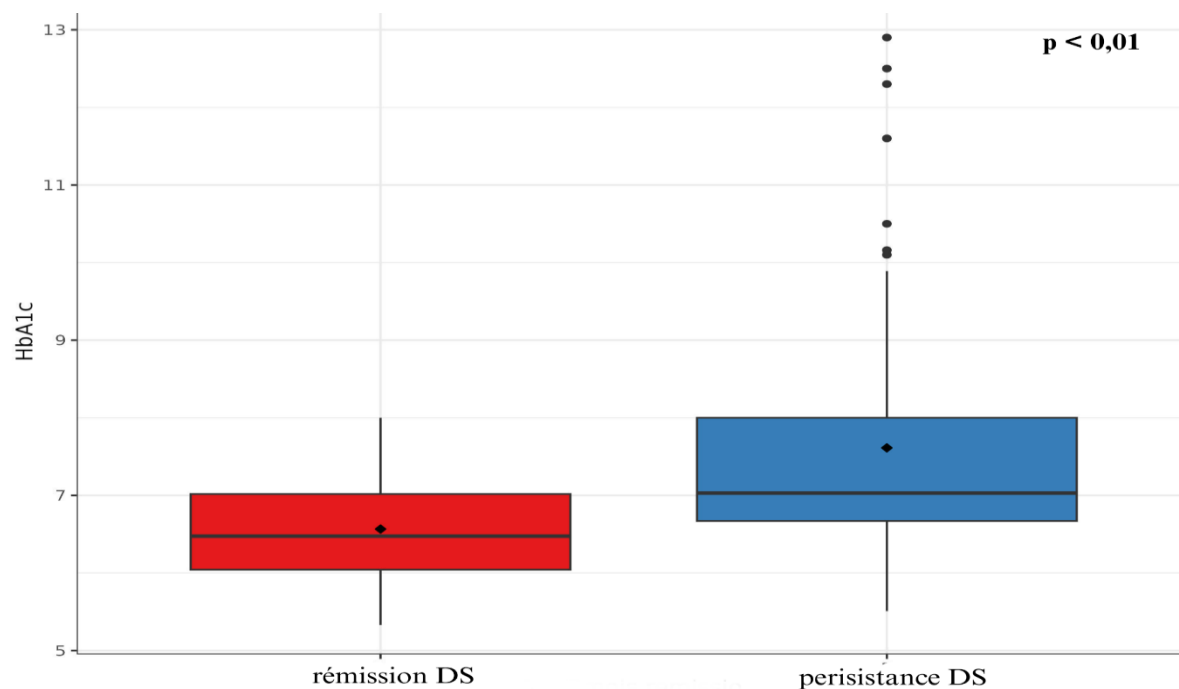
**Tableau 4.33 : Rémission DS de novo post-Covid-19 en fonction des données biologiques (suite)**

Données biologiques	Évolution à 03 mois			Évolution à 6 mois			Évolution à 12 mois		
	Rémission	Persistance	p	Rémission	Persistance	p	Rémission	Persistance	p
N (%)	17 (18.5%)	75 (81.5%)		36 (39.1%)	56 (60.9%)		41 (44.6%)	51 (55.4%)	
K	4.1 [4.1; 4.4]	4.26 [4.0; 4.6]	0.95	4.2 [4.1; 4.3]	4.28 [4.0; 4.6]	0.8	4.3 [4.1; 4.4]	4.2 [4.0; 4.6]	0.47
Na	139 [136; 140]	137 [134; 139]	0.19	138 (3.38)	136 (4.14)	0.12	139 [136; 140]	135 [133; 138]	<b>0.041</b>
Peptide C	4.60 [4.46; 4.68]	3.91 [1.43; 4.91]	0.32	4.39 (1.08)	3.40 (2.00)	<b>0.049</b>	4.65 (1.08)	3.08 (1.95)	<b>&lt;0.01</b>
Insulinémie	10.1 [9.8; 18.9]	12.5 [8.5; 18.6]	0.89	12.4 [9.6; 16.9]	12.3 [8.3; 19.0]	0.92	13.5 [9.8; 16.8]	12.0 [7.4; 20.3]	0.72
Indice HOMA	2.5 [2.2; 4.5]	3.7 [2.5; 5.9]	0.55	3.4 [2.5; 4.5]	3.7 [2.3; 6.1]	0.72	3.1 [2.6; 4.5]	3.8 [2.3; 6.5]	0.76

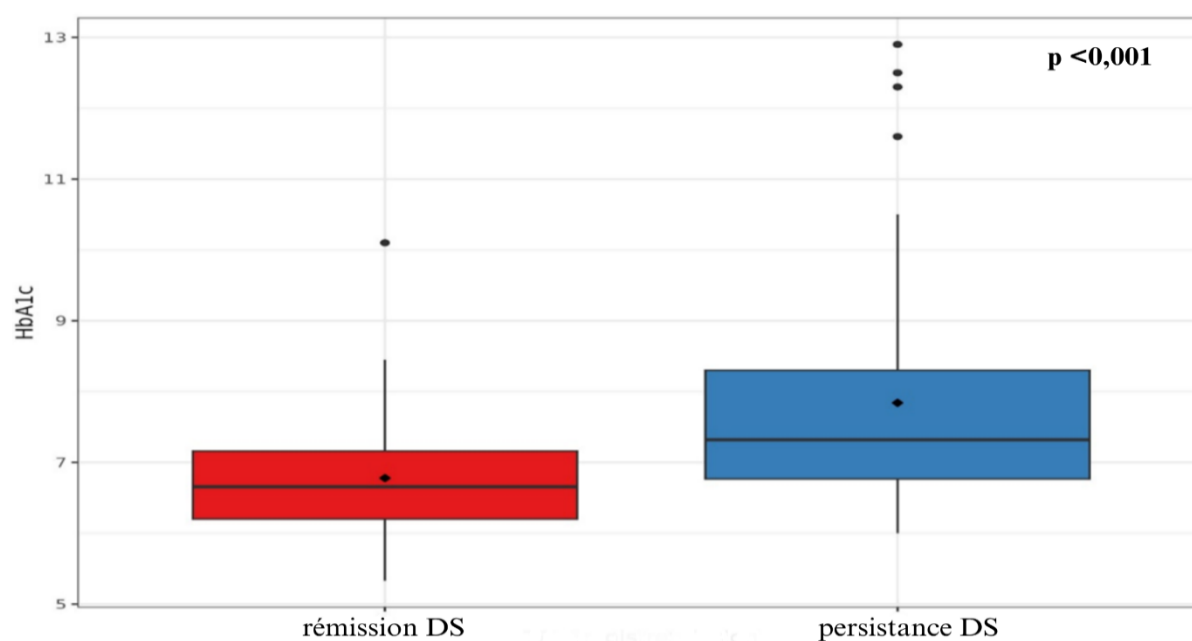
**N.B :** les données biologiques sont exprimées soit en médiane [Q25-75], soit en moyenne (écart-type)



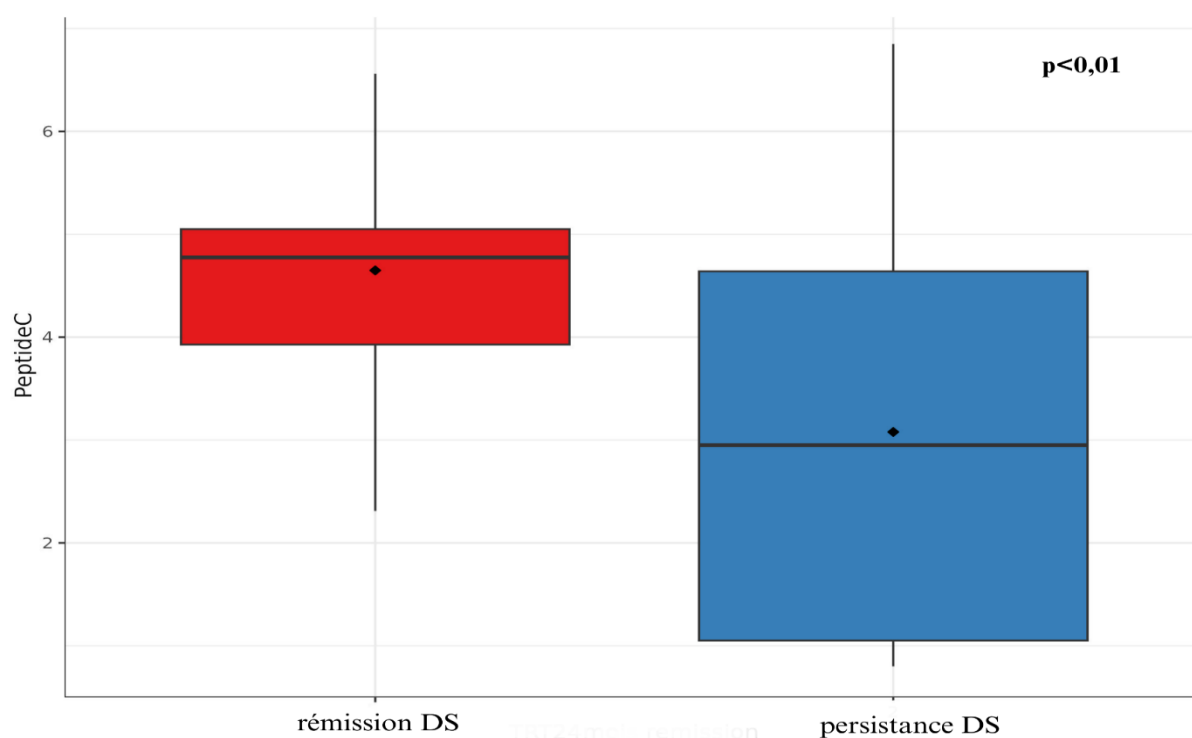
**Figure 4. 49: Rémission DS à 06 mois en fonction de la première glycémie lors du diagnostic**



**Figure 4. 50: Rémission DS à 03 mois en fonction des taux d'HbA1c lors du diagnostic du DS**



**Figure 4. 51: Rémission DS à 06 mois en fonction des taux d'HbA1c lors du diagnostic**



**Figure 4. 52: Rémission DS à 24 mois en fonction des taux initiaux de peptide C**

## Rémission en fonction des circonstances de découverte du DS

La majorité des patients ayant présenté une rémission de leur DS lors des contrôles à 3, 6, 12 et 24 mois avaient été diagnostiqués durant la phase aiguë de la maladie COVID-19, et plus rarement à distance de l'épisode infectieux, avec une différence significative par rapport au groupe DS persistant (100% vs 71% à 03 mois,  $p<0.01$  ; 92% vs 66% à 06 mois,  $p<0.01$  et 88% contre 67% à 12 et 24 mois avec  $p=0,018$ ).

Concernant le moment du diagnostic du DS par rapport à l'instauration de la corticothérapie, 94% des patients avec DS persistant à 12 et 24 mois avaient été diagnostiqués avant la mise en place des corticoïdes, contre 75% dans le groupe rémission, avec un  $p=0,039$ .

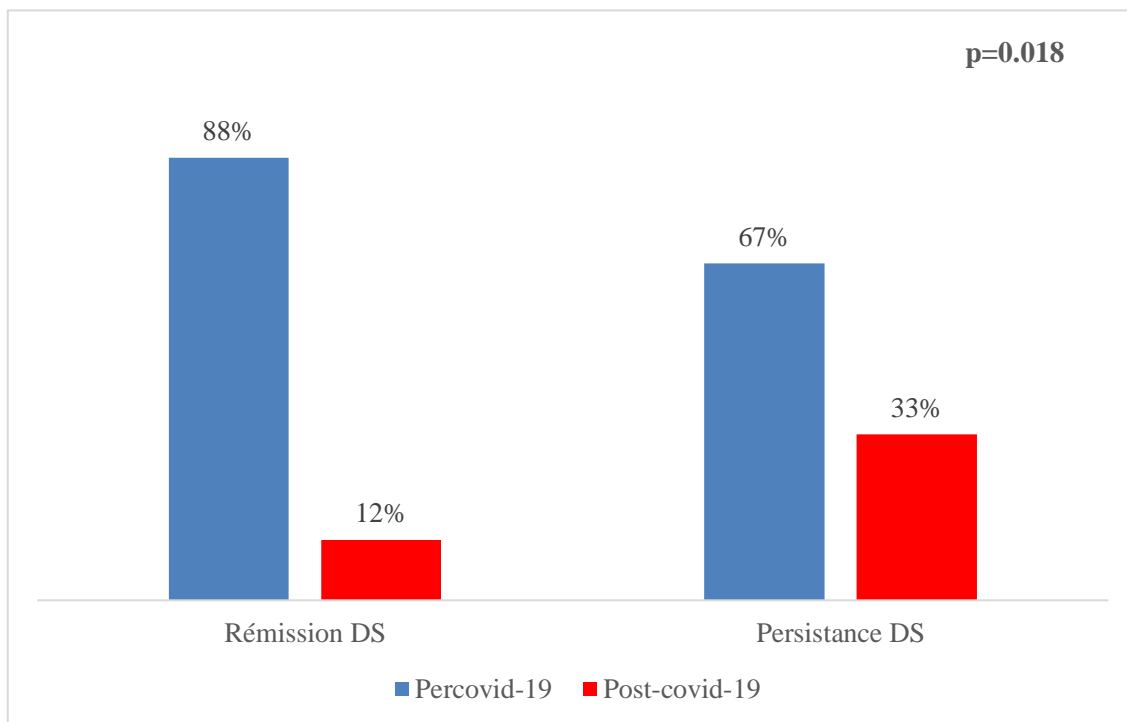
Par rapport au mode de découverte du DS, les patients en rémission à 12 et 24 mois avaient majoritairement été diagnostiqués pour leur DS soit fortuitement soit à la suite d'un syndrome cardinal (92% des cas), rarement par des complications métaboliques (7,3%). Cette répartition diffère significativement de celle du groupe avec DS persistant, où les complications métaboliques étaient plus fréquentes (29,8%, avec un  $p < 0,001$ ). Cette différence a été aussi observée à 06 mois d'évolution.

Enfin, une différence significative a été observée tout au long du suivi entre les 2 groupes en fonction du type de DS. Les patients rentrés en rémission avaient été étiquetés comme étant des diabètes cortico-induit ou des DT2 tandis qu'aucun cas de DT1 n'est rentré en rémission, ( $p<0,001$ ) (tableau 4.34, Figures 4.53-4.56).

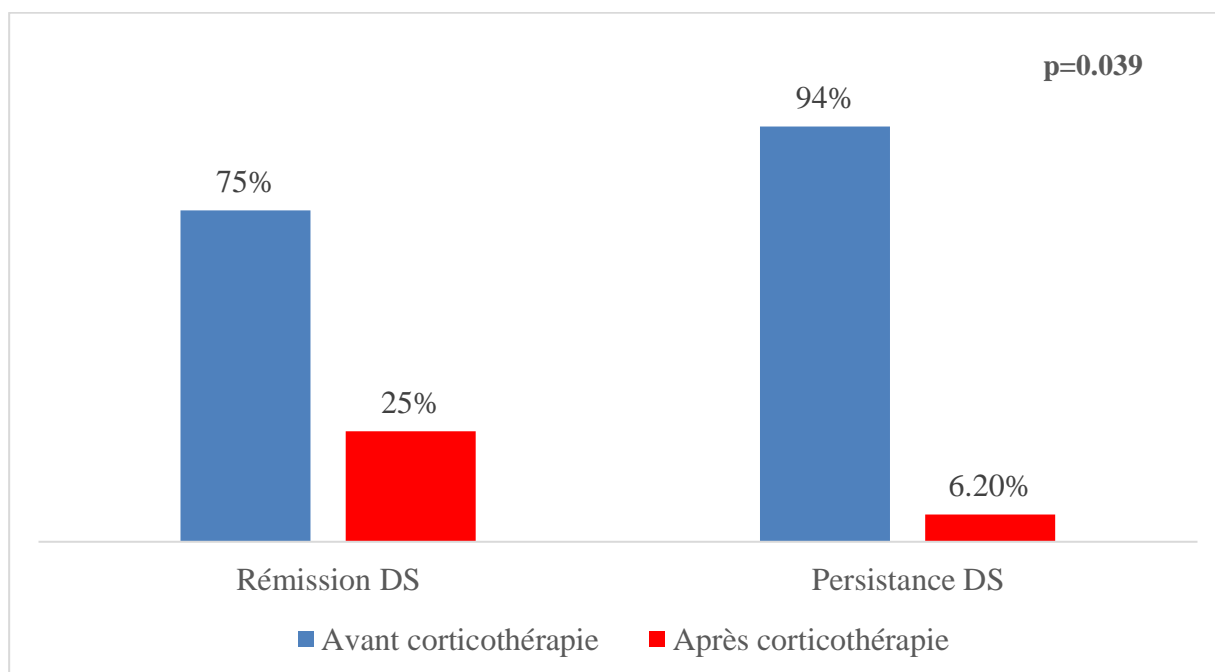


**Tableau 4.34 : Rémission DS de novo post-Covid-19 en fonction des circonstances de découverte**

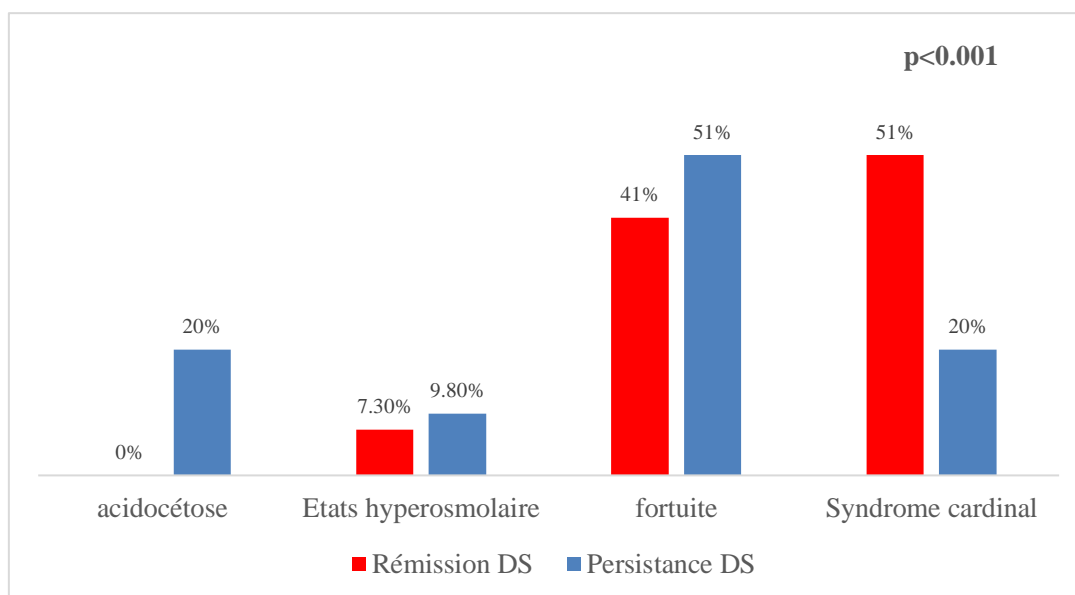
Données du DS de novo	Évolution à 03 mois			Évolution à 6 mois			Évolution à 12 mois		
	Rémission	Persistence	p	Rémission	Persistence	p	Rémission	Persistence	p
N (%)	17 (18.5%)	75 (81.5%)		36 (39.1%)	56 (60.9%)		41 (44.6%)	51 (55.4%)	
Découverte DS/covid-19			<0.01			<0.01			0.018
Percovid-19	17 (100%)	54 (71%)		33 (92%)	37 (66%)		36 (88%)	34 (67%)	
Post-covid-19	0 (0%)	22 (29%)		3 (8.3%)	19 (34%)		5 (12%)	17 (33%)	
Découverte DS/corticothérapie			0.2			0.16			0.039
Avant	10 (71%)	45 (88%)		22 (76%)	32 (91%)		24 (75%)	30 (94%)	
Après	4 (29%)	6 (12%)		7 (24%)	3 (8.6%)		8 (25%)	2 (6.2%)	
Mode découverte DS			0.095			<0.01			<0.001
acidocétose	0 (0%)	10 (13%)		0 (0%)	10 (18%)		0 (0%)	10 (20%)	
Etats hyperosmolaire	1 (5.9%)	7 (9.2%)		3 (8.3%)	5 (8.9%)		3 (7.3%)	5 (9.8%)	
fortuite	6 (35%)	37 (49%)		15 (42%)	28 (50%)		17 (41%)	26 (51%)	
Syndrome cardinal	10 (59%)	22 (29%)		18 (50%)	13 (23%)		21 (51%)	10 (20%)	
Type de DS			<0.001			<0.001			<0.001
Type 1	0 (0%)	7 (9.2%)		0 (0%)	7 (12%)		0 (0%)	7 (14%)	
Type 2	6 (35%)	57 (75%)		13 (36%)	49 (88%)		18 (44%)	44 (86%)	
corticoinduit	11 (65%)	12 (16%)		23 (64%)	0 (0%)		23 (56%)	0 (0%)	



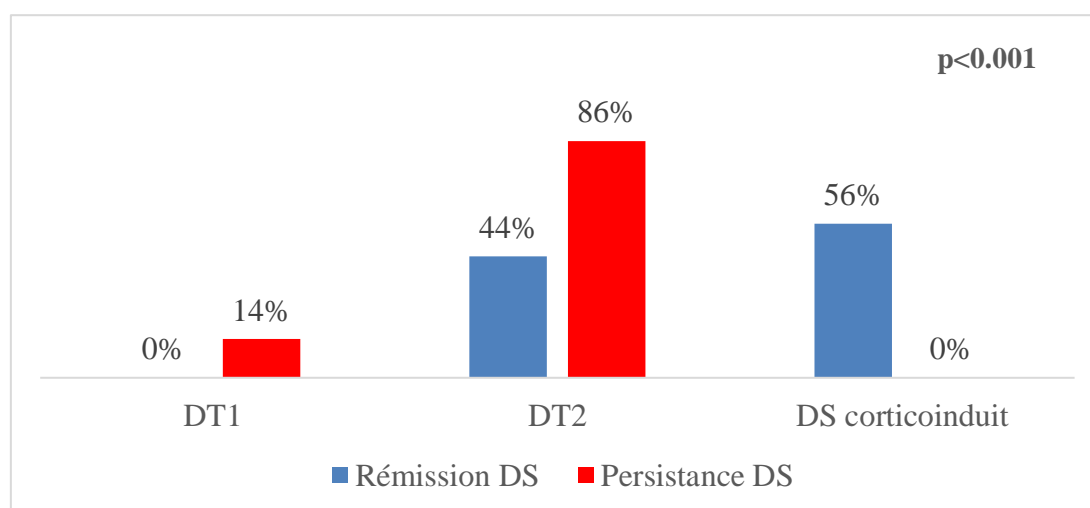
**Figure 4. 53: Rémission DS en fonction de sa découverte en per ou postcovid-19**



**Figure 4. 54: Rémission en fonction de la découverte du DS avant ou après corticothérapie**



**Figure 4. 55: Rémission à 12 et 24 mois en fonction du mode de découverte du DS**



**Figure 4. 56: Rémission en fonction du type du DS de novo**

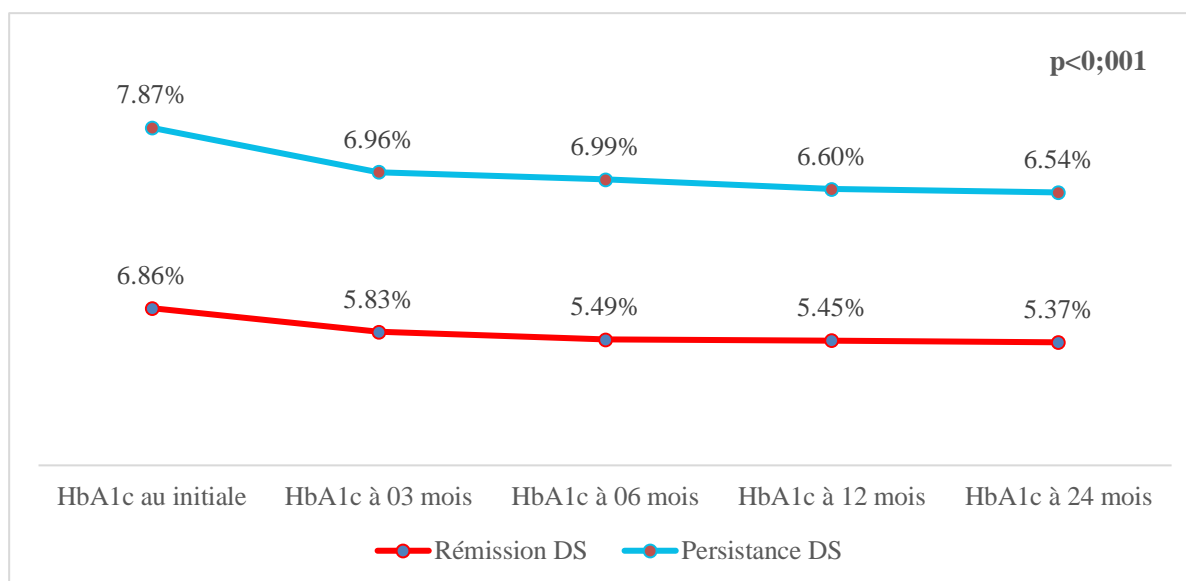
### Rémission en fonction de l'équilibre glycémique durant le suivi

Les patients rentrés en rémission avaient des taux d'HbA1c lors du diagnostic du DS et lors des contrôles à 3,6,12 et 24 mois plus bas à ceux des patients chez qui le DS a continué d'évoluer, ceci avec une différence largement significative (5.83% [5.60; 5.90] vs 6.96% [6.19; 7.53] à 03 mois, 5.83% [5.60; 5.90] vs 6.96% [6.19; 7.53] à 06 mois, 6.03%  $\pm$ 0.57 vs 7.22%  $\pm$ 0.88 à 12 mois avec un p<0,001 durant toute la période de suivi).

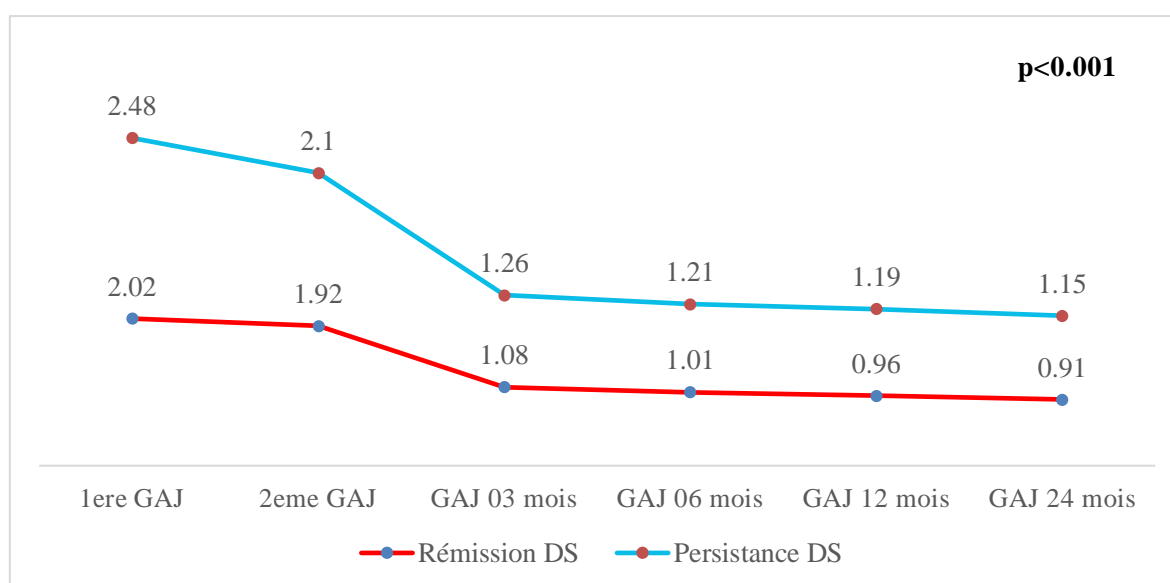
Le même constat s'applique aux glycémies à jeun : celles des patients en rémission étaient significativement plus basses que celles du groupe avec DS persistant et ceci lors du diagnostic et durant toute la période de suivi de 24 mois (p < 0,001) (Tableau 4.35, Figures 4.57, 4.58).

**Tableau 4.35 : Rémission DS en fonction de l'équilibre glycémique durant le suivi**

Bilan de contrôle DS	Évolution à 03 mois			Évolution à 6 mois			Évolution à 12 mois		
	Rémission	Persistance	p	Rémission	Persistance	p	Rémission	Persistance	p
N (%)	17 (18.5%)	75 (81.5%)		36 (39.1%)	56 (60.9%)		41 (44.6%)	51 (55.4%)	
Bilan à 03 mois									
GAJ	1.08 [0.990; 1.10]	1.26 [1.13; 1.37]	<b>&lt;0.001</b>	1.10 (0.118)	1.36 (0.367)	<b>&lt;0.001</b>	1.10 (0.116)	1.39 (0.371)	<b>&lt;0.001</b>
HbA1c	5.83 [5.60; 5.90]	6.96 [6.19; 7.53]	<b>&lt;0.001</b>	5.96 (0.564)	7.16 (0.872)	<b>&lt;0.001</b>	6.03 (0.575)	7.22 (0.877)	<b>&lt;0.001</b>
Bilan à 06 mois									
GAJ				1.01 (0.0719)	1.21 (0.216)	<b>&lt;0.001</b>	1.01 (0.0729)	1.23 (0.217)	<b>&lt;0.001</b>
HbA1c				5.49 (0.216)	6.77 (0.959)	<b>&lt;0.001</b>	5.53 (0.269)	6.86 (0.945)	<b>&lt;0.001</b>
Bilan à 12 mois									
GAJ							0.96 (0.089)	1.19 (0.201)	<b>&lt;0.001</b>
HbA1c							5.45 (0.221)	6.60 (0.876)	<b>&lt;0.001</b>



**Figure 4. 57: Taux initial d'HbA1C et lors du suivi des 02 groupes rémission-persistance DS**



**Figure 4. 58: Glycémies initiales et durant le suivi des 02 groupes rémission-persistance DS**

### En fonction des données thérapeutiques et évolutives

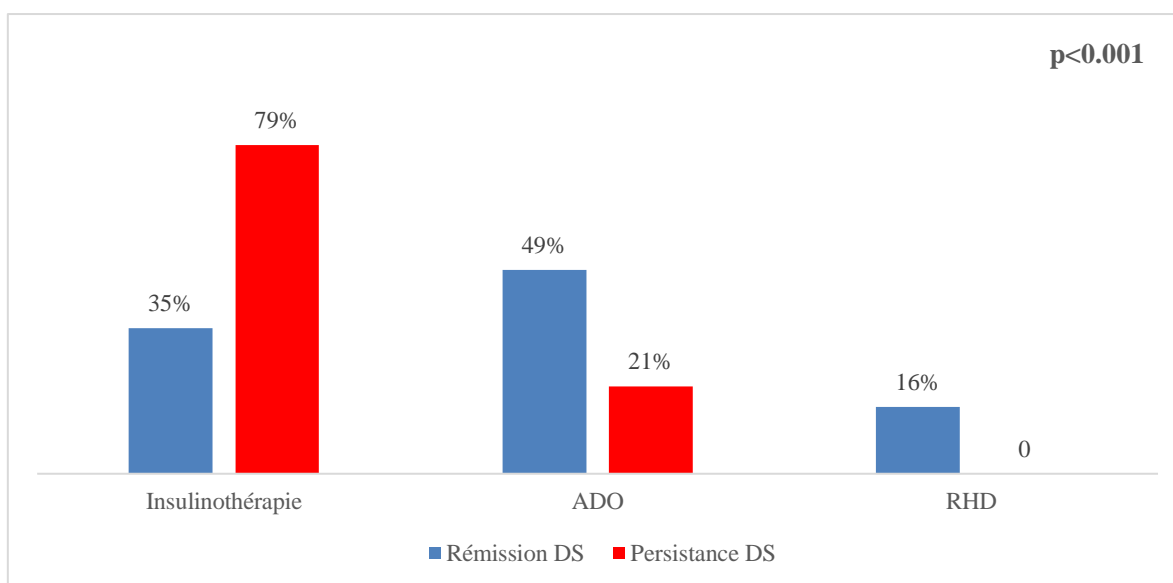
**Traitement antidiabétique à la sortie de l'hôpital :** pour les patients qui étaient hospitalisés pour Covid-19, une différence significative a été observée entre les 2 groupes à 24 mois (rémission-persistance DS) pour ce qui concerne le traitement antidiabétique, puisque 79% des patients avec DS persistant à 24 mois, recevaient de l'insuline à la sortie de l'hôpital, contre seulement 35% dans le groupe rémission ( $p < 0,001$ ). Cette différence a été aussi observée à 3

mois (57% vs 12%,  $p < 0,001$ ) et durant toute la période de suivi. Le schéma basal-bolus était principalement utilisé dans le groupe avec DS persistant (23% vs 0%,  $p < 0,001$ ).

Sinon 2/3 des patients en rémission à 24 mois avaient comme traitement antidiabétique à la sortie d'hôpital soit les ADO (49% principalement la metformine) soit les RHD (16%) (Tableau 4.36, Figure 4.59).

**Tableau 4.36 : Rémission DS de novo post-Covid-19 en fonction des données thérapeutique durant l'hospitalisation**

Données thérapeutiques DS	Évolution à 03 mois			Évolution à 06 mois			Évolution à 12 mois		
	Rémission	Persistance	p	Rémission	Persistance	p	Rémission	Persistance	p
N (%)	17 (18.5%)	75 (81.5%)		36 (39.1%)	56 (60.9%)		41 (44.6%)	51 (55.4%)	
Insulinothérapie durant hospitalis			0.51			0.27			0.59
Non	2 (12%)	16 (21%)		5 (14%)	13 (23%)		7 (17%)	11 (22%)	
Oui	15 (88%)	60 (79%)		31 (86%)	43 (77%)		34 (83%)	40 (78%)	
Schéma insuline durant hospitalis			0.82			0.87			0.86
Basal-bolus	14 (93%)	53 (88%)		28 (90%)	38 (88%)		31 (91%)	35 (88%)	
Basal	0 (0%)	4 (6.7%)		1 (3.2%)	3 (7%)		1 (2.9%)	3 (7.5%)	
Prémix	1 (6.7%)	3 (5%)		2 (6.5%)	2 (4.7%)		2 (5.9%)	2 (5%)	
Metformine durant hospitalisation			0.22			<b>0.048</b>			0.12
Non	15 (88%)	55 (72%)		31 (86%)	38 (68%)		34 (83%)	35 (69%)	
Oui	2 (12%)	21 (28%)		5 (14%)	18 (32%)		7 (17%)	16 (31%)	
Sulfamides durant hospitalisation			0.34			0.14			0.29
Non	17 (100%)	68 (89%)		35 (97%)	49 (88%)		39 (95%)	45 (88%)	
Oui	0 (0%)	8 (11%)		1 (2.8%)	7 (12%)		2 (4.9%)	6 (12%)	
Gliptines durant hospitalisation			1			0.15			0.63
Non	17 (100%)	72 (95%)		36 (100%)	52 (93%)		40 (98%)	48 (94%)	
Oui	0 (0%)	4 (5.3%)		0 (0%)	4 (7.1%)		1 (2.4%)	3 (5.9%)	
TRT à la sortie de l'hôpital			<b>&lt;0.001</b>			<b>&lt;0.001</b>			<b>&lt;0.001</b>
Insulinothérapie	4 (25%)	44 (68%)		9 (27%)	38 (81%)		13 (35%)	34 (79%)	
ADO	6 (38%)	21 (32%)		18 (55%)	9 (19%)		18 (49%)	9 (21%)	
RHD	6 (38%)	0 (0%)		6 (18%)	0 (0%)		6 (16%)	0 (0%)	



**Figure 4.59 : Rémission DS à 24 mois en fonction du traitement antidiabétique à la sortie de l'hôpital**

**Durant le suivi :** Concernant le traitement du diabète sucré (DS) au cours du suivi, le taux de rémission à 24 mois variait significativement selon le type de traitement. Une prescription plus fréquente de traitements antidiabétiques a été observée dans le groupe avec DS persistant comparé au groupe en rémission, et ce pour la majorité des classes thérapeutiques, avec une différence significative ( $p < 0,001$ ).

L'insulinothérapie a été davantage prescrite chez le groupe DS persistant tout au long de la période de suivi, avec le schéma basal-bolus comme modalité la plus utilisée ( $p < 0,001$ ). Les mêmes tendances ont été relevées pour les inhibiteurs de la DPP-4, les analogues du GLP-1 et les sulfamides. Les inhibiteurs DPP-4 ont été principalement prescrit chez les patients avec DS persistant (16% contre 2,4% à 3 mois,  $p = 0,038$  et 29% contre 2,4% à 6 mois avec  $p < 0,001$ ).

Les sulfamides ont été utilisés uniquement dans le groupe avec DS persistant avec une différence largement significative ( $p < 0,001$ ).

Par ailleurs, les patients en rémission à 24 mois avaient, dès 3 mois, la metformine comme traitement le plus prescrit, avec une différence significative par rapport au groupe avec DS persistant ( $p < 0,01$ ) (Tableau 4.37).



**Tableau 4.37 : Rémission DS de novo post-covid-19 en fonction des données thérapeutique lors du suivi**

Données thérapeutiques DS	Évolution à 03 mois			Évolution à 06 mois			Évolution à 12 mois		
	Rémission	Persistance	p	Rémission	Persistance	p	Rémission	Persistance	p
N (%)	17 (18.5%)	75 (81.5%)		36 (39.1%)	56 (60.9%)		41 (44.6%)	51 (55.4%)	
TRT DS à 03 mois									
Insulinothérapie									
Oui	0 (0%)	34 (45%)	<b>&lt;0.001</b>	3 (8.3%)	31 (55%)	<b>&lt;0.001</b>	5 (12%)	29 (57%)	<b>&lt;0.001</b>
Non	17 (100%)	42 (55%)		33 (92%)	25 (45%)		36 (88%)	22 (43%)	
Metformine			<b>&lt;0.001</b>			<b>&lt;0.001</b>			<b>&lt;0.01</b>
Oui	0 (0%)	70 (92%)		19 (53%)	50 (89%)		24 (59%)	45 (88%)	
Non	17 (100%)	6 (7.9%)	0.2	17 (47%)	6 (11%)		17 (41%)	6 (12%)	
Sulfamides			0.2			<b>0.011</b>			<b>&lt;0.01</b>
Oui	0 (0%)	9 (12%)		0 (0%)	9 (16%)		0 (0%)	9 (18%)	
Non	17 (100%)	67 (88%)		36 (100%)	47 (84%)		41 (100%)	42 (82%)	
Gliptines			1			<b>0.01</b>			<b>0.038</b>
Oui	0 (0%)	9 (12%)		0 (0%)	9 (16%)		1 (2.4%)	8 (16%)	
Non	17 (100%)	66 (88%)		36 (100%)	46 (84%)		40 (98%)	42 (84%)	
Analogues GLP1						0.15			0.12
Oui	0 (0%)	4 (5.3%)		0 (0%)	4 (7.3%)		0 (0%)	4 (8%)	
Non	17 (100%)	71 (95%)		36 (100%)	51 (93%)		41 (100%)	46 (92%)	
TRT DS à 06 mois									
Insulinothérapie									
Oui				0 (0%)	22 (39%)	<b>&lt;0.001</b>	0 (0%)	22 (43%)	<b>&lt;0.001</b>
Non				36 (100%)	34 (61%)		41 (100%)	29 (57%)	
Metformine									
Oui				0 (0%)	52 (93%)	<b>&lt;0.001</b>	6 (15%)	46 (90%)	<b>&lt;0.001</b>
Non				36 (100%)	4 (7.1%)		35 (85%)	5 (9.8%)	
Sulfamides									
Oui				0 (0%)	13 (23%)	<b>&lt;0.01</b>	0 (0%)	13 (25%)	<b>&lt;0.001</b>
Non				36 (100%)	43 (77%)		41 (100%)	38 (75%)	
Gliptines						<b>&lt;0.001</b>			<b>&lt;0.001</b>
Oui				0 (0%)	16 (29%)		1 (2.4%)	15 (29%)	
Non				36 (100%)	40 (71%)		40 (98%)	36 (71%)	

**Tableau 4.37 : Rémission DS de novo post-covid-19 en fonction des données thérapeutique lors du suivi (suite)**

Données thérapeutiques DS	Évolution à 03 mois			Évolution à 06 mois			Évolution à 12 mois		
	Rémission	Persistance	p	Rémission	Persistance	p	Rémission	Persistance	p
N (%)	17 (18.5%)	75 (81.5%)		36 (39.1%)	56 (60.9%)		41 (44.6%)	51 (55.4%)	
TRT DS à 06 mois									
Analogues GLP1						<b>0.039</b>			<b>0.015</b>
Oui				0 (0%)	7 (13%)		0 (0%)	7 (14%)	
Non				36 (100%)	48 (87%)		41 (100%)	43 (86%)	
TRT DS à 12 mois									
Insulinothérapie							0 (0%)	16 (31%)	<b>&lt;0.001</b>
Oui							41 (100%)	35 (69%)	
Non									<b>&lt;0.001</b>
Metformine							0 (0%)	45 (88%)	
Oui							41 (100%)	6 (12%)	
Non									<b>&lt;0.001</b>
Sulfamides							0 (0%)	18 (35%)	
Oui							41 (100%)	33 (65%)	
Non									<b>&lt;0.001</b>
Gliptines							0 (0%)	19 (37%)	
Oui							41 (100%)	32 (63%)	
Non									<b>0.016</b>
Analogues GLP1							0 (0%)	7 (14%)	
Oui							41 (100%)	44 (86%)	
Non									

## 5. DISCUSSION

La pandémie de COVID-19 a révélé des interactions inédites entre le SARS-CoV-2 et le métabolisme glucidique, mettant en lumière une relation bidirectionnelle entre le virus et le DS. D'une part, dès les premiers mois de la pandémie, le DS s'est imposé comme un facteur de risque majeur de formes sévères de COVID-19 et de mortalité accrue. D'autre part, il est désormais établi que l'infection par le SARS-CoV-2 peut induire une dysrégulation métabolique et perturber l'homéostasie glucidique, entraînant l'apparition d'un diabète de novo, observé aussi bien durant la phase aiguë de l'infection qu'en post-Covid-19.

En effet, de nombreuses études et revues systématiques ont confirmé une augmentation significative du risque de survenue d'un diabète nouvellement diagnostiqué chez des patients sans antécédents diabétiques connus. Cette hausse de l'incidence a été observée pour l'ensemble des types de DS et dans toutes les tranches d'âge, renforçant l'hypothèse d'un rôle diabéto-gène global du SARS-CoV-2 (224–228).

Selon la métaanalyse de Zhang et al. le risque relatif de développer un DT1 est multiplié par 1,48, tandis que celui du DT2 atteint 1,70 comparativement aux sujets non infectés. Cette association reste significative dans toutes les tranches d'âge : RR = 1,72 chez les moins de 18 ans, 1,63 chez les adultes de 18 ans et plus, et 1,68 chez les plus de 65 ans. Cette même métaanalyse a montré que ce risque est le plus marqué dans les 06 premiers mois, période durant laquelle l'incidence cumulée est la plus élevée, probablement liée à la phase aiguë et aux perturbations métaboliques associées (inflammation, corticothérapie, stress métabolique). Une autre métaanalyse récente publiée en mai 2025, incluant plus de 8,4 millions de patients, a rapporté que 1,37 % des personnes infectées par le SARS-CoV-2 développaient un diabète de novo, avec une nette prédominance du DT2 (0,84 %) par rapport au DT1 (0,017 %). Bien que cette incidence soit probablement sous-estimée, elle demeure nettement supérieure au taux de nouveaux cas observé dans la population générale (0,59 % chez les adultes américains en 2021). Plusieurs facteurs influençant ce risque de développer un DS post-Covid-19 ont été identifiés par plusieurs études et métaanalyses, tel que le sexe masculin, l'âge avancé des patients, la coexistence de comorbidités, la sévérité de Covid-19, le type de variant viral Covid-19, et enfin le statut vaccinal qui semble moduler ce risque, avec une protection partielle chez les vaccinés (229–232).

Ces résultats suggèrent que l'infection par le SARS-CoV-2 exerce un effet diabétogène transversal, susceptible d'agir à différents âges et sur divers phénotypes métaboliques, probablement via des mécanismes combinant insulino-résistance induite par l'inflammation et la corticothérapie, atteinte pancréatique directe (effet cytotoxique du virus), et altération des réponses immunitaires (phénomènes auto-immuns) contribuant à la perte de la tolérance glucidique.

Ce diabète de novo post-COVID-19 constitue une entité récemment décrite, suscitant un intérêt croissant dans la littérature, soulevant la question de son mécanisme physiopathologique, de son phénotype ainsi que son devenir.

Notre étude est longitudinale descriptive, observationnelle mono centrique, à recueil prospectif, qui s'est déroulée au niveau de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine (HMRUC) et des différents centres de consultation d'endocrinologie-diabétologie de l'HMRUC. Cet essai a porté sur des patients ayant présenté une infection par le SARS-CoV-2, sans antécédents de diabète, et ayant développé un diabète de novo soit au cours de la phase aiguë de l'infection, soit dans la période post-COVID-19 immédiate. Ces patients ont ensuite été suivis pendant une durée de 24 mois.

L'intérêt de notre étude réside non seulement dans la compréhension de la physiopathologie du diabète de novo, mais aussi de mieux cerner le phénotype de ce diabète émergent et ses implications pronostiques, l'identification de profils à risque, le suivi métabolique post-infection et l'adaptation des stratégies de prise en charge.

Afin d'approfondir cette compréhension, nous avons analysé de manière comparative les données cliniques, biologiques et évolutives de notre population. Cette approche a permis de mieux définir les spécificités de chaque forme de diabète survenu dans le contexte du Covid-19 et d'en dégager des profils distincts, présentés ci-dessous.

La population étudiée regroupait 104 patients Covid-19 qui ont développé un diabète sucré de novo durant l'épisode aiguë de la maladie ou en post-Covid-19, majoritairement des hommes (68,3 %), avec un âge médian de 58,5 ans. La répartition selon le type de diabète montrait une nette prédominance du diabète de type 2 (68,3 %), suivi du diabète cortico-induit (25 %) et du diabète de type 1 (6,7 %). L'âge différait significativement entre les sous-groupes ( $p < 0,001$ ), les patients DT1 étant plus jeunes (31 ans) que les DT2 (58 ans) et les diabètes cortico-induits (65 ans). Sur le plan anthropométrique, l'IMC médian était de 26,5 kg/m<sup>2</sup>, significativement

plus élevé chez les DT2 ( $p = 0,025$ ), traduisant un surpoids prédominant dans ce groupe. Le tour de taille médian global était aussi élevé de 100 cm, témoignant d'une obésité abdominale fréquente, surtout chez les DT2. Les antécédents d'HTA (34 %) et de dyslipidémie (12 %) étaient relativement fréquents dans les DT2 et cortico-induits sans différence significative avec les DT1, tandis que le tabagisme était significativement plus fréquent chez ces derniers (57,1 %,  $p = 0,004$ ). Plus de la moitié des patients (58 %) rapportaient un antécédent familial de diabète.

Près de 82 % de notre cohorte était constituée de patients hospitalisés, ce qui reflète la sévérité de la maladie Covid-19. Le taux d'hospitalisation était significativement plus élevée chez les diabètes cortico-induits (96,2 %) que chez les DT1 (42,9 %) ( $p = 0,007$ ). Les formes sévères ou critiques de Covid-19 concernaient 57,7 % des patients, plus souvent observées chez les cortico-induits (73 %) que chez les DT1 (28,6 %). La saturation en oxygène ( $\text{SaO}_2$ ) à l'admission était significativement plus basse chez les cortico-induits (84 %) et les DT2 (86 %) comparativement aux DT1 (92 %) ( $p = 0,008$ ), traduisant une atteinte respiratoire plus marquée dans ces groupes.

Concernant la découverte du diabète, la majorité des cas (78,8 %) ont été diagnostiqués pendant la phase aiguë de la maladie Covid-19, notamment chez les DT2 (80,3 %) et les cortico-induits (96,2 %), alors que les DT1 étaient diagnostiqués exclusivement en post-Covid ( $p < 0,001$ ). Le mode de découverte différait également de manière significative ( $p < 0,001$ ) : l'acidocétose constituait le mode principal de révélation du DT1 (85,7 %), tandis que le syndrome cardinal et la découverte fortuite prédominaient chez les DT2 (46,48 % et

35,21 % respectivement) et les formes cortico-induites (53,85 % et 46,15 %). Ces différences illustrent des mécanismes physiopathologiques distincts selon le type de diabète. Sur le plan thérapeutique, la corticothérapie était administrée chez 72,1 % des patients, logiquement présente chez tous les diabétiques cortico-induits (100 %) et très peu chez les DT1 (14,3 %) ( $p < 0,001$ ). De même, le traitement anticoagulant était significativement plus fréquent chez les cortico-induits (96,2 %) que chez les DT1 (28,6 %) ( $p < 0,001$ ).

Les résultats biologiques montraient une inflammation systémique variable selon le type de diabète. La CRP médiane était de 48 mg/L, significativement plus faible chez les DT1 (16 mg/L) ( $p = 0,031$ ), tandis que le fibrinogène, la LDH et les D-dimères ne différaient pas significativement entre les groupes. Sur le plan glycémique, les différences étaient marquées : la glycémie initiale ( $p < 0,001$ ) et l'HbA1c ( $p < 0,001$ ) étaient significativement plus élevées chez les DT1 (5 g/L et 8,58 %) que chez les DT2 et cortico-induits. À l'inverse, le peptide C

était significativement plus bas chez les DT1 (1,08 ng/mL) ( $p = 0,0012$ ), traduisant un déficit insulinique profond, tandis que l'indice HOMA indiquait une résistance à l'insuline plus marquée chez les DT2 (4,49) et les cortico-induits (3,49) ( $p < 0,001$ ).

Sur le plan évolutif, la mortalité globale liée au Covid-19 était de 11,5 %, sans différence statistiquement significative entre les groupes. Cependant, elle concernait exclusivement les patients DT2 (12,7 %) et cortico-induits (11,5 %), aucun décès n'ayant été observé chez les DT1. À 24 mois de suivi, une rémission du diabète était observée chez 44,6 % des patients, avec une différence hautement significative entre les groupes ( $p < 0,001$ ) : la rémission était complète dans toutes les formes cortico-induites (100 %), partielle chez les DT2 (29 %), et absente chez les DT1.

En somme, ces résultats mettent en évidence trois profils distincts de diabète associés à l'infection Covid-19. Le diabète de type 1 apparaît chez des sujets jeunes, souvent en post-infection, marqué par un déficit insulinique profond et des formes cliniques légères ou modérées de Covid-19. Le diabète de type 2 concerne des patients plus âgés, en surpoids, présentant une insulino-résistance marquée et une évolution plus sévère de la maladie avec un taux de mortalité relativement élevé et une rémission partielle lors du suivi. Enfin, le diabète cortico-induit survient chez des sujets plus âgés, souvent hospitalisés pour des formes sévères de Covid-19, exposés à la corticothérapie et présentant une hyperglycémie transitoire, réversible dans la majorité des cas. Ces observations suggèrent que le Covid-19 peut agir comme un révélateur ou un modulateur du diabète, dont les caractéristiques cliniques, biologiques et évolutifs dépendent étroitement du terrain métabolique, de la sévérité Covid-19 et du contexte thérapeutique (Tableau 5.1).

**Tableau 5.1 : Différences clinico-biologiques et évolutifs entre les différents sous-groupes de diabétiques de notre population d'étude**

Variables*	Population totale	DT1	DT2	DS cortico-induit	p
<b>N (%)</b>	<b>104 (100%)</b>	<b>07 (6.7%)</b>	<b>71 (68.3%)</b>	<b>26 (25%)</b>	
<b>Age (ans)</b>	58.5 [44.0; 70.0]	31 [29, 43]	58 [45, 72]	65 [54, 72]	<b>&lt;0.001</b>
<b>Hommes</b>	71 (68,3%)	07 (100%)	47 (66.3%)	17 (65.4%)	0.197
<b>HTA</b>	35 (34%)	01 (14.3%)	26 (36.6%)	08 (30.8%)	0.507
<b>dyslipidémie</b>	12 (12%)	01 (14,3%)	08 (11.3%)	03 (11.5%)	1
<b>Tabagisme</b>	16 (15.4%)	04 (57.1%)	11 (15.5%)	01 (03.8%)	<b>0.004</b>
<b>DS familial</b>	60 (58%)	03 (42.9%)	43 (60.6%)	14 (53.8%)	0.569
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26.5 [24.7; 29.4]	24.2 [22.9; 26.8]	26.9 [24.9 ;30.5]	25.5 [21.7; 28.7]	<b>0.025</b>
<b>TT (cm)</b>	100 [94.8 ; 105]	94 [93.5, 98.5]	100 [95.5, 107]	96.5 [94, 103]	0.07
<b>Hospitalisation</b>	85 (81,7%)	03 (42.9%)	57 (80.3%)	25 (96.2%)	<b>0.007</b>
<b>Formes Sévères/ critiques Covid-19</b>	60 (57.70%)	02 (28.6%)	39 (54.9%)	19 (73%)	0.069
<b>SaO2 (%)</b>	87.0 [83.0 ; 90.0]	92 [88, 96]	86 [83, 90]	84 [80, 88]	<b>0.008</b>
<b>Découverte DS</b>					<b>&lt;0.001</b>
Per-covid-19	82 (78,8%)	00 (00%)	57 (80.3%)	25 (96.2%)	
Post-Covid-19	22 (21,2%)	07 (100%)	14 (19.7%)	01 (03.2%)	
<b>Mode découverte DS</b>					<b>&lt;0.001</b>
Acidocétose	10 (09.6%)	06 (85.7%)	04 (5.63%)	00 (00%)	
Etats hyperosmolaire	08 (07 .7%)	00 (00%)	08 (11.27%)	00 (00%)	
Syndrome cardinal	48 (46.2%)	01 (14.28%)	33 (46.48%)	14 (53.85%)	
fortuite	38 (36.5%)	00 (00%)	26 (35.21%)	12 (46.15%)	
<b>CRP (mg/l)</b>	48.0 [24.0; 89.8]	16 [04, 24]	48 [24, 96]	48 [34, 76]	<b>0.031</b>
<b>Fibrinogène (g/l)</b>	6.00 [5.00; 6.00]	5 (±1.42)	5.83 (±1.22)	5.59 (±1.15)	0.374
<b>LDH (UI/l)</b>	440 [359; 498]	448 (±138.6)	443 (±95.4)	459.7 (±143)	0.593
<b>D-Dimères (µg/l)</b>	600 [430; 800]	650 (±70.7)	724 (±412)	746 (±491)	0.714
<b>Glycémie initiale (g/l)</b>	2.33 [1.92 ; 3.30]	5 (±1.21)	2.58 (±1.05)	2.31 (±0.64)	<b>&lt;0.001</b>
<b>HbA1c initiale (%)</b>	6.89 [6.49 ; 7.71]	8.58 (±2.52)	7.31 (±1.28)	6.57 (±0.63)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Peptide C (ng/ml)</b>	3.93 [2.31; 4.90]	1.08 (±0.30)	3.78 (±1.79)	4.29 (±1.20)	<b>0.0012</b>
<b>Indice HOMA</b>	3.68 [2.46; 5.88]	1.93 (±1.87)	4.49 (±1.84)	3.49 (±0.23)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Corticothérapie</b>	75 (72,1%)	01 (14.3%)	48 (67.6%)	26 (100%)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Trt anticoagulant</b>	86 (82,7%)	02 (28.6%)	59 (83.1%)	25 (96.2%)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Mortalité Covid-19</b>	12 (11,54%)	0 (0%)	09 (12.68%)	03 (11.54%)	<b>1</b>
<b>Rémission à 24 mois</b>	41 (44.56%)	0 (0%)	18 (29.03%)	23 (100%)	<b>&lt;0.001</b>

\*Les variables quantitatives sont exprimés en médiane [Q1, Q3], ou en moyenne ± écart type et les variables qualitatives en pourcentage (%).

## 5.1. Caractéristiques générales de la population

### Age et sexe

La médiane d'âge de nos patients était relativement élevée (58,5 ans), avec des extrêmes allant de 21 à 94 ans, et une nette prédominance masculine (68,3 %). Ces caractéristiques démographiques concordent globalement avec les données de la littérature, bien qu'une certaine variabilité soit observée concernant l'âge des patients atteints de DS de novo post-COVID-19.

Ainsi, Cromer et al. avaient rapporté un âge plus jeune chez les patients présentant un diabète nouvellement diagnostiqué par rapport aux diabétiques connus (médiane de 54,1 ans vs 64,0 ans), avec une prédominance masculine marquée (64,9 %). Des résultats similaires ont été observés dans l'analyse post-hoc de l'étude CORONADO, où les auteurs avaient noté un âge moyen plus faible chez les patients ayant développé un diabète de novo (60,2 ans) comparativement aux diabétiques préexistants, ainsi qu'une proportion d'hommes élevée (67,5 %). Li et al. et Făgărășan et al. avaient rapporté des âges médians plus élevés que les nôtres (62,2 ans et 66,5 ans respectivement), tout en confirmant la prédominance masculine (61,7 % et 67,2 %). De leur côté, Farag et al. avaient trouvé une médiane d'âge proche de la nôtre (57,7 ans), également avec une légère prédominance d'hommes (53,2 %) (17,85,179,186,233) (Tableau 5.2).

Enfin une métaanalyse faite par Li et al incluant 27 études (plus de 37 millions de participants), avait constaté aussi qu'il y avait plus d'hommes (60%) que de femmes dans le groupe diabète de novo par rapport aux patients non Covid-19 ( $p < 0,01$ ) (224).

Ce risque plus élevé de survenue d'un diabète de novo post-COVID-19 chez les hommes comparativement aux femmes pourrait s'expliquer par plusieurs mécanismes. Tout d'abord cette différence semble liée à des réponses immunitaires spécifiques au sexe. Le dimorphisme sexuel de la COVID-19 est bien connu, car il est bien établi que les hommes et les femmes réagissent différemment aux infections virales. En effet, de nombreux gènes impliqués dans la régulation de la réponse immunitaire, notamment ceux contrôlant les mécanismes innés et adaptatifs, sont localisés sur le chromosome X (234).

Ainsi, les femmes présentent généralement des taux sériques d'anticorps IgG anti-SARS-CoV-2 plus élevés que les hommes, particulièrement durant la phase précoce de l'infection. Ce phénomène serait en grande partie attribué à l'effet immunomodulateur des œstrogènes, qui



agissent sur les lymphocytes B, macrophages et monocytes via leurs récepteurs (ERs), renforçant la réponse immunitaire, notamment l'immunité innée, au début de l'infection.(187,188,235).

À l'inverse, des travaux avaient montré que les androgènes favorisent l'expression d'ACE2, facilitant l'entrée virale et contribuant à la sévérité de la COVID-19 chez les hommes augmentant ainsi la probabilité de survenue d'un DS de novo. Certaines études avaient d'ailleurs montré que les inhibiteurs de la 5 $\alpha$ -réductase réduisent l'expression de l'ACE2 et limitent la liaison du domaine Spike-RBD viral, suggérant un rôle protecteur potentiel (236).

Enfin les hommes, présentent souvent un orage cytokinique plus intense, car les composants du syndrome métabolique (HTA, dyslipidémie, obésité abdominale) et le tabagisme sont plus fréquents chez les hommes ce qui favorise une insulino-résistance et une susceptibilité accrue à développer un DS de novo (237).

La disparité observée concernant l'âge des patients peut s'expliquer en partie par le mode de recrutement dans les différentes études, majoritairement hospitalier, incluant des patients présentant de multiples comorbidités et généralement d'âge avancé.

### **Données de l'interrogatoire (comorbidités) et de l'examen clinique**

Plus d'un tiers (34%) de notre population était hypertendue, une dyslipidémie était présente chez 12% des patients, et cardiopathie ischémique dans 11% des cas, tandis que plus de la moitié des patients (58%) avaient des antécédents familiaux de DS (surtout premier degré) et d'HTA dans 44% des cas.

La médiane d'IMC chez nos patients était de 26,5 kg/m<sup>2</sup>, avec des extrêmes de 20 et 47,8 kg/m<sup>2</sup>, un quart de nos patients étaient obèses et plus de deux tiers étaient en surcharge pondérale ou obèses, avec une répartition inégale selon le sexe, puisque la moitié des femmes sont obèses. Cette obésité s'aggrave encore si on s'intéresse au tour de taille, la moyenne de ce dernier est élevée davantage chez les femmes, avec un taux d'obésité androïde qui atteint 97% chez les femmes (normes de l'IDF), et une différence significative entre les hommes et les femmes.

Nos résultats se rapprochent de ceux rapportés dans l'étude CORONADO (sous-groupe diabète de novo), où les patients présentaient un IMC moyen de 27,7 kg/m<sup>2</sup>, HTA dans 38.5% des cas, dyslipidémie dans 12.8% et maladies cardiovasculaires dans 13% des cas (179).

Farag et al (Egypte) avaient trouvé que les patients qui avaient développé un DS de novo avaient un IMC plus élevé en comparaison aux diabétiques connus ( $32 \pm 9$  vs  $25 \pm 4,5$  ;  $p < 0,001$ ), une HTA dans 11% des cas et des maladies cardiovasculaires dans 9,1% des cas. Cromer et al avaient trouvé aussi un IMC élevé à  $30.2 \text{ kg/m}^2$  et plus de la moitié de la population était en obésité (54.29%), l'HTA a été retrouvée dans 28.57% des cas, par contre Li et al (Chine) avait trouvé un IMC plus bas ( $24.4 \text{ kg/m}^2$ ), une HTA dans 41.5% et maladies cardiovasculaires dans 8.5% des cas (17,85,186).

Les données issues de plusieurs travaux suggèrent que le diabète de novo post-COVID-19 s'associe fréquemment à des comorbidités (notamment l'HTA, coronaropathie, dyslipidémie), bien que leur prévalence demeure inférieure à celle observée chez les patients atteints d'un DT2 préexistant (179,238). Néanmoins, ces comorbidités constituent souvent des facteurs de risque de développer un DS post-Covid-19, Sane et al avaient démontré en analyse multivariée une association statistiquement significative entre la survenue de diabète de novo durant l'infection au SARS-COV-2 et l'existence de comorbidités, tel que l'HTA (OR= 3,7 ;  $p = 0,012$ ) et l'obésité (OR = 3,1 ;  $p = 0,048$ ). Emiroglu et al avaient trouvé que le sexe masculin, l'âge, l'IMC et les triglycérides étaient des facteurs de risque significatifs de développer un DS de novo post-Covid-19 (239,240).

**Tableau 5.2 : Comparaison des caractéristiques cliniques de nos patients avec les données de la littérature**

étude variable	Cromer (USA) n=77	Farag (Egypte) n=77	Li h (Chine) n=94	Coronado (France) n=80	Făgărășan (Roumanie) n=58	Lu (USA) n=1854	Notre étude (Algérie) n=104
Age (médiane)	54.12	57.7	62.2	60.2	66.5	66	58.5
Hommes (%)	64.94	53.2	61.7	67.5	67.2	55.9	68.3
IMC $\text{kg/m}^2$	30.2	32	24.4	27.7		29.0	26.5
HTA (%)	28.57	11.7	41.5	38.5	77.6	26.3	34
Obésité (%)	54.29	-	-	-	43.10		24
Dyslipidémie (%)	-	-	-	12.8	-	-	12
Maladies Cvx (%)	9.26	9.1	8.5	13	20.7	11.9	11
Tabagisme (%)	-	-	20.2	-	-	-	15.4
DS familial (%)	-	44.2	-	-	-	-	58

## **5.2. Données de la maladie COVID-19 :**

### **Symptômes COVID-19**

Les symptômes de la maladie Covid-19 retrouvés dans notre population sont par ordre de fréquence la fièvre (86%), la dyspnée (75%) la toux (70%) et les signes digestifs dans la moitié des cas, tandis que l'anosmie est retrouvée dans 46% des cas. Ce sont les mêmes symptômes retrouvés par la majorité des études avec des proportions variables, Cariou et al dans l'étude Coronado retrouvaient pratiquement la même fréquence pour ces symptômes, Farag et al retrouvaient des proportions sensiblement plus élevées (dyspnée surtout) (179,186).

Par contre d'autres travaux retrouvaient une fréquence moindre de ces symptômes notamment la dyspnée comme l'étude de Goel et al, ou celle de Li H et al où la dyspnée était présente dans 57.1% et 37.2% des cas respectivement (17,241) (Tableau 5.3).

Les mêmes observations s'appliquent à la sévérité clinique de la Covid-19 (formes cliniques), dans notre cohorte, plus de la moitié des patients atteints de diabète de novo (57,7 %) avaient développé une forme sévère ou critique de la maladie. Ce taux est plus élevé que celui rapporté par Goel et al. (38,6 %), mais inférieur à celui observé par Mohamed et al. (67,5 %). Il reste toutefois en deçà des proportions très élevées rapportées dans les séries de Farag et al. (89,6 %) et de Li H. et al. (89,4 %) (186,241,242).

La variabilité inter-études s'explique principalement par les différences de recrutement hospitalier versus communautaire, les séries issues d'hôpitaux tertiaires ou d'unités COVID-ICU incluent proportionnellement plus de formes graves, tandis que les études communautaires montrent des proportions beaucoup plus faibles. Cette variabilité peut s'expliquer aussi par les définitions de sévérité, puisque certaines études comptent l'admission en soins intensifs + ventilation + décès, d'autres seulement décès, d'autres encore incluent l'oxygénothérapie à haut débit. D'autres facteurs peuvent également expliquer cette variabilité, comme le moment de l'étude (vagues épidémiques), l'évolution des pratiques thérapeutiques (notamment l'introduction des corticoïdes), le profil des populations étudiées (âge, comorbidités), ainsi que l'hétérogénéité de la définition du "diabète nouvellement diagnostiqué (243–245).

**Tableau 5.3 : Symptômes covid-19 de nos patients en comparaison avec la littérature**

Symptômes covid-19 (%)	Farag	Goel (Inde)	Li H (Chine)	Făgărăsan	Coronado	Notre série
Fièvre	70 (90.9%)	57 (81.4%)	77 (81.9%)	48.3	85.9%	89 (86%)
Dyspnée	66 (85,7)	40 (57.1%)	35 (37.2%)	72.4	73.4%	78 (75%)
Toux	70 (90.9%)	46 (65.7%)	61 (64.9%)	74.1	82.1%	73 (70%)
Diarrhée	11 (14.3%)	6 (8.5%)	12 (12.8%)	-	31.6%	54 (52%)
Anosmie	-	-	-	1.7	24.6%	48 (46%)
SaO2	-	89.1%	-	86.4%		87.0%
Hospitalisation Covid-19	100%	-	-	-	100%	81.7%
Formes cliniques Covid-19						
Légères/Modérée	10,4%	61,4%	10.6%	19%	-	42,3%
Sévères/critiques	89,6%	38,6%	89.4%	81.0%		57,7%

#### **Données biologiques de la maladie COVID-19 :**

Dans notre cohorte, les taux moyens de CRP et de LDH à l'admission étaient respectivement de 48 mg/l et 440 ui/l, des niveaux qui sont proches à ceux de Li et al. et de Farag et al. ou encore de Fagarasan et al. (17,186,233) (tableau 5.4).

Bien que ces valeurs soient au-dessus des normes elles restent toutefois nettement moins élevées que les médianes observées dans plusieurs autres études comme Coronado (CRP= 107), celle de Cromer (CRP= 128.5), ou dans certaines métaanalyses où les écarts moyens rapportés de CRP entre formes fatales et non-fatales était de 66 mg/L (85,179,246).

Ces taux élevés témoignent néanmoins d'un niveau d'inflammation systémique plus intense dans ce groupe de diabétiques de novo, et peuvent être expliqués en partie par la proportion élevée des formes graves de la maladie Covid-19 dans cette population constituée essentiellement de patients hospitalisés.

**Tableau 5.4 : Biomarqueurs de l'inflammation selon différentes études**

<b>variable médiane [Q25-75]</b>	<b>Li H (Chine)</b>	<b>Farag (Egypte)</b>	<b>Coronado (France)</b>	<b>Făgărașan (Roumanie)</b>	<b>Cromer (USA)</b>	<b>Notre série</b>
CRP (mg/l)	52.2	55.4	107	56.4	128.5	48
D-dimères (μg/l)	-	1500	-	621.0	-	600
Fibrinogène (g/l)	4.17	-	-	-	-	6.0
LDH (UI/L)	363	287	484	662	439.5	440

**Données de mortalité de la maladie Covid-19 dans le diabète de novo :**

Dans notre étude, parmi les 104 patients inclus, 12 patients ont eu une issue fatale suite au Covid-19, ce qui représente un pourcentage de 11,54%. La répartition des décès était comme suit 09 décès DT2, 03 décès DS cortico-induits et aucun décès n'a été enregistré dans le groupe DT1.

Cromer et al. avaient rapporté une mortalité dans le groupe diabète de novo de 12,98 %, un taux proche de celui retrouvé dans notre série, Cariou et al avaient trouvé une mortalité de 9% dans le sous-groupe diabète de novo. En revanche, Shresta et al., dans une métaanalyse, avaient décrit des taux plus élevés, avec une mortalité de 24,96 % chez les patients présentant un diabète de novo, de 16,03 % chez les diabétiques connus, et de 9,3 % chez les non-diabétiques (85,175,179).

Lu et al. avaient aussi trouvé un taux de mortalité relativement élevé de 16.9%, proche de celui retrouvé par Farag et al en Egypte de (18,2%). Dans cette dernière étude il y avait 03 décès dans le DT1, 03 décès dans le diabète préexistant méconnu et 08 décès dans le DT2 (186,247).

De leur côté, Zhang et al. avaient observé une mortalité de 21,3 % dans le groupe diabète de novo (patients hospitalisés au début l'épidémie), un taux identique à celui rapporté par Li H et al. (21,3 %) (17,248).

Dans notre étude, la mortalité Covid-19 était significativement associée à divers paramètres, qu'ils soient liés aux caractéristiques des patients (âge, chiffres tensionnels, niveau d'instruction et profession), à l'infection COVID-19 elle-même (symptomatologie, SaO2, sévérité de l'atteinte, degré d'atteinte TDM, taux de CRP, LDH ou fibrinogène), ou encore à la prise en charge thérapeutique (corticothérapie).

Concernant l'âge ( $p < 0,001$  dans notre étude), nos résultats concordent avec ceux de la littérature. En effet, l'ensemble des études et métaanalyses publiées rapportent une augmentation nette et constante du risque de formes graves et de décès avec l'avancée en âge,

et ce, dans différentes régions du monde. Plusieurs travaux ont par ailleurs confirmé que l'âge constitue un facteur de risque indépendant de mortalité, même après ajustement sur les autres comorbidités. (249–252)

Pour les chiffres tensionnels (PAD,  $p < 0,01$  ; PAS,  $p = 0,028$ ), plusieurs travaux ont mis en évidence une corrélation entre l'élévation des valeurs tensionnelles et la mortalité liée à la COVID-19. Caillon et al. avaient montré que la PAS représentait une covariable dans les modèles de prédiction de la mortalité ( $OR = 1,43$ ), et qu'elle était significativement plus élevée chez les patients décédés comparativement à ceux ayant survécu. De même, Rodilla et al. avaient rapporté qu'une PAS  $\geq 140$  mmHg ou  $\leq 120$  mmHg à l'admission était associée à une mortalité plus importante par rapport aux valeurs intermédiaires (120–140 mmHg) (253,254)

En ce qui concerne le niveau d'instruction et la profession des patients ( $p < 0,01$  et  $p = 0,03$  respectivement), l'association observée dans notre étude pourrait s'expliquer par la composition de notre échantillon, constitué majoritairement de patients hospitalisés, âgés, illettrés et sans profession (ou des facteurs de confusion). Néanmoins, certains travaux de la littérature avaient également mis en évidence une relation entre la mortalité Covid-19 et le statut socio-économique et/ou la profession (255).

Dans notre série, la mortalité était également associée à des facteurs directement liés à l'infection COVID-19, tels que la présence de dyspnée ( $p = 0,035$ ), de toux ( $p = 0,016$ ), une SaO<sub>2</sub> basse ( $p < 0,001$ ), la sévérité clinique ( $p < 0,001$ ) ou encore l'étendue des lésions à la TDM thoracique ( $p = 0,012$ ). De plus, certains biomarqueurs de l'inflammation systémique étaient corrélés au risque de décès, notamment la CRP ( $p = 0,021$ ), le LDH ( $p < 0,001$ ) et le fibrinogène ( $p = 0,033$ ). Ces résultats concordent parfaitement avec les données de la littérature, où l'ensemble des études publiées avaient rapporté des associations similaires entre ces paramètres et la mortalité liée à la COVID-19(186,256–258).

Enfin, les aspects thérapeutiques méritent d'être soulignés, dans notre étude, la mortalité était associée à la prescription de la corticothérapie, à sa posologie ainsi qu'à sa durée. Ce constat peut sembler paradoxal, dans la mesure où l'efficacité des corticoïdes, notamment la DXM, a été clairement démontrée dans l'essai RECOVERY. Toutefois, cette association pourrait s'expliquer par le fait qu'une approche thérapeutique plus agressive avec utilisation de corticoïdes à des doses élevées et pour une durée prolongée a été suivie chez des patients présentant des formes sévères ou critiques, dont le pronostic est par définition déjà défavorable (259).

### 5.3. Caractéristiques phénotypiques du DS de novo post-Covid-19

#### Aspects phénotypiques et classification du DS

La confrontation de nos résultats avec la littérature concernant les aspects phénotypiques du diabète de novo post-Covid-19 s'est avérée complexe. En effet, la plupart des travaux publiés se sont essentiellement limités à documenter l'augmentation de son incidence, constat récurrent pendant et après la pandémie, sans réelle différenciation entre les sous-types (DT1, DT2, diabète cortico-induit ou autres formes de DS). Plusieurs de ces études ont, par ailleurs, comparé le diabète de novo post-Covid-19 à des groupes de diabète préexistant ou à des sujets normoglycémiques, ou encore à des patients atteints d'infections des voies respiratoires hautes non liées au SARS-CoV-2, notamment en termes de sévérité, de mortalité et d'évolution., notamment en termes de sévérité, de mortalité ou d'évolution (173,177,225,238).

Par ailleurs, la majorité de ces recherches reposaient sur l'exploitation de bases de données électroniques (rétrospectivement), recourant soit à la codification internationale des maladies, soit aux prescriptions thérapeutiques (antidiabétiques oraux, insuline) si elles sont mentionnées, pour retenir le diagnostic de DS et/ou définir son type. À cela s'ajoute une hétérogénéité marquée des critères diagnostiques retenus pour le diabète de novo post-Covid-19 : certaines séries se sont appuyées uniquement sur des seuils glycémiques et/ou une valeur d'HbA1c, d'autres sur un diagnostic clinique sans recours aux marqueurs d'auto-immunité, ni ceux de la fonction  $\beta$ -cellulaire (peptide C). Cette variabilité méthodologique contribue aux divergences observées entre études, tant en termes de fréquences que de profils cliniques, et complique l'analyse comparative des caractéristiques propres à chaque sous-type.

Seules quelques études ont tenté une classification phénotypique plus fine. Comme celle de Farag et al. en Égypte ou de Moreno en Espagne. De même, certains registres pédiatriques (Allemagne, Koweït, Italie) se sont focalisés sur le DT1 inaugural, souvent révélé par une acidocétose (186,204,260–262) (tableau 5.5).

Dans ce contexte, la littérature est surtout riche en analyses globales (DS de novo), mais demeure limitée quant à la caractérisation approfondie des phénotypes du diabète post-Covid-19. Ce manque de distinction rend les comparaisons difficiles et limite la compréhension des caractéristiques phénotypiques de chaque sous-groupe.

Notre étude s'inscrit donc comme une contribution originale, en comparant directement les profils cliniques, biologiques et inflammatoires des différents sous-types de diabète de novo, et en mettant en évidence des différences significatives entre DT1, DT2 et diabète cortico-induit.

**Tableau 5.5 : Phénotypes du diabète de novo rapportés dans la littérature**

	DT1	DT2	DS corticoinduit	Totale
<b>Moreno (Espagne)</b>	01(5,5%)	18 (94,5%)	-	19
<b>Coronado (France)</b>	-	80 (100%)	-	80
<b>Farag (Egypte)</b>	07 (9,09%)	70 (90,9%)	-	67
<b>Sane (Ethiopie)</b>	09 (11.8%)	67 (88.2%)	-	76
<b>Alkhemeiri</b>	-	97.7 %	-	1020
<b>Notre série (Algérie)</b>	7 (6,7%)	71 (68,3%)	26 (25,0%)	104

Une métaanalyse publiée récemment (Mai 2025), incluant 43 études avait montré que la prévalence globale du diabète de novo post-COVID-19 était de 1,37 %, avec une prévalence plus élevée pour le DT2 (0,84 %) que pour DT1 (0,017 %), tandis que le type de diabète n'était pas précisé dans 0,51 % des cas. Bien qu'il soit probablement sous-estimé, ce taux reste significativement plus élevé que l'incidence attendue du diabète dans la population générale (estimée à 0,59 % aux États-Unis pour 2021) (229).

Dans notre étude, le phénotype du diabète sucré de novo post-COVID-19 était significativement associé à plusieurs paramètres, qu'ils soient cliniques, biologiques, ou encore en rapport avec l'infection COVID-19 et sa prise en charge thérapeutique.

#### **Aspects phénotypiques DS en fonction des caractéristiques cliniques des patients**

Nous avons observé une association statistiquement significative entre le phénotype du DS et certains paramètres cliniques, tels que l'âge, le tabagisme et l'IMC. En effet, les médianes d'âges des patients présentant un diabète cortico-induit et/ou un DT2 étaient significativement plus élevées que celle des patients atteints de DT1 (65 ans et 58 ans respectivement contre 31 ans, avec un  $p < 0.001$ ). Ces deux formes (DT2 et DS cortico-induit) prédominaient chez des sujets plus âgés, avec un IMC plus élevé, en particulier dans le DT2 où la majorité des patients étaient en surpoids ou obèses, alors que le DT1 concernait principalement des sujets plus jeunes, le plus souvent en normopoids, avec des médianes d'IMC pour le DT1, DT2 et DS cortico-induit de 24.2, 26.9 et 25.5 kg/m<sup>2</sup> respectivement et un  $p = 0.025$ .



Par contre nous n'avons pas trouvé d'association significative entre le phénotype du DS et d'autres paramètres réputés connus comme des facteurs de risque de DS, comme le tour de taille ( $p=0.07$ ), le sexe ( $p=0.20$ ) ou les comorbidités notamment les antécédents familiaux de DS ( $p=0.57$ ).

Ces observations rejoignent celles rapportées dans la littérature, où il est bien établi que le DT2 survient préférentiellement chez des sujets d'âge avancé, en surcharge pondérale ou obèses, tandis que le DT1 touche des individus plus jeunes, souvent de poids normal, ceci indépendamment des antécédents familiaux ou métaboliques.

Sane et al. ont trouvé qu'un  $IMC \geq 30$  était associée à un risque environ trois fois plus élevé de DS de novo parmi les patients COVID-19, et 88.2% de ces nouveaux cas étaient DT2, âgés entre 35-70 ans. Les mêmes résultats ont été trouvés par une étude indienne où l'âge avancé, l'IMC élevé, la présence de comorbidités étaient associés au développement d'un DS de novo post-Covid-19 (surtout de type 2). Farag et al. ont également mis en évidence une association significative entre le type de DS et certains paramètres cliniques, notamment l'âge (58,3 ans pour le DS préexistant méconnu, 36 ans pour le DT1 et 60,1 ans pour le DT2 de novo,  $p<0,001$ ) et l'IMC (29,1 kg/m<sup>2</sup>, 21,4 kg/m<sup>2</sup> et 33,9 kg/m<sup>2</sup> respectivement,  $p<0,001$ ). En revanche, aucune association statistiquement significative n'a été retrouvée avec d'autres variables telles que le sexe ( $p=0,89$ ), les antécédents familiaux de diabète ( $p=0,65$ ) ou la présence de comorbidités dans cette étude. Ces résultats sont concordants avec les nôtres, confirmant le rôle majeur de l'âge et de l'IMC dans la différenciation phénotypique du diabète post-COVID-19, indépendamment des antécédents familiaux ou métaboliques des patients (186,239,263).

De même, plusieurs travaux ont montré que le diabète cortico-induit est fréquemment observé chez des patients plus âgés et présentant déjà des facteurs de risque métaboliques, l'effet hyperglycémiant des corticoïdes venant s'ajouter à un terrain prédisposé (264).

Quant au statut tabagique, seulement 16 patients (15.4%) étaient tabagiques, avec une prédominance dans le DT1 (04 patients, 57,1%), et le DT2 (11 patients, 15.5%), contre seulement 3,8% chez les patients avec un DS cortico-induit ( $p=0,004$ ).

Cette différence du type de DS en fonction du statut tabagique dans notre étude peut s'expliquer par plusieurs facteurs contextuels et mécanismes physiopathologiques. D'abord, il est bien

établi que le tabac exerce des effets délétères sur la fonction beta cellulaire, en favorisant un stress oxydatif, une inflammation chronique et une insulino-résistance. Le tabagisme est également reconnu comme facteur de risque indépendant de DT2, et il peut accélérer le passage d'un état pré diabétique à un authentique DS. Wander et al avaient trouvé que les femmes tabagiques non sevrées ont plus de risque de développer un DS de novo avec un OR= 1.43, une autre étude indienne a aussi confirmé le rôle du tabagisme dans le développement d'un DS de novo post-Covid-19 (265,266).

Mais dans notre étude ces différences du phénotype du DS peuvent s'expliquer par des facteurs contextuels comme le sexe masculin, puisque tous les DT1 et 66.3% des DT2 de notre population étaient des hommes chez qui la fréquence du tabagisme est plus élevée comparativement aux femmes.

### **Aspects phénotypiques du DS en fonction des données biologiques**

Sur le plan biologique, le phénotype du diabète sucré post-COVID-19 présentait des différences notables selon les valeurs de la glycémie à jeun et de l'HbA1c au diagnostic, des marqueurs de la fonction bêta-cellulaire et de l'insulino-résistance (peptide C, indices HOMA), ainsi que d'autres biomarqueurs tels que le LDL-cholestérol, l'hémoglobine et les enzymes hépatiques (ASAT).

Plus précisément, les taux de glycémie à jeun et d'HbA1c étaient significativement plus élevés chez les patients présentant un DT1 par rapport à ceux atteints de DT2 ou de DS cortico-induit. En effet, la glycémie à jeun atteignait en moyenne 5 g/L dans le DT1, contre 2,58 g/L et 2,31 g/L dans le DT2 et le diabète cortico-induit respectivement ; de même, l'HbA1c était de 8,58 % dans le DT1, contre 7,31 % et 6,57 % dans les deux autres groupes ( $p < 0,001$  pour les deux paramètres).

Concernant la fonction bêta-cellulaire et l'insulino-résistance, le peptide C était effondré chez les DT1 (1.08 ng/ml), traduisant une carence insulinique sévère, alors qu'il demeurait dans les normes, voire légèrement élevé, dans le DT2 et le diabète cortico-induit (3.78 ng/ml et 4.29 ng/ml respectivement, avec  $p=0.0012$ ). L'indice HOMA-IR était, quant à lui, nettement augmenté dans le DT2 et le DS cortico-induit (4.49 et 3.49 respectivement), reflétant un état d'insulino-résistance marqué, alors qu'il restait faible dans le DT1 (1.93,  $p<0.001$ ).

Ce constat peut être interprété à la lumière de plusieurs mécanismes plausibles. D'une part, tous les cas de DT1 observés dans notre cohorte ont été diagnostiqués en post-COVID-19, à distance de l'épisode infectieux aigu, suggérant soit un déclenchement tardif des phénomènes auto-immuns, soit un retard diagnostique lié aux conditions de confinement. Cette évolution prolongée de l'hyperglycémie se reflète logiquement par des taux d'HbA1c plus élevés, d'autant que plus de la moitié des patients DT1 (57,1 %) avaient été pris en charge en ambulatoire. D'autre part, le déficit insulinique quasi-total induit par la destruction rapide des cellules bêta, qu'il s'agisse d'un mécanisme auto-immun ou d'un effet cytotoxique direct du SARS-CoV-2 (DT1 idiopathique ou fulminant), entraîne une hyperglycémie sévère et persistante, associée à des taux effondrés de peptide C, marqueur de la réserve bêta pancréatique. À l'inverse, la grande majorité des cas de DT2 (80,3 %) et de diabètes cortico-induits (96,2 %) ont été diagnostiqués en contexte hospitalier durant la phase aigüe de l'infection, et une corticothérapie si elle est installée souvent en milieu hospitalier aussi, conduisant à un diagnostic de DS plus précoce. Ceci explique des glycémies et des taux d'HbA1c significativement moins élevés dans ces groupes. De plus, les phénomènes infectieux et inflammatoires (tempête cytokinique), sont à leur apogée durant cette phase, favorisant un état d'insulinorésistance qui se traduit biologiquement par des taux de peptide C et un indice HOMA souvent augmentés.

Nos résultats rejoignent ceux rapportés par Farag et al. qui avaient montré que les patients atteints de DT1 post-COVID présentaient des glycémies plus élevées et un profil métabolique plus sévère en comparaison aux DT2, en revanche, les taux d'HbA1c étaient similaires (5.3% et 5.4% respectivement), suggérant une évolution rapide et un diagnostic plus précoce dans le DT1 (étude faite sur des patients Covid-19 hospitalisés). Par ailleurs les taux d'insulinémie et de peptide C étaient effondrés dans le groupe DT1, alors qu'ils se situaient au-dessus des valeurs normales chez les patients atteints de DT2. Cariou et al avaient aussi trouvé des taux d'HbA1c plus élevés dans le groupe DS de novo comparativement au groupe diabète connu (9% versus 8.4%), et des glycémies comparables. L'effet du temps post-COVID-19 a été étudié par Zisis et al. qui avaient rapporté que le RR de développer un DT1 augmentait au fil du temps après l'infection par le Sars-Cov-2, avec un risque relatif de 4,44 dans les 03 premiers mois suggérant un développement tardif du DT1 à distance de l'épisode aiguë (179,186,267).

De même, Montefusco et al. avaient confirmé que l'infection COVID-19 pouvait induire une altération glycémique persistante, avec un profil distinct selon les phénotypes de diabète,

notamment en lien avec l'atteinte des cellules bêta et l'inflammation systémique. Par ailleurs, la revue systématique de El-Naas et al publiée récemment souligne que le DT1 de novo post-COVID est souvent associé à une présentation inaugurale plus sévère (acidocétose, hyperglycémie marquée, HbA1c élevée), alors que le DT2 et le diabète cortico-induit sont généralement détectés plus précocement et avec des marqueurs glycémiques moins élevés (202,229).

Enfin, Reiterer et al., dans une vaste cohorte de 4 102 patients hospitalisés pour COVID-19, ayant bénéficié d'un dosage de peptide C, d'adiponectine, de leptine, et d'amyline, avaient montré que 62 % présentaient une résistance à l'insuline marquée, objectivée par des taux élevés de peptide C et un rapport peptide C/glycémie augmenté. Ces patients présentaient également une réduction de 50 à 60 % de l'adiponectine et une élévation de la leptine, traduisant une dysfonction adipocytaire. Les auteurs en ont conclu que le diabète associé à l'infection COVID-19 correspond davantage à un phénotype hyperinsulinémique et insulino-résistant, plutôt qu'à une défaillance primaire de la cellule bêta pancréatique (167).

Ces convergences renforcent l'hypothèse que le diabète post-COVID-19 n'est pas une entité homogène mais regroupe plusieurs phénotypes distincts, dont la présentation clinique et biologique doit orienter la prise en charge et la stratégie de suivi à moyen et long terme.

Par ailleurs, dans notre cohorte, nous avons également observé que les patients atteints de DT2 et de DS cortico-induit présentaient plus fréquemment des taux de LDL-c plus élevés ainsi que des valeurs d'hémoglobine plus basses que les patients atteints de DT1 ( $p=0,009$  et  $p=0,003$  respectivement). À l'inverse, ces derniers présentaient une élévation modérée des ASAT en comparaison aux deux autres groupes ( $p=0,047$ ). Ces différences pourraient être attribuées au profil physiopathologique distinct des DT2 et DS cortico-induits, généralement âgés, hospitalisés, associés à un syndrome métabolique et à une insulino-résistance exacerbée par l'orage cytokinique induit par l'infection COVID-19. Ces mécanismes associés à la corticothérapie et éventuels facteurs nutritionnels, favorisent non seulement des anomalies du métabolisme lipidique, mais également une altération des paramètres hématologiques, traduite par une baisse des taux d'hémoglobine, probablement en lien avec un état inflammatoire. L'élévation des ASAT observée chez les DT1 pourrait quant à elle refléter une atteinte hépatique et une cytolysse plus généralisée en rapport probablement avec les effets du SARS-CoV-2. La littérature rapporte ces anomalies surtout dans le cadre du Covid-long ou PACS (268–271).

## **Aspects phénotypiques du DS en fonction des données de l'infection COVID-19**

Nos résultats ont également montré que les patients ayant développé un DS cortico-induit ou un DT2 post-COVID-19 présentaient des indicateurs d'une infection initiale plus sévère comparativement au DT1, comme en témoignent des taux d'hospitalisation plus élevés (96.2% et 80.3% contre 42.9% dans le DT1, avec  $p=0.007$ ), des taux de CRP significativement plus élevés (48 mg/l contre 16 mg/l dans le DT1,  $p=0.031$ ) et une SaO<sub>2</sub> plus basse (84 % et 86 %, contre 92% dans le DT1,  $p=0.008$ ). Toutefois, nous n'avons pas observé d'association statistiquement significative entre le phénotype du DS et la durée du séjour hospitalier, certains biomarqueurs inflammatoires comme le taux de LDH, fibrinogène ou D-dimères ou encore avec les formes cliniques (sévérité) de la COVID-19 (tendance non significative mais proche du seuil, avec un  $p=0,069$ ). Cette absence de significativité pour la sévérité Covid-19 pourrait s'expliquer probablement par la taille limitée de notre échantillon, réduisant la puissance de détection, mais également par le fait que les scores de sévérité globaux peuvent manquer de sensibilité et de précision comparés à des biomarqueurs spécifiques comme la CRP et la SaO<sub>2</sub> et peuvent sous-estimer certaines atteintes métaboliques.

Par ailleurs, le phénotype du DS de novo post-Covid-19 varie en fonction des mécanismes physiopathologiques, du contexte clinique et du profil inflammatoire des patients. Alors que le DT1 peut survenir indépendamment de la sévérité de la Covid-19, généralement chez des patients pris en charge en ambulatoire, avec un profil inflammatoire moins sévère ; le DT2 et le DS cortico-induit apparaissent davantage chez des patients hospitalisés, dans un contexte de forte inflammation systémique et d'hypoxémie. Ces observations suggèrent que l'inflammation aiguë liée à l'infection virale et/ou à l'orage cytokinique jouerait un rôle central avec la thérapeutique (corticothérapie) dans la pathogenèse des DT2 et DS cortico-induits, tandis que le DT1 de novo relèverait plutôt d'un mécanisme auto-immun déclenché par le SARS-CoV-2, ce qui explique les tendances observées dans notre série.

Ces résultats rejoignent largement les données de la littérature. En effet, de nombreuses études avaient montré de manière globale que le diabète de novo post-COVID-19, survient plus fréquemment dans un contexte d'infection sévère, caractérisé par une forte réponse inflammatoire et un stress métabolique important, se traduisant notamment par des taux de CRP

élevés. Reges et al. avaient démontré que la sévérité de la COVID-19 représente un facteur déterminant dans la survenue du diabète post-infectieux, avec un RR de 2,37 chez les patients hospitalisés dans les 30 jours suivant l'infection. De manière concordante, Xie et al. et Choi et al. avaient rapporté que le risque de diabète post-COVID augmente proportionnellement à la gravité de la maladie, atteignant son maximum chez les patients admis en soins intensifs, alors qu'il restait plus modéré chez les cas non hospitalisés. Ces observations, corroborées par des métaanalyses comme celle de Zhang et al., ou de Stoian et al., soulignent que la sévérité de l'infection au SARS-CoV-2 est associée à un risque accru de développer un diabète de novo post-Covid-19, probablement via une combinaison de stress inflammatoire intense, d'insulinorésistance aiguë et d'atteinte pancréatique directe observée dans les formes graves de la maladie. (129,173,177,231,272).

À l'inverse, plusieurs travaux avaient rapporté la survenue de diabète de type 1 de novo même après des formes légères de COVID-19, suggérant un mécanisme auto-immun indépendant de la sévérité de l'infection. Sathish et al. ont ainsi observé que 20,6 % des cas de diabète de novo concernaient des patients ayant présenté une infection légère à modérée, et d'autres auteurs ont décrit des résultats similaires. (163,273,274)

Toutefois, la majorité des études publiées ne distinguent pas les différents phénotypes de diabète de novo, limitant la compréhension des mécanismes spécifiques propres à chaque profil. Parmi les rares exceptions, l'étude de Farag et al. avait mis en évidence un profil inflammatoire plus sévère et des taux plus élevés de CRP, D-dimères et d'atteintes radiologiques chez les patients présentant un DT1, comparativement aux DT2 ou aux cas de diabète préexistant (186).

### **Aspects phénotypiques du DS en fonction de la thérapeutique de la maladie Covid-19**

Enfin, la thérapeutique administrée pendant l'infection à la COVID-19 semblait jouer un rôle important, tels que la corticothérapie et l'anticoagulation, qui paraissent également intervenir dans la modulation des différents aspects phénotypiques du diabète de novo post-COVID-19.

La corticothérapie, largement utilisée dans la prise en charge des formes modérées à sévères de COVID-19, notamment après les résultats de l'essai RECOVERY, est un facteur bien connu d'hyperglycémie et de diabète cortico-induit, surtout lorsqu'elle est administrée à fortes doses et sur une durée prolongée. Dans notre série, nous avons observé que la corticothérapie était fortement associée au phénotype du diabète de novo post-COVID-19, avec le DS cortico-induit comme phénotype le plus fréquemment rencontré ( $p < 0.001$ ). Toutefois, il est à noter que le

phénotype du DS n'a pas été influencé par le type, la posologie et la durée de la corticothérapie dans notre étude (259).

Les glucocorticoïdes entraînent une augmentation de la néoglucogenèse hépatique, une diminution de l'utilisation périphérique du glucose et une résistance à l'insuline. Ces mécanismes favorisent l'apparition d'un diabète notamment de type cortico-induit, ou accélèrent le passage d'un état pré diabétique à un authentique DT2, survenant le plus souvent chez des patients prédisposés (âge avancé, obésité, antécédents familiaux de diabète, syndrome métabolique).

Plusieurs revues et études observationnelles réalisées pendant la pandémie Covid-19 avaient rapporté une hausse des nouveaux cas de DS chez des patients ayant reçu des corticoïdes, en particulier parmi les patients âgés ou prédisposés métaboliquement. En revanche, la littérature actuelle manque encore d'études détaillant systématiquement le phénotype final (DT1 versus DT2 versus cortico-induit) en lien avec les modalités précises de corticothérapie (type, dose, durée). Rhou et al avaient montré que la moitié des patients Covid-19 non diabétiques ont développé une hyperglycémie après administration de DXM, et que l'âge avancé, l'HbA1c initiale et le taux de CRP ont été identifiés comme des facteurs prédictifs de développer ces perturbations métaboliques (275).

De même des travaux tels que ceux de Khunti et al, Cocking et al avaient confirmé que l'usage de corticoïdes pendant l'épisode COVID-19 est un facteur déterminant de diabète de novo sans donner de détails sur le phénotype de DS développé (169,232).

Il convient de souligner que l'interprétation de l'association entre corticothérapie et survenue d'un diabète de novo post-COVID-19 est limitée par la présence d'un biais de confusion majeur. En effet, l'administration de corticoïdes (notamment la DXM) est indiquée chez les patients présentant des formes modérées à sévères de la maladie, qui sont eux-mêmes plus à risque de développer des complications métaboliques. Ainsi, la sévérité de l'infection et l'usage de corticoïdes sont étroitement intriqués, rendant difficile la distinction entre l'effet direct des glucocorticoïdes et celui de la gravité de la COVID-19. Ce constat est d'autant plus pertinent que plusieurs travaux avaient rapporté que bien que l'usage de corticoïdes augmente le risque de survenue d'un diabète de novo post-COVID-19, ce risque persiste également en dehors de tout contexte de corticothérapie, suggérant que l'infection par le SARS-CoV-2 elle-même, par ses effets inflammatoires, immunitaires et métaboliques, peut constituer un facteur déclenchant indépendant (176,177,192).

De même, l'anticoagulation dans notre série est apparue fortement associée au phénotype du diabète de novo post-COVID-19 ( $p < 0.001$ ), avec une prescription qui prédominait dans le groupe DS cortico-induit (96.2%), suivie du groupe DT2 (83.1%), contre seulement 28.6% dans le groupe DT1. À ce jour, la littérature ne rapporte pas d'effet hyperglycémiant direct des anticoagulants, ou de lien direct entre l'utilisation d'anticoagulants et le phénotype du diabète de novo post-COVID-19. L'association observée dans notre série est probablement indirecte : l'anticoagulation est comme la corticothérapie largement prescrites chez les patients atteints de formes sévères ou critiques de COVID-19, or la sévérité de l'infection elle-même constitue un facteur majeur de déséquilibre métabolique et de survenue d'un diabète de novo. Cela a été rapporté par plusieurs études qui ont montré que le risque de diabète de novo augmente avec la gravité de l'infection, indépendamment de la corticothérapie, suggérant que l'anticoagulation agit ici comme un marqueur de sévérité plutôt que comme un facteur causal, ce qui rejoint l'hypothèse selon laquelle la sévérité de l'infection — et non le traitement en lui-même — influence la survenue et le profil phénotypique du diabète post-COVID-19 (85,129,276).

### **Aspects phénotypiques du DS : fréquence élevée des complications aiguës du DS**

Dans notre série on a constaté un pourcentage relativement élevé des complications métaboliques avec 10 cas (9.6%) d'acidocétose inaugurale et 08 cas (7.7%) d'états hyperglycémique hyperosmolaires inauguraux. Ces observations sont en concordance avec la littérature, puisque plusieurs travaux avaient déjà démontré une augmentation des cas d'acidocétose diabétiques durant la pandémie Covid-19.

Une étude iranienne qui a comparé l'incidence de DT1 et des cas d'acidocétoses durant la pandémie Covid-19 et 02 ans avant, avait trouvé une augmentation significative des cas de DT1 durant la pandémie ( $p = 0,006$ ). De toute évidence, les cas d'acidocétose diabétique ont été plus nombreux pendant la pandémie ( $p = 0,007$ ), une sévérité plus élevée de l'acidocétose diabétique ( $p = 0,026$ ) et la nécessité de doses plus élevées d'insuline ( $p = 0,005$ ) ont également été observées. Des résultats similaires ont été trouvés par Al Sughaiyer et al. avec une mortalité accrue dans le groupe acidocétose avec Covid-19 comparativement au groupe acidocétose sans Covid-19 (18.2% vs. 0%;  $p = 0.047$ ) (277,278).

En Angleterre, La comparaison des admissions pour acidocétose diabétique au cours des trois années précédentes à celles des 12 premiers mois de la pandémie avait montré que les admissions pour acidocétose diabétique concernaient aussi des personnes atteintes de DT2. De même, les admissions pour acidocétose diabétique avaient augmenté chez les personnes



présentant un diabète nouvellement diagnostiqué ; 57 % de plus pendant la première vague et 61 % de plus pendant la deuxième vague, et cette augmentation des d'acidocétoses diabétiques a été observé dans toutes les catégories d'âge. Dogan et al. avaient montré que, bien que la proportion des types de DS (DT1 et DT2) soit restée stable pendant la pandémie de COVID-19 par rapport à la période pré-pandémique, le DT1 s'est présenté six fois plus fréquemment avec une acidocétose inaugurale durant la pandémie que durant la période pré-pandémique (279,280).

Des résultats similaires avaient été rapportés par d'autres auteurs dans plusieurs pays, notamment Mastromauro en Italie, le registre allemand du DT1, Al-Abdulrazzak au Koweït, Gorchane en Tunisie, ainsi que dans plusieurs méta-analyses, confirmant une tendance globale à une présentation plus sévère du DT1 post-COVID (113,115,281–283).

### **Aspects phénotypiques du DS : proportion élevée de DT1 idiopathique**

De plus, l'incidence de l'acidocétose diabétique sans présence d'autoanticorps paraît anormalement élevée chez les patients atteints de COVID-19 ayant développé un diabète de novo. Dans notre série, parmi les sept cas classés comme DT1, trois présentaient une auto-immunité négative (42.86% de l'ensemble des DT1, et 2.88% de la population de l'étude), un profil fréquemment rapporté au cours de la pandémie de COVID-19.

Gupta et al avaient trouvé que parmi 42 patients Covid-19 présentant une acidocétose diabétique inaugurale, 22 étaient négatifs pour les autoanticorps (GAD/IA-2/ZnT8). Ces patients ont été suivi pendant 10 mois, à la fin du suivi 79 % des patients à anticorps négatifs sont devenus insulino-indépendants, tandis que 21 % continuaient à nécessiter de l'insuline. En comparaison avec les patients présentant des caractéristiques classiques du DT1 (à anticorps positifs), ces patients à anticorps négatifs présentaient un IMC, un âge, un taux d'HbA1c, un taux d'IL-6 et des paramètres d'acidocétose diabétique significativement plus élevés au moment de la présentation. Dans notre série, aucune différence significative n'a été observée entre les patients DT1 présentant des marqueurs d'auto-immunité positifs et ceux classés comme DT1 idiopathiques, bien que ces derniers aient montré des paramètres métaboliques plus élevés (HbA1c = 12,3 % pour un patient et glycémie > 4 g/L pour les trois patients). (203).

Cette augmentation des cas d'acidocétose diabétique et de DT1 idiopathiques avec présentation clinique sévère durant la pandémie Covid-19 pourrait être attribuée à plusieurs facteurs probables. D'abord l'effet du confinement avec des consultations tardives, et les symptômes

cliniques de l'acidocétose diabétique (douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspnée, etc.) étant attribués à tort à l'infection virale, entraînant ainsi un retard diagnostique. Il convient également d'envisager la possibilité d'une accélération de la destruction des cellules bêta par le Sars-Cov-2. En fait Il a été démontré que le SARS-CoV-2 cible directement les cellules bêta soit en utilisant l'ACE2 comme porte d'entrée ou d'autres récepteurs présents sur la cellule beta comme TMPRSS2, HMGB1, DPP4, NRP1, infectant et se répliquant dans les cellules bêta pancréatiques. Cette invasion virale entraîne des dommages importants avec une lyse directe des cellules bêta, une altération de la sécrétion de proinsuline et d'insuline, et une transdifférenciation ou une dédifférenciation des cellules bêta entraînant ainsi une réduction de la capacité sécrétoire et une apoptose des cellules bêta. (136,284–287).

La tempête cytokinique, semble jouer aussi un rôle non négligeable dans la genèse et l'aggravation des cas d'acidocétose diabétique inaugurale. Cette réponse inflammatoire systémique entraîne une libération massive de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , etc.), qui favorisent un état d'insulinorésistance et altèrent la fonction des cellules  $\beta$  pancréatiques, cette insulinorésistance pourrait être aggravée par la prescription de corticoïdes, surtout dans les formes graves de Covid-19 (136,288–291).

Enfin des réactions auto-immunes dues aux Sars-Cov-2 peuvent favoriser l'apparition de l'acidocétose diabétique, puisque des observations avaient rapporté la survenue des cas d'acidocétose après une infection aux Sars-Cov-2 ou en post-vaccination avec développement d'auto-anticorps, De plus, dans les cas de DT1 classés idiopathiques, la majorité des études se sont limitées au dosage d'un ou deux auto-anticorps, ce qui peut introduire un biais de typage. Mais cette situation est peu fréquente et le mécanisme à l'origine de ces acidocétoses serait une destruction rapide et massive des cellules bêta par le Sars- Cov-2 à l'origine de DT1 idiopathiques avec négativité des marqueurs d'auto-immunité (203,292,293).

### **Risque élevé de mortalité et de formes sévères dans le diabète de novo**

Le diabète de novo et l'hyperglycémie apparus au cours de l'infection à la COVID-19 ont été identifiés comme des facteurs de risque de mortalité et de formes sévères de la maladie. Dans notre série, nous avons observé un taux de mortalité de 11,54 %, un taux relativement élevé comparé au taux de létalité rapporté dans la population générale, estimé entre 0,9 % et 2,4 %. Cependant, notre étude ne comporte pas de bras comparatif (patients COVID-19 sans diabète sucré ou avec diabète préexistant) (294).

Plusieurs paramètres ont été identifiés comme facteurs de risque potentiels de cette surmortalité, notamment l'âge avancé ( $p < 0,001$  dans notre étude), la présence de comorbidités (association non significative dans notre série), la sévérité de l'infection à la COVID-19 avec des biomarqueurs inflammatoires élevés (tous significativement associés dans notre étude), ainsi que certains facteurs biologiques et épidémiologiques, tels que les vagues épidémiques, les variants circulants et le statut vaccinal.

Plusieurs études avaient signalé ce sur risque de mortalité et de complications, Fadini et al. en Italie avaient démontré que le diabète nouvellement diagnostiqué à l'admission constituait un facteur de risque nettement plus élevé de mortalité et d'admission en soins intensifs comparativement au diabète déjà connu (RR 3.06 vs 1.55;  $p=0.004$ ). L'hyperglycémie à l'admission était aussi un facteur de risque de développer des formes graves de Covid-19, avec une association plus marquée chez les diabétiques nouvellement diagnostiqués par rapport aux diabétiques connus ( $p<0.001$ ), pour chaque augmentation de 2 mmol/l de la glycémie, le risque de progression vers des formes sévères de Covid-19 augmentait d'environ 15 %. Lin et al. avaient également montré que les patients hospitalisés pour la COVID-19 ayant développé un diabète de novo présentaient une mortalité nettement plus élevée (18,5 % contre 1,1 % chez les non-diabétiques), avec un risque de décès multiplié par 2.6, même après ajustement sur la sévérité de l'infection. Ces résultats s'alignent avec ceux de Coppelli et al. en Italie et de Li et al. en Chine (17,92,295,296).

Li et al dans leur métaanalyse, avaient montré une mortalité dans le groupe diabète de novo de 17 %, un chiffre plus élevé que celui des diabétiques connus ( $P < 0,01$ ) (224).

Par ailleurs des synthèses de plusieurs métaanalyses et revues de la littérature confirment ce gradient de risque : hyperglycémie / diabète de novo > DT2 connu > normoglycémie pour des issues comme l'admission en soins intensifs, ventilation et décès, mais avec hétérogénéité selon les définitions et les contextes (175,297).

Toutefois, certains travaux, comme celui de Cariou et al. (étude CORONADO), n'ont pas mis en évidence de différence significative entre diabète de novo et diabète connu en termes d'intubation trachéale ou de mortalité (OR=1.04). Les auteurs ont attribué ce constat au fait que le groupe diabète de novo présentait moins de comorbidités, et que la gravité de la Covid-19 semblait davantage marquée chez les patients de l'étude par rapport à celle rapporté dans la littérature, avec un taux de mortalité de 17,6 %. De même, Elleuch et al. en Tunisie avaient conclu que la survenue d'un diabète de novo au cours de l'hospitalisation n'influait ni le

recours à la ventilation invasive (9 % vs 8,4 %,  $p=0,85$ ), ni la mortalité intra-hospitalière (14,8 % vs 18,3 %,  $p=0,63$ ) (179,298).

#### **5.4. Rémission-Persistance du DS de novo**

Les données de la littérature récente, montrent qu'environ 30 à 40% des patients avec un diabète diagnostiqué lors de la Covid-19 peuvent connaître une rémission dans les mois qui suivent, notamment en l'absence de facteurs de risque métaboliques majeurs ou après arrêt des traitements corticoïdes. Dans notre étude, après 24 mois de suivi, on a obtenu un taux de rémission de 44.56% (41/92). Il faut noter que tous les cas de rémission du DS ont été obtenus lors de la première année de suivi.

Une étude tunisienne menée par Elleuch et al. avait pour objectif de décrire le profil évolutif, du DS de novo développé chez des patients Covid-19, comparativement à des patients Covid-19 non diabétiques. L'évaluation post-infectieuse, réalisée en moyenne 24,5 mois après l'épisode aigu, a montré un taux de rémission du diabète de 39 %. De façon concordante, Cromer et al. avaient rapporté, après un suivi moyen de 323 jours, un taux de rémission de 40,6 %, Lu et al avaient rapporté un taux de 37.4%. De même, Jamwal et al. avaient trouvé un taux de rémission de 40,7 % après six mois de suivi. Des chiffres qui sont proches de celui observé dans notre série (44,6 %). Par contre Farag et al. ont observé une rémission de 27 % après trois mois, une différence probablement liée à la courte durée du suivi dans cette dernière étude (85,128,186,298,299) (tableau 5.6).

Plusieurs paramètres ont été associés à la persistance du DS de novo post-Covid-19 lors des évaluations à 3, 6, 12 et 24 mois.

#### **Rémission DS en fonction des données démographiques et cliniques des patients**

Une différence a été relevée entre les deux groupes concernant l'âge des patients, ceux ayant présenté une rémission étaient en moyenne plus âgés que ceux dont le diabète persistait. Cette différence était significative à 6 mois ( $p = 0,028$ ), mais non significative à 12 mois ( $p = 0,71$ ). De même, des différences significatives ont été observées pour le tabagisme et les catégories d'IMC à 6 mois (les patients rentrés en rémission comptaient moins de fumeurs et appartenaient à des classes d'IMC plus faibles, avec un  $p=0.039$ ), mais celles-ci n'étaient plus retrouvées à 12 mois. Le statut professionnel semblait également influencer l'évolution : la persistance du DS était plus fréquente chez les employés (51 %) et les personnes sans profession (41 %), avec une différence hautement significative ( $p < 0,001$ ).

En revanche, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes pour le sexe, les comorbidités, les antécédents familiaux de diabète, le traitement initial ou l'IMC global.

L'âge plus avancé observé dans le groupe en rémission pourrait s'expliquer par la forte proportion de patients ayant développé un diabète secondaire à la corticothérapie administrée lors d'une forme sévère de la COVID-19. Ce diabète cortico-induit, typiquement observé chez les sujets âgés, est souvent transitoire. Il résulte principalement d'une insulino-résistance aiguë et d'une hyperglycémie de stress, et tend à se corriger après la résolution du processus inflammatoire et l'arrêt des corticoïdes, traduisant une atteinte réversible de la fonction  $\beta$ -pancréatique.

À l'inverse, le tabagisme significativement plus fréquent chez les patients dont le diabète persistait, peut s'expliquer par sa fréquence élevée dans le groupe de patients DT1, chez qui aucune rémission n'a été observée, en plus le tabac exerce en effet des effets délétères sur la sensibilité à l'insuline, accentue le stress oxydatif et entretient un état d'inflammation chronique, compromettant ainsi la récupération métabolique et la restauration de la fonction  $\beta$ -pancréatique.

À ce jour, aucune preuve solide et unanime montrant que le tabagisme est un facteur indépendant de persistance du diabète de novo post-COVID-19. En revanche, plusieurs études et revues ont montré que le tabagisme est plus fréquent chez les patients présentant une hyperglycémie de novo ou un diabète nouvellement diagnostiqué lors de l'infection Covid-19, ce qui suggère un rôle potentiel du tabac comme facteur favorisant l'apparition, voire la persistance, du trouble glycémique. L'étude de Kakoly et al. a notamment rapporté une association significative entre le tabagisme et la persistance du diabète de novo post-Covid-19 lors du suivi ( $p < 0,001$ ), suggérant un effet délétère du tabac sur l'équilibre métabolique. Toutefois, cette étude présente plusieurs limites, notamment un effectif réduit et un suivi de courte durée, ne permettant pas de confirmer une relation causale. Les mécanismes biologiques et physiopathologiques justifiant cette plausibilité sont bien établis hors Covid-19, le tabac étant connu pour induire une insulino-résistance, une inflammation systémique chronique et un stress oxydatif. À l'inverse, aucune association statistiquement significative n'a été observée dans l'étude de Jamwal et al, entre la persistance du diabète de novo à 06 mois et le statut tabagique ( $p = 0,114$ ), par contre la persistance du DS dans cette cohorte était associée au sexe féminin et les antécédents familiaux de DS ( $P=0.025$  et  $0.036$  respectivement) (299–302).

Cependant, il manque encore des études longitudinales de grande envergure, incluant un suivi prolongé et des modèles multivariés ajustés, pour déterminer si le tabagisme agit réellement comme un facteur de risque indépendant de persistance du diabète post-COVID-19. De plus, la plupart des études sur la persistance du diabète post-Covid-19 comportent des échantillons limités, des suivis courts et n'analysent pas systématiquement tous les paramètres, ce qui réduit leur puissance statistique pour détecter l'effet réel de certains facteurs tels que le tabac ou le statut socio-professionnel

### **Rémission DS en fonction des données de la maladie Covid-19**

Dans notre série, le taux de rémission du NODAC s'est révélé globalement plus élevé chez les patients hospitalisés ayant présenté des formes sévères de COVID-19 et/ou ayant bénéficié d'une prise en charge agressive (corticothérapie, anticoagulation), constat particulièrement marqué au cours des six premiers mois d'évolution. Ce paradoxe apparent peut s'expliquer par le fait que l'hyperglycémie et le diabète de novo surviennent souvent dans un contexte de COVID-19 grave, associé à une inflammation systémique intense (orage cytokinique), aggravée par la corticothérapie et l'hypercoagulabilité. Ces facteurs induisent une insulino-résistance et une altération transitoire de la fonction  $\beta$ -cellulaire, susceptibles de s'améliorer après la résolution de la phase aiguë et le contrôle de l'inflammation, surtout lorsque la réserve  $\beta$ -cellulaire n'est pas totalement compromise. Par ailleurs, les patients hospitalisés pour formes sévères bénéficient généralement d'un suivi initial rapproché (insulinothérapie précoce, optimisation nutritionnelle, réévaluations fréquentes), favorisant un meilleur contrôle glycémique et augmentant ainsi les chances de rémission au cours des premiers mois.

Si le rôle de la corticothérapie est bien établi, à ce jour, il n'existe pas de preuve clinique directe (essais randomisés) démontrant que l'anticoagulation augmente la probabilité de rémission du diabète post-COVID ; l'hypothèse repose sur des données observationnelles et mécanistiques. Les études histologiques et autopsiques ont mis en évidence, dans des pancréas de patients COVID, une infiltration virale des îlots, une endothélite pancréatique, des micro-thrombi, une thrombofibrose ainsi que des signes de fibrose et d'apoptose des cellules  $\beta$ , lésions expliquant l'hyperglycémie aiguë et la défaillance fonctionnelle transitoire (136).

L'anticoagulation pourrait agir favorablement à plusieurs niveaux : réduction de l'endothélite et de l'inflammation par ses effets anti-inflammatoires et anti-cytokaniques (modulation des voies NF- $\kappa$ B, MAPK), prévention de la formation de micro-thrombi pancréatiques maintenant

une perfusion adéquate, et, selon certaines données in vitro, interaction entre l'héparine et la protéine Spike réduisant ainsi l'internalisation virale dans les cellules  $\beta$  (303–305).

Ces mécanismes biologiques et preuves histopathologiques plausibles permettent de comprendre pourquoi un traitement anticoagulant, administré durant la phase aiguë de la COVID-19, pourrait favoriser, chez certains patients, la rémission d'un diabète de novo post-covid-19.

**Tableau 5.6 : Rémission du DS dans notre population en comparaison avec la littérature**

Etude -auteur	Pays-centre	Nombre de patients	Durée médiane de suivi (mois)	Taux de rémission (%)
Cromer	Etats-Unis	64	11	40.6
Elleuch	Tunisie	107	24	39
Goel	Inde	70	6	23
Farag	Egypte	63	3	27
Mohamed	Arabie Saudi	69	4	91.4
Coronado	France	-	-	-
Lu	USA	1854	03	37
Jamwal	Inde	73	06	40.7
Notre étude	Algérie	92	24	44.60%

### Rémission en fonction des données biologiques

La rémission était associée à des glycémies et des taux d'HbA1c mesurés lors du diagnostic du DS plus bas, par rapport au groupe DS persistant ( $p=0.021$  et  $<0.001$ , respectivement). Cette différence a été également observée pour les glycémies et les taux d'HbA1c mesurés lors des contrôles, qui étaient plus basses dans le groupe rémission durant toute la période de suivi ( $p<0.001$ ). De plus les patients rentrés en rémission avaient des taux de peptide C des natrémies significativement plus élevés ( $p<0.01$ , et  $p=0.041$  respectivement).

Ces observations traduisent une atteinte métabolique moins sévère et une fonction  $\beta$ -cellulaire endogène mieux préservée, et ces éléments suggèrent que, chez ces patients, l'hyperglycémie observée durant la phase aiguë de la COVID-19 résultait principalement d'une insulino-résistance transitoire et d'une dysfonction fonctionnelle des cellules  $\beta$  (liée à l'inflammation systémique, la corticothérapie et le stress infectieux), plutôt que d'une destruction  $\beta$ -cellulaire irréversible.

Cette relation inverse entre les paramètres glycémiques initiaux mesurés lors du diagnostic du DS et la probabilité de rémission a été mise en évidence par plusieurs auteurs. En effet, des

glycémies et des taux d'HbA1c plus élevés au moment du diagnostic sont associés à une altération plus prononcée de la fonction des cellules  $\beta$ , compromettant ainsi la récupération métabolique ultérieure.

Goel et al. dans une cohorte de 70 patients présentant un diabète de novo post-COVID-19 suivis pendant six mois, avaient rapporté une persistance du diabète chez 77 % des patients. Ils ont montré que la glycémie à l'admission constituait un facteur prédictif indépendant de la persistance du diabète à six mois, une valeur initialement élevée étant significativement associée à une moindre probabilité de rémission ( $p = 0,005$ ). Des résultats similaires ont été observés par Jamwal et al., qui avaient également mis en évidence que des glycémies et des HbA1c initialement élevées prédisaient la persistance du diabète de novo post-COVID-19, des conclusions concordantes avec celles de notre série (241,299).

Par ailleurs, Montefusco et al. avaient montré que la dysrégulation glycométabolique associée à l'infection par le SARS-CoV-2 pouvait persister plusieurs mois après la guérison. Dans leur cohorte, parmi les patients ayant présenté une hyperglycémie nouvellement apparue lors de l'hospitalisation pour COVID-19, 35 % présentaient encore une hyperglycémie six mois après la sortie. De plus, les sujets rétablis de la COVID-19 affichaient des taux d'insuline et de peptide C à jeun significativement plus élevés que les témoins sains, traduisant une hyperinsulinémie compensatrice en lien avec une insulino-résistance persistante (202).

De leur côté, Chen et al. avaient suivi 64 patients atteints de COVID-19 sans antécédents de diabète, chez lesquels ont été mesurés la glycémie, l'insuline et le peptide C à jeun, puis réévalués à 3 et 6 mois de suivi. Les résultats avaient montré que les taux de peptide C étaient initialement inférieurs à la normale durant la phase aiguë de la maladie, mais augmentaient progressivement au cours du suivi, atteignant des niveaux plus élevés à 6 mois qu'à 3 mois. Cette évolution témoigne d'une récupération progressive de la fonction des cellules  $\beta$  pancréatiques après la phase aiguë de l'infection (306).

Concernant la natrémie légèrement plus élevée observée chez les patients en rémission, cette différence, bien que statistiquement significative ( $p=0.041$ ), est probablement un facteur de confusion plutôt qu'un mécanisme causal. En effet, la natrémie peut être influencée par l'état d'hydratation, l'usage d'insuline ou de diurétiques, et ne reflète pas directement la fonction métabolique ou pancréatique. Aucune étude à ce jour n'a montré de lien physiopathologique direct entre la natrémie et la rémission du diabète post-COVID-19.



## Rémission en fonction des circonstances de découverte du DS et de son traitement

Par ailleurs, la majorité des patients rentré en rémission (92%,  $p < 0.001$ ) ont vu leur DS diagnostiqué soit fortuitement ou devant un syndrome cardinal, ce diagnostic a été posé en per-covid-19, durant la phase aigüe de la maladie pour la majorité des patients rentré en rémission (88%,  $p = 0.018$ ), et bien sur l'ensemble des cas de rémission étaient soit des cortico-induits ou des DT2, aucun cas de rémission n'a été observé dans le groupe DT1.

Enfin, des différences thérapeutiques notables ont été observées entre les deux groupes. Les patients sortis de l'hôpital sous ADO présentaient des taux de rémission plus élevés que ceux sortis sous insulinothérapie. De même, au cours du suivi, la rémission était significativement associée à une moindre utilisation de traitements antidiabétiques, en particulier de l'insuline. Dans notre série, à la fin du suivi, 15 patients (29,4 %) étaient encore sous insulinothérapie, tandis que 36 étaient traités par ADO.

Cromer et al. avaient rapporté qu'après 12 mois de suivi, 13,9 % des patients demeuraient sous insulinothérapie. Parmi ceux dont le diabète post-COVID-19 persistait, la majorité était classée comme des DT2 et pris en charge sans recours à l'insuline. Dogan et al avaient trouvé qu'après 12 mois de suivi, 12% seulement des patients étaient sous insuline. De leur côté Elleuch et al ont trouvé que parmi les patients présentant un diabète persistant après deux ans de suivi, 14 % nécessitaient encore une insulinothérapie. Par ailleurs, Wander et al. dans une étude récente, suggèrent que l'infection par le SARS-CoV-2 pourrait être à l'origine d'un diabète de novo souvent plus transitoire, lié à des mécanismes d'hyperglycémie de stress ou d'origine inflammatoire, et présentant ainsi une probabilité de rémission plus élevée que celle observée dans un diabète « typique » d'évolution polygénique (85,280,298,307).

Ce taux relativement élevé de rémission du DS de novo post-covid-19 observé au cours du suivi pourrait s'expliquer par plusieurs mécanismes physiopathologiques. Des études autopsiques et expérimentales, avaient déjà montré que l'infection virale pouvait atteindre directement les cellules endocrines et endothéliales pancréatiques, provoquant une lyse cellulaire mais aussi une endothélite, des microthromboses et une fibrose. Ces lésions suggèrent que l'hyperglycémie initiale résulterait souvent d'une dysfonction transitoire induite par l'inflammation et l'ischémie microvasculaire, plutôt que d'une destruction irréversible des cellules  $\beta$ . En parallèle, d'autres travaux avaient aussi mis en évidence la possibilité d'une transdifférenciation des cellules  $\beta$  sous l'effet du stress infectieux, mécanisme potentiellement réversible après résolution de l'inflammation. Ces mécanismes, combiné à la diminution de

l'inflammation systémique et à l'arrêt de la corticothérapie, pourraient expliquer pourquoi la rémission est plus fréquemment observée dans les formes de diabète cortico-induit ou apparentées au DT2, dominées par l'insulinorésistance et susceptibles de récupération, contrairement au DT1 auto-immun (284,308–310).

### **5.5. Avantages-limites de notre étude**

Dans notre étude, il faut signaler plusieurs points forts dont :

- le caractère prospectif et longitudinal (les informations ont été collectées en temps réel, ce qui réduit les biais de mémoire et améliore la qualité et la fiabilité des données cliniques).
- le suivi régulier sur deux ans, a permis une évaluation rigoureuse de l'évolution du diabète de novo post-COVID-19, notamment en termes de persistance et de rémission (ce que peu d'études ont pu faire).
- le recueil systématique et standardisé des données cliniques, biologiques et évolutives renforce la fiabilité et la qualité des informations collectées.
- le diagnostic de l'infection à SARS-CoV-2 ainsi que celui du DS ont été établis de manière rigoureuse selon les recommandations en vigueur, assurant ainsi une bonne validité diagnostique.
- la description détaillée du phénotype : L'approche descriptive permet une analyse approfondie des caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives des patients, contribuant à une meilleure compréhension du profil du diabète post-COVID-19.
- Population de taille suffisante (>100 patients) : Cela offre une bonne représentativité pour une étude observationnelle et permet de détecter certaines tendances significatives.
- la cohorte était majoritairement composée de patients hospitalisés (71 %), dont une proportion importante avait présenté des formes sévères de la COVID-19 et reçu une corticothérapie, ce qui permet une meilleure caractérisation du diabète survenant dans un contexte d'infection sévère et de traitement intensif.
- l'absence de cas de perdus de vue durant le suivi.

Cependant, certaines limites doivent être soulignées dont :

- l'absence de groupe contrôle : Sans comparaison avec des diabétiques connus ou des patients COVID-19 sans diabète, il est difficile d'évaluer la causalité ou la spécificité du diabète de novo observé.
- le caractère monocentrique de l'étude peut restreindre la généralisation des résultats à d'autres contextes épidémiologiques ou de prise en charge, quoi que ce caractère peut dans certains cas, garantir une homogénéité dans les pratiques diagnostiques, thérapeutiques et le suivi, limitant la variabilité inter-centres.
- la forte proportion de formes graves et de patients hospitalisés peut également introduire un biais de sélection, la population étudiée n'étant pas représentative de l'ensemble des patients infectés par le SARS-CoV-2.
- l'étude étant observationnelle, elle ne permet pas d'établir un lien de causalité formel entre l'infection virale, la corticothérapie et la survenue ou la persistance du diabète.

## 6. CONCLUSION-RECOMMANDATIONS

Notre étude, l'une des premières menées en Algérie sur le diabète de novo post-COVID-19, s'inscrit dans un corpus croissant d'études montrant que la COVID-19 n'est pas seulement une maladie respiratoire, mais qu'elle a des effets systémiques durables, notamment sur le métabolisme glucidique. Surtout elle met en évidence la complexité et l'hétérogénéité cette entité métabolique émergente.

Elle confirme que le diabète de novo survenant à la suite d'une infection par le SARS-CoV-2 ne constitue pas un phénotype homogène, mais plutôt un spectre clinique varié, incluant des formes apparentées au DT2, au DS cortico-induit, et plus rarement au DT1.

Les résultats de notre travail soulignent plusieurs points forts :

D'une part, la fréquence élevée des formes métaboliques sévères observées (acidocétose, état hyperosmolaire) et un taux de mortalité notable (11,54 %), nettement supérieur à celui rapporté dans la population générale, traduisent la gravité potentielle de ce diabète post-infectieux.

D'autre part, la corrélation significative entre le phénotype du diabète et des paramètres cliniques, biologiques et thérapeutiques (âge, IMC, corticothérapie, CRP, C-peptide) met en lumière la multiplicité des mécanismes physiopathologiques impliqués, combinant stress inflammatoire, atteinte pancréatique directe et effets iatrogènes.

Enfin, le taux de rémission élevé (44,6 %) après deux ans de suivi souligne que, malgré la sévérité initiale, une proportion importante de patients peut retrouver un équilibre métabolique satisfaisant, notamment ceux pris en charge précocement et suivis de manière rapprochée.

Ces observations plaident en faveur d'un dépistage glycémique systématique chez tout patient infecté par le SARS-CoV-2, ainsi que d'un suivi prolongé après la phase aiguë, afin de détecter les anomalies métaboliques persistantes ou réversibles.

Notre étude ouvre également la voie à des recherches complémentaires visant à mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques sous-jacents, à affiner la classification nosologique du diabète de novo post-COVID-19 et à optimiser les stratégies thérapeutiques adaptées à chaque profil phénotypique.

Une surveillance glycémique rapprochée après une infection par le SARS-CoV-2 s'impose, compte tenu du risque potentiel de développement de diabètes secondaires, qu'ils soient auto-immuns post-COVID-19 ou post-vaccination.

Un suivi à long terme est donc essentiel afin de détecter précocement les désordres métaboliques persistants ou émergents.

La mise en place d'une prise en charge multidisciplinaire, apparaît indispensable pour assurer une évaluation complète et une adaptation thérapeutique optimale.

Enfin, il convient de souligner l'importance d'un dépistage précoce du diabète chez les patients ayant présenté une infection à la COVID-19, en particulier ceux présentant des facteurs de risque métabolique ou inflammatoire, afin de prévenir les complications et d'améliorer le pronostic à long terme.- Nécessité de recherches supplémentaires pour mieux comprendre les mécanismes et optimiser la prise en charge.

## 7. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Shi Z. Du SRAS et du MERS à la COVID-19 : un voyage pour comprendre les coronavirus des chauves-souris. *Bull Académie Natl Médecine*. 2021 Aug;205(7):732–6.
2. World Health Organization (WHO). COVID-19 cases: WHO COVID-19 dashboard. Geneva (CH): WHO; 2025. Available from: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>.
3. Muniangi-Muhitu H, Akalestou E, Salem V, Misra S, Oliver NS, Rutter GA. Covid-19 and Diabetes: A Complex Bidirectional Relationship. *Front Endocrinol*. 2020 Oct 8;11:582936.
4. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020 July;180(7):1–11.
5. Orioli L, Hermans MP, Thissen JP, Maiter D, Vandeleene B, Yombi JC. COVID-19 in diabetic patients: Related risks and specifics of management. *Ann Endocrinol*. 2020 June;81(2–3):101–9.
6. Sultan A, Halimi S. Relation entre diabète de type 2 et la COVID-19 : les dernières données. *Médecine Mal Métaboliques*. 2021 Feb;15(1):9–14.
7. Chee YJ, Ng SJH, Yeoh E. Diabetic ketoacidosis precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 June;164:108166.
8. Dia AD, Dia DG, Dieye A, Niang S, Martin IL, Dieng A, et al. COVID-19 et Profil Glucidique : Étude Descriptive au Centre de Traitement des Épidémies de Saint-Louis du Sénégal. 2022;23.
9. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020 July;14(4):303–10.
10. Singh AK, Singh R. Hyperglycemia without diabetes and new-onset diabetes are both associated with poorer outcomes in COVID-19. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Sept;167:108382.
11. Barber TM. COVID-19 and diabetes mellitus: implications for prognosis and clinical management. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2020;15(4):227–36.
12. Hayden MR. An Immediate and Long-Term Complication of COVID-19 May Be Type 2 Diabetes Mellitus: The Central Role of  $\beta$ -Cell Dysfunction, Apoptosis and Exploration of Possible Mechanisms. 2020;23.
13. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*. 2010 Sept;47(3):193–9.
14. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH, et al. New-Onset Diabetes in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;2.
15. Drucker DJ. Coronavirus Infections and Type 2 Diabetes—Shared Pathways with Therapeutic Implications. *Endocr Rev*. 2020 June 1;41(3):457–70.
16. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID -19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Oct;22(10):1935–41.
17. Li H, Tian S, Chen T, Cui Z, Shi N, Zhong X, et al. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(10):1897–906.

18. Zhang Y, Li H, Zhang J, Cao Y, Zhao X, Yu N, et al. The clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and secondary hyperglycaemia with coronavirus disease 2019: A single-centre, retrospective, observational study in Wuhan. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(8):1443–54.
19. Uşak University. The Effect of COVID-19 on the Glycemic Control in Patients With Diabetes Mellitus. *clinicaltrials.gov*; 2020 Oct [cited 2020 Dec 9]. Report No.: NCT04592055. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04592055>.
20. Bonadonna R. Clinical phenotype and outcomes of inpatients with COVID-19 and diabetes. Bethesda (MD): *ClinicalTrials.gov*; 2020. Report No.: NCT04550403. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04550403>.
21. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia.* 2020 May 29;1–16.
22. COVID-19 infection and new onset type 1 diabetes. Bethesda (MD): *ClinicalTrials.gov*; 2020. Report No.: NCT04623697. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04623697>
23. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *Rev Med Interne.* 2020 June;41(6):375–89.
24. BOUDJEMA Abdallah. Implication potentielle des gènes ACE2, TMPRSS2 et HLA de classe I dans la susceptibilité à la COVID-19. *ALGERIAN J Health Sci.* 2021;VOL. 03(NUM. 01):25–32.
25. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr Biol.* 2020 Apr;30(7):1346-1351.e2.
26. Xiong C, Jiang L, Chen Y, Jiang Q. Evolution and variation of 2019-novel coronavirus. *bioRxiv*; 2020. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.01.30.926477>
27. Lefeuvre C, Przyrowski É, Apaire-Marchais V. Aspects virologiques et diagnostic du coronavirus Sars-CoV-2. *Actual Pharm.* 2020 Oct;59(599):18–23.
28. Song W, Fang Z, Ma F, Li J, Huang Z, Zhang Y, et al. The role of SARS-CoV-2 N protein in diagnosis and vaccination in the context of emerging variants: present status and prospects. *Front Microbiol.* 2023 Jan 1;14:1217567.
29. Alexandre J, Cracowski JL, Richard V, Bouhanick B. Renin-angiotensin-aldosterone system and COVID-19 infection. *Ann Endocrinol.* 2020 June 1;81(2):63–7.
30. Malbos D, Desmoulière A, Faure S. Le système rénine-angiotensine-aldostérone. *Actual Pharm.* 2022 Oct;61(619):43–7.
31. Caumes E. L'infection à SARS-CoV-2. *Arch Mal Coeur Vaiss - Prat.* 2020 Oct;2020(291):2–4.
32. Mahieu R, Dubée V. Caractéristiques cliniques et épidémiologiques de la Covid-19. *Actual Pharm.* 2020 Oct;59(599):24–6.
33. Buitrago-Garcia D, Egli-Gany D, Counotte MJ, Hossmann S, Imeri H, Ipekci AM, et al. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis. *PLOS Med.* 2020 Sept 22;17(9):e1003346.
34. Waechter C. Manifestations cliniques et paracliniques de la COVID-19, diagnostic virologique. *Npg.* 2021 Oct;21(125):297–303.

35. Ma Q, Liu J, Liu Q, Kang L, Liu R, Jing W, et al. Global Percentage of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections Among the Tested Population and Individuals With Confirmed COVID-19 Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021 Dec 14;4(12):e2137257.
36. Agarwal A, Hunt BJ, Stegemann M, Rochwerg B, Lamontagne F, Siemieniuk RA, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ*. 2020 Sept 4;m3379.
37. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497–506.
38. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054–62.
39. Sallis R, Young DR, Tartof SY, Sallis JF, Sall J, Li Q, et al. Physical inactivity is associated with a higher risk for severe COVID-19 outcomes: a study in 48 440 adult patients. *Br J Sports Med*. 2021 Oct 1;55(19):1099–105.
40. Hantz S. Diagnostic biologique de l'infection à Sars-CoV-2 : stratégies et interprétation des résultats. *Rev Francoph Lab*. 2020 Nov;2020(526):48–56.
41. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance*. 2020 Jan 23;25(3):2000045.
42. Chan JFW, Yip CCY, To KKW, Tang THC, Wong SCY, Leung KH, et al. Improved Molecular Diagnosis of COVID-19 by the Novel, Highly Sensitive and Specific COVID-19-RdRp/Hel Real-Time Reverse Transcription-PCR Assay Validated In Vitro and with Clinical Specimens. *J Clin Microbiol*. 2020 Apr 23;58(5):e00310-20.
43. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction–Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Ann Intern Med*. 2020 May 13;M20-1495.
44. Long QX, Tang XJ, Shi QL, Li Q, Deng HJ, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med*. 2020 Aug;26(8):1200–4.
45. Grandjean L, Saso A, Torres A, Lam T, Hatcher J, Thistlethwayte R, et al. *Humoral response dynamics following infection with SARS-CoV-2*. medRxiv; 2020. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.07.16.20155663>.
46. Mahsouli A, Grillo M, Amini N, Acid S, Coche E, Ghaye B. *Imagerie thoracique du COVID-19*. *Louvain Med*. 2020 May–Jun;139(5–6):360–7.
47. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) imaging reporting and data system (COVID-RADS) and common lexicon: a proposal based on the imaging data of 37 studies. *Eur Radiol*. 2020;30(9):4930–42.
48. Société Française de Radiologie (SFR). *Compte-rendu TDM thoracique IV - COVID-19*. Paris: SFR e-Bulletin; 2020. Available from: <https://ebulletin.radiologie.fr/actualites-covid-19/compte-rendu-tdm-thoracique-iv>



49. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2020 July;215(1):87–93.
50. Haute Autorité de Santé (HAS). *Place des tests sérologiques dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID-19*. Saint-Denis (FR): HAS; 2020. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3179992/fr/place-des-tests-serologiques-dans-la-strategie-de-prise-en-charge-de-la-maladie-covid-19](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3179992/fr/place-des-tests-serologiques-dans-la-strategie-de-prise-en-charge-de-la-maladie-covid-19)
51. Lanthier L, Plourde MÉ, Cauchon M. Chez les adultes atteints de la COVID-19 d'intensité légère à modérée, non vaccinés et à risque de complications, est-ce que le nirmatrelvir/ritonavir diminue le risque d'hospitalisation reliée à la COVID-19 ou la mortalité toute cause tout en étant sécuritaire ? *Rev Médecine Interne*. 2022 Apr;43(4):270–1.
52. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020 Mar;30(3):269–71.
53. Mawazi SM, Fathima N, Mahmood S, Al-Mahmood SMA. Antiviral therapy for COVID-19 virus: A narrative review and bibliometric analysis. *Am J Emerg Med*. 2024 Nov;85:98–107.
54. Cameron K, Rozano L, Falasca M, Mancera RL. Does the SARS-CoV-2 Spike Protein Receptor Binding Domain Interact Effectively with the DPP4 (CD26) Receptor? A Molecular Docking Study. *Int J Mol Sci*. 2021 June 29;22(13):7001.
55. Cheng H, Peng Z, Luo W, Si S, Mo M, Zhou H, et al. Efficacy and Safety of COVID-19 Vaccines in Phase III Trials: A Meta-Analysis. *Vaccines*. 2021 June 1;9(6):582.
56. Alhinai Z, Park S, Choe YJ, Michelow IC. A global epidemiological analysis of COVID-19 vaccine types and clinical outcomes. *Int J Infect Dis*. 2022 Nov;124:206–11.
57. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):693–704.
58. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Lernmark Å, et al. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2023 Oct 1;46(10):e151–99.
59. International Diabetes Federation (IDF). *IDF recommendations 2025*. Brussels (BE): IDF; 2025. Available from: [https://idf.org/media/uploads/2025/04/IDF\\_Rec\\_2025.pdf](https://idf.org/media/uploads/2025/04/IDF_Rec_2025.pdf)
60. International Diabetes Federation (IDF). *IDF Diabetes Atlas: 11th edition*. Brussels (BE): IDF; 2025. Available from: <https://diabetesatlas.org/>.
61. Magliano D, Boyko EJ. *IDF diabetes atlas. 10th edition*. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. 1 p.
62. The Lancet null. Diabetes: a defining disease of the 21st century. *Lancet Lond Engl*. 2023 June 24;401(10394):2087.
63. Fédération Française des Diabétiques. *Chiffres : les diabètes dans le monde*. Paris: Fédération Française des Diabétiques; 2025. Available from: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete/chiffres-monde>

64. Malek R. Épidémiologie du diabète en Algérie : revue des données, analyse et perspectives. *Médecine Mal Métaboliques*. 2011 Aug;5(4):29–33.
65. Nadir D, Djamila A, Samira DT, Nadira DK, Moufida DB, Hassina DH, et al. Bureau de coordination de l'enquête: :18.
66. Medscape. *Le diabète de type 2, déjà plus fréquent que le type 1 chez les adolescents dans certaines régions*. Paris: Medscape; 2025. Available from: <https://francais.medscape.com/voirarticle/3611939>
67. Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, Wang F, Colagiuri S, Beaufort C de, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Oct 1;10(10):741–60.
68. mgozlan. Le Diabète dans tous ses états. 2022 [cited 2025 Mar 13]. La prévalence mondiale du diabète de type 1 devrait plus que doubler d'ici 2040. Available from: <https://www.le-diabete-dans-tous-ses-etats.precidiab.org/diabete-de-type-1/la-prevalence-mondiale-du-diabete-de-type-1-devrait-plus-que-doubler-dici-2040/>
69. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Lernmark Å, et al. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2023 Oct;46(10):e151–99.
70. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*. 2024 Dec 9;48(Supplement\_1):S27–49.
71. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2013 Dec 16;37(Supplement\_1):S81–90.
72. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*. 2024 Dec 9;48(Supplement\_1):S181–206.
73. Rewers M, Hyöty H, Lernmark Å, Hagopian W, She JX, Schatz D, et al. The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) Study: 2018 Update. *Curr Diab Rep*. 2018 Oct 23;18(12):136.
74. Karavanaki K, Tsoka E, Liacopoulou M, Karayianni C, Petrou V, Pippidou E, et al. Psychological stress as a factor potentially contributing to the pathogenesis of Type 1 diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest*. 2008 May;31(5):406–15.
75. Boddu SK, Aurangabadkar G, Kuchay MS. New onset diabetes, type 1 diabetes and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(6):2211–7.
76. Physiopathologie de l'insulinorésistance - ClinicalKey [Internet]. [cited 2025 Mar 14]. Available from: <https://www.clinicalkey.fr/#!/content/emc/51-s2.0-S1155194119581306>
77. Catrysse L, van Loo G. Inflammation and the Metabolic Syndrome: The Tissue-Specific Functions of NF-κB. *Trends Cell Biol*. 2017 June;27(6):417–29.
78. Polak M, Robert JJ. Traitement du diabète sucré de l'enfant et de l'adolescent. *EMC - Endocrinol - Nutr*. 2007;18(1):1–7.

79. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V, et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):535–45.
80. Bialek S, Boundy E, Bowen V, Chow N, Cohn A, Dowling N, et al. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Mar 27;69(12):343–6.
81. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239–42.
82. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):395–403.
83. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients. *Nature*. 2020 Aug 1;584(7821):430–6.
84. Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. 2020 June 2;31(6):1068-1077.e3.
85. Cromer SJ, Colling C, Schatoff D, Leary M, Stamou MI, Selen DJ, et al. Newly diagnosed diabetes vs. pre-existing diabetes upon admission for COVID-19: Associated factors, short-term outcomes, and long-term glycemic phenotypes. *J Diabetes Complications*. 2022 Apr;36(4):108145.
86. Alkhemeiri A, Al Zaabi S, Lakshmanan J, El-Khatib Z, Awofeso N. COVID-19 Case Management Outcomes Amongst Diabetes and Hypertensive Patients in the United Arab Emirates: A Prospective Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Nov 30;19(23):15967.
87. Singh AK, Khunti K. Assessment of risk, severity, mortality, glycemic control and antidiabetic agents in patients with diabetes and COVID-19: A narrative review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 July;165:108266.
88. Cdc Weekly C, The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. *China CDC Wkly*. 2020;2(8):113–22.
89. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020 May;94:91–5.
90. Li J, Li Y, Wang Z, Liu N, He L, Zhang H. Increased risk of new-onset diabetes in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*. 2023 May 25;11:1170156.
91. Cariou B, Pichelin M, Goronflot T, Gonfroy C, Marre M, Raffaitin-Cardin C, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of newly diagnosed diabetes in hospitalized patients with COVID-19: Results from the CORONADO study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 May;175:108695.
92. Fadini GP, Morieri ML, Boscari F, Fioretto P, Maran A, Busetto L, et al. Newly-diagnosed diabetes and admission hyperglycemia predict COVID-19 severity by aggravating respiratory deterioration. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Oct;168:108374.

93. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(5):531–8.
94. Chow N, Fleming-Dutra K, Gierke R, Hall A, Hughes M, Pilishvili T, et al. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 — United States, February 12–March 28, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Apr 3;69(13):382–6.
95. Kazakou P, Lambadiari V, Ikonomidis I, Kountouri A, Panagopoulos G, Athanasopoulos S, et al. Diabetes and COVID-19; A Bidirectional Interplay. *Front Endocrinol*. 2022 Feb 17;13:780663.
96. Li R, Shen M, Yang Q, Fairley CK, Chai Z, McIntyre R, et al. Global Diabetes Prevalence in COVID-19 Patients and Contribution to COVID-19– Related Severity and Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2023 Mar 23;46(4):890–7.
97. Holman N, Knighton P, Kar P, O’Keefe J, Curley M, Weaver A, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Oct;8(10):823–33.
98. McGurnaghan SJ, Weir A, Bishop J, Kennedy S, Blackburn LAK, McAllister DA, et al. Risks of and risk factors for COVID-19 disease in people with diabetes: a cohort study of the total population of Scotland. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Feb;9(2):82–93.
99. Kreutmair S, Unger S, Núñez NG, Ingelfinger F, Alberti C, De Feo D, et al. Distinct immunological signatures discriminate severe COVID-19 from non-SARS-CoV-2-driven critical pneumonia. *Immunity*. 2021 July;54(7):1578-1593.e5.
100. Zhang J, He L, Huang R, Alvarez JF, Yang DH, Sun Q, et al. Synergistic effect of elevated glucose levels with SARS-CoV-2 spike protein induced NOX-dependent ROS production in endothelial cells. *Mol Biol Rep*. 2023 July;50(7):6039–47.
101. Lemkes BA, Nieuwdorp M, Hoekstra JBL, Holleman F. The Glycocalyx and Cardiovascular Disease in Diabetes: Should We Judge the Endothelium by Its Cover? *Diabetes Technol Ther*. 2012 June;14(S1):S-3.
102. Grossmann V, Schmitt VH, Zeller T, Panova-Noeva M, Schulz A, Laubert-Reh D, et al. Profile of the Immune and Inflammatory Response in Individuals With Prediabetes and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Apr 15;38(7):1356–64.
103. Wang S, Ma P, Zhang S, Song S, Wang Z, Ma Y, et al. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study. *Diabetologia*. 2020 Oct 1;63(10):2102–11.
104. Wu J, Huang J, Zhu G, Wang Q, Lv Q, Huang Y, et al. Elevation of blood glucose level predicts worse outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 June 1;8(1):e001476.
105. Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol*. 2020 July;14(4):813–21.
106. Lazarus G, Audrey J, Wangsaputra VK, Tamara A, Tahapary DL. High admission blood glucose independently predicts poor prognosis in COVID-19 patients: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Jan;171:108561.

107. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19*. London: NICE; 2024. (National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567261>
108. Harding JL, Oviedo SA, Ali MK, Ofotokun I, Gander JC, Patel SA, et al. The bidirectional association between diabetes and long-COVID-19 – A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023 Jan;195:110202.
109. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(7):e3319.
110. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2020 May 18 [cited 2020 Dec 9]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7264681/>
111. Kazakou P, Paschou SA, Psaltopoulou T, Gavriatopoulou M, Korompoki E, Stefanaki K, et al. Early and late endocrine complications of COVID-19. *Endocr Connect*. 2021 Sept 1;10(9):R229–39.
112. Armeni E, Aziz U, Qamar S, Nasir S, Nethaji C, Negus R, et al. Protracted ketonaemia in hyperglycaemic emergencies in COVID-19: a retrospective case series. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Aug 1;8(8):660–3.
113. Mastromauro C, Blasetti A, Primavera M, Ceglie L, Mohn A, Chiarelli F, et al. Peculiar characteristics of new-onset Type 1 Diabetes during COVID-19 pandemic. *Ital J Pediatr*. 2022 Feb 9;48:26.
114. Hirani D, Salem V, Khunti K, Misra S. Newly detected diabetes during the COVID-19 pandemic: what have we learnt? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2023 June 28;101793.
115. Kamrath C, Mönkemöller K, Biester T, Rohrer TR, Warncke K, Hammersen J, et al. Ketoacidosis in Children and Adolescents With Newly Diagnosed Type 1 Diabetes During the COVID-19 Pandemic in Germany. *JAMA*. 2020 Aug 25;324(8):801–4.
116. Birkebaek NH, Kamrath C, Grimsman JM, Aakesson K, Cherubini V, Dovc K, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on long-term trends in the prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of paediatric type 1 diabetes: an international multicentre study based on data from 13 national diabetes registries. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Nov;10(11):786–94.
117. Qeadan F, Tingey B, Egbert J, Pezzolesi MG, Burge MR, Peterson KA, et al. The associations between COVID-19 diagnosis, type 1 diabetes, and the risk of diabetic ketoacidosis: A nationwide cohort from the US using the Cerner Real-World Data. *PLoS ONE*. 2022 Apr 19;17(4):e0266809.
118. Reddy PK, Kuchay MS, Mehta Y, Mishra SK. Diabetic ketoacidosis precipitated by COVID-19: A report of two cases and review of literature. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):1459–62.
119. Kuchay MS, Reddy PK, Gagneja S, Mathew A, Mishra SK. Short term follow-up of patients presenting with acute onset diabetes and diabetic ketoacidosis during an episode of COVID-19. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020 Nov 1;14(6):2039–41.
120. Gottesman BL, Yu J, Tanaka C, Longhurst CA, Kim JJ. Incidence of New-Onset Type 1 Diabetes Among US Children During the COVID-19 Global Pandemic. *JAMA Pediatr*. 2022 Apr 1;176(4):414–5.

121. Kamrath C, Rosenbauer J, Eckert AJ, Siedler K, Bartelt H, Klose D, et al. Incidence of Type 1 Diabetes in Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic in Germany: Results From the DPV Registry. *Diabetes Care*. 2022 July 26;45(8):1762–71.
122. McKeigue PM, McGurnaghan S, Blackburn L, Bath LE, McAllister DA, Caparrotta TM, et al. Relation of Incident Type 1 Diabetes to Recent COVID-19 Infection: Cohort Study Using e-Health Record Linkage in Scotland. *Diabetes Care*. 2023 July 26;46(5):921–8.
123. Shulman R, Cohen E, Stukel TA, Diong C, Guttmann A. Examination of Trends in Diabetes Incidence Among Children During the COVID-19 Pandemic in Ontario, Canada, From March 2020 to September 2021. *JAMA Netw Open*. 2022 July 25;5(7):e2223394.
124. Karavanaki K, Rodolaki K, Soldatou A, Karanasios S, Kakleas K. Covid-19 infection in children and adolescents and its association with type 1 diabetes mellitus (T1d) presentation and management. *Endocrine*. 2023;80(2):237–52.
125. Unsworth R, Wallace S, Oliver NS, Yeung S, Kshirsagar A, Naidu H, et al. New-Onset Type 1 Diabetes in Children During COVID-19: Multicenter Regional Findings in the U.K. *Diabetes Care*. 2020 Aug 17;43(11):e170–1.
126. Salmi H, Heinonen S, Hästbacka J, Lääperi M, Rautiainen P, Miettinen PJ, et al. New-onset type 1 diabetes in Finnish children during the COVID-19 pandemic. *Arch Dis Child*. 2022 Feb 1;107(2):180–5.
127. Barrett CE, Koyama AK, Alvarez P, Chow W, Lundeen EA, Perrine CG, et al. Risk for Newly Diagnosed Diabetes >30 Days After SARS-CoV-2 Infection Among Persons Aged <18 Years — United States, March 1, 2020–June 28, 2021. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2022 Jan 14;71(2):59–65.
128. Lu JY, Wilson J, Hou W, Fleysher R, Herold BC, Herold KC, et al. Incidence of new-onset in-hospital and persistent diabetes in COVID-19 patients: comparison with influenza. *eBioMedicine*. 2023 Feb 28;90:104487.
129. Xie Y, Al-Aly Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 May 1;10(5):311–21.
130. Sathish T, Kapoor N, Cao Y, Tapp RJ, Zimmet P. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID -19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Mar;23(3):870–4.
131. Zhang T, Mei Q, Zhang Z, Walline JH, Liu Y, Zhu H, et al. Risk for newly diagnosed diabetes after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2022 Nov 15;20(1):444.
132. Sathish T, Tapp RJ, Cooper ME, Zimmet P. Potential metabolic and inflammatory pathways between COVID-19 and new-onset diabetes. *Diabetes Metab*. 2021 Mar 1;47(2):101204.
133. Liu F, Long X, Zhang B, Zhang W, Chen X, Zhang Z. ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Aug;18(9):2128-2130.e2.
134. Müller JA, Groß R, Conzelmann C, Krüger J, Merle U, Steinhart J, et al. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nat Metab*. 2021 Feb;3(2):149–65.
135. Fignani D, Licata G, Brusco N, Nigi L, Grieco GE, Marselli L, et al. SARS-CoV-2 Receptor Angiotensin I-Converting Enzyme Type 2 (ACE2) Is Expressed in Human Pancreatic  $\beta$ -Cells and in the Human Pancreas Microvasculature. *Front Endocrinol*. 2020 Nov 13;11:596898.

136. Steenblock C, Richter S, Berger I, Barovic M, Schmid J, Schubert U, et al. Viral infiltration of pancreatic islets in patients with COVID-19. *Nat Commun*. 2021 June 10;12:3534.
137. Gorthi RS, Kamel G, Dhindsa S, Nayak RP. COVID-19 Presenting With Diabetic Ketoacidosis: A Case Series. *AACE Clin Case Rep*. 2020 Dec 28;7(1):6–9.
138. Xuan X, Gao F, Ma X, Huang C, Wang Y, Deng H, et al. Activation of ACE2/angiotensin (1–7) attenuates pancreatic  $\beta$  cell dedifferentiation in a high-fat-diet mouse model. *Metabolism*. 2018 Apr;81:83–96.
139. Shoemaker R, Yiannikouris F, Thatcher S, Cassis L. ACE2 deficiency reduces  $\beta$ -cell mass and impairs  $\beta$ -cell proliferation in obese C57BL/6 mice. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2015 Oct 1;309(7):E621–31.
140. Bindom SM, Hans CP, Xia H, Boulares AH, Lazartigues E. Angiotensin I–Converting Enzyme Type 2 (ACE2) Gene Therapy Improves Glycemic Control in Diabetic Mice. *Diabetes*. 2010 Oct;59(10):2540–8.
141. Fignani D, Licata G, Brusco N, Nigi L, Grieco GE, Marselli L, et al. SARS-CoV-2 Receptor Angiotensin I-Converting Enzyme Type 2 (ACE2) Is Expressed in Human Pancreatic  $\beta$ -Cells and in the Human Pancreas Microvasculature. *Front Endocrinol [Internet]*. 2020 [cited 2023 Nov 28];11. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2020.596898>
142. Taneera J, El-Huneidi W, Hamad M, Mohammed AK, Elaraby E, Hachim MY. Expression Profile of SARS-CoV-2 Host Receptors in Human Pancreatic Islets Revealed Upregulation of ACE2 in Diabetic Donors. *Biology*. 2020 Aug 7;9(8):215.
143. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):e21.
144. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 1;NEJMoa2008975.
145. Mancia G, Rea F, Ludergrani M, Apolone G, Corrao G. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 1;NEJMoa2006923.
146. Kai H, Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors—lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertens Res*. 2020;43(7):648–54.
147. Leung KK, Liang J, Ma MT, Leung PS. Angiotensin II type 2 receptor is critical for the development of human fetal pancreatic progenitor cells into islet-like cell clusters and their potential for transplantation. *Stem Cells Dayt Ohio*. 2012 Mar;30(3):525–36.
148. Ihoriya C, Satoh M, Kuwabara A, Sasaki T, Kashihara N. Angiotensin II regulates islet microcirculation and insulin secretion in mice. *Microcirc N Y N 1994*. 2014 Feb;21(2):112–23.
149. Yuan L, Li Y, Li G, Song Y, Gong X. Ang(1–7) treatment attenuates  $\beta$ -cell dysfunction by improving pancreatic microcirculation in a rat model of Type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest*. 2013 Dec 1;36(11):931–7.
150. Sahr A, Wolke C, Maczewsky J, Krippeit-Drews P, Tetzner A, Drews G, et al. The Angiotensin-(1–7)/Mas Axis Improves Pancreatic  $\beta$ -Cell Function in Vitro and in Vivo. *Endocrinology*. 2016 Dec 1;157(12):4677–90.

151. Gwathmey TM, Pendergrass KD, Reid SD, Rose JC, Diz DI, Chappell MC. Angiotensin-(1-7)-ACE2 attenuates reactive oxygen species formation to Angiotensin II within the cell nucleus. *Hypertension*. 2010 Jan;55(1):166.
152. Wang L, Liang J, Leung PS. The ACE2/Ang-(1-7)/Mas Axis Regulates the Development of Pancreatic Endocrine Cells in Mouse Embryos. *PLOS ONE*. 2015 June 1;10(6):e0128216.
153. Ma X, Gao F, Chen Q, Xuan X, Wang Y, Deng H, et al. ACE2 modulates glucose homeostasis through GABA signaling during metabolic stress. *J Endocrinol*. 2020 Sept;246(3):223–36.
154. Memon B, Abdelalim EM. ACE2 function in the pancreatic islet: Implications for relationship between SARS-CoV-2 and diabetes. *Acta Physiol*. 2021 Dec;233(4):e13733.
155. Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, Djannatian M, Franz J, Kuivanen S, et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science*. 2020 Nov 13;370(6518):856–60.
156. Chekol Abebe E, Mengie Ayele T, Tilahun Muche Z, Asmamaw Dejenie T. Neuropilin 1: A Novel Entry Factor for SARS-CoV-2 Infection and a Potential Therapeutic Target. *Biol Targets Ther*. 2021 May 6;15:143–52.
157. Liao Z, Wang C, Tang X, Yang M, Duan Z, Liu L, et al. Human transferrin receptor can mediate SARS-CoV-2 infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 121(10):e2317026121.
158. Wu CT, Lidsky PV, Xiao Y, Lee IT, Cheng R, Nakayama T, et al. SARS-CoV-2 infects human pancreatic  $\beta$  cells and elicits  $\beta$  cell impairment. *Cell Metab*. 2021 Aug 3;33(8):1565-1576.e5.
159. Gao Q, Zhang W, Li T, Yang G, Zhu W, Chen N, et al. Interrelationship between 2019-nCov receptor DPP4 and diabetes mellitus targets based on protein interaction network. *Sci Rep*. 2022 Jan 7;12(1):188.
160. Millette K, Cuala J, Wang P, Marks C, Woo V, Hayun M, et al. SARS-CoV2 infects pancreatic beta cells in vivo and induces cellular and subcellular disruptions that reflect beta cell dysfunction. *Res Sq*. 2021 July 20;rs.3.rs-592374.
161. Lugar M, Eugster A, Achenbach P, von dem Berge T, Berner R, Besser REJ, et al. SARS-CoV-2 Infection and Development of Islet Autoimmunity in Early Childhood. *JAMA*. 2023 Sept 26;330(12):1151–60.
162. Schulte BM, Bakkers J, Lanke KHW, Melchers WJG, Westerlaken C, Allebes W, et al. Detection of enterovirus RNA in peripheral blood mononuclear cells of type 1 diabetic patients beyond the stage of acute infection. *Viral Immunol*. 2010 Feb;23(1):99–104.
163. Hollstein T, Schulte DM, Schulz J, Glück A, Ziegler AG, Bonifacio E, et al. Autoantibody-negative insulin-dependent diabetes mellitus after SARS-CoV-2 infection: a case report. *Nat Metab*. 2020 Oct;2(10):1021–4.
164. Hussain A, Bhowmik B, Moreira NC do V. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Apr 9;162:108142.
165. Yavropoulou MP, Filippa MG, Mantzou A, Ntziora F, Mylona M, Tektonidou MG, et al. Alterations in cortisol and interleukin-6 secretion in patients with COVID-19 suggestive of neuroendocrine-immune adaptations. *Endocrine*. 2022;75(2):317–27.



166. Knebusch Toriello N, Prato Alterio NM, Ramírez Villeda LM. Newly Diagnosed Diabetes Mellitus During COVID-19: The New Pandemic – A Literature Review. *Curr Trop Med Rep*. 2022 Sept 26;9(4):250–6.
167. Reiterer M. Hyperglycemia in Acute COVID-19 is Characterized by Adipose Tissue Dysfunction and Insulin Resistance.
168. Di Filippo L, De Lorenzo R, Sciorati C, Capobianco A, Lorè NI, Giustina A, et al. Adiponectin to leptin ratio reflects inflammatory burden and survival in COVID-19. *Diabetes Metab*. 2021 Nov 1;47(6):101268.
169. Khunti K, Del Prato S, Mathieu C, Kahn SE, Gabbay RA, Buse JB. COVID-19, Hyperglycemia, and New-Onset Diabetes. *Diabetes Care*. 2021 Dec 1;44(12):2645–55.
170. Piccica M, Lagi F, Trotta M, Spinicci M, Zammarchi L, Bartoloni A. High-dose steroids for the treatment of severe COVID-19. *Intern Emerg Med*. 2021;16(5):1395–9.
171. Feters KB, Judge SP, Daar ES, Hatlen TJ. Burden of Hyperglycemia in Patients Receiving Corticosteroids for Severe COVID-19. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2022 Aug 8;6(5):484–7.
172. Sane AH, Mekonnen MS, Tsegaw MG, Zewde WC, Mesfin EG, Beyene HA, et al. New Onset of Diabetes Mellitus and Associated Factors among COVID-19 Patients in COVID-19 Care Centers, Addis Ababa, Ethiopia 2022. *J Diabetes Res*. 2022 Nov 12;2022:9652940.
173. Pantea Stoian A, Bica IC, Salmen T, Al Mahmeed W, Al-Rasadi K, Al-Alawi K, et al. New-Onset Diabetes Mellitus in COVID-19: A Scoping Review. *Diabetes Ther*. 2024 Jan;15(1):33–60.
174. Naveed Z, Velásquez García HA, Wong S, Wilton J, McKee G, Mahmood B, et al. Association of COVID-19 Infection With Incident Diabetes. *JAMA Netw Open*. 2023 Apr 18;6(4):e238866.
175. Shrestha DB, Budhathoki P, Raut S, Adhikari S, Ghimire P, Thapaliya S, et al. New-onset diabetes in COVID-19 and clinical outcomes: A systematic review and meta-analysis. *World J Virol*. 2021 Sept 25;10(5):275–87.
176. Birabaharan M, Kaelber DC, Pettus JH, Smith DM. Risk of NEW-ONSET type 2 diabetes in 600 055 people after COVID -19: A cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2022 June;24(6):1176–9.
177. Choi JH, Kim KM, Song K, Seo GH. Risk for Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus after COVID-19 among Korean Adults: A Nationwide Matched Cohort Study. *Endocrinol Metab*. 2023 Apr 30;38(2):245–52.
178. Daugherty SE, Guo Y, Heath K, Dasmariñas MC, Jubilo KG, Samranvedhya J, et al. Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study. *BMJ*. 2021 May 19;373:n1098.
179. Cariou B, Pichelin M, Goronflot T, Gonfroy C, Marre M, Raffaitin-Cardin C, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of newly diagnosed diabetes in hospitalized patients with COVID-19: Results from the CORONADO study. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 Aug 29];175. Available from: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(21\)00048-6/fulltext](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(21)00048-6/fulltext)
180. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021 June;594(7862):259–64.

181. Rezel-Potts E, Douiri A, Sun X, Chowienczyk PJ, Shah AM, Gulliford MC. Cardiometabolic outcomes up to 12 months after COVID-19 infection. A matched cohort study in the UK. Jia W, editor. *PLOS Med*. 2022 July 19;19(7):e1004052.
182. Zhang HG, Dagliati A, Shakeri Hossein Abad Z, Xiong X, Bonzel CL, Xia Z, et al. International electronic health record-derived post-acute sequelae profiles of COVID-19 patients. *Npj Digit Med*. 2022 June 29;5(1):1–11.
183. Wander PL, Lowy E, Beste LA, Tulloch-Palomino L, Korpak A, Peterson AC, et al. The Incidence of Diabetes Among 2,777,768 Veterans With and Without Recent SARS-CoV-2 Infection. *Diabetes Care*. 2022 Apr;45(4):782–8.
184. Chourasia P, Goyal L, Kansal D, Roy S, Singh R, Mahata I, et al. Risk of New-Onset Diabetes Mellitus as a Post-COVID-19 Condition and Possible Mechanisms: A Scoping Review. *J Clin Med*. 2023 Feb 1;12(3):1159.
185. Estiri H, Strasser ZH, Brat GA, Semenov YR, Aaron JR, Agapito G, et al. Evolving phenotypes of non-hospitalized patients that indicate long COVID. *BMC Med*. 2021 Sept 27;19(1):249.
186. Farag AA, Hassanin HM, Soliman HH, Sallam A, Sediq AM, Abd elbaser ES, et al. Newly Diagnosed Diabetes in Patients with COVID-19: Different Types and Short-Term Outcomes. *Trop Med Infect Dis*. 2021 Sept;6(3):142.
187. Channappanavar R, Fett C, Mack M, Ten Eyck PP, Meyerholz DK, Perlman S. Sex-based differences in susceptibility to SARS-CoV infection. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2017 May 15;198(10):4046–53.
188. Kovats S. Estrogen receptors regulate innate immune cells and signaling pathways. *Cell Immunol*. 2015 Apr;294(2):63–9.
189. Cutolo M, Smith V, Paolino S. Understanding immune effects of oestrogens to explain the reduced morbidity and mortality in female versus male COVID-19 patients. Comparisons with autoimmunity and vaccination. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(3):383–6.
190. Ruzzin J, Wagman AS, Jensen J. Glucocorticoid-induced insulin resistance in skeletal muscles: defects in insulin signalling and the effects of a selective glycogen synthase kinase-3 inhibitor. *Diabetologia*. 2005 Oct;48(10):2119–30.
191. Tamez-Pérez HE, Quintanilla-Flores DL, Rodríguez-Gutiérrez R, González-González JG, Tamez-Peña AL. Steroid hyperglycemia: Prevalence, early detection and therapeutic recommendations: A narrative review. *World J Diabetes*. 2015 July 25;6(8):1073–81.
192. Keerthi BY, Sushmita G, Khan EA, Thomas V, Cheryala V, Shah C, et al. New onset diabetes mellitus in post-COVID-19 patients. *J Fam Med Prim Care*. 2022 Oct;11(10):5961–8.
193. Lin L, Liu Y, Tang X, He D. The Disease Severity and Clinical Outcomes of the SARS-CoV-2 Variants of Concern. *Front Public Health*. 2021;9:775224.
194. Rangu R, Wander PL, Zraika S. Does diabetes risk after SARS-CoV-2 infection depend on the viral variant? *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Sept;191:110054.
195. Rangu R, Wander PL, Barrow BM, Zraika S. Going Viral in the Islet: Mediators of SARS-CoV-2 Entry Beyond ACE2. *J Mol Endocrinol*. 2022 June 17;69(2):R63–79.

196. Geng J, Chen L, Yuan Y, Wang K, Wang Y, Qin C, et al. CD147 antibody specifically and effectively inhibits infection and cytokine storm of SARS-CoV-2 and its variants delta, alpha, beta, and gamma. *Signal Transduct Target Ther*. 2021 Sept 25;6:347.
197. Majumdar P, Niyogi S. ORF3a mutation associated with higher mortality rate in SARS-CoV-2 infection. *Epidemiol Infect*. 148:e262.
198. Sasaki K, Morioka T, Okada N, Natsuki Y, Kakutani Y, Ochi A, et al. New-onset fulminant type 1 diabetes after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccination: A case report. *J Diabetes Investig*. 2022 Feb 25;13(7):1286.
199. Kwan AC, Ebinger JE, Botting P, Navarrette J, Claggett B, Cheng S. Association of COVID-19 Vaccination With Risk for Incident Diabetes After COVID-19 Infection. *JAMA Netw Open*. 2023 Feb 14;6(2):e2255965.
200. Kim SH, Arora I, Hsia DS, Knowler WC, LeBlanc E, Mylonakis E, et al. New-Onset Diabetes After COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 May 19;108(11):e1164–74.
201. Laurenzi A, Caretto A, Molinari C, Mercalli A, Melzi R, Nano R, et al. No Evidence of Long-Term Disruption of Glycometabolic Control After SARS-CoV-2 Infection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Oct 29;107(3):e1009–19.
202. Montefusco L, Ben Nasr M, D’Addio F, Loretelli C, Rossi A, Pastore I, et al. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection. *Nat Metab*. 2021 June;3(6):774–85.
203. Gupta RD, Atri A, Mondal S, Bhattacharjee A, Garai R, Hazra AK, et al. Characterizing progressive beta-cell recovery after new-onset DKA in COVID-19 provoked A-β+ KPD (ketosis-prone diabetes): A prospective study from Eastern India. *J Diabetes Complications*. 2022 Mar;36(3):108100.
204. Moreno DM, Ramos RJA, Fernández LG, Montenegro AMR, González MM, Torrecilla NB, et al. Clinical/biochemical characteristics and related outcomes in people with new-onset diabetes and COVID-19: experience from a single centre. *Pract Diabetes*. 2022;39(6):24–31.
205. Notarte KI, Catahay JA, Velasco JV, Pastrana A, Ver AT, Pangilinan FC, et al. Impact of COVID-19 vaccination on the risk of developing long-COVID and on existing long-COVID symptoms: A systematic review. *eClinicalMedicine*. 2022 Nov;53:101624.
206. Bowe B, Xie Y, Al-Aly Z. Acute and postacute sequelae associated with SARS-CoV-2 reinfection. *Nat Med*. 2022 Nov;28(11):2398–405.
207. Xie Y, Choi T, Al-Aly Z. Association of Treatment With Nirmatrelvir and the Risk of Post-COVID-19 Condition. *JAMA Intern Med*. 2023 June 1;183(6):554.
208. Presidents’ statement on WHO recommendation on HbA1c for diabetes diagnosis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 Sept 1;93(3):310–1.
209. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009 July;32(7):1327–34.
210. Zhang J, Shu T, Zhu R, Yang F, Zhang B, Lai X. The Long-Term Effect of COVID-19 Disease Severity on Risk of Diabetes Incidence and the Near 1-Year Follow-Up Outcomes among Postdischarge Patients in Wuhan. *J Clin Med*. 2022 May 30;11(11):3094.

211. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 3. Prevention or Delay of Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*. 2024 Dec 9;48(Supplement\_1):S50–8.
212. Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH, Gerstein HC, Nauck MA, Oh WK, et al. Consensus Report: Definition and Interpretation of Remission in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2021 Oct 1;44(10):2438–44.
213. Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH, Gerstein HC, Nauck MA, Oh WK, et al. Consensus Report: Definition and Interpretation of Remission in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2021 Aug 30;44(10):2438–44.
214. Lounici A, Benmekki A, Ziane B, Briki Nigassa N, Meguenni K. Prévalence et létalité du diabète chez les patients hospitalisés pour Covid-19 dans la wilaya de Tlemcen. Analyse des facteurs associés à la mortalité. *Algerian J Health Sci*. 2021 Mar 30;3(2):9–21.
215. Tebaibia A, Mammeri A, Brahimi H, Ammi M, AitSaid N, Lebdijsiri M, et al. EPH3 Diabetes and the COVID-19 Epidemic in Algeria: Prevalence and Characteristics of Patients Diagnosed during the First 6 Months of the Epidemic. *Value Health*. 2022 July;25(7):S434.
216. World Health Organization (WHO). *Clinical management of COVID-19: living guideline*. Geneva (CH): WHO; 2023. Report No.: WHO-2019-nCoV-clinical-2023.1-fre. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.1>
217. Health Organization W. Obésité: prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale: rapport d'un consultation de l'OMS. s.l: World Health Organization; 2003. (The WHO series).
218. Expert Panel on Detection E and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001 May 16;285(19):2486–97.
219. Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *The Lancet*. 2005 Sept 24;366(9491):1059–62.
220. Bergman RN, Zaccaro DJ, Watanabe RM, Haffner SM, Saad MF, Norris JM, et al. Minimal model-based insulin sensitivity has greater heritability and a different genetic basis than homeostasis model assessment or fasting insulin. *Diabetes*. 2003 Aug;52(8):2168–74.
221. Emoto M, Nishizawa Y, Maekawa K, Hiura Y, Kanda H, Kawagishi T, et al. Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Diabetes Care*. 1999 May 1;22(5):818–22.
222. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care*. 2004 June 1;27(6):1487–95.
223. Gala JL, Nyabi O, Durant JF, Chibani N, Bentahir M. Méthodes diagnostiques du COVID-19.
224. Li J, Li Y, Wang Z, Liu N, He L, Zhang H. Increased risk of new-onset diabetes in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Front Public Health* [Internet]. 2023 May 25 [cited 2025 June 29];11. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/public-health/articles/10.3389/fpubh.2023.1170156/full>
225. Banerjee M, Pal R, Dutta S. Risk of incident diabetes post-COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes*. 2022 Aug 1;16(4):591–3.

226. Rathmann W, Kuss O, Kostev K. Incidence of newly diagnosed diabetes after Covid-19. *Diabetologia*. 2022;65(6):949–54.
227. Lai H, Yang M, Sun M, Pan B, Wang Q, Wang J, et al. Risk of incident diabetes after COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2022 Dec;137:155330.
228. Ssentongo P, Zhang Y, Witmer L, Chinchilli VM, Ba DM. Association of COVID-19 with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2022 Nov 23;12(1):20191.
229. El-Naas A, Hamad O, Nair S, Alfakhri B, Mahmoud S, Haji A, et al. New Onset of Type 1 and Type 2 Diabetes Post-COVID-19 Infection: A Systematic Review. *Emerg Microbes Infect*. 0(ja):2492211.
230. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *National diabetes statistics report*. Atlanta (GA): CDC; 2024. Available from: <https://www.cdc.gov/diabetes/php/data-research/index.html>
231. Zhang T, Mei Q, Zhang Z, Walline JH, Liu Y, Zhu H, et al. Risk for newly diagnosed diabetes after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2022 Nov 15;20:444.
232. Cocking E, Daher J, Alabbod M. New-onset diabetes mellitus post COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2025 Sept;227:112417.
233. Făgărășan I, Rusu A, Cristea M, Bala CG, Vulturar DM, Cristea C, et al. Predictors of New-Onset Diabetes in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Oct 14;19(20):13230.
234. Falcetta P, Mantuano M, Giannarelli R, Coppelli A, Prato SD. Metabolic issues during the COVID-19 pandemic: gender difference.
235. Cutolo M, Smith V, Paolino S. Understanding immune effects of oestrogens to explain the reduced morbidity and mortality in female versus male COVID-19 patients. Comparisons with autoimmunity and vaccination. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2020 May 26 [cited 2024 Dec 27]; Available from: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=15753>
236. Ghazizadeh Z, Majd H, Richter M, Samuel R, Zekavat SM, Asgharian H, et al. Androgen Regulates SARS-CoV-2 Receptor Levels and Is Associated with Severe COVID-19 Symptoms in Men. *bioRxiv*. 2020 May 15;2020.05.12.091082.
237. Kharroubi SA, Diab-El-Harake M. Sex-differences in COVID-19 diagnosis, risk factors and disease comorbidities: A large US-based cohort study. *Front Public Health*. 2022 Nov 17;10:1029190.
238. Bellia C, Andreadi A, D'Ippolito I, Scola L, Barraco S, Meloni M, et al. Prevalence and risk of new-onset diabetes mellitus after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol*. 2023;14:1215879.
239. Sane AH, Mekonnen MS, Tsegaw MG, Zewde WC, Mesfin EG, Beyene HA, et al. New Onset of Diabetes Mellitus and Associated Factors among COVID-19 Patients in COVID-19 Care Centers, Addis Ababa, Ethiopia 2022. *J Diabetes Res*. 2022 Nov 12;2022:9652940.
240. Emiroglu C, Dicle M, Yesiloglu C, Gorpelioglu S, Aypak C. Association between newly diagnosed hyperglycemia/diabetes mellitus, atherogenic index of plasma and obesity in post-COVID-19 syndrome patients. *Endocrine*. 2024 May;84(2):470–80.

241. Goel V, Raizada A, Aggarwal A, Madhu SV, Kar R, Agrawal A, et al. Long-Term Persistence of COVID-Induced Hyperglycemia: A Cohort Study. *Am J Trop Med Hyg.* 2024 Mar 6;110(3):512–7.
242. Mohamed AH, Darraj M, Yassin A, Somaili M, Sayed A, Oraibi O, et al. Prevalence and short-term clinical impacts of new-onset diabetes mellitus among patients with COVID-19 in Jazan region, Saudi Arabia. *BMC Endocr Disord.* 2024 Sept 20;24:197.
243. Perone G. The determinants of COVID-19 case fatality rate (CFR) in the Italian regions and provinces: an analysis of environmental, demographic, and healthcare factors. *Sci Total Environ.* 2021 Feb;755:142523.
244. Rod JE, Oviedo-Trespalacios O, Cortes-Ramirez J. A brief-review of the risk factors for covid-19 severity. *Rev Saúde Pública.* 2020 June 1;54:60.
245. Schlesinger S, Lang A, Christodoulou N, Linnerz P, Pafili K, Kuss O, et al. Risk phenotypes of diabetes and association with COVID-19 severity and death: an update of a living systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2023 Aug 1;66(8):1395–412.
246. Khinda J, Janjua NZ, Cheng S, van den Heuvel ER, Bhatti P, Darvishian M. Association between markers of immune response at hospital admission and COVID-19 disease severity and mortality: A meta-analysis and meta-regression. *J Med Virol.* 2021 Feb;93(2):1078–98.
247. Lu JY, Wilson J, Hou W, Fleysher R, Herold BC, Herold KC, et al. Incidence of new-onset in-hospital and persistent diabetes in COVID-19 patients: comparison with influenza. *eBioMedicine.* 2023 Feb 28;90:104487.
248. Zhang Y, Li H, Zhang J, Cao Y, Zhao X, Yu N, et al. The clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and secondary hyperglycaemia with coronavirus disease 2019: A single-centre, retrospective, observational study in Wuhan. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Aug;22(8):1443–54.
249. Variation in the COVID-19 infection–fatality ratio by age, time, and geography during the pre-vaccine era: a systematic analysis. *The Lancet.* 2022 Apr 16;399(10334):1469–88.
250. Romero Starke K, Reissig D, Petereit-Haack G, Schmauder S, Nienhaus A, Seidler A. The isolated effect of age on the risk of COVID-19 severe outcomes: a systematic review with meta-analysis. *BMJ Glob Health.* 2021 Dec;6(12):e006434.
251. Karasneh RA, Khassawneh BY, Al-Azzam S, Al-Mistarehi AH, Lattyak WJ, Aldiab M, et al. Risk Factors Associated with Mortality in COVID-19 Hospitalized Patients: Data from the Middle East. *Int J Clin Pract.* 2022;2022(1):9617319.
252. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis.* 2021 Aug 21;21(1):855.
253. Caillon A, Zhao K, Klein KO, Greenwood CMT, Lu Z, Paradis P, et al. High Systolic Blood Pressure at Hospital Admission Is an Important Risk Factor in Models Predicting Outcome of COVID-19 Patients. *Am J Hypertens.* 2021 Apr 2;34(3):282–90.
254. Rodilla E, López-Carmona MD, Cortes X, Cobos-Palacios L, Canales S, Sáez MC, et al. Impact of Arterial Stiffness on All-Cause Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19 in Spain. *Hypertension.* 2021 Mar 3;77(3):856–67.

255. Matthay EC, Duchowny KA, Riley AR, Thomas MD, Chen YH, Bibbins-Domingo K, et al. Occupation and Educational Attainment Characteristics Associated With COVID-19 Mortality by Race and Ethnicity in California. *JAMA Netw Open*. 2022 Apr 22;5(4):e228406.
256. Liu W, Yang C, Liao Y gao, Wan F, Lin L, Huang X, et al. Risk factors for COVID-19 progression and mortality in hospitalized patients without pre-existing comorbidities. *J Infect Public Health*. 2022 Jan 1;15(1):13–20.
257. Kojima K, Yoon H, Okishio K, Tsuyuguchi K. Increased lactate dehydrogenase reflects the progression of COVID-19 pneumonia on chest computed tomography and predicts subsequent severe disease. *Sci Rep*. 2023 Jan 18;13(1):1012.
258. Ketfi A, Touahri R, Chabati O, Chemali S, Mahjoub M, Gharnaout M, et al. Facteurs de sévérité chez les patients Algériens hospitalisés pour COVID-19. *Tunis Médicale*. 2021 July;99(7):734–43.
259. null null. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 24;384(8):693–704.
260. Kamrath C, Rosenbauer J, Eckert AJ, Siedler K, Bartelt H, Klose D, et al. Incidence of Type 1 Diabetes in Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic in Germany: Results From the DPV Registry. *Diabetes Care*. 2022 July 26;45(8):1762–71.
261. Al-Abdulrazzaq D, Alkandari A, Alhusaini F, Alenazi N, Gujral UP, Narayan KMV, et al. Higher rates of diabetic ketoacidosis and admission to the paediatric intensive care unit among newly diagnosed children with type 1 diabetes in Kuwait during the COVID-19 pandemic. *Diabetes Metab Res Rev*. 2022;38(3):e3506.
262. Reitzle L, Heidemann C, Jacob J, Pawlowska-Phelan D, Ludwig M, Scheidt-Nave C. Incidence of type 1 and type 2 diabetes before and during the COVID-19 pandemic in Germany: analysis of routine data from 2015 to 2021. *J Health Monit*. 2023 Nov;8(Suppl 5):2–25.
263. Fernandes J, Mary A, Sebastian A, George F, Idiculla J. Predictors of New Onset Dysglycemia Post COVID-19. *APIK J Intern Med*. 2025 Jan 1;13(1):23–7.
264. Katsuyama T, Sada KE, Namba S, Watanabe H, Katsuyama E, Yamanari T, et al. Risk factors for the development of glucocorticoid-induced diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 May;108(2):273–9.
265. Wander PL, Lowy E, Beste LA, Tulloch-Palomino L, Korpak A, Peterson AC, et al. The Incidence of Diabetes Among 2,777,768 Veterans With and Without Recent SARS-CoV-2 Infection. *Diabetes Care*. 2022 Apr 1;45(4):782–8.
266. Jayaseelan V, Kar SS, Duraiswamy M, Rajaram M, Menon V, Wyawahare M, et al. New-onset Diabetes Mellitus among adults as sequelae of COVID-19 in selected tertiary care hospital, Puducherry – A cohort study. *Clin Epidemiol Glob Health*. 2025 Jan 1;31:101897.
267. Zisis SN, Durieux JC, Perez JA, Mouchati C, Chong M, Hatipoglu B, et al. Incident new onset diabetes after COVID-19 infection: results from a national multicenter cohort. *J Diabetes Treat*. 2023 Mar 28. Available from: <https://www.gavinpublishers.com/article/view/incident-new-onset-diabetes-after-covid-19-infection-results-from-a-national-multicenter-cohort>
268. Ochoa-Ramírez LA, De la Herrán Arita AK, Sanchez-Zazueta JG, Ríos-Burgueño E, Murillo-Llanes J, De Jesús-González LA, et al. Association between lipid profile and clinical outcomes in COVID-19 patients. *Sci Rep*. 2024 May 27;14(1):12139.

269. Wrona M, Skrypnik D. New-Onset Diabetes Mellitus, Hypertension, Dyslipidaemia as Sequelae of COVID-19 Infection—Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Oct 14;19(20):13280.
270. Xu E, Xie Y, Al-Aly Z. Risks and burdens of incident dyslipidaemia in long COVID: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023 Feb;11(2):120–8.
271. Lechuga GC, Morel CM, De-Simone SG. Hematological alterations associated with long COVID-19. *Front Physiol*. 2023;14:1203472.
272. Reges O, Test T, Hoshen M, Cicurel A, Saliba W, Greenland P, et al. Time-varying association of acute and post-acute COVID-19 with new-onset diabetes mellitus among hospitalized and non-hospitalized patients. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2023 Jan;11(1):e003052.
273. Sathish T, Chandrika Anton M. Newly diagnosed diabetes in patients with mild to moderate COVID-19. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2021 Mar;15(2):569–71.
274. Marchand L, Pecquet M, Luyton C. Type 1 diabetes onset triggered by COVID-19. *Acta Diabetol*. 2020 Oct 1;57(10):1265–6.
275. Rhou YJJ, Hor A, Wang M, Wu YF, Jose S, Chipps DR, et al. Dexamethasone-induced hyperglycaemia in COVID-19: Glycaemic profile in patients without diabetes and factors associated with hyperglycaemia. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Sept 29];194. Available from: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227%2822%2900965-2/fulltext?utm\\_source=chatgpt.com](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227%2822%2900965-2/fulltext?utm_source=chatgpt.com)
276. Sathish T, Kapoor N, Cao Y, Tapp RJ, Zimmet P. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Mar;23(3):870–4.
277. Ahangar Davoodi M, Zamanian M, Balali B. Increased incidence of the type 1 diabetes and diabetic ketoacidosis severity in children during COVID-19 pandemic. *Diabetol Metab Syndr*. 2024 May 31;16:121.
278. AL Sughaiyer H, AL Haj A, Abdulrahman SMI. Diabetic Ketoacidosis in COVID-19 Patients: Clinical Characteristics and Outcomes – A Retrospective Study in a Single Tertiary Care Hospital, Dubai, United Arab Emirates. *Dubai Diabetes Endocrinol J*. 2023 Aug 16;29(2):107–15.
279. Hirani D, Salem V, Khunti K, Misra S. Newly detected diabetes during the COVID-19 pandemic: What have we learnt? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2023 July;37(4):101793.
280. Doğan EE, Rasulova N, Bayramova F, Hacisahinoğulları H, Yalın GY, Selçukbiricik ÖS, et al. The effect of COVID-19 pandemic on new-onset adult diabetes and its one-year follow-up. *Prim Care Diabetes*. 2025 Feb;19(1):74–81.
281. Al-Abdulrazzaq D, Alkandari A, Alhusaini F, Alenazi N, Gujral UP, Narayan K MV, et al. Higher rates of diabetic ketoacidosis and admission to the paediatric intensive care unit among newly diagnosed children with type 1 diabetes in Kuwait during the COVID-19 pandemic. *Diabetes Metab Res Rev*. 2022;38(3):e3506.
282. Elgenidy A, Awad AK, Saad K, Atef M, El-Leithy HH, Obiedallah AA, et al. Incidence of diabetic ketoacidosis during COVID-19 pandemic: a meta-analysis of 124,597 children with diabetes. *Pediatr Res*. 2023;93(5):1149–60.



283. Gorchane A, Ach T, Sahli J, Abdelkrim AB, Mallouli M, Bellazreg F, et al. Uncovering the alarming rise of diabetic ketoacidosis during COVID-19 pandemic: a pioneer African study and review of literature. *Front Endocrinol.* 2023;14:1234256.
284. Hemat Jouy S, Tonchev H, Mostafa SM, Mahmoud AM. Post-COVID Metabolic Fallout: A Growing Threat of New-Onset and Exacerbated Diabetes. *Biomedicines.* 2025 June;13(6):1482.
285. Al-kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Alblihed M, Guerreiro SG, Cruz-Martins N, Batiha GES. COVID-19 in Relation to Hyperglycemia and Diabetes Mellitus. *Front Cardiovasc Med.* 2021 May 20;8:644095.
286. Debuysschere C, Nekoua MP, Alidjinou EK, Hober D. The relationship between SARS-CoV-2 infection and type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2024 Oct;20(10):588–99.
287. Deng W, Bao L, Song Z, Zhang L, Yu P, Xu Y, et al. Infection with SARS-CoV-2 can cause pancreatic impairment. *Signal Transduct Target Ther.* 2024 Apr 12;9(1):98.
288. Kelesidis T, Mantzoros CS. Cross-talk between SARS-CoV-2 infection and the insulin/IGF signaling pathway: Implications for metabolic diseases in COVID-19 and for post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Metabolism.* 2022 Sept;134:155267.
289. Shin J, Toyoda S, Nishitani S, Onodera T, Fukuda S, Kita S, et al. SARS-CoV-2 infection impairs the insulin/IGF signaling pathway in the lung, liver, adipose tissue, and pancreatic cells via IRF1. *Metabolism.* 2022 Aug;133:155236.
290. Govender N, Khaliq OP, Moodley J, Naicker T. Insulin resistance in COVID-19 and diabetes. *Prim Care Diabetes.* 2021 Aug;15(4):629–34.
291. Steenblock C, Schwarz PEH, Ludwig B, Linkermann A, Zimmet P, Kulebyakin K, et al. COVID-19 and metabolic disease: mechanisms and clinical management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Nov;9(11):786–98.
292. Boddu SK, Aurangabadkar G, Kuchay MS. New onset diabetes, type 1 diabetes and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(6):2211–7.
293. Alsudais AS, Alkanani RS, Fathi AB, Almontashiri SS, Jamjoom JN, Alzhrani MA, et al. Autoimmune diabetes mellitus after COVID-19 vaccination in adult population: a systematic review of case reports. *BMC Endocr Disord.* 2023 Aug 4;23(1):164.
294. Cao Y, Hiyoshi A, Montgomery S. COVID-19 case-fatality rate and demographic and socioeconomic influencers: worldwide spatial regression analysis based on country-level data. *BMJ Open.* 2020 Nov;10(11):e043560.
295. Coppelli A, Giannarelli R, Aragona M, Penno G, Falcone M, Tiseo G, et al. Hyperglycemia at Hospital Admission Is Associated With Severity of the Prognosis in Patients Hospitalized for COVID-19: The Pisa COVID-19 Study. *Diabetes Care.* 2020 Aug 11;43(10):2345–8.
296. Lin L, Chen Z, Ding T, Liu H, Zhou F, Huang X, et al. Newly-Diagnosed Diabetes and Sustained Hyperglycemia are Associated with Poorer Outcomes in COVID-19 Inpatients Without Pre-Existing Diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2021 Nov 9;14:4469–82.
297. Kastora S, Patel M, Carter B, Delibegovic M, Myint PK. Impact of diabetes on COVID-19 mortality and hospital outcomes from a global perspective: An umbrella systematic review and meta-analysis. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2022;5(3):e00338.

298. Elleuch M, Maaloul R, Frikha H, Boujelbene K, Moussa N, Charfi N, et al. Aspects évolutifs à court et à long terme des patients ayant un diabète de novo en circonstances d'infection COVID-19. *Ann Endocrinol*. 2024 Oct 1;85(5):547.
299. Jamwal J, Chhabra A, Qadir A, Ganie MA, Qadri SM, Lone A, et al. New Onset Diabetes After COVID 19 (NODAC) is predominantly due to exacerbated Insulin Resistance (IR) rather than beta cell dysfunction: Lessons from tertiary care hospital data during confluence of two epidemics. *Endocrine*. 2025 Jan 1;87(1):126–35.
300. Trofor AC, Robu Popa D, Melinte OE, Trofor L, Vicol C, Grosu-Creangă IA, et al. Looking at the Data on Smoking and Post-COVID-19 Syndrome—A Literature Review. *J Pers Med*. 2024 Jan;14(1):97.
301. Kakoly NS, Hasan SMK, Hoque MM, Ratul RH, Khan MAS, Mitra DK, et al. Sociodemographic factors, clinical characteristics, outcomes and short-term follow-up in COVID-19 patients with new onset hyperglycemia and pre-existing diabetes on admission in a tertiary-care hospital in Bangladesh. *PLOS ONE*. 2024 Dec 19;19(12):e0311508.
302. Thuillier P, Mansourati J. Quels sont les liens entre tabagisme et insulinorésistance, insulinosensibilité ? *Médecine Mal Métaboliques*. 2023 Feb;S1957255723000202.
303. Parra-Medina R, Herrera S, Mejia J. Systematic Review of Microthrombi in COVID-19 Autopsies. *Acta Haematol*. 2021 Apr 19;1–8.
304. Mangiafico M, Caff A, Costanzo L. The Role of Heparin in COVID-19: An Update after Two Years of Pandemics. *J Clin Med*. 2022 Jan;11(11):3099.
305. Zhang Z, Zhang N, Lu X, Zhou M, Yan X, Gu W, et al. Anti-infection effects of heparin on SARS-CoV-2 in a diabetic mouse model. *Zool Res*. 2023 Nov 18;44(6):1003–14.
306. Chen M, Zhu B, Chen D, Hu X, Xu X, Shen WJ, et al. COVID-19 May Increase the Risk of Insulin Resistance in Adult Patients Without Diabetes: A 6-Month Prospective Study. *Endocr Pract*. 2021 Aug;27(8):834–41.
307. Wander PL, Lowy E, Korpak A, Beste LA, Kahn SE, Boyko EJ. SARS-CoV-2 infection is associated with higher chance of diabetes remission among Veterans with incident diabetes. *PLOS ONE*. 2025 Feb 19;20(2):e0317348.
308. Lechuga GC, Morel CM, De-Simone SG. Hematological alterations associated with long COVID-19. *Front Physiol* [Internet]. 2023 July 24 [cited 2025 Oct 3];14. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2023.1203472/full>
309. Qadir MMF, Bhondeley M, Beatty W, Gaupp DD, Doyle-Meyers LA, Fischer T, et al. SARS-CoV-2 infection of the pancreas promotes thrombofibrosis and is associated with new-onset diabetes. *JCI Insight*. 6(16):e151551.
310. Tang X, Uhl S, Zhang T, Xue D, Li B, Vandana JJ, et al. SARS-CoV-2 infection induces beta cell transdifferentiation. *Cell Metab*. 2021 Aug 3;33(8):1577-1591.e7.

## 8. ANNEXES

### Annexe A : questionnaire de thèse

#### DIABETE DE NOVO ET INFECTION AU SARS-COV-2 : ASPECTS

#### PHENOTYPIQUES

### Fiche d'exploitation des données

-Date de l'entretien \_\_\_\_\_

-Entretien établi par.....

-Numéro d'identification \_\_\_\_\_

#### 1) Identification du patient :

-Nom..... Prénom.....

- Sexe : Homme ☐ Femme ☐

- Date de naissance \_\_\_\_\_ Age \_\_\_\_\_ année

- lieu de naissance :.....

-Situation matrimoniale : célibataire ☐ marié(e) ☐ divorcé(e) ☐ autre ☐

-Adresse.....

-Tel..... e-mail .....

- Si hospitalisation : date :..... ; séjours :..... ; N° dossier :.....

#### 2) Antécédents personnelles :

-Chiffres glycémiques antérieurs élevés : oui ☐ non ☐

- Prise antérieure de corticoïdes : oui ☐ non ☐

- HTA : oui ☐ non ☐

- Dyslipidémie : oui ☐ non ☐

Cardiopathies ischémiques : oui ☐ non ☐

Maladies auto-immunes : oui ☐ non ☐

Si oui préciser : .....

Maladies endocriniennes connues : oui ☐ non ☐

si oui préciser : .....

Habitudes toxiques :- tabac : oui ☐ non ☐

Si oui nombre Paquets/Années :.....

-éthylisme : oui ☐ non ☐

Antécédents chirurgicaux :.....

Médications en cours :.....

#### 3) Antécédents familiaux :

-Diabète sucré : oui ☐ non ☐

si oui préciser : apparentés 1<sup>er</sup> degré ☐ 2<sup>eme</sup> degré ☐ type 01 ☐ type 02 ☐ autres ☐

Obésité : oui ☐ non ☐ Dyslipidémie : oui ☐ non ☐

- HTA : oui ☐ non ☐

Cardiopathies ischémiques : oui ☐ non ☐

Maladies auto-immunes : oui ☐ non ☐

si oui préciser : .....

Maladies endocriniennes connues : oui ☐ non ☐

si oui préciser : .....

#### 4) Les données de l'examen physique:

Poids :    kg taille    cm Tour de taille    cm TA (mmhg) : sys...../dias....

si amaigrissement : .....kg ,durée : .....

#### 5) Les données sur la maladie Covid-19 :

- date de début :
- Le mode de début :

Signes cliniques	fièvre	dyspnée	Toux	anosmie	Signes digestifs	asymptomatique	SaO2 :	Autres :
------------------	--------	---------	------	---------	------------------	----------------	--------	----------

- TDM thoracique:

TDM thoracique	Négative	<10%	10-25%	25-50%	50-75%	>75%	Non faite
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- Les données biologiques (lors du diagnostic de la covid-19):

FNS: GB:	Elts/m	Hgb:.....g/dl	Plqtes :..... Elts/mm3	
CRP:.....g/l		D-dimères:	Fibrinogène:.....	LDH :.....
1ere GAJ.....g/l		2me GAJ :....g/l	HbA1c.....%	Chol T.....g/l
HDLc.....g/l		LDLc.....g/l	TG.....g/l	
Créat.....mg/l		ASAT.....UI	ALAT.....UI/l	
GGT.....UI		Na+ : K+ :	Ferritinémie :.....	

- RT-PCR : positive ☐ négative ☐ non faite ☐
- Tests antigéniques : positifs ☐ négatifs ☐ non faits ☐
- Sérologie : positive : IgM ☐ IgG ☐ négative : IgM ☐ IgG ☐ non faite ☐
- Corticothérapie : oui ☐ non ☐
- Si oui type de corticoïde : dexaméthasone : ☐ dose : .....mg/j durée : .....jours
- Solumedrol IV : ☐ dose : .....mg/j durée : .....jours
- HHC : ☐ dose : .....mg/j durée : .....jours
- Solupred per os : ☐ dose : .....mg/j durée : .....jours
- Autres : ☐ dose : .....mg/j durée : .....jours
- Anticoagulants : oui ☐ non ☐
- Evolution de la maladie covid-19 : guérison : ☐ décès : ☐ si décès à J : .....d'évolution.

#### 6) Données concernant le diabète de novo :

- Circonstances de découverte : per-covid-19 ☐ post-covid-19 ☐ délai : .....semaines
- découverte du diabète/corticothérapie : avant ☐ après ☐
- Mode de découverte : acidocétose ☐ état hyperosmolaire ☐ fortuite ☐
- Syndrome cardinal : ( polyurie, polydipsie) ☐ autres signes ☐
- Glycémie à jeun :    g/l GPP:    g/l HbA1c :   %

- Traitement antidiabétique lors du diagnostic :

Metformine	Sulfamide	Glinide	Acarbose	Inh DPP4	Analogue GLP1	Insuline
Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>

- Si insulinothérapie préciser le schéma : basal ☐ basal-bolus ☐ prémix ☐ autres ☐  
 - Traitement à la sortie de l'hôpital (si hospitalisation):  
 - Dosages : Gaj : ..... g/l, insulémie = ..... pmol/l ou : ..... µUI/ml, peptide c = ..... nmol/l  
 ou : ..... ng/ml  
 - Marqueurs d'auto-immunité du diabète :

Anticorps	Anti-GAD	Anti-ilots	Anti-insuline	Autres : préciser
positive <input type="checkbox"/> négative <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 7) Evolution ultérieure du diabète :

### ✓ contrôle à 03 mois :

-HbA1c:   % GAJ:    g/l GPP:    g/l HGPO: T1h: T2h:  
 - traitement antidiabétique en cours :

Metformine	Sulfamide	Glinide	Acarbose	Inh DPP4	Analogue GLP1	Insuline
Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
RHD oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	REMISSION Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Si autre évolution préciser : .....				

### ✓ contrôle à 06 mois :

-HbA1c:   % GAJ:    g/l GPP:    g/l HGPO: T1h: T2h:  
 - Traitement antidiabétique en cours :

Metformine	Sulfamide	Glinide	Acarbose	Inh DPP4	Analogue GLP1	Insuline
Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
RHD oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	REMISSION Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Si autre évolution préciser : .....				

### ✓ contrôle à 12 mois :

-HbA1c:   % GAJ:    g/l GPP:    g/l HGPO: T1h: T2h:  
 - Traitement antidiabétique en cours :

Metformine	Sulfamide	Glinide	Acarbose	Inh DPP4	Analogue GLP1	Insuline
Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
RHD oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	REMISSION Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Si autre évolution préciser : .....				

### ✓ contrôle à 24 mois :

-HbA1c:   % GAJ:    g/l GPP:    g/l HGPO: T1h: T2h:  
 - Traitement antidiabétique en cours :

Metformine	Sulfamide	Glinide	Acarbose	Inh DPP4	Analogue GLP1	Insuline
Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
RHD oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	REMISSION Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Si autre évolution préciser : .....				

## **Annexe B : prototype TDM thoracique Covid-19 établi par la société française de radiologie (SFR)**

### **TDM THORACIQUE COVID-19**

#### **INDICATION**

Suspicion d'une pneumopathie infectieuse par SARS Cov2 (Covid19) chez un patient de [<>] ans.

Antécédents de [<>].

Date de début des symptômes : [<>] jours.

#### **TECHNIQUE**

Acquisition thoracique sans injection de produit de contraste en inspiration.

Bio-nettoyage du scanner à l'aide d'un détergent-désinfectant pour les surfaces au décours de la réalisation de l'examen selon les recommandations des services d'hygiène.

PDL : [<>] mGy.cm

#### **RESULTATS**

- Verre dépoli : [< OUI NON >]. Type : [< en plage / nodulaire >]
- Crazy paving (réticulations au sein du verre dépoli) : [< OUI NON >]
- Condensations : [< OUI NON >]. Type : [< en bande / nodulaire >]
- Topographie lésionnelle globale :
  - \*[< sous-pleurale / mixte / péri-bronchovasculaire >]
  - \*[< unilatérale / bilatérale >]
  - \* prédominance inférieure : [< OUI NON >]

#### **Etendue des anomalies**

Degré d'atteinte : [< absent ; minime (< 10%) / modéré (10-25%) / étendu (25-50%) / sévère (50-75%) / critique> 75% >]

#### **Anomalies pulmonaires en faveur d'une autre infection :**

- Micronodules centrolobulaires : [<NON >]
- Condensation systématisée : [<NON>]
- Sécrétions endobronchiques : [<NON>]
- Autre : [<NON>]

#### **Par ailleurs :**

- Anomalie du parenchyme pulmonaire sous-jacent (emphysème, PID...) : [< NON >]
- Anomalie de l'arbre trachéo-bronchique (trachée en lame de sabre, dilatation des bronches...) : [< NON >]

[<- Absence de masse ou de nodule pulmonaire suspect.>]

- Épanchement pleural liquidien: [< NON >] [< Unilatéral/bilatéral> <faible/moyenne/grande abondance >]
- Épanchement péricardique : [< NON >]
- Adénomégalie thoracique : [< NON >]
- Anomalie cardiaque (dilatation ventricules, oreillettes...) [< NON >]

- Anomalie vasculaire (athérome coronarien calcifié, dilatation de l'aorte thoracique ascendante...) [< NON >]

[<- Absence d'anomalie significative sur les coupes abdominales hautes.>]

[<- Absence de lésion osseuse significative.>]

## **CONCLUSION**

**Scanner [< très évocateur/ compatible / non évocateur/ normal >] de pneumopathie de type COVID-19 avec une atteinte : [< minime / modérée / étendue/ sévère /critique >] des anomalies.**

**[Absence/présence de diagnostic alternatif : pneumonie franche lobaire aigue, broncho-pneumonie bactérienne, œdème pulmonaire cardiogénique...]**

**Autre(s) anomalie(s) :** [<Pneumopathie interstitielle fibrosante, tuberculose, emphysème...>]

[<NB : le scanner peut-être négatif dans les 3 premiers jours suivant l'apparition des symptômes.>]