

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Salah BOUBNIDER

Faculté de Médecine

Département de Médecine



# **CARACTERISTIQUES DE L'ASSOCIATION DIABÈTE ET COVID-19 À L'HÔPITAL MILITAIRE RÉGIONAL DE CONSTANTINE**

**Thèse de Doctorat en Vue de l'Obtention du Diplôme de Docteur en Sciences Médicales**

**PRESENTEE PAR**

**DR SAFYA BOUDAIRA**

**MAITRE-ASSISTANTE EN ENDOCRINOLOGIE- DIABETOLOGIE**

**Devant le jury :**

<b>Pr. NOURI Nassim</b>	Faculté de médecine de Constantine	Président
<b>Pr. BENMOHAMMED Karima</b>	Faculté de médecine de Constantine	Directeur
<b>Pr. KHENSAL Sabrina</b>	Faculté de médecine de Constantine	Examinateur
<b>Pr. CHACHOU Benyoucef</b>	Faculté de médecine de Constantine	Examinateur

**Soutenue publiquement**

**Le : 26 novembre 2025**

## DEDICACES

*À mes très chers parents Rachid et Fatima Zohra*

Pour votre amour inconditionnel, vos sacrifices et votre soutien sans faille tout au long de mon chemin.

*À mon mari Mekkiou Hicham*

Merci pour ta patience, ton soutien indéfectible et tous les sacrifices pour que je puisse réaliser ce rêve.

*À mes filles chéries Djouheina, Djoumana, Meriem et Khadidja*

Vous avez comblé ma vie et vous restez mon plus grand investissement et ma plus grande fierté. Que ce travail soit un exemple de persévérance pour vous et que dieux vous protège mes chéries.

*À ma famille*

*Mes frères : Hacène et Abdelkader, mes sœurs : Assia, Radia et Houria*, mes neveux, mes nièces, mes beaux-frères et belles sœurs un grand merci pour votre soutien et vos encouragements.

*À la mémoire de mon frère Toufik* qui m'avait encouragé à choisir la médecine, et qui est parti si jeune que dieu t'accueille dans son éternel paradis.

*À la mémoire de ma sœur et amie Hamdi Samia* qui a été emportée très jeune par ce maudit virus. Que dieu t'accueille dans son éternel paradis.

*À toutes mes amies et sœurs de l'HMRUC* et mon âme sœur **Mounira**, un grand merci pour vos encouragements et votre soutien.

## REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier Allah de m'avoir donné le courage et la volonté pour réaliser mon rêve et finalisé ce travail.

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

Je tiens à vous adresser mes plus sincères remerciements pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider cette soutenance. C'est pour moi un moment particulièrement significatif, d'autant plus que nos chemins se sont croisés bien avant la vie professionnelle, lorsque nous étions encore camarades d'études. Vous retrouvez aujourd'hui en tant que professeur éminent et président de jury représente pour moi une grande fierté. Votre rigueur scientifique, votre sens du devoir, ainsi que votre remarquable parcours en médecine forcent l'admiration de tous ceux qui vous connaissent. Veuillez recevoir l'expression de ma profonde gratitude et de mon respect pour l'attention et l'intérêt que vous avez bien voulu accorder à ce travail.

*À notre maître directeur de thèse*  
*Professeur Karima BENMOHAMMED*

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance et ma profonde gratitude envers ma directrice de thèse pour la qualité remarquable de son encadrement, son accompagnement constant, sa disponibilité et la rigueur scientifique dont elle a fait preuve tout au long de ce travail. Son sens méthodologique et la pertinence de ses conseils ont largement contribué à l'élaboration et à la qualité de cette étude. J'ai eu le privilège de bénéficier de vos compétences exceptionnelles, *surtout de votre patience* et d'une pédagogie exigeante mais toujours bienveillante. Votre engagement sans faille, votre persévérance et votre passion pour la recherche ont toujours été pour moi une source profonde d'inspiration et d'admiration. Vous incarnez un véritable modèle de sérieux et de dévouement. Que dieux vous préserve.

*À notre Maître et membre du jury,  
Professeure Sabrina KHENSAL*

Je tiens à vous exprimer ma plus profonde gratitude pour l'honneur que vous me faites en acceptant de siéger dans ce jury. Les moments de collaboration à vos côtés m'ont permis de découvrir vos qualités humaines et professionnelles exceptionnelles : une gentillesse rare, un profond respect d'autrui et un sens exemplaire des responsabilités. Votre dévouement, votre humanisme et votre disponibilité illustrent avec éclat la noblesse de la vocation médicale et universitaire. Veuillez accepter l'expression de mon admiration et de ma reconnaissance sincère pour les valeurs que vous incarnez avec tant de bienveillance et d'élégance.

*À notre Maître et membre du jury,  
Professeure Benyoucef CHACHOU*

Vous m'avez fait l'immense honneur d'accepter de faire partie de cet honorable jury, et je souhaite vous exprimer toute ma gratitude pour la confiance que vous avez bien voulu m'accorder. Votre disponibilité sans faille, votre engagement constant, votre humilité exemplaire et surtout votre amour sincère du métier et de son enseignement font de vous une figure académique et humaine qui force l'admiration. Je vous prie d'accepter l'expression de ma reconnaissance profonde ainsi que l'assurance de mes sentiments les plus respectueux.

Je remercie chaleureusement Monsieur le Professeur **Labib Sadek TERRISSA**, sa doctorante **Ikram Maouche** de l'institut informatique de Biskra et Madame le Professeur **Soumia KHERFOUCHI**, mathématicienne à la Faculté de médecine à l'université 3 (Salah Boubenider) pour l'aide précieuse qu'ils nous ont apporter pour l'élaboration de ce travail.

Mes remerciements vont également aux malades et que dieux ait pitié de ceux qui sont décédés parmi eux.

Merci à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail notamment le personnel médicale et paramédicale et particulièrement **Kamel BOUGHAGHA**.

## Table des Matières

<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	ix
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	x
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS .....</b>	xii
<b>RÉSUMÉS .....</b>	xvi
<b>1- INTRODUCTION – PROBLEMATIQUE .....</b>	01
<b>2- ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SUR LE DIABÈTE SUCRÉ ET LA COVID-19 .....</b>	05
<b>2.1 Diabète sucré .....</b>	05
<b>2.1.1 Épidémiologie .....</b>	05
<b>2.1.2 Classification .....</b>	06
<b>2.1.3 Les complications .....</b>	06
<b>2.1.4 Physiopathologie .....</b>	08
<b>2.1.5 Traitement .....</b>	12
<b>2.1.5.1 Mesures diététiques .....</b>	12
<b>2.1.5.2 Activité physique .....</b>	12
<b>2.1.5.3 Traitement médical .....</b>	13
<b>2.2 COVID-19 .....</b>	18
<b>2.2.1 Épidémiologie .....</b>	18
<b>2.2.2 Etiopathogénie .....</b>	19
<b>2.2.3 Pathogénie du SARS Cov-2 .....</b>	23
<b>2.2.4 Manifestations cliniques .....</b>	24
<b>2.2.4.1 Forme asymptomatique .....</b>	24
<b>2.2.4.2 Forme symptomatique .....</b>	24
<b>2.2.4.3 Forme sévère .....</b>	28
<b>2.2.5 Diagnostic virologique .....</b>	30
<b>2.2.6 Diagnostic biologiques .....</b>	33
<b>2.2.7 Diagnostic radiologique .....</b>	34
<b>2.2.8 Les complications de la covid-19 .....</b>	36
<b>2.2.9 Traitement .....</b>	37

<b>2.2.9.1 Agents thérapeutiques.....</b>	37
<b>2.2.9.2 Modalités thérapeutiques.....</b>	42
<b>2.3 Diabète et infection à COVID-19.....</b>	44
<b>2.3.1 Épidémiologie.....</b>	44
<b>2.3.2 Association entre diabète et formes graves de la COVID-19.....</b>	44
<b>2.3.3 Facteurs pronostiques.....</b>	45
<b>2.3.3.1 Type du diabète.....</b>	45
<b>2.3.3.2 Impact de l'équilibre glycémique sur le pronostic du COVID-19.....</b>	46
<b>2.3.3.3 Phénotype des patients diabétiques avec formes graves de la COVID-19.....</b>	47
<b>2.3.3.4 Impact de l'obésité sur le pronostic de la COVID-19.....</b>	48
<b>2.3.3.5 Impact du traitement du diabète sur le pronostic du COVID19.....</b>	48
<b>2.3.3.6 Impact des autres thérapeutiques.....</b>	49
<b>2.3.4 Impact de la prise en charge de la COVID sur le Diabète.....</b>	50
<b>3- PATIENTS ET METHODES.....</b>	51
<b>3.1 Population étudiée.....</b>	51
<b>3.1.1 Critères d'inclusions .....</b>	51
<b>3.1.2 Critères de non inclusions .....</b>	51
<b>3.2 Méthodes.....</b>	51
<b>3.2.1 Questionnaire.....</b>	51
<b>3.2.2 Examen clinique.....</b>	52
<b>3.2.3 Explorations paracliniques.....</b>	54
<b>3.2.4 Méthodes statistiques.....</b>	57
<b>3.2.5 Considérations éthiques.....</b>	59
<b>4- RESULTATS.....</b>	60
<b>4.1. Étude descriptive .....</b>	60
<b>4.1.1 Caractéristiques générales de la population étudiée.....</b>	60
<b>4.1.2 Caractéristiques du diabète.....</b>	62
<b>4.1.3 Caractéristiques cliniques à l'admission.....</b>	67
<b>4.1.4 Caractéristiques de la COVID -19.....</b>	68
<b>4.1.5 Caractéristiques biologiques à l'admission.....</b>	70
<b>4.1.6 Prise en charge des patients .....</b>	72

<b>4.1.7 Profil évolutif.....</b>	74
<b>4.2 Étude analytique .....</b>	75
<b>4.2.1 Caractéristiques générales.....</b>	75
<b>4.2.2 Caractéristiques du DS .....</b>	76
<b>4.2.3 Caractéristiques cliniques à l'admission .....</b>	77
<b>4.2.4 Caractéristiques biologiques à l'admission .....</b>	79
<b>4.2.5 Caractéristiques thérapeutiques .....</b>	81
<b>5- DISCUSSION.....</b>	83
<b>5.1 Caractéristiques générales de la population étudiée.....</b>	85
<b>5.1.1 Prévalence.....</b>	85
<b>5.1.2 Age et sexe .....</b>	87
<b>5.2 Caractéristiques du diabète.....</b>	89
<b>5.2.1 Type du DS et son ancienneté.....</b>	89
<b>5.2.2 BMI.....</b>	91
<b>5.2.3 Facteurs de risques cardiovasculaires.....</b>	92
<b>5.2.4 Complications du DS.....</b>	93
<b>5.2.5 Comorbidités.....</b>	94
<b>5.2.6 Traitement des comorbidités associées au DS.....</b>	96
<b>5.2.7 Traitements du diabète préalables à l'hospitalisation.....</b>	96
<b>5.3 Caractéristiques cliniques à l'admission.....</b>	98
<b>5.4 Caractéristiques de la COVID-19.....</b>	99
<b>5.4.1 Délai d'apparition de la symptomatologie.....</b>	99
<b>5.4.2 Signes cliniques.....</b>	99
<b>5.4.3 Examens de confirmation diagnostique.....</b>	101
<b>5.4.4 Caractéristiques biologiques à l'admission.....</b>	103
<b>5.5. Prise en charge thérapeutique.....</b>	107
<b>5.6 Profil évolutif et Pronostic.....</b>	108
<b>5.7 Principaux facteurs associés à la survenue des formes sévères et à l'évolution défavorable.....</b>	110
<b>5.7.1 Caractéristiques générales .....</b>	110
<b>5.7.2 Caractéristiques du DS .....</b>	111
<b>5.7.3 Caractéristiques cliniques à l'admission.....</b>	112

<b>5.7.4 Caractéristiques biologiques.....</b>	112
<b>5.7.5 Caractéristiques thérapeutiques.....</b>	113
<b>5.8 Points forts et limite de l'étude.....</b>	114
<b>6- CONCLUSION.....</b>	115
<b>7- Références bibliographiques.....</b>	118
<b>8- Annexes.....</b>	150

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 2.1</b>	Organes impliqués dans la physiopathologie du diabète de type 2...	<b>11</b>
<b>Figure 2.2</b>	Evolution du nombre quotidien de nouveaux cas confirmés et nouveaux décès par COVID-19 du 25 février 2020 au 29 novembre 2021 en Algérie	<b>19</b>
<b>Figure 2.3</b>	Représentation schématique d'un coronavirus.....	<b>21</b>
<b>Figure 2.4</b>	Présentation clinique et facteurs de sévérité de l'infection à SARS-CoV-2.....	<b>24</b>
<b>Figure 2.5</b>	Coupe sagittale des voies aériennes supérieures illustrant les modalités de réalisation d'un prélèvement rhino-pharyngé avec un écouvillon.....	<b>31</b>
<b>Figure 2.6</b>	Cinétique des marqueurs diagnostiques en fonction du stade de l'infection.....	<b>31</b>
<b>Figure 2.7</b>	Interprétation clinique des résultats des tests diagnostiques.....	<b>32</b>
<b>Figure 3.1</b>	Stades de la maladie rénale chronique selon les recommandations KDIGO 2024.....	<b>56</b>
<b>Figure 4.1</b>	Organigramme de l'étude.....	<b>60</b>
<b>Figure 4.2</b>	Répartition des patients selon la wilaya d'origine.....	<b>62</b>
<b>Figure 4.3</b>	Répartition du BMI des patients en fonction du sexe.....	<b>63</b>
<b>Figure 4.4</b>	Répartition des classes de BMI des patients en fonction du sexe...	<b>63</b>
<b>Figure 4.5</b>	Profil évolutif des patients.....	<b>74</b>
<b>Figure 4.6</b>	Profil évolutif en fonction de l'âge.....	<b>75</b>
<b>Figure 4.7</b>	Profil évolutif en fonction de la néphropathie diabétique.....	<b>77</b>
<b>Figure 4.8</b>	Profil évolutif en fonction de la durée d'hospitalisation.....	<b>78</b>
<b>Figure 4.9</b>	Profil évolutif en fonction de l'étendu des TDM.....	<b>78</b>
<b>Figure 4.10</b>	Profil évolutif en fonction du débit de la filtration.....	<b>80</b>
<b>Figure 4.11</b>	Profil évolutif en fonction de l'oxygénothérapie.....	<b>81</b>

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 2.1</b> Les insulines commercialisées en Algérie : début d'action, pic d'action et durée d'action.....	14
<b>Tableau 2.2 :</b> Les antidiabétiques oraux et injectables non insulinique disponibles en Algérie.....	17
<b>Tableau 2.3 :</b> Critères OMS des formes cliniques de la COVID-19.....	29
<b>Tableau 3.1 :</b> Classification des BMI selon l'OMS.....	53
<b>Tableau 4.1:</b> Caractéristiques démographiques de la population étudiée.....	61
<b>Tableau 4.2:</b> Caractéristiques cliniques du DS de la population étudiée.....	62
<b>Tableau 4.3:</b> Facteurs de risque cardiovasculaires associés au DS dans la population étudiée.....	64
<b>Tableau 4.4 :</b> Les comorbidités associées au DS dans la population étudiée.....	65
<b>Tableau 4.5 :</b> Traitements du diabète sucré préalables à l'hospitalisation de la population étudiée.....	66
<b>Tableau 4.6 :</b> Caractéristiques cliniques à l'admission.....	67
<b>Tableau 4.7 :</b> Caractéristiques cliniques et radiologiques de la COVID -19.....	69
<b>Tableau 4.8 :</b> Caractéristiques biologiques de la population étudiées.....	71
<b>Tableau 4.9 :</b> Caractéristiques thérapeutiques de la population étudiées.....	73
<b>Tableau 4.10 :</b> Caractéristiques démographiques de la population étudiée.....	75
<b>Tableau 4.11 :</b> Caractéristiques cliniques du DS de la population étudiée.....	76
<b>Tableau 4.12 :</b> Caractéristiques cliniques et radiologiques de la COVID -19.....	79
<b>Tableau 4.13 :</b> Caractéristiques biologiques de la population étudiée.....	80
<b>Tableau 4.14 :</b> Caractéristiques thérapeutiques de la population étudiées.....	82
<b>Tableau 5.1 :</b> Prévalence de l'association covid-19 et diabète dans les différentes études.....	86
<b>Tableau 5.2:</b> Caractéristiques épidémiologiques des cas COVID-19 diabétiques dans différentes études.....	88
<b>Tableau 5.3 :</b> Répartition des patients selon les tranches d'âge dans différentes études.....	89
<b>Tableau 5.4 :</b> Répartitions de l'étiologie du diabète et son ancienneté dans les différentes études.....	90
<b>Tableau 5.5 :</b> BMI selon les études.....	91

<b>Tableau 5.6 :</b> Fréquence des facteurs de risque cardiovasculaires selon les études....	93
<b>Tableau 5.7 :</b> Fréquence des complications du DS dans notre série et comparaison avec les données de la littérature.....	94
<b>Tableau 5.8:</b> Fréquence des comorbidités associées au diabète dans différentes Séries.....	95
<b>Tableau 5.9:</b> Traitements des comorbidités associées au diabète sucré dans différentes études.....	96
<b>Tableau 5.10:</b> Thérapeutique du Diabète sucré dans les différentes études.....	97
<b>Tableau 5.11 :</b> Comparaison des constantes hémodynamiques à l'admission.....	98
<b>Tableau 5.12 :</b> Caractéristiques cliniques de la COVID-19 dans différentes Etudes.....	101
<b>Tableau 5.13 :</b> Résultats des examens de certitudes dans différentes études.....	103
<b>Tableau 5.14 :</b> Profil glycémique à l'admission dans différentes études.....	104
<b>Tableau 5.15 :</b> Profil ionique à l'admission dans différentes études.....	105
<b>Tableau 5. 16 :</b> Données du bilan hépatique à l'admission.....	106
<b>Tableau 5.17 :</b> Marqueurs de l'inflammation et/ou de l'infection.....	107
<b>Tableau 5.18 :</b> Traitements reçus durant l'hospitalisation.....	108
<b>Tableau 5.19 :</b> Profil évolutif des patients selon les différentes études.....	109

## LISTE DES ABREVIATIONS

AC/FA	Arythmie Complète / Fibrillation Atriale
ACE2	Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2
ADO	Anti diabétiques oraux
ALAT	Alanine amino transférase
Anti-GAD	Anti-Glutamate Acid Decarboxylase
Anti IA2	Anti-Insulinoma-Associated protein 2
Anti-ZnT8	Anti-Zinc Transporter 8
AOMI	Artériopathie Oblitérante des M.I.
ARA II	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
ARA II/ Diu	ARA II + Diurétique
ARA II/IC	ARA II + Inhibiteur Calcique
ARN	Acide RiboNucléique
ASAT	Aspartate amino transférase
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
Bpm	Battements par minute
B-Bloquant	Bêta-bloquant
BMI	Indice de Masse Corporelle
GLP1	Glucagon like peptide-1
BPCO	Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
CD4	Cluster of Differentiation 4
CD8	Cluster of Differentiation 8
CKD -EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration
CJP	Critère de jugement principal
CJS	Critère de jugement secondaire
CK	Créatine kinase
CIVD	Coagulation intravasculaire disséminée
CORONADO	CORONA virus et Diabète Outcomes
COVID-19	CoronaVirus Disease 19

CPAP	Continous Positive Airway Pressure
CRP	Protéine C-réactive
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DFGe	Débit de filtration glomérulaire estimé
DTM	Double Trunk Mask
DPP-4	Di Peptidyl Peptidase – 4
DS	Diabète Sucré
DT 1	Diabète de type 1
DT 2	Diabète de type 2
EP	Embolie pulmonaire
ENTRED	Échantillon National Témoin Représentatif des Diabétiques
EER	Épuration extra-rénale
EMPA-REG	Essai clinique sur l'Empagliflozine
FRCV	Facteurs de risque cardiovasculaire
FDR	Facteur de risque
FDA	Food and Drug Administration
FID	Fédération Internationale de Diabète
FiO2	Fraction inspirée en Oxygène
GIP	Gastric inhibitory polypeptide
HbA1c	Hémoglobine Glyquée
HDL-C	HDL-Cholestérol
HGPO	Hyperglycémie Provoquée par Voie Orale
HTA	Hypertension artérielle
ECA2	Enzyme de conversion de l'angiotensine 2
EDTA	Acide Ethylène Diamine Tétra Acétique
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IgM	Immunoglobuline M
IgG	Immunoglobuline G
IL-6	Interleukine
IRA	Insuffisance rénale aiguë

IOT/VM	Intubation orotrachéale/ventilation mécanique
HE	Hémagglutinine-Esteras
k+	Potassium
LBA	Liquide broncho alvéolaire
LDH	Lactate déshydrogénase
LDH	Lactate déshydrogénase
MRD	Maladie rénale diabétique
MERS	Middle East Respiratory Syndrome
MERS-CoV	Middle East Respiratory Syndrome – Coronavirus
MTEV	Maladies thrombo-emboliques veineuses
Na +	Sodium
NFS	Numération formule sanguine
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PDS	Polyneuropathie distale symétrique
PNN	Polynucléaires neutrophiles
PPAR $\gamma$	Peroxyzome Proliferator Activated Receptors
SpO2	Saturation Pulsée en Oxygène
Q-Sofa	Score de Quick SOFA (Sepsis-relatedOrgan Failure Assessement
RD	Rétinopathie diabétique
RT-LAMP	Reverse transcriptase Loop-mediated isothermal amplification
RT-PCR	Reverse transcriptase-polymerase chain reaction
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome
SCA	Syndrome coronaire aigu
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
SGLT1	Inhibiteurs du Co transporteur Sodium Glucose - 1
SGLT2	Inhibiteurs du Co transporteur Sodium Glucose – 2
SIT DAA	Société d'imagerie thoracique direct-acting antiviral
TAHINA	Epidemiological Transition And Health Impact in North Africa
TNF- $\alpha$	Interféron alpha
TVP	Thromboses veineuses profondes

TP	Temps de prothrombine
TZD	Thiazolinidiones
USPPI	Urgence de santé publique de portée internationale
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VNI	Ventilation non invasive

## Résumé

Dès le début de la pandémie COVID-19, le diabète sucré, l'une des comorbidités les plus fréquemment rencontrées chez les patients hospitalisés pour formes graves de COVID-19, a été identifié en tant qu'un facteur de risque d'évolution vers ces formes.

L'objectif de notre étude était de déterminer les caractéristiques phénotypiques clinico-biologiques, et pronostiques des patients diabétiques hospitalisées pour COVID-19 pour en déduire la part du diabète dans le risque de forme sévère et critique.

Il s'agit d'une étude observationnelle monocentrique à recueil prospectif se déroulant du 1<sup>er</sup> Décembre 2020 au 30 Novembre 2021 et incluant des patients adultes hospitalisés au niveau de l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine (HMRUC). Tous les patients avaient bénéficié d'un examen clinique et biologique. Le diagnostic de COVID était confirmé par un scanner thoracique sur les lésions radiologiques typiques et/ ou par test RT-PCR. Une application a été confectionnée pour la collecte des données. L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel R.

Sur les 533 patients hospitalisés, la prévalence du diabète était de 55,7%, 250 patients répondaient aux critères d'inclusions. Ils avaient un âge moyen de  $68 \pm 12.4$  ans, de sexe masculin dans 67% des cas (sex-ratio 2.05) et présentaient une obésité dans 35,5% et un DT2 dans 56%. L'HTA était le facteur de risque cardiovasculaire le plus fréquent (60.8%). Le profil clinique associait un syndrome infectieux constant et un état d'hypoxie sévère. Le profil biologique retrouvait la moyenne glycémique à  $2.24 \pm 1.14$  g/l, et celle de l'HbA1c à  $7,74 \text{ g/l} \pm 2.04\%$ , une altération du DFG (clearance de la créatinine médiane de 65.2 ml/mn) et hyperurémie ( $0.61 \pm 0.44$  g/l). La durée moyenne d'hospitalisation était de  $14 \pm 10.4$  jours.

L'évolution était défavorable chez 26% de nos patients selon le critère de jugement principal (recours à un transfert en unité de soins intensif et/ou à une ventilation artificielle avec intubation trachéale et/ou un décès à J7 puis à J28). Les facteurs prédictifs de l'évolution fatale étaient l'**âge** ( $p = 0,011$ ), l'**HTA** ( $p < 0,01$ ), l'**IRC** ( $p < 0,01$ ), les complications microvasculaires : **rétinopathie** ( $p < 0,01$ ), **néphropathie** ( $p < 0,001$ ), **neuropathie** ( $p < 0,01$ ), **SpO<sub>2</sub>** ( $p < 0,001$ ), **étendue des lésions scanographiques** ( $p < 0,01$ ), **durée d'hospitalisation** ( $p < 0,001$ ), **créatinémie** ( $p < 0,001$ ), **urée** ( $p < 0,001$ ), **ASATs** ( $p = 0,021$ ), **CRP** ( $p < 0,021$ ), **LDH** ( $p < 0,001$ ) et **fibrinogène** ( $p < 0,01$ ).

Le diabète aggrave le pronostic de la COVID-19 par l'état inflammatoire chronique sous-jacent ses complications et les comorbidités associées. L'infection par le SARS-CoV-2 déséquilibre et complique à son tour le diabète ou le révèle. L'évolution fatale dans notre population diabétique avec COVID-19 était liée à l'âge et les complications micro et macroangiopathiques du diabète.

**MOTS CLES :** **diabète sucré, COVID-19, forme sévère, mortalité, Pronostic, complications microangipathiques, complications macroangipathiques.**

## Summary

From the outset of the COVID-19 pandemic, diabetes mellitus, one of the most frequently encountered comorbidities in patients hospitalized for severe forms of COVID-19, was identified as a risk factor for progression to these forms.

The objective of our study was to determine the clinical and biological phenotypic characteristics as well as the prognostic factors of diabetic patients hospitalized for COVID-19 in order to assess the contribution of diabetes to the risk of severe and critical forms.

This was a single-center, prospective observational study conducted from December 1<sup>st</sup>, 2020, to November 30<sup>th</sup>, 2021, and included adult patients hospitalized at the Regional Military University Hospital of Constantine (HMRUC). All patients underwent a clinical examination and laboratory testing. The diagnosis of COVID-19 was confirmed by chest CT scan showing typical radiological lesions and/or by RT-PCR testing. An application was developed for data collection. Statistical analysis was done using R software.

Among the 533 hospitalized patients, the prevalence of diabetes was 55.7%, with 250 patients meeting the inclusion criteria. Their mean age was  $68 \pm 12.4$  years, 67% were male (with a male-to-female ratio of 2.05), 35.5% were overweight and 56% had type 2 diabetes. Hypertension was the most frequent cardiovascular risk factor (60.8%). The clinical presentation combined a constant infectious syndrome and severe hypoxia. The biological profile showed a mean blood glucose level of  $2.24 \pm 1.14$  g/L and an HbA1c level of  $7.74 \text{ g/L} \pm 2.04\%$ , an impaired eGFR (median creatinine clearance of 65.2 mL/min), and elevated serum urea ( $0.61 \pm 0.44$  g/L). The average length of hospital stay was  $14 \pm 10.4$  days. The outcome was unfavorable in 26% of our patients (the main criteria for an unfavorable outcome being transfer to the intensive care unit and/or mechanical ventilation with tracheal intubation and/or death on the 7<sup>th</sup> or the 28<sup>th</sup> day). Predictive factors for fatal outcome were age ( $p = 0.011$ ), hypertension ( $p < 0.01$ ), chronic kidney disease ( $p < 0.01$ ), microvascular complications: retinopathy ( $p < 0.01$ ), nephropathy ( $p < 0.001$ ), neuropathy ( $p < 0.01$ ), SpO<sub>2</sub> ( $p < 0.001$ ), extent of CT scan lesions ( $p < 0.01$ ), length of hospital stay ( $p < 0.001$ ), serum creatinine ( $p < 0.001$ ), urea ( $p < 0.001$ ), AST ( $p = 0.021$ ), CRP ( $p < 0.021$ ), LDH ( $p < 0.001$ ), and fibrinogen ( $p < 0.01$ ).

Diabetes worsens the prognosis of COVID-19 through chronic underlying inflammation, its complications, and its associated comorbidities. SARS-CoV-2 infection, in turn, destabilizes and complicates diabetes, or reveals it. In our diabetic population with COVID-19, fatal outcomes were associated with age and the micro- and macrovascular complications of diabetes.

**KEYWORDS:** diabetes mellitus, COVID-19, severe forms, mortality, prognosis, microvascular complications, macrovascular complications.

## ملخص

منذ بداية جائحة كوفيد-19، تم التعرف على مرض السكري، إحدى الحالات المصاحبة الأكثر شيوعاً بين المرضى الذين يعانون من الأشكال الشديدة من كوفيد-19، باعتباره عامل خطر رئيسي لتطور المرض إلى أشكال حادة وحرجة. هدف دراستنا هو تحديد الخصائص الوبائية والبيولوجية الإكلينيكية والتتبؤية لمرضى السكري المعالجين من كوفيد-19، بهدف تقييم مدى إسهام السكري في زيادة خطر الإصابة بالأشكال الشديدة.

هذه دراسة رصدية أحادية المركز ذات جمع استباقي للبيانات، أجريت خلال الفترة من 1 ديسمبر 2020 إلى 30 نوفمبر 2021، وشملت مرضى بالغين، تم إدخالهم إلى المستشفى العسكري الإقليمي الجامعي بقسنطينة. خضع جميع المرضى لفحوصات سريرية وبيولوجية. وتم تأكيد تشخيص كوفيد-19 بواسطة التصوير المقطعي المحوري للصدر، أو عبر اختبار RT-PCR، كما تم تطوير تطبيق خاص لجمع البيانات، وأُجري التحليل الإحصائي باستخدام برنامج "R".

من بين 533 مريضاً، كانت نسبة داء السكري 55.7%， إذ بلغ عدد المرضى الذين استوفوا معايير الإدراج 250 مريضاً. كانت أعمارهم تتراوح بمتوسط  $68 \pm 12.4$  سنة، وكان 67% منهم من الذكور، و35.5% يعانون من السمنة، و56% مصابون بداء السكري من النوع الثاني. كان ارتفاعاً ضغط الدم، بنسبة 60.8%. أظهرت التحاليل البيولوجية متوسط مستوى الجلوكوز في الدم  $2.24 \pm 1.14$  جم/لتر، ومتوسط HbA1c بنسبة  $7.74 \pm 2.04$ ، مع اضطرابات في وظيفة الكلى وارتفاع الاليوريكيميا ( $0.61 \pm 0.44$  جم/لتر). كانت مدة الإقامة في المستشفى تبلغ متوسط  $14 \pm 10.4$  يوماً.

شهد 26% من المرضى تطوراً سلبياً، والذي عُرف بناءً على المعيار الرئيسي، المتمثل في النقل إلى وحدة العناية المركزة و/أو الحاجة إلى التهوية الميكانيكية عبر و/أو الوفاة في اليوم السابع واليوم الثامن والعشرين. كانت عوامل التنبؤ بالموت تشمل العمر ( $p = 0.011$ )، وارتفاع ضغط الدم ( $p < 0.01$ )، والفشل الكلوي المزمن ( $p < 0.01$ )، والمضاعفات مثل اعتلال الشبكيه ( $p < 0.01$ )، واعتلال الكلية ( $p < 0.001$ )، والاعتلال العصبي ( $p < 0.01$ )، وتشبع الأكسجين ( $p < 0.001$ )، ومدة الإقامة في المستشفى ( $p < 0.001$ )، والكرياتينين في الدم ( $p < 0.001$ )، والاليوريا ( $p < 0.001$ )، وإنزيمات الكبد ( $p = 0.021$ )، وإنزيم اللاكتات ديبيهروجيناز ( $p < 0.001$ )، والفبرينوجين ( $p < 0.01$ )، يلعب داء السكري دوراً في تدهور كوفيد-19 بسبب الحالة الالتهابية المزمنة المصاحبة، ومضاعفاته، والأمراض المصاحبة. كما يخل فيروس سارس-كوف-2 بالتوازن السكري ويزيد من تعقيده. وكان الارتباط بين الوفاة في مرضى السكري المصابين بكوفيد-19 مرتبطًا بالعمر، والمضاعفات بالسكري.

**الكلمات المفتاحية:** داء السكري، كوفيد-19، الشكل الحاد، الوفيات، التنبؤات، المضاعفات، المضاعفات، السكري.

## **INTRODUCTION – PROBLEMATIQUE**

## 1. Introduction – Problématique

En décembre 2019, le premier cas de pneumonie d'origine virale inconnue a été signalé à Wuhan, en Chine. Un nouveau coronavirus a ensuite été identifié comme l'agent pathogène responsable, provisoirement nommé le nouveau coronavirus 2019 (nCoV-2019), et finalement nommé coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2), maintenant communément appelé COVID-19[1]. Depuis le nombre de cas de COVID-19 en dehors de la Chine a augmenté de manière drastique. Préoccupée par les taux alarmants de propagation et de gravité de la maladie dans le monde, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) avait déclaré la COVID-19 comme une pandémie le 11 mars 2020[2].

En effet, après l'Asie, l'Europe, les États-Unis et l'Iran étaient les régions du monde les plus touchées[2]. A la date du 23 novembre 2020, le nombre de patients contractant la COVID-19 dans le monde était 59, 127,000 dont 1, 396,017 décédés (2, 3%) et 40, 899, 997 guéris (69,2%)[3].

Le taux de mortalité spécifique du COVID-19 était variable. Alors que le taux global était d'environ 2,3%, il atteignait 8,0% et 14,8% chez les patients âgés, respectivement, de 70 à 79 ans et supérieur ou égale 80 ans [4].

L'Algérie comme le reste du monde était confrontée à la propagation de cette pathologie, et le premier patient atteint de cette virose était détecté le 25 février 2020. À la même date du 23 novembre 2020, l'Algérie décomptait 74,862 cas dont 2,272 décédés (3%) et 48,794 guéris (65,2%)[5].

Selon la définition de l'OMS, les coronavirus forment une famille comptant un grand nombre de virus qui peuvent provoquer des maladies très diverses chez l'homme, allant du rhume banal à des pathologies plus sévères comme le SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère), le MERS-CoV (middle east respiratory syndrome) ou la COVID-19[6].

Plusieurs facteurs responsables de formes sévères de la COVID-19 ont été décrits dont le diabète, l'âge, l'hypertension artérielle, l'obésité ainsi que les maladies cardiovasculaires à l'instar des anciennes épidémies de SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) et de MERS (Middle East Respiratory Syndrome)[7;8;[8]9]

Par ailleurs, la prévalence moyenne du diabète chez les patients atteints de COVID-19 avoisine celle de la population générale selon certaines études[10][11].

Dans une étude algérienne portant sur le profil clinique et biologique des patients algériens hospitalisés pour COVID-19, 70% avaient une pathologie chronique, et l'hypertension artérielle était la comorbidité la plus fréquente (31,4%), suivie par le diabète sucré (DS) (15,1%) puis les pathologies vasculaires (10,5%)[12]. En sachant que l'étude menée par le ministère de la Santé, en coordination avec l'OMS, entre 2016 et 2017 avait révélé que 14,4% des Algériens âgés de 18 à 69 ans étaient atteints de diabète[13].

Aussi, et selon les données des études chinoises, la prévalence du diabète chez les patients atteints d'une forme critique de COVID-19 se situait entre 15 et 25% soit un résultat de 2 à 4 fois plus élevé que chez les patients non diabétiques [9][14][15].

Une autre étude chinoise avait comparé la présentation clinique du COVID-19 entre des patients diabétiques et non diabétiques. Cette étude avait démontré que la symptomatologie initiale du COVID-19 semblait être plus frustre chez le patient diabétique. En effet, la fièvre était moins présente, ce qui pourrait induire un retard diagnostique. De même, l'analyse des scanners thoraciques avait révélé des pneumonies plus sévères chez les diabétiques et, le diabète était associé à des anomalies biologiques plus marquées parmi lesquelles l'élévation des biomarqueurs inflammatoires (dont la protéine C-réactive (CRP) et l'interleukine 6 (IL-6)), l'élévation des enzymes tissulaires et les anomalies de la coagulation (dont les D-dimères). Ces anomalies témoignent selon les auteurs d'une atteinte sévère, multi-organes et d'une propension aux événements thromboemboliques ainsi qu'à « l'orage cytokinique » décrit comme facteur aggravant du COVID-19. Finalement, la lymphopénie, fréquemment présente est plus prononcée en cas de diabète [16].

Par ailleurs, la mortalité liée au COVID-19 est variable d'une étude à l'autre allant de 2 à 15% dans les formes sévères, à plus de 20 et même 50% dans les formes critiques [9]. Selon des données chinoises portant sur plus de 70.000 cas, la mortalité globale liée au COVID-19 était de 2,3% alors qu'elle était de 7,3% chez les patients diabétiques[17]. De plus, la prévalence du diabète atteignait 20 à 30% chez les patients avec issue fatale; un résultat jusqu'à 3 fois plus élevé que chez les patients survivants[9]. Les patients diabétiques semblent donc plus à risque de décès lié au COVID-19.

Dans d'autres études, notamment en Italie, une analyse de 27955 patients décédés des suites de COVID-19 avait montré une prévalence du diabète de 31,1% [18]. Une enquête réalisée en Angleterre (Royaume-Uni) a montré que sur 23804 patients atteints de COVID-19 décédés à l'hôpital, 32% avaient un diabète de type 2 (DT2) et 1,5% un diabète de type 1(DT1), avec respectivement 2,03 et 3,5 fois plus de risques de mourir que les patients non diabétiques [19].

Par ailleurs, les traitements hypoglycémiants et les traitements antiviraux peuvent moduler le risque, mais les limites de leur utilisation et les interactions potentielles avec les traitements du COVID-19 doivent être soigneusement évaluées[20]. Enfin, l'infection par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère pourrait-elle même représenter un facteur d'aggravation pour les personnes atteintes de diabète, car elle peut précipiter des complications métaboliques aiguës par des effets négatifs directs sur la fonction des cellules  $\beta$ . Ces effets sur la fonction des cellules  $\beta$  pourraient également provoquer une acidocétose diabétique chez les personnes diabétiques, une hyperglycémie à l'hospitalisation chez les personnes ayant des antécédents de diabète inconnus et un diabète potentiellement nouveau [20].

L'étude observationnelle française CORONADO, qui visait à comprendre pourquoi le diabète est un facteur de risque de sévérité et de décès chez les patients COVID19, avait montré que c'est principalement l'obésité associée au diabète qui était associée à la gravité des symptômes [21]. Les chercheurs avaient analysé un certain nombre de caractéristiques des patients diabétiques et atteints de COVID19. Ils avaient pu rechercher d'éventuelles corrélations entre les différentes complications et leur gravité (insuffisance respiratoire, complications vasculaires, lymphopénie, état inflammatoire), et les caractéristiques des patients (type de diabète, sexe, indice de masse corporelle (IMC), durée du traitement du diabète). Les résultats obtenus indiquaient que seule l'obésité, par ailleurs associée au risque de sévérité de COVID19 indépendamment du diabète, était associée à l'évolution vers une intubation des patients et un risque de décès dans les 7 jours[21].

Toutefois, l'impact spécifique du diabète, de l'obésité ou des autres facteurs sur risque accru d'infection sévère ou critique méritaient d'être étudié dans notre population Algérienne, d'où l'initiation de notre étude qui visait en premier lieu à déterminer des caractéristiques phénotypiques clinico-biologiques, et pronostiques des patients

diabétiques hospitalisées pour COVID-19 pour en déduire la part du diabète dans le risque de forme sévère et critique.

**Objectifs de l'étude :**

L'objectif principal de notre étude était de décrire les caractéristiques phénotypiques Clinic-biologiques des patients diabétiques hospitalisés pour COVID-19.

Nous nous sommes fixés aussi des objectifs secondaires qui sont comme suit :

- Décrire la morbidité hospitalière liée au couple diabète-COVID-19, en particulier la survenue d'évènements majeurs : intubation trachéale et/ou décès.
- Identifier et analyser les facteurs déterminants associés à la gravité de la maladie et au risque de mortalité.

**ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SUR  
LE DIABÈTE SUCRÉ ET LA COVID-19**

## 2. ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SUR LE DIABÈTE SUCRÉ ET LA COVID-19

### 2.1 Diabète sucré

#### 2.1.1 Épidémiologie

Le DS, maladie chronique, insidieuse, plurifactorielle, caractérisée par une hyperglycémie chronique, est à l'origine de plusieurs complications aigues et chroniques majeures.

L'Atlas du diabète de la FID (2021) avait montré qu'environ 537 millions d'adultes vivaient avec le diabète soit 10,5% de la population âgée de 20 à 79 ans et que près de 50% d'entre eux ignoraient leur maladie, 3 adultes sur 4 atteints de diabète vivent dans des pays à revenu faible ou moyen constituant un véritable fardeau pour les individus, les familles et les pays.

D'ici 2045, un adulte sur huit, soit environ 783 millions de personnes, vivra avec le diabète, ce qui représente une augmentation de 46%[22].

Cette progression constante de la prévalence du diabète sucré, ces dernières décennies, constitut un grand défi de santé de ce 21<sup>ème</sup> siècle [23].

L'Algérie comme dans le monde entier n'a pu échapper au phénomène de transition épidémiologique, démographique et nutritionnelle marqué par une recrudescence importante des maladies non transmissibles dont le diabète et les maladies cardiovasculaires avec un recul des maladies transmissibles.

Plusieurs enquêtes nationales ont été menées. Celle réalisée à Alger en 1992, retrouvait un taux de prévalence globale de 2,1% de diabète connu parmi la population adulte[24]. L'enquête nationale santé Algérie TAHINA 2005, retrouvait une prévalence du diabète de type 2 de 12,3% chez les sujets âgés de 35 à 70 ans[25]. L'étude de Lemdaoui réalisée à Constantine, en 2004-2005, rapportait une prévalence du diabète de 11,8%.

L'enquête, Stepwise Algérie- OMS 2016-2017 a publié une prévalence du diabète dans la population générale (âgés entre 19 et 60 ans), estimée à 14,4%[26].

### 2.1.2 Classification

Le terme de DS regroupe une série d'états, classé initialement par un comité d'experts de l'OMS en 1997[27], fondée sur l'étiopathogénie, en quatre grandes catégories :

-Le DT1 auto-immun : représentant 5 à 10% des diabètes est secondaire à la destruction plus ou moins rapide des cellules bêta du pancréas aboutissant à une insulinopénie totale. Le LADA « Latent Auto immune Diabetes in Adults » a été rattaché à ce groupe, bien que l'insulinopénie soit plus progressive et survient plus tardivement.

- Le DT2: plus fréquent, représente 90 à 95% des diabètes[27], se caractérise par une insulinopénie relative, non adaptée aux besoins insuliniques d'un sujet insulino résistant, le plus souvent secondaire à un excès pondéral.

- Les diabètes de causes diverses, mais spécifiques : diabètes monogéniques, les diabètes secondaires (pancréatiques, endocrinopathies, médicamenteux ou toxiques...).

- Le diabète gestationnel : caractérisé par des troubles de la glycorégulation survenant en général au 2<sup>e</sup> ou au 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse[28].

Les experts ont identifié un groupe intermédiaire d'individus ayant des niveaux glycémiques insuffisants pour poser le diagnostic de diabète, mais trop élevés pour être considéré comme normaux. Il s'agit de :

- L'hyperglycémie modérée à jeun défini par une glycémie à jeun comprise entre 1,10 et 1,25g/l avec une glycémie à la deuxième heure de l'HGPO inférieur à 1,40g/l.

- L'intolérance glucosée définie par une glycémie à jeun inférieur à 1,26, glycémie à la deuxième heure l'HGPO comprise entre 1,40 et 2 g/l.

Ces situations sont des facteurs de risque de survenue ultérieure d'un DT2.

Le diabète est une maladie très hétérogène. Depuis quelques années, plusieurs essais ont été initiées pour démembrer les états diabétiques survenant chez l'adulte (« adult-onset diabetes »), afin d'établir une ou des classifications tenant compte de sa diversité étiopathogénique, symptomatique, biologique et évolutive[28].

### 2.1.3 Complications

Les complications chroniques du DS comprennent deux composantes : la macroangiopathies et la microangiopathie, secondaires à la triade physiopathologique du diabète : l'hyperglycémie, l'insulorésistance et l'inflammation de bas grade.

Le diabète est un des facteurs de risque de la macroangiopathie, au même titre que l'hypertension artérielle, l'hyperlipidémie ou le tabagisme.

Quant à la microangiopathie, elle est spécifique de l'hyperglycémie et responsable des complications dégénératives du DS. Trois tissus sont particulièrement le siège de cette microangiopathie : la rétine, le glomérule rénal et le nerf périphérique.

### **La rétinopathie diabétique**

La rétinopathie diabétique (RD) reste une cause importante de malvoyance et la première cause de cécité chez les sujets de moins de 60 ans dans l'ensemble des pays industrialisés[29][30]. Elle reste silencieuse pendant de nombreuses années et ne devient symptomatique qu'au stade des complications. L'examen régulier et systématique permet de la diagnostiquer précocement et de la traiter.

### **La maladie rénale diabétique (MRD)**

La (MRD) est la première cause d'insuffisance rénale chronique conduisant à la prise en charge en dialyse (25 à 60%) dans les pays industrialisés et aussi dans les pays émergents [31]. Le DT2 est la principale cause de MRD représentant près de 90% des cas[32].

### **La neuropathie diabétique**

Le diabète est la première cause de neuropathie. La forme la plus fréquente est la polyneuropathie distale symétrique (PDS) à prédominance sensitive qui touche 50% des diabétiques[33]. Elle est liée à des mécanismes métaboliques et vasculaires et la cause principale des plaies chroniques des pieds[34]. Sur des critères cliniques et électrophysiologiques elle peut être diagnostiquée dès 5 ans d'évolution d'un DT1[35] et touche 8,3% des patients DT2 au moment du diagnostic. Sa prévalence est estimée à 45% dans le DT2 après 15 ans d'évolution[33][36][37]. La Neuropathie diabétique peut toucher aussi bien le système nerveux périphérique que le système nerveux autonome ou végétatif.

### **Complications vasculaires**

Les maladies cardio-vasculaires représentent la première cause de mortalité des patients diabétiques. Dans l'étude ENTRED 32% des décès étaient liés aux maladies cardiovasculaires alors que la mortalité par le cancer représentait 28% [38]. Le risque de maladies cardiovasculaires est deux fois plus important pour les patients avec un diabète par rapport à la population non-diabétique d'âge équivalent[39]. Indépendamment de

l'âge des patients et des facteurs de risque, la durée du diabète est associé à la mortalité d'origine coronarienne [40].

Le diabète est un facteur de risque indépendant pour l'AVC, avec risque relatif multiplié par 2 selon les cohortes étudiées[41][42]. L'artériopathie des membres inférieurs est 3 fois plus fréquent chez le patient diabétique que chez le non-diabétique[43][44].

#### **2.1.4 Physiopathologie**

##### **Diabète de type 1**

La destruction auto-immune des cellules bêta du pancréas est à l'origine de la survenu du DT1 et semble évoluer en trois stades :

- le stade 1 : la phase d'auto-immunité asymptomatique se caractérisant par la présence d'au moins 2 auto-anticorps dirigés contre la cellule bêta-pancréatique et qui évolue dans 5 ans vers le DT1, dans 44% des cas;
- le stade 2 : la phase de dysglycémie : caractérisée par des anomalies de la régulation de la glycémie sans signes cliniques d'hyperglycémie.
- le stade 3 : la phase de maladie clinique où plus de 80% des cellules bêta sont détruites[45].

Le processus auto-immun semble débuter plusieurs années, 5 à 10 ans, ou plus, avant l'installation de la maladie. La lyse des cellules  $\beta$  du pancréas est due à l'action cytotoxique des lymphocytes T CD8 +et CD4+[46].

Les anticorps de l'insulite pancréatique, sont principalement au nombre de 4 :

- les anticorps anti-GAD, présents chez 80% des patients [47];
- les auto-anticorps anti-insuline, retrouvés surtout chez l'enfant [48];
- les anticorps anti-IA2 présents chez 50 à 75% des patients ayant un DT1 [49];
- les anticorps anti-ZnT8 retrouvés dans 60 à 80% des cas de DT1, [50].

Environ 70% des enfants ayant des auto-anticorps multiples évoluent vers le DT1 dans les 10 années suivant l'apparition de ces anticorps [51].

Les facteurs d'environnement sont également incriminés : deux hypothèses prédominent sur ces facteurs, le rôle de virus et l'effet délétère d'un environnement trop propre[52][53].

Une susceptibilité plurigénique avec de multiples gènes responsables a également été incriminée. Le principal est situé sur le bras court de la sixième paire chromosomique (6p21) où sont abrités les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité.

La présence des haplotypes DR3 (DRB1\*03 :01 DQA1\*05 :01-DQB1\*02 :01) et DR4 (DRB1\*04-DQA1\*03 :01-DQB1\*03 :02) majore le risque de DT1 à l'état hétérozygote composite (DR3-DR4) d'un facteur 16 et à l'état homozygote (DR3-DR3 ou DR4-DR4) d'un facteur 6[54].

## Diabète de type 2

Le DT2 est une maladie multifactorielle qui associe la résistance des tissus à l'action de l'insuline et de l'incapacité des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans à compenser l'augmentation des besoins en insuline de l'organisme.

Il est bien connu que le risque de survenue d'un DT2 dépend des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux.

- **Facteurs génétiques :** Selon les études, l'héritabilité du DT2 est estimée entre 20 et 80% dépend des populations étudiées. Le risque de développer un DT2 est de:
  - 40% chez le sujet dont un parent est diabétique de type 2;
  - 70% si les deux parents sont atteints;
  - 80% chez les jumeaux monozygotes;
  - et 20% chez les jumeaux dizygotes[55].
- **Facteurs environnementaux diabétogènes :** Les principaux facteurs de risque du DT2 sont : les antécédents familiaux de DT2 au premier degré et l'origine ethnique (Asie, Afrique du Nord), l'âge ( $> 40$  ans), l'IMC, la répartition androïde des graisses (tour de taille  $> 88$  cm chez les femmes et 102 cm chez les hommes)[56].
- L'explosion de la prévalence de l'obésité et la diminution de l'activité physique dans les sociétés occidentalisées ont favorisé l'apparition de l'insulinorésistance.
- En situation de pléthore énergétique, la balance énergétique est à l'origine d'une prise de poids et d'un stockage des lipides dans le tissu adipeux non utilisés en cas de sédentarité.
- En cas de prédisposition génétique, ces lipides vont être stocker de manière « ectopique » au niveau du foie (stéatose hépatique), des muscles et du pancréas, entraînant une obésité androïde ou viscérale. La graisse non utilisée dans les muscles

et le foie sera responsable de la survenue de la résistance à l'insuline par une augmentation de la production hépatique du glucose et la diminution de son utilisation musculaire

- Par ailleurs, les cellules  $\beta$  pancréatiques augmentent leur sécrétion d'insuline, maintenant ainsi longtemps la glycémie à un niveau normal, avant de s'épuiser.
- Ainsi, chez des sujets non prédisposés génétiquement au DT2, l'augmentation des besoins en insuline secondaire à l'insulinorésistance sera compensée par une augmentation de l'insulinosécrétion pour maintenir une glycémie normale. Par contre, chez les sujets prédisposés, l'incapacité de la cellule  $\beta$  à suivre l'augmentation des besoins va entraîner une ascension progressive de la glycémie puis l'apparition d'un diabète franc [57][58].
- Les facteurs environnementaux par les modifications épigénétiques, peuvent induire l'expression des gènes de susceptibilité du diabète, qui sont réversibles lors d'interventions sur les règles hygiéno-diététiques[59].

- **Le rôle des autres systèmes**

- L'effet incrétine : c'est la potentialisation de la sécrétion d'insuline lors de l'ingestion orale du glucose sous le contrôle de deux hormones du tractus gastro-intestinal :
  - le Glucagon like peptide-1 (GLP1) sécrété par les cellules L du côlon;
  - le Gastric inhibitory poplypeptide (GIP) sécrété par les cellules K duodénales.

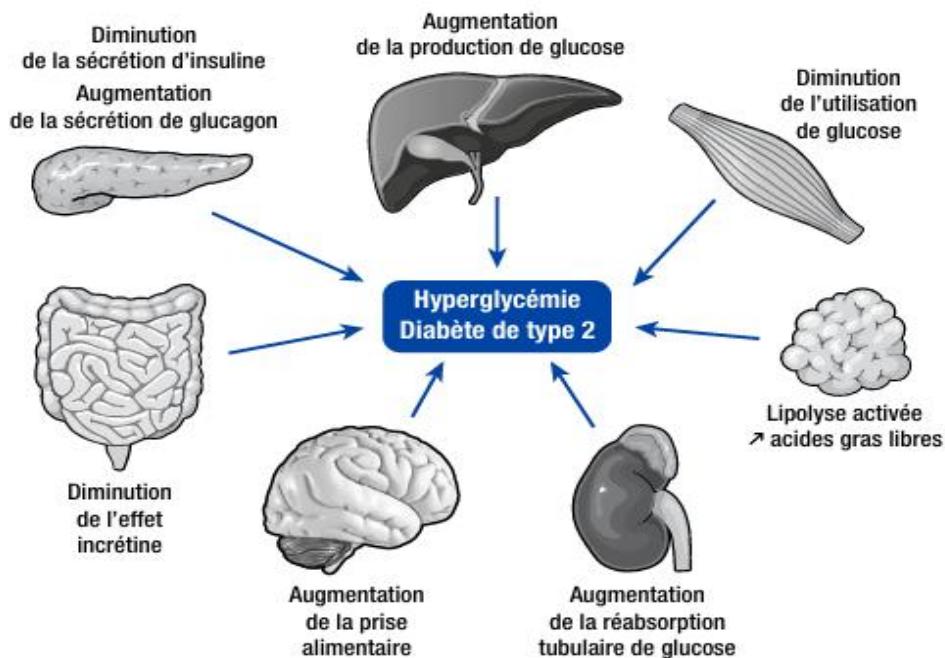
Lors du DT 2, un déficit en GLP-1 et une résistance de la cellule bêta au GIP et au GLP-1 existent. Le déficit en GLP-1 est précoce et s'installe au stade d'intolérance au glucose, et se major au stade de l'installation du DT2 [60].

- Le glucagon : Les concentrations plasmatiques de glucagon sont élevées dans le DT 2 à l'origine d'une augmentation de la production hépatique de glucose basale/nocturne caractéristique du DT 2[61].
- Les reins : Ils filtrent plus de 160 g de glucose par jour qui seront entièrement réabsorbés au niveau du tube contourné proximal par les transporteurs du glucose : 10% par SGLT1 et 90% par SGLT2. Lorsque la capacité de réabsorption rénale du glucose est dépassée en cas d'hyperglycémie ( $> 1,80-2 \text{ g/l}$ ), la glycosurie apparaît. Au cours du DT2, une surexpression des transporteurs de glucose SGLT2 (une réponse adaptative) entraîne un

accroissement de la capture du glucose (multiplié par 4) au niveau tubulaire. Ainsi, cette réabsorption est à l'origine du cercle vicieux hyperglycémiant[62].

- Le cerveau comme le foie, le muscle ou le tissu adipeux, pourrait aussi être soumis à l'insulinorésistance. Physiologiquement, l'insuline possède une fonction satiéto-gène centrale. Dans le DT2, les aires hypothalamiques incriminées dans la régulation de l'appétit ont une réponse anormale à la charge orale en glucose malgré les concentrations élevées d'insuline objectivées. C'est l'insulinorésistance cérébrale[63][64].
- Le rôle du microbiote : l'inflammation chronique pourrait être induite par une augmentation de la perméabilité intestinal et un changement de composition du microbiote, observés aussi chez les sujets obèses présentant un DT2[65]. L'introduction d'une flore intestinale de donneur mince chez des patients obèses semble améliorer leur sensibilité [66].

Au total, plusieurs organes sont incriminés dans la physiopathologie du DT2, en plus du tissu adipeux, muscle, foie et cellule bêta, se surajoutent des organes clés, tractus gastro-intestinal, cellules alpha-pancréatiques, rein et cerveau (**Figure 2.1**).



**Figure 2.1 :** Organes impliqués dans la physiopathologie du diabète de type 2 [67].

## 2.1.5 Traitement

Le traitement du DS comporte 3 volets : les mesures diététiques, l'activité physique et le traitement médical. Il vise à atteindre un équilibre glycémique aussi proche que possible de la normale avec comme objectifs :

- A court terme : faire disparaître les symptômes cliniques du diabète, prévenir les décompensations aigues et améliorer la qualité de vie.
- A long terme : prévenir et retarder la survenue des complications dégénératives du diabète.

### 2.1.5.1 Mesures diététiques

Les mesures hygiéno diététiques constituent l'une des bases fondamentales de la prise en charge du diabète quel que soit son type.

Dans le DT1, elles doivent être instaurées dès la découverte du diabète et nécessite la mise en route d'une insulinothérapie afin de réduire les fluctuations glycémiques.

Dans le DT 2, ces mesures hygiéno diététiques sont indispensables, aux différentes étapes de la maladie[68][69]. Elles ont comme objectifs, la réduction de l'insulinorésistance, la sauvegarde de l'insulinosécrétion résiduelle, la réduction des anomalies glycémiques, lipidiques, tensionnelles et d'éviter la progression de la maladie. Des études de prévention avaient prouvé que le risque de l'évolution de l'intolérance au glucose en diabète était réduit de moitié par les mesures hygiéno diététiques associées à l'activité physique [70].

### 2.1.5.2 Activité physique

Plusieurs données épidémiologiques et interventionnelles ont prouvé les effets de l'activité physique sur l'incidence et l'évolution du DS [71][72]. Elle est aussi importante pour le traitement du diabète que l'équilibre alimentaire.

Elle doit être suffisamment prolongée et régulière pour être efficace. Elle permettrait :

- la prévention de la survenue du diabète : dans l'étude Finnish Diabetes Prevention Study, une réduction de la survenue d'un DS sans perte de poids, chez 522 sujets intolérants au glucose, a été obtenue au bout de deux années par simple modification du mode de vie : activité physique de 30 minutes par séances trois fois par semaine, associée à des mesures diététiques qualitatives [73].

- la prévention de la survenue du diabète : dans l'étude Finnish Diabetes Prevention Study, une réduction de la survenue d'un DS sans perte de poids, chez 522 sujets intolérants au glucose, a été obtenue au bout de deux années par simple modification du mode de vie : activité physique de 30 minutes par séances trois fois par semaine, associée à des mesures diététiques qualitatives [74].
- une amélioration de certaines complications du diabète :
  - macro-angiopathiques : L'activité physique joue un rôle important dans la prévention des atteintes macro-angiopathiques chez le diabétique [75][76]. De même, un effet très favorable par une augmentation du périmètre de marche et sans douleur est observé en cas de l'artérite oblitérante des membres inférieurs[77] et le risque d'accident cardiovasculaire diminue en cas d'activité physique régulière[78].
  - rein : une augmentation du débit glomérulaire et transitoirement de la micro-albuminurie, sans altération de la fonction rénale avec maintien des clairances glomérulaires stables voire parfois une amélioration après des efforts prolongés et intenses [78].
  - neuropathie : la marche à raison de 4 heures par semaine peut retarder l'installation d'une neuropathie[78].
  - rétine : De nombreuses études ont montré l'effet bénéfique de l'activité physique sur l'incidence et la progression des complications rétiniennes[79].
  - Autres effets :
    - impact sur les facteurs de risque cardiovasculaires (diminution de la pression artérielle et des triglycérides, et l'augmentation du HDL [78] ;
    - réduction de la mortalité et des cancers.

#### **2.1.5.3 Traitement médical**

Les différents traitements du DS agissent à différents niveaux :

- substitution de la carence en insuline : Les insulines.
- amélioration de la sécrétion d'insuline par des sécrétagogues : sulfamides hypoglycémiants, glinides, analogues du GLP-1, inhibiteurs du DPP-4.
- réduction de l'insulinorésistance par les biguanides et les dérivés des glitazones

- limitation de l'absorption intestinale des sucres : les inhibiteurs des alpha glucosidases.
- limitation de l'absorption intestinale des sucres : les inhibiteurs des alpha glucosidases.
- limitation de la réabsorption du glucose au niveau rénal : les inhibiteurs SGLT2.

### Les insulines :

- Dans le DT 1, l'insulinothérapie est un traitement incontournable et doit être instauré dès la découverte du DS [80]. Dans les DT 2, c'est un traitement non obligatoire tant que les mesures hygiéno-diététiques associées aux autres thérapeutiques non insuliniques permettent d'obtenir les objectifs de contrôle glycémique. Elle devient indispensable lorsque la maladie évolue vers l'échec de ces traitements (ADO à doses maximales tolérées ou analogues du GLP-1[81][82]). Les différentes insulines disponibles en Algérie sont représentées en tableau 2.1.

**Tableau 2.1:** *Les insulines commercialisées en Algérie : début d'action, pic d'action et durée d'action.*

Types d'insulines	Début d'action	Pic d'action	Durée d'action
<b>Insulines humaines recombinantes</b> (Actrapid, Insuman rapide, Insudal rapide)	30-60 mn	2-3 h	5-8 h
<b>Analogues rapides</b> Lispro (Humalog), (Aspart Novorapid), Glulisine (Apidra)	5-10 mn	30-90 mn	4-6 h
<b>Insulines intermédiaires</b> Insulatard, Humuline (NPH), Insuman (basal), Insudal (basal)	2-4 h	4-10 h	10-16h
<b>Analogues lents</b> Glargine U 100 (Lantus), Détemir (Levemir) Abasaglar, Basalog one. Glarus	2-4 h	Glargine: Pas de pic Détemir : 6-8h	Glargine : 20-24h Detemir : 12-20h
<b>Mélanges rapides et intermédiaires</b> Mixtard 30, Insudal Comb 25	30-60 mn	2-3 h	10-16 h
<b>Mélanges analogues rapides et intermédiaires</b> Novomix 30, Humalog Mix 25/50., Humalog Mix 30	5-10 mn	1-4 h	Jusqu'à 24h

## Antidiabétiques non insuliniques

### - Insulino-sécrétagogues

- Non agissants par la voie des incrétines

**Les sulfonylurés ou sulfamides hypoglycémiants** : Ils stimulent la libération de l'insuline par le pancréas et sont inefficaces en cas d'épuisement important de l'insulinosécrétion.

**Les glinides** : Effet identique à celui des sulfonylurées, ils ont un pouvoir hypoglycémiant plus faible et une action plus courte, réservés aux hyperglycémies postprandiales et en cas d'insuffisance rénale modérée[83].

- Agissants par voie des incrétines

Cet effet fut attribué à la stimulation par le bol alimentaire d'hormones intestinales connues sous le nom d'incrétines[84], parmi lesquelles le GLP-1 qui a fait l'objet d'un développement thérapeutique [85] et deux voies thérapeutiques ont été envisagées [80].

- **Incrétino-mimétiques** : (Analogue du GLP-1). Ceux sont des analogues du GLP-1, non dégradables par la Di Peptidyl Peptidase – 4 (DPP4), réduisent les taux circulants de glucagon, ralentissent de la vidange gastrique, préservent les cellules  $\beta$  pancréatiques et stimulent la sécrétion de l'insuline de façon dépendante de la glycémie[86].

- **Incrétino-modulateurs** : Inhibiteur du DPP -4: Gliptines sont des inhibiteurs de l'activité de la DPP-4 qui se traduit par une augmentation prolongée des taux de GLP1[87].

- **Insulino-sensibilisateurs**

- **Biguanides** : Utilisés depuis 1956, les biguanides sont représentés par la metformine qui demeure le traitement de première intention et peu couteux. Ceux sont les médicaments de l'insulinorésistance: ce ne sont pas des hypoglycémiants, sans action sur la glycémie chez les sujets normaux et ne donnent pas d'hypoglycémies s'ils sont utilisés seuls. Parmi leurs avantages : l'absence de prise de poids, les effets bénéfiques sur la protection cardiovasculaire du DT2 ainsi que sur la mortalité en prévention secondaire[88] [89].

- **Thiazolinidiones** : glitazones (TZD) Ils agissent en se liant à un récepteur nucléaire, le PPAR  $\gamma$  (Peroxyzome Proliferator Activated Receptors) présent essentiellement au niveau des cellules adipeuses[90]. Ceux sont donc des

stimulateurs de l'utilisation périphérique du glucose. Ils ont été retirés du marché Européens en 2011 à cause de l'augmentation du risque de développement des cancers de la vessie et continuent à être utilisées pour certaines molécules : la pioglitazone aux Etats unies et au Canada.

- **Inhibiteurs de l'absorption du glucose** : inhibiteurs de l'alpha – glucosidases. Les alpha glucosidases sont des enzymes localisées à la surface de la bordure en brosse des entérocytes et dont l'action est d'hydrolyser les sucres complexes comme l'amidon, les dextrines et les saccharoses en monosaccharides assimilables. Les inhibiteurs des alpha glucosidases bloquent l'action de ces enzymes et ralentissent la digestion et l'absorption des polysaccharides[91][92].
- **Inhibiteurs de la réabsorption du glucose : inhibiteurs du Co transporteur Sodium Glucose - 2 (SGLT 2) : Gliflozines** Ils Inhibent un co-transporteur de réabsorption du glucose et Na<sup>+</sup> dans le tube contourné proximal rénal nommé SGLT2. Ils réduisent la glycémie à jeun et postprandiale en réduisant la réabsorption rénale du glucose et en favorisant ainsi son excréition urinaire, entraînant une glycosurie qui constitue donc une perte énergétique et aboutit in fine à une perte de poids de l'ordre de 2 à 3 Kg[93][94]. Cette classe améliore l'HbA1c environ de 0,7% et réduit la mortalité cardiovasculaire (étude EMPA-REG)[95].
- **Analogue de l'Amyline : Pramlintide** L'Amyline, hormone sécrétée par la cellule bêta pancréatique humaine avec l'insuline en réponse aux repas afin de contrôler l'hyperglycémie postprandiale, inhibe la sécrétion du glucagon, ce qui réduit la production de glucose hépatique. Elle ralentit la vidange gastrique, retardant ainsi l'absorption du glucose et l'élévation postprandiale de la glycémie[96].

En Algérie six familles d'hypoglycémiants par voie orale sont disponibles : les biguanides, les sulfamides hypoglycémiants, les glinides, les inhibiteurs des alpha-glucosidases, les inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines) et les inhibiteurs de SGLT2 (gliflozines), ainsi qu'un antidiabétique injectable non insulinique : l'analogue du GLP-1 (Tableau 2.2)

**Tableau 2.2 : Les antidiabétiques oraux et injectables non insulinaire disponibles en Algérie.**

Famille	Mécanisme d'action	DCI	Nom commercial	Dosage
Biguanides	Diminution de la production hépatique du glucose	Chlorhydrate de metformine.	Glucophage	500/850/1000 mg
		Embonate de metformine	Stagid	700 mg
Sulfamides hypoglycémiant	Stimulation de l'insulino sécrétion	Glibenclamide	Daonil	11,25/2,5/5 mg
		Gliclazide	Diamicron	80mg/30LM/60LM
		Glimeperide	Amarel	1/2/3/4 mg
		Gliquidone	Glurenor	30 mg
Glinide	Stimulation de l'insulino sécrétion	Répaglinide	Novonorm	0,5/1/2 mg
Inhibiteurs de l'alpha glucosidase	Ralentissement de l'absorption des polysaccharides	Acarbose	Glucor	50/100 mg
Inhibiteurs des DPP-4 (Gliptine)	Augmentation du taux de de GLP-1 en bloquant sa dégradation	Sitagliptine	Dalvex	100 mg
		Vidagliptine	Galvus	50 mg
Analogues du GLP-1	Augmenter la sécrétion d'insuline en particulier lors des repas	Liraglutide	Victoza	6mg/ml
Inhibiteurs du Co transporteur Sodium Glucose - 2 (SGLT 2)	Inhibent la réabsorption rénale du glucose et du Na+	Dapagliflozine	Valens	10 mg

## 2.2 COVID-19

### 2.2.1 Épidémiologie

En fin de l'année 2019, à Wuhan, province de Hubei en Chine, une épidémie liée à un nouveau coronavirus a été découverte chez des patients qui présentaient un syndrome respiratoire aigu sévère secondaire à des pneumopathies d'origine inconnue[97]. Rapidement, elle s'étend à la Thaïlande le 13 janvier 2020 puis au Japon, la Corée du Sud, le Singapour et à l'Iran. Suivie d'une large propagation dans le monde entier[98].

Rapidement, le risque pandémique a été évoqué et la diffusion planétaire du virus s'est inexorablement mise en route. Le premier pays touché en Europe fut l'Italie, fin février 2020[99].

Le 21 janvier 2020, les Etats Unis déclare leur premier cas et où la pandémie s'est propagée rapidement et a dépassé au 26 mars, le nombre total de cas déclarés par la Chine[100].

En Afrique, le premier cas a été identifié en Egypte, le 15 février 2020[101].

En Algérie, la première atteinte a été déclarée le 25 février 2020[102]. C'est un italien de la Lombardie (régions d'Italie très touchées par la pandémie), qui travaillait dans un champ pétrolier à Ouargla.

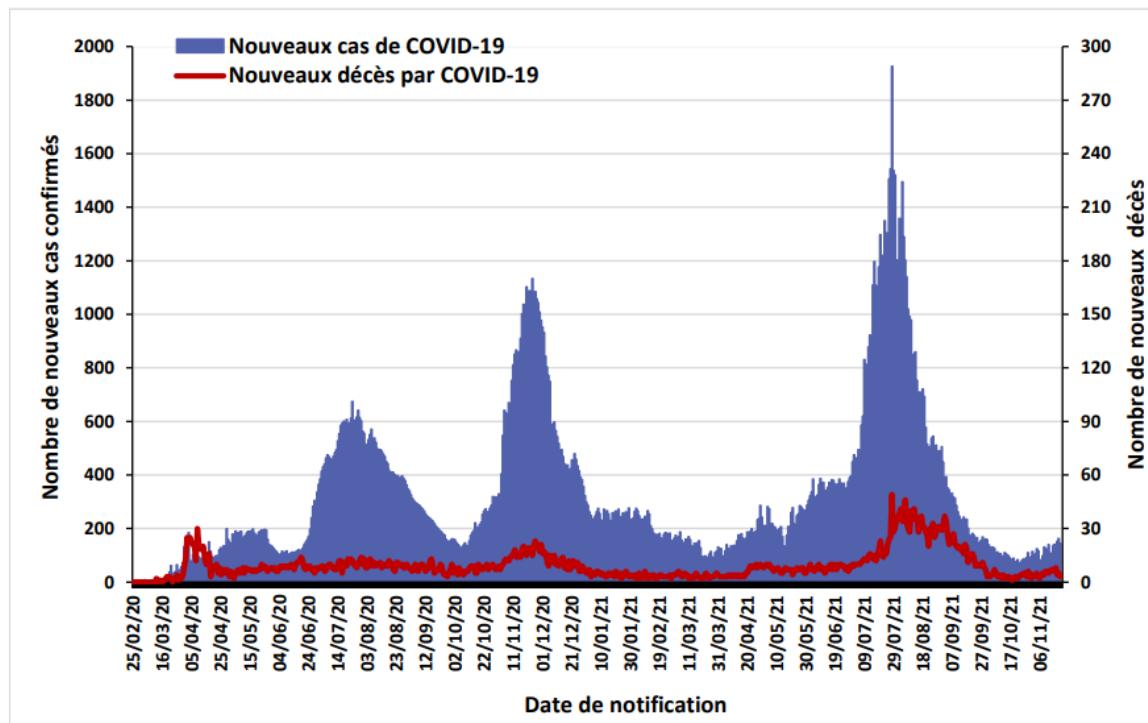
Le 30 janvier 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) déclare l'Etat d'urgence de santé publique de portée internationale (USPPI)[103], et l'éleva au rang de pandémie le 12 mars 2020[104].

Ce n'est qu'en février 2020, que l'OMS donna le nom de COVID-19 pour désigner la maladie secondaire à ce virus, initialement appelé nCoV-2019, puis SARS-CoV-2 par de taxonomie des virus[105][102].

### Situation épidémiologique en Algérie

Le premier foyer de contamination du virus est apparu le 1<sup>er</sup> mars, dans la wilaya de Blida, suite à l'accueil de deux algériens, résidant en France. Cette transmission s'est produite lors d'une fête de mariage à laquelle avait participé ces deux personnes. Seize membres de la même famille avaient été infectés et avaient répandu l'infection à travers plusieurs wilayas. Le premier décès dû au COVID-19 était survenu le 12 mars 2020 à Blida. Ainsi, Blida était devenue l'épicentre de l'épidémie en Algérie et restait, avec Alger les villes les plus touchées. Rapidement, la contamination est devenue autochtone et le 22 mars

2020, l'entrée en phase 3 de l'épidémie a été proclamé [106]. Le confinement étendu à d'autres wilayas<sup>13</sup> à partir du 29 mars a été renouvelé jusqu'au 14 mai 2020[107]. Après le déconfinement, la situation pandémique a évolué rapidement avec l'apparition d'un ensemble de clusters industriels et familiaux, qui avaient augmentés le taux d'incidence et induit une hausse du nombre de cas cumulés depuis le début de la crise. En date du 30 novembre 2021 selon le rapport de situation sur l'épidémie du covid-19 en Algérie : Rapport N° 611, l'Algérie avait enregistré : 210 344 de cas confirmés, 144 295 de cas guéris et 6 064 décès en passant par 4 vagues (Figure 2.2).



**Figure 2.2** : Evolution du nombre quotidien de nouveaux cas confirmés et nouveaux décès par COVID-19 du 25 février 2020 au 29 novembre 2021 en Algérie[108].

### 2.2.2 Etiopathogénie

Les coronavirus sont responsables de pneumopathies chez les mammifères et les oiseaux. Ce sont des virus à ARN, regroupés en quatre sous-familles : Alpha coronavirus, Beta coronavirus, Gamma coronavirus et Delta coronavirus.

Chez l'homme, quatre virus sont incriminés dans des pathologies bénignes chez les patients immunocompétents (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 et HKU1)[109] et deux ont été à l'origine de pathologies sévères voire mortelles : le SARS-CoV-1 et le MERS-CoV[110][111].

Le SARS-CoV-1, identifiés en 2003, avait entraîné en 2002–2003, l’atteinte de 8096 personnes dont 774 décédés en Guangdonen (en Chine) et à Hong Kong ; avec un taux de létalité estimé à 9,6%.

Le MERS-CoV a été responsable en 2012 d’une épidémie au Moyen-Orient. Le taux de létalité était de 38%. La deuxième épidémie, en 2015, en Corée du Sud avait fait 36 morts sur 186 cas confirmés[112]. Leur origine était zoonotique : le SARS-CoV-1, transmis à l’homme, probablement à partir de la civette, du raton laveur ou du furet[113], quant au MERS-CoV, la transmission était à partir du dromadaire[114]. Leur hôte naturel était la chauve-souris[109].

Le SARS-CoV-2 (COVID-19) est un Beta- coronavirus transmis à l’homme probablement par le pangolin ou la chauve-souris, sur le marché de fruits de mer de Huanan, situé dans la ville de Wuhan[115]. Le SARS-CoV-2 partage 80% d’identité génétique avec le SARS-CoV-1 (2003) et 96% d’identité avec un virus de chauve-souris (*Rhinolophus affinis*)[116]. Ce virus a un tropisme respiratoire, digestif et neurologique mais peut toucher tous les organes.

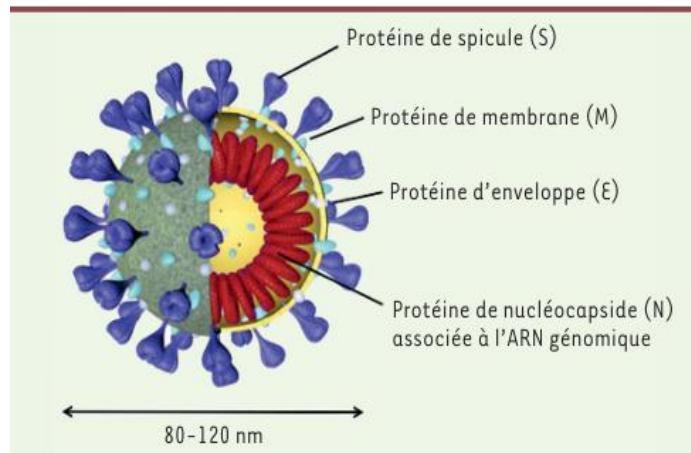
## **Propriétés virales**

### **- Génome**

Le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé à ARN monocaténaire positivement polarisé de 29,9 kb[117] (Figure 2.3). Les deux tiers du génome codent pour un vaste gène répliqueuse (composé de orf1a et orf1b) qui sera traduit en deux polyprotéines, par la suite clivées en seize protéines non structurales indispensables à la réPLICATION virale[118]. Le tiers restant du génome code essentiellement pour les protéines de structures du virus dont quatre glycoprotéines membranaires : la protéine Spike (S), l’Hémagglutinine-Esterase (HE) et les protéines de membrane (M) et d’enveloppe (E), ainsi que la protéine de capsidé (N).

### **- Structure du virus**

La nucléocapside, hélicoïdale, formée de la protéine de capsidé (N) complexée à l’ARN viral, est protégée par une enveloppe phospholipidique dans laquelle sont encastrées les glycoprotéines de surface (S, HE, M et E). La protéine S est la protéine qui lie le récepteur cellulaire du SARS-CoV-2 (ACE2) et permet l’entrée dans la cellule. Elle est formée de deux domaines qui sont essentiels pour la fusion du virus à la membrane cellulaire [119].



**Figure 2.3:** Représentation schématique d'un coronavirus[120].

### Les variants

Théoriquement, un variant est un virus qui présente une différence (variation) au regard du virus initial ou l'ayant précédé. Cela correspond à trois types d'évolutions biologiques possibles :

- une variation de transmissibilité (plus ou moins contagieux);
- une variation de pathogénicité (plus ou moins de formes graves);
- une variation d'antigénicité (risque de réinfections ou d'échappement vaccinal)[121].

De nombreux variants du SARS-CoV-2 sont identifiés, porteurs de mutations. Seuls certains d'entre eux ont eu un impact sur la santé publique. Ils ont fait l'objet d'une dénomination internationale définie par l'OMS et établie sur l'alphabet grec.

- Le variant Kent ou britannique (B.1.1.7 ou Alpha) le premier cas d'infection avec lequel ce variant a été observé dans le Kent. [122].
- Le variant Afrique du Sud (B.1.352 ou Beta) a émergé dans la région du Cap lors du début de la seconde vague en octobre 2020[123].
- Le variant Brésil (P1 ou Gamma) a été décrit, pour la première fois, chez un touriste japonais au retour d'un voyage au Brésil le 2 janvier 2021[124].
- Les variants indiens (B.1.617 ou Delta et Kappa) sont apparues à partir de début mars 2021[125].
- Quant au variant Omicron, il est apparu, fin novembre 2021[121].

## Transmission

Au début de l'épidémie, on pensait que le SARS-CoV-2 était transmis de l'animal à l'homme, vue que la majorité des sujets atteints avaient fréquenté le marché de fruits de mer, mais par la suite cette hypothèse a été écartée. Actuellement, il est admis que la transmission interhumaine est la principale voie de transmission [126]. Le virus peut pénétrer dans l'organisme par contact soit avec les yeux, nez, bouche avec des mains contaminées, par inhalation de gouttelettes/sécrétions d'un malade, ou en cas de contact avec des surfaces infectées. Jusqu'à présent, la transmission verticale n'a pas été confirmée, cependant plusieurs cas de transmission postnatale ont été rapportés[127] [128].

## Contagiosité

La contagiosité est évaluée par le nombre d'individus pouvant être contaminé par un cas. Elle est représentée par le taux de reproduction de base appelé R0. Si le R0 est supérieur à 1 cela signifie que le nombre de cas se multiplie à chaque génération créant une situation épidémique. Selon plusieurs études sur la COVID-19, on estime que cette constante R0, est en moyenne de 2,6 à 4,71[129].

La durée d'incubation moyenne a été estimée à 5,2 jours ( $4,8 \pm 2,6$ , Jours) avec des extrêmes allant de 2 à 11 jours[112][130].

## Létalité

Le taux de létalité est variable et dépend de la stratégie diagnostique. Il sera plus faible lors du dépistage de masse alors qu'il sera plus élevé en cas de diagnostic ciblé chez les patients symptomatiques (qui présentent des facteurs de risques d'hospitalisation)[131].

La létalité est variable allant de 2-3% chez les cas diagnostiqués en Chine[132].

mais plus élevée en Europe et aux USA[133][134].

La modélisation réalisée le 30 mars 2020, sur 44 672 cas confirmés dans le monde dont 1023 décès, objectivait un taux de létalité ajusté de 1,4%, atteignant 6,4% dans la population âgée de plus de soixante ans[135]. Dans une étude italienne, elle était de 26% chez les patients admis en réanimation[134].

### 2.2.3 Pathogénie du SARS Cov-2

Dans la physiopathologie du SARS Cov-2, les cytokines et les chimiokines ont un rôle important dans l'immunopathologie de la COVID-19 avec une cascade inflammatoire importante [136]. Un dérèglement du système immunitaire affectant les lymphocytes T a été constaté par Qin Chuan et al. [137]. Effectivement, le COVID-19 pourrait endommager les lymphocytes, en particulier les lymphocytes T qui se traduirait biologiquement par une lymphocytopenie [138][129][133][126], entraînant le déclenchement d'une tempête de cytokines dans le corps, responsable d'une série de réponses immunitaires, endommageant les différents organes correspondants[137].

Ainsi, des taux sériques de cytokines pro inflammatoires (TNF- -1 et IL-6) et de chimiokines (IL-8) ont été trouvés plus élevés chez les patients atteints de la COVID-19 sévère comparativement à ceux atteints d'une maladie bénigne, similaires aux résultats du SARS et MERS[137][139].

Les réponses hyper-inflammatoires décrites comme « une tempête cytokinique » ou « un orage cytokinique » dans la pathogenèse de la COVID-19 expliqueraient les dommages structurels importants tant vasculaire (micro-thrombose multiple), pulmonaire (fibrose pulmonaire) que neurologique[137][140][141].

Des études suggèrent que l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA2), qui est le récepteur du SARS-CoV-2, pourrait être spécifique à certaines populations. Li et al. avaient démontré qu'il existait des variantes ACE2 qui diminueraient l'association entre ECA2 humaine et protéine S du SARS-CoV[142][143]. Cela est confirmé par l'étude de Cao et al. qui, en comparant les populations d'Asie et Européennes; avaient mis en évidence des polymorphismes génétiques du récepteur ECA2 et de niveaux d'expression du gène ECA2[144]. Les muscles squelettiques et le système nerveux auraient une surexpression des récepteurs ECA2[145]. Ainsi, les effets cytotoxiques directs induits par le virus et l'évasion virale issue des réponses immunitaires de l'hôte joueraient un rôle majeur dans la gravité de la maladie [136].

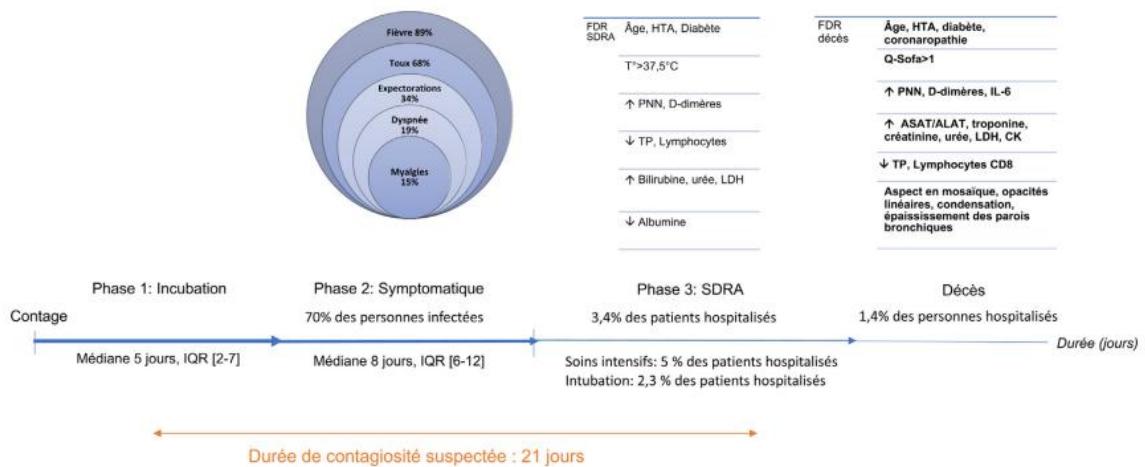
Enfin, l'agression virale a pour résultat une inflammation muqueuse avec hyperhémie, œdème, et dans les cas sévère hémorragie[146].

## 2.2.4 Manifestations cliniques

Le tableau clinique de l'infection au Sars-CoV-2 est très polymorphe et peut être asymptomatique ou symptomatique.

**2.2.4.1 Forme asymptomatique :** Elle se caractérise par la présence de l'ARN viral dans le prélèvement nasopharyngé sans signes cliniques. Sa fréquence se situe autour de 15%[147].

**2.2.4.2 Forme symptomatique :** L'infection par le SARS-CoV-2 évolue en trois phases (Figure 2.4).



**Figure 2.4.** Présentation clinique et facteurs de sévérité de l'infection à SARS-CoV-2.

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë. IQR : intervalle interquartile ; IOT/VM : intubation orotrachéale/ventilation mécanique ; FDR : facteur de risque ; HTA : hypertension artérielle ; LDH : lactate déshydrogénase ; CK : créatine kinase ; ASAT : aspartate amino transférase; ALAT : alanine amino transférase; TP : temps de prothrombine; PNN : polynucléaires neutrophiles; Q-Sofa : score de Quick SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessemment).

La phase d'incubation est suivie d'une phase symptomatique apparaissant dans un délai moyen de 5 jours après la contamination et toucherait 70% des patients. Puis, la phase de complications respiratoires peut survenir et 3,4% des patients développeraient un SDRA dans un délai médian de 8 jours après l'installation des premiers symptômes[133][148]. La mortalité liée au SDRA est élevée, autour de 50%[145].

L'infection par le SARS-CoV-2 se manifeste essentiellement par une atteinte respiratoire, mais une sémiologie plus riche peut survenir, expliquée par le tropisme du Sars-CoV-2

dont le récepteur viral (ACE2), est présent sur l'ensemble du tractus respiratoire, sur les cellules du tractus gastro-intestinal et les cellules endothéliales [149].

- **La fièvre:** La fièvre supérieure à 37,5° °C est rapportée chez 88,7–94% des patients[133] mais peut manquer au moment de l'admission du patient et apparaître au cours de son hospitalisation et dont l'évolution peut être prolongée ou intermittente. Des frissons sont également rapportés.
- **Les signes généraux :** Représentés par les myalgies (14,9–32,3%) et l'asthénie à type de sensation de faiblesse généralisée ( 23 –38,1%[133]).
- **Les manifestations respiratoires :** Sont celles d'une virose respiratoire, allant d'une atteinte respiratoire haute bénigne à une pneumonie sévère. Les symptômes le plus fréquemment rapportés et survenant dans les premiers jours de l'infection sont la toux sèche (67,8–81,1%), des expectorations (23–41,3%) et une dyspnée (18,7–39,8%)[133][150][151] . Cette dernière est plus fréquente chez les patients présentant une forme sévère de la maladie et admis en unités de soins intensifs. Une désaturation silencieuse a été également rapportée.

#### **Les manifestations extra-respiratoires :**

- **Manifestations digestives :** Peuvent être présentes de manière isolée, essentiellement chez le sujet âgé et chez les enfants, ou associées à d'autres manifestations. Parfois inauguraux, et sont dominés par une diarrhée (3,8–5%) et des nausées et/ou vomissements (4–5%)[133][150][151] [138].
- **Manifestations ORL :** Une anosmie et/ou une agueusie sans obstruction nasale sont aussi rapportées dans la pandémie provoquée par le SARS-CoV-2, rappelant l'atteinte olfactive décrite pour le SARS CoV-1[152] réversibles la plupart du temps dans les trente jours. Ils pourraient être en lien avec une atteinte du rhinencéphale. L'IRM a objectivé une obstruction bilatérale inflammatoire des fentes olfactives causée par l'infection[153].
- **Manifestations neurologiques :** Les manifestations neurologiques associées à la COVID-19 sont généralement bénignes. Les céphalées sont fréquentes. Leur attribution à l'atteinte neurologique est surestimée, et font partie des syndromes viraux aigus communs. L'asthénie, souvent considérée comme un symptôme neurologique, est dans le même cas des vertiges mais parfois, une altération de la conscience (somnolence, confusion, coma) peut être présente au moment de l'admission des patients.

Les complications neurologiques de la phase aiguë de la Covid19 sont nombreuses. Elles concernent principalement le système nerveux central sous les formes fréquentes d'encéphalopathies, d'encéphalites et de pathologies neurovasculaires.

Les manifestations neurologiques périphériques comportent principalement les polyneuropathies aiguës de type syndromes de Guillain-Barré et les neuro myopathies de réanimation. Ces manifestations ont été décrites pour la plupart lors de la première vague de la pandémie[154].

- **Manifestations cutanées :** Les manifestations cutanées du COVID-19 sont représentées en 4 principaux groupes cliniques et étiologiques :
  - Des éruptions semblables aux exanthèmes viraux, induites par la réponse immunitaire aux nucléotides viraux : exanthème morbilliformes ou rosoliformes[155], des éruptions maculopapuleuses du visage, des urticaires généralisées [156][157], érythème polymorphe, éruption purpurique[158].
  - Des éruptions cutanées liées aux conséquences systémiques du COVID-19, en particulier la vascularite : Maladie de Kawasaki chez les enfants[159] et la vascularopathie thrombotique : Les lésions acroischémiques ont été observées chez les patients COVID-19 dans les formes sévère ou critique, se présentant sous forme de lésions cyanotiques périphériques, de livedos réticulés, avec parfois des lésions bulleuses pouvant évoluer jusqu'à la gangrène sèche[160]. Des engelures en particulier au niveau des pieds, et plus rarement des mains, principalement chez des enfants, adolescents et jeunes adultes[161].
  - Des lésions cutanées secondaires aux médicaments prescrits dans le cadre du COVID-19 (en particulier les antibiotiques ou les antirétroviraux) provoquant des réactions cutanées secondaires.
  - Des lésions cutanées telles que les engelures secondaires au COVID-19 n'est pas démontré et qui seraient probablement une conséquence indirecte de la pandémie COVID-19 et des mesures de confinement[162].

- **Manifestations ophthalmologiques** : Au début de l'épidémie, l'étude de Guan et al, [133] la première étude avait recensé les atteintes conjonctivales (sous la forme d'une hyperhémie conjonctivale) présentent chez 9 patients sur 1099 étudiés (soit 0,8%) avec 5 cas dans le groupe des patients non sévère (soit 0,5%) et 4 cas dans le groupe des patients sévères (soit 2,3%)[163].

Dans l'étude de Wu P et al. [164] 12 des 38 patients (31,6%) avaient des manifestations oculaires liées à la COVID-19. Les signes évocateurs étaient : la conjonctivite, chémosis, épiphora ou des hyper sécrétions chez des cas suspects confirmée par la présence virale dans les sécrétions conjonctivales[165].

- Autres complications oculaires avaient été rapportés dans la littérature : une névrite optique, une hyalite, une papillite, une exsudation sous-rétinienne, des plis choroidiens, une inflammation orbitaire (une myosite, une dacryoadénite), une papillo phlébite, une pan uvéite, une myasthénie oculaire, un nystagmus. Les paralysies oculomotrices des nerfs III, IV, VI (rapportées au 3ème jour de fièvre majoritairement sans anomalie radiologique) font évoquer des mécanismes physiopathologiques microvasculaires (la coagulopathie), la réaction inflammatoire post- infectieuse, tout comme il peut s'agir d'une infection virale directe (comme c'est le cas pour le nerf olfactif).
- **Manifestations rénales** : Les néphropathies secondaires aux infections virales sont responsables de tableaux cliniques sévères et variés suivant le mécanisme pathogénique. La néphropathie virale peut entraîner une insuffisance rénale aiguë (IRA) avec à une dysfonction tubulaire caractérisée, par une altération de l'excrétion fractionnelle du sodium, une leucocyturie stérile, une hématurie microscopique et/ou une protéinurie minime (inférieure à 1g / 24 heures). Certaines viroses peuvent même entraîner un syndrome néphrotique.
  - En ce qui concerne l'IRA, une incidence variante entre 0,5 à 22% des patients infectés par le SARS-CoV-2 a été décrite respectivement selon une grande série chinoise portant sur 1.099 patients et la plus grande série nord-américaine analysant 5.700 patients qui rapportait la nécessité d'une épuration extra-rénale (EER) de 3,2% [166].
- **Manifestations cardiaques** : Les coronavirus attaquent le système cardiovasculaire. L'ACE2 est exprimé par les cellules myocardiques et plusieurs

cas de myocardites ont été rapportés lors de l'épidémie de MERS-CoV[167]. Selon des études faites par les médecins chinois, italiens ; certains malades avaient développé des atteintes cardiaques parfois sévères sous forme de myocardite aigüe, d'un syndrome coronaire aigu (SCA), ou des arythmies responsables chez les plus atteints de l'insuffisance cardiaque, un état de choc ou un arrêt cardiaque.

- L'atteinte cardiaque est un facteur qui contribue au mauvais pronostic de l'affection virale et qu'il faut détecter. Il a été reporté que les malades qui ont un SCA et dont la symptomatologie pulmonaire est au premier plan, risquaient une prise en charge cardiaque dangereusement retardée. À l'inverse, ceux qui se présentent avec un tableau d'apparence purement « cardiaque » risquaient de ne pas être diagnostiqués comme COVID-19[168].
  - **Manifestations vasculaires :**Un grand nombre de patients atteints de la COVID-19 est susceptible de présenter des troubles de la coagulation liées à l'infection par le SARS-CoV-2 et ainsi un risque accru de maladies thrombo-emboliques veineuses (MTEV) et artérielles (SCA, AVC), conséquence de l'inflammation systémique, de l'activation plaquettaire, du dysfonctionnement et des lésions endothéliales et de l'activation de la coagulation accompagnée de l'hypofibrinolyse[169]. L'existence de facteurs cardiovasculaires et l'immobilisation prolongée augmentent le risque thrombo-embolique. Les MTEV, les embolies pulmonaires (EP) ou les thromboses veineuses profondes (TVP), ont été décrites chez 25 à 69% des patients hospitalisés dans les unités de soins intensifs, à l'origine d'une forte morbi-mortalité[170]. De même une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) associée à un taux de mortalité élevé a été observée dans les formes graves[171]. Dans la COVID-19, la CIVD peut être secondaire à l'infection virale associée à la défaillance respiratoire (35% des cas de sepsis conduisent à une CIVD[172]. Les premières études décrivaient que plus de 70% des patients décédés suite à la COVID-19 avaient développé une CIVD[173].

#### 2.2.4.3 Forme sévère

L'OMS avait défini 3 niveaux de sévérité de la COVID-19[174] (Tableau 2.3).

- COVID-19 avec état critique : définie par les critères du SDRA, un état septique, un choc septique ou d'autres problèmes nécessitant des soins intensifs vitaux, telle la mise sous ventilation mécanique (invasive ou non invasive) ou l'administration de vasopresseurs ;
- forme sévère de la COVID-19 : définie par l'une des situations suivantes :
  - saturation en oxygène < 90% en air ambiant,
  - fréquence respiratoire > 30 respirations/min pour les adultes,
  - signes de détresse respiratoire sévère (utilisation des muscles accessoires, incapacité à former une phrase complète) ;
- forme non sévère de la COVID-19 : définie comme l'absence de tout signe de forme sévère ou critique de la COVID-19.

**Tableau 2.3 : Critères OMS des formes cliniques de la COVID-19.[175]**

Formes cliniques	Caractéristiques
Maladie bénigne	Patients symptomatiques répondant à la définition du cas de COVID-19, exempts de signes de pneumonie virale ou d'hypoxie
Forme modérée Pneumonie	Adulte présentant des signes cliniques de pneumonie (fièvre, toux, dyspnée, respiration rapide), mais aucun signe de pneumonie sévère, y compris $\text{SpO}_2 \geq 90\%$ en air ambiant Observation : le seuil de saturation en oxygène de 90% comme critère d'une forme sévère de la COVID-19 était arbitraire et doit être interprété avec précaution. Par exemple, les médecins doivent s'en remettre à leur jugement propre pour déterminer si un taux de saturation en oxygène faible est un signe de sévérité ou s'il s'agit d'une caractéristique normale dans le cas d'un patient atteint d'une maladie pulmonaire chronique. De même, une saturation située entre 90—94% en air ambiant est anormale (chez un patient ayant des poumons sains) et peut être un signe précoce de sévérité, si l'on observe une diminution de ce taux. De manière générale, en cas de doute, l'OMS suggère d'appliquer le principe de précaution en considérant qu'il s'agit d'une forme sévère de la maladie
Maladie sévère Pneumonie sévère	Adulte présentant des signes cliniques de pneumonie (fièvre, toux, dyspnée, respiration rapide) plus l'un des signes ou symptômes suivants : fréquence respiratoire > 30 respirations/min; détresse respiratoire sévère; ou $\text{SpO}_2 < 90\%$ en air ambiant Bien que le diagnostic puisse reposer sur l'examen clinique, l'imagerie thoracique (radiographie, tomodensitométrie, échographie) peut le faciliter et permettre d'identifier ou d'écartier des complications pulmonaires
État critique Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)	Apparition dans la semaine suivant un accident clinique connu (à savoir, une pneumonie) ou la survenue ou l'aggravation de symptômes respiratoires Imagerie thoracique (radiographie, tomodensitométrie ou échographie pulmonaire) : opacités bilatérales ne pouvant entièrement s'expliquer par la présence d'une surcharge volémique, d'une atélectasie lobaire ou pulmonaire, ou de nodules Origine des infiltrats pulmonaires : insuffisance respiratoire ne pouvant entièrement s'expliquer par une insuffisance cardiaque ou une surcharge hydrique. En l'absence de facteurs de risque, une évaluation objective est nécessaire (échocardiographie) pour exclure une origine hydrostatique des infiltrats/de l'œdème

Les facteurs de risque de COVID-19 sévère sont bien déterminés[138][150]:

- L'âge : supérieur à 60 ans,
- L'existence de maladies chroniques : le diabète, l'hypertension artérielle, les cardiopathies, la maladie pulmonaire chronique, les maladies vasculaires cérébrales, les troubles neurocognitifs majeurs, la maladie rénale chronique (sous dialyse), l'immunosuppression, l'obésité et le cancer.
- Le tabagisme : est un facteur de risque de développer une forme sévère[176].
- La sédentarité : est associée à un risque plus élevé de la survenue d'une COVID-19 sévère[177].

### **2.2.5 Diagnostic virologique**

Devant l'émergence du Sars-CoV-2 à l'origine de la pandémie mondiale, de très nombreux tests diagnostiques ont été développés et mis sur le marché dans de court délai.

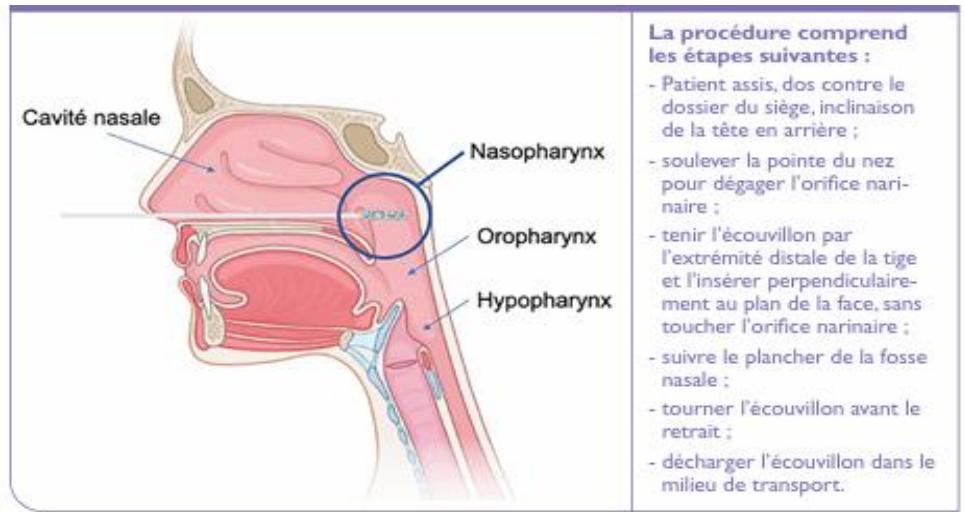
Le diagnostic virologique de l'infection à SARSCoV-2 repose sur la combinaison de deux types d'abords :

- L'un direct: Il vise à détecter le virus ou ses composants (ARN et protéines) dans différents échantillons biologiques : ce sont les techniques de RT-PCR (reverse transcriptase-polymerase chain reaction) en temps réel qui ont d'abord été utilisées pour mettre en évidence la présence du génome viral, dans les sécrétions respiratoires, dans le sang et les selles; puis se sont adjoints d'autres tests directs décelant le génome (tests moléculaires) ou les protéines (tests antigéniques) du virus[178].

Ces derniers sont plus précis chez les personnes symptomatiques, pendant la première semaine de la maladie, moins précis chez les personnes asymptomatiques et plus performants chez les personnes ayant été en contact avec une personne ayant un diagnostic confirmé de la COVID-19.

- L'autre, indirect, se base sur la recherche d'une réponse immunitaire humorale (anticorps) générée par l'hôte au cours de la Covid-19[178].

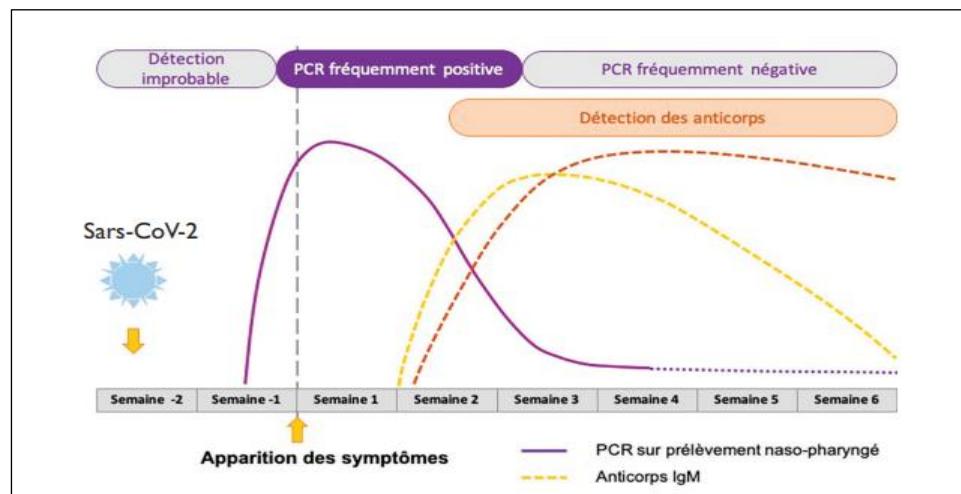
La RT-PCR réalisée sur des prélèvements rhino-pharyngés est plus performante que sur prélèvements oro-pharyngés et nécessitent une technique parfaitement maîtrisée par le préleveur (figure2.5).



**Figure 2.5.** Coupe sagittale des voies aériennes supérieures illustrant les modalités de réalisation d'un prélèvement rhino-pharyngé avec un écouvillon [179].

Des tests salivaires ont été envisagés mais sont de sensibilité variable[180]. Quant aux prélèvements plus profonds (expectorations, lavages broncho-alvéolaires) ne seront réalisés qu'en cas d'hospitalisation[181].

Le prélèvement doit suivre la cinétique de l'excrétion respiratoire. Elle est maximale à la fin de la première semaine de la contamination. Puis elle diminue à l'apparition de la réponse immunitaire (IgM puis IgG) (figure 2.6)[179]. Après la première semaine, la détection au niveau des prélèvements profonds et des selles est meilleure.



**Figure 2.6.** Cinétique des marqueurs diagnostiques en fonction du stade de l'infection.

Les résultats des tests microbiologiques diagnostiques doivent être interprétés en fonction du moment de l'infection, de la présence ou de l'absence de symptômes et du type de test diagnostique utilisé (Figure 2.7)).

Symptômes	RT-PCR	IgM	IgG	Interprétation
+	+	-	-	Infection aiguë
-	+	+	+	Infection aiguë
+	+	+/-	-/+	Infection aiguë
-	+	+/-	-/+	Infection aiguë
+	-	+	+	Infection récente
+	-	+/-	+	Infection tardive
-	-	-	+	Infection ancienne
-	-	-	-	Absence d'infection

**Figure 2.7** Interprétation clinique des résultats des tests diagnostiques[179].

**Les indications des différents tests :** L'indication des différents tests **Figure 2.7 Interprétation clinique des résultats des tests diagnostiques** sera réalisée en fonction des objectifs envisagés. Deux types de stratégies diagnostiques se distinguent :

- Une démarche diagnostique chez un patient symptomatique : la recherche du génome viral par RT-PCR (ou autre technique équivalente) est la méthode de référence. Elle sera réalisée sur un prélèvement naso- ou oropharyngé dans les formes respiratoires aiguës hautes, et des crachats induits, d'aspirations trachéales ou d'un liquide broncho alvéolaire (LBA) au cours des formes pneumoniques.
- Une surveillance épidémiologique (dépistage ciblé ou de masse) : la priorité sera donnée aux tests rapides (RT-LAMP (loop-mediated isothermal amplification) ou tests antigéniques) pour détecter les porteurs sains. Dans l'attente d'une immunité collective, naturelle ou vaccinale, cette stratégie contribuerait à éviter des confinements à répétition de la population, et elle a fait l'objet d'études pour valider son application itérative dans la population générale (dépistages de masse, dans des entreprises, dans des collectivités de sujets jeunes : les écoles, les universités, des soignants dans les hôpitaux ou les foyers de personnes âgées, des voyageurs venant de l'étranger...)[178].

Quant à l'indication de la sérologie dans le diagnostic de l'infection à SARS-CoV-2, deux ont été retenues :

- Si le virus n'a pas été détecté par RT-PCR dans les sécrétions rhino-pharyngées ou pulmonaires, les anticorps des classes IgM ou IgA sont habituellement détectables à la phase précoce d'une infection sévère.
- Objectiver une infection passée, même si la présence d'anticorps de classe IgG ne présente pas une protection contre une réinfection, et ne permet pas d'exclure formellement un contact antérieur avec le SARS-CoV-2 si la réponse humorale est négative[178].

## 2.2.6 Diagnostic biologiques

### Formes symptomatiques

Les formes symptomatiques de l'infection à SARS-CoV-2 s'accompagnent des modifications biologiques suivantes :

- la numération formule sanguine (NFS) montre une augmentation des polynucléaires neutrophiles et une lymphopénie, étendue aux lymphocytes CD4 et CD8 (avec préservation du ratio CD4/CD8)[182];
- élévation de la CRP jusqu'à 150 mg/l, hypoalbuminémie et hyperferritinémie[183] [182];
- élévation des ALAT/ASAT et hyperbilirubinémie[184][182];
- élévation des LDH, une diminution du TP et à une élévation des D-dimères, signe d'une coagulopathie associée aux formes graves et prédictives de la mortalité[183][182];
- élévation de la troponine[183].
- alcalose respiratoire secondaire à la polypnée [131];
- l'anémie et la thrombopénie restent rares. L'insuffisance rénale aiguë est peu fréquente alors que l'élévation de l'urée pourrait être associée à un pronostic sombre[182].

### Signes biologiques associés à la survenue d'un SDRA et/ou à la mortalité :

L'association de certains paramètres prédit une évolution péjorative :

- augmentation des D-dimères  $> 1 \mu\text{g/ml}$  ;
- élévation des polynucléaires neutrophiles ;

- hyperbilirubinémie totale, hypoalbuminémie, élévation de l'urée et des LDH ;
- baisse du TP ;
- lymphopénie[183][182].

### **2.2.7 Diagnostic radiologique**

#### **Radiographie de thorax**

Les signes à la radiographie de thorax standard sont peu spécifiques : dans l'étude de Guan et al., des images en verre dépoli sont retrouvées dans 56,4% des cas, des condensations alvéolaires unilatérales dans 41,9% des cas et bilatérales dans 51,8% des cas, avec anomalies interstitielles dans 14,7%.

Ainsi, la radiographie du thorax n'a d'indication que la recherche des diagnostics différentiels (suspicion de pneumothorax, de pleurésie) ou pour les patients hospitalisés en réanimation.

#### **TDM thoracique**

Le scanner thoracique initial, réalisé sans injection de produit de contraste, est indiqué devant les symptômes à type de dyspnée, polypnée, ou désaturation nécessitant une hospitalisation, afin d'orienter les patients en unité COVID ou non-COVID, en attente des résultats de RT-PCR[185].

La sensibilité du scanner pour le diagnostic de COVID-19 augmente en fonction du délai par rapport à l'installation des symptômes : 84% entre J0 et J5, et 99% entre les J6 et J11[186].

Les faux négatifs de la TDM correspondent généralement aux patients présentant des symptômes évoluant depuis moins de 3 jours [187][188].

En pratique, trois situations sont possibles :

- Si le scanner est très évocateur de COVID-19, le patient est hospitalisé dans l'unité « COVID », et les résultats de la RT-PCR confirmeront le diagnostic.
- Si le scanner objective un autre diagnostic (ex : pneumonie, décompensation ventriculaire gauche), le patient est admis dans l'unité non COVID.
- Si le scanner est non concluant, le résultat de la RT-PCR associé au tableau clinique sera déterminant pour orienter le patient.

- La TDM thoracique n'a pas d'indication dans le dépistage chez des patients sans signes de gravité pour le diagnostic de COVID-19. Cependant, elle peut être réalisée en cas d'urgence (ex : AVC, hémorragie, urgence chirurgicale) ne permettant pas d'attendre les résultats de la PCR, afin de rechercher des lésions pulmonaires silencieuses[189].

Les manifestations de la TDM les plus caractéristiques et les plus souvent retrouvées selon deux revues de la littérature de Salehi et al. et de Ye et al. sont : Opacités en verre dépoli (87%), atteinte bilatérale des lésions (80%), distribution périphérique (75%), atteinte multi lobaire (89%), topographie postérieure des lésions (80%) et condensations parenchymateuses (33%)[190][191].

Ces opacités en verre dépoli sont souvent arrondies, nodulaires ou ayant un pattern de crazy-pavin (aspect en mosaïque) observé au stade tardif. Les lobes inférieurs sont les plus atteints et le lobe moyen est le moins touché. Les opacités en verre dépoli pures ou associées à des condensations étaient un des patterns le plus fréquemment retrouvé[192].

### **Les signes TDM de gravité**

Le principal signe scanographique de gravité est l'étendue des anomalies parenchymateuses sur le scanner initial. De nombreuses études rapportent une corrélation entre l'extension des lésions et la sévérité clinique.

La Société d'imagerie thoracique (SIT) a proposé une évaluation visuelle de l'extension des lésions, en 5 stades, basée sur le pourcentage de poumon lésé[189] :

- atteinte absente ou minime (< 10%),
- modérée (10–25%),
- étendue (25–50%),
- sévère (50–75%),
- ou critique (> 75%).

La densité du parenchyme est un autre marqueur de gravité, les condensations parenchymateuses apparaissant plus étendues que le verre dépoli chez les patients les plus graves. L'épanchement pleural ainsi qu'une distorsion architecturale précoce avec des bronchectasies de traction seraient aussi des marqueurs de sévérité. Plusieurs complications peuvent survenir au cours de l'évolution des pneumonies à SARS-CoV-2 : Une surinfection bactérienne du parenchyme pulmonaire sera suspectée devant une

condensation alvéolaire unilatérale associée à des adénopathies et/ou épanchements pleuraux. L’embolie pulmonaire est aussi fréquemment associée aux pneumonies COVID-19, en rapport avec l’orage inflammatoire caractérisant les formes graves[189].

### **Echographie thoracique**

L’échographie thoracique n’est pas indiquée dans le diagnostic du Covid-19[185].

Cependant, elle peut être utile, en réanimation, chez des patients non transportables, pour identifier des complications de la ventilation (pneumothorax) et évaluer les épanchements pleuraux.

#### **2.2.8 Complications de la covid-19**

Selon une étude américaine dont l’objectif était d’analyser tous les diagnostics associés à la COVID-19, de déterminer ceux qui pourraient représenter une complication, les systèmes respiratoires et circulatoires étaient les plus largement touchés.

- Pour l’appareil respiratoire, les complications les plus étroitement lié à la COVID-19 sont : la pneumonie, le syndrome de détresse respiratoire aiguë, l’infection aiguë des voies respiratoires inférieures, l’insuffisance respiratoire et le pneumothorax.
- Pour l’appareil circulatoire : l’arrêt cardiaque, la myocardite aiguë, les troubles du rythme (fibrillation ou flutter auriculaires).
- Parmi les troubles hématologiques : la coagulation intravasculaire disséminée CIVD.
- Les troubles rénaux : l’insuffisance rénale aiguë.
- Les troubles de l’odorat et du goût.

Les autres complications qui ont significativement augmenté avec la COVID-19 sont : l’entérite virale, l’acido cétose diabétique, les sepsis et l’encéphalopathie[193].

- Complications endocriniennes : Elles sont principalement pancréatiques, thyroïdiennes, surrénales, hypothalamo-hypophysaires et aussi gonadiques (tissus exprimant les récepteurs ACE 2). La majorité des données ont objectivés : un déséquilibre glycémique d’un diabète sucré préexistant voire l’apparition d’un diabète. Un dysfonctionnement thyroïdien et la thyroïdite subaiguë a été signalé. Une dysrégulation surrénalienne et une altération de la spermatogenèse chez les hommes affectés ont également été signalées[194].

**Le COVID long :** Le COVID long est une entité reconnue par les autorités de santé nationales et internationales et sa définition par l'OMS (2021) s'est affinée au cours du temps. Les critères diagnostiques réunissent les éléments suivants :

- un antécédent d'infection à SARS-CoV-2 probable ou confirmée ;
- des symptômes survenant dans les 3 mois du début de la COVID et durant au moins 2 mois ;
- sans diagnostic alternatif ;
- incluant fatigue, dyspnée, dysfonction cognitive, mais aussi d'autres symptômes ayant un impact sur les activités quotidiennes ;
- des symptômes d'apparition récente après Sortis ou persistant depuis la maladie initiale;
- pouvant fluctuer ou récidiver dans le temps[195].

## 2.2.9 Traitement

Plusieurs molécules ont fait l'objet de nombreux essais cliniques pour trouver une solution thérapeutique rapide contre le COVID-19.

Il s'agit de molécules HTA (host targeting antiviral) ciblant indirectement le virus, comme la chloroquine, qui interféreraient avec le cycle du virus en altérant possiblement l'étape d'entrée par endocytose du virus, ou de molécules qui affectent directement le virus, les DAA (direct-acting antiviral), en interférant avec son assemblage ou sa réplication[120].

D'autres molécules ciblent les conséquences inflammatoires de l'infection à l'origine des détresses respiratoires observées.

### 2.2.9.1 Agents thérapeutiques

- Comme déjà décrit le SARS-CoV-2, virus à ARN, se fixe chez l'homme au récepteur cellulaire [ACE2] grâce à la protéine de fusion (protéine de spicule [S]). Une fois dans la cellule, il libère son ARN viral et détourne la machinerie cellulaire à son profit.
- Quatre cibles de traitement ont été élaborées :

- L'entrée du virus dans la cellule : in vitro la chloroquine ou l'hydroxychloroquine, s'opposent à la glycosylation de l'ACE2 et empêchent la pénétration des SARS-CoV [196];
- Le clivage et l'assemblage des protéines virales : les inhibiteurs des protéases utilisés dans le cadre de l'infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (lopinavir);
- La réPLICATION virale : blocage de l'ARN-polymérase qui permet au virus de reproduire son matériel génétique (le remdesivir);
- la réACTION immunitaire liée à la production massive de cytokines : l'hydroxychloroquine, les corticoïdes, les interférons (IFN) et le tocilizumab pourraient être efficaces[197].

**- Les antiviraux :**

– Bien que les antiviraux soient prometteurs dans le traitement de COVID-19, une surveillance de leur tolérance et de leur résistance est nécessaire.

- **Le remdesivir :** Le remdesivir, analogue nucléosidique de l'adénosine interfère avec l'ARN polymérase permettant la réPLICATION du SARS-CoV-2, développé contre le virus Ebola. Selon une étude (dose de charge de 200 mg IV le jour 1, suivie de 100 mg IV de dose d'entretien une fois par jour pendant 9 jours), une réDUCTION de la durée de Sortie clinique a été observée chez les sujets oxygénés nécessitant (11 jours versus 15 jours pour le groupe placebo), mais sans effet sur le taux de mortalité et l'essai a été arrêté prématurément [198]. Cette étude a néanmoins conduit la Food and Drug Administration (FDA) à attribuer au remdesivir une autorisation d'utilisation d'urgence pour les formes graves de Covid-19.
- **Le lopinavir /ritonavir :** L'association lopinavir / ritonavir est un inhibiteur de protéase utilisé dans le traitement du VIH, a montré une efficacité in vitro contre le coronavirus en inhibant la réPLICATION du virus. Un essai clinique [199] a montré que chez les patients hospitalisés adultes atteints de COVID-19 sévère; le lopinavir / ritonavir (400 mg / 100 mg, deux fois par jour pendant 14 jours) n'a aucun effet bénéfique par rapport au groupe de soins standard. Les effets indésirables digestifs et le risque d'hépatite, de pancréatite, de lésions cutanées sévères, d'atteintes rénales aiguës, ainsi que les interactions médicamenteuses

liées à l'inhibition du CYP3A, lui ont été également imputables lors des essais cliniques [200].

- **La chloroquine et l'hydroxychloroquine** : Les mécanismes d'action de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine seraient multiples : une alcalisation lysosomiale entraînant une inhibition de la fusion du virus à la surface cellulaire, un blocage de la réplication virale, une modification de glycosylation des protéines (ACE2) et un effet immuno-modulateur conduisant à la diminution de la sécrétion d'IFN- $\beta$ , mais également de régulation de l'activation lymphocytaire T et de la sécrétion de cytokines inflammatoires. Son utilisation à la phase initiale de l'infection pourrait alors prévenir l'évolution vers la phase inflammatoire. L'hydroxychloroquine, indiquée dans le lupus et la polyarthrite rhumatoïde, est mieux tolérée et a été utilisée comme option thérapeutique de Covid-19 avec une surveillance de la tolérance de cette molécule[201].
- **Favipiravir et ribavirine** : Déjà utilisés dans les épidémies précédentes du SRAS et du MERS, le favipiravir et la ribavirine sont des analogues de nucléosides qui ont un effet antiviral en inhibant la biosynthèse des nucléotides. Dans l'infection par le MERS, le traitement par l'association de ribavirine et d'interféron alpha (TNF- $\alpha$ ) réduisait significativement la mortalité à 14 jours du traitement [202]. Dans les cas du traitement du SRAS, la ribavirine et l'INF- $\alpha$  ont été également utilisés. Cependant la ribavirine peut avoir des effets indésirables graves tels que l'anémie et des lésions hépatiques.

- **Les agents immunomodulateurs** : Les agents immunomodulateurs auraient un intérêt dans la phase secondaire de l'infection : l'hyper inflammation induite par le virus.

- **Les anti-interleukines** : Les anti-interleukines sont des anticorps utilisés dans le traitement de maladies inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde. Le tocilizumab et le sarilumab sont dirigés contre le récepteur de l'interleukine (IL-6) et l'anakinra cible le récepteur de l'IL-1. Il a été démontré que la réponse immunitaire et inflammatoire excessive causées par le virus et dans laquelle les concentrations élevées des IL-6, était corrélée à la sévérité de la maladie. Ainsi, inhiber les cytokines inflammatoires pourrait atténuer cette réaction[201].
- **Le plasma convalescent** : Il a été suggéré que le plasma convalescent issu de patients guéris de la Covid-19 pourrait permettre une immunité passive par la

transfusion d'anticorps dirigés contre le virus SARSCoV-2(déjà utilisé dans SARS, grippe H1N1 et H5N1, etc.). L'Agence nationale du médicament et des produits de santé a autorisé en avril 2020 son utilisation. Sa disponibilité est limitée par sa modalité d'obtention. Les principaux effets secondaires sont des réactions d'hypersensibilité, des syndromes pseudo-grippaux et des œdèmes pulmonaires [197][203].

- **Les interféron (IFN) :** les premières cytokines produites lors d'une infection virale, agissent sur l'immunité innée et adaptative. Les IFN recombinants ont été utilisés en association avec la ribavirine chez les patients atteints de MERS et de SARS. Les IFN- $\beta$ , indiqués dans la sclérose en plaques, ont été utilisés sous la forme inhalée en Chine dans le cadre de la lutte contre la Covid-19[197][203].
- **Les corticoïdes :** Par leurs propriétés anti-inflammatoires, les corticoïdes seraient utiles lors de l'inflammation systémique dérégulée. Néanmoins, ils pourraient être associés à une aggravation de l'infection et à une clairance virale retardée, en rapport avec leurs effets immunosuppresseurs. Ils sont alors contre-indiqués pour le traitement des symptômes de la Covid-19[197]. Cependant, les résultats d'une étude ont confirmé que l'utilisation de la méthylprednisolone (1 à 2 mg / kg IV par jour pendant 5 à 7 jours) étaient bénéfique pour les patients ayant développé des SDRA et réduisait le risque de décès[203][182].

#### - Thérapies adjuvantes

- **Antibiothérapie[203] :** La Société Américaine des Maladies infectieuses (IDSA) en 2018 recommande l'administration d'antibiotique en association avec le traitement antiviral chez les patients atteints de pneumonie virale grave et ceux dont l'état s'est altéré après une amélioration initiale ou ne s'est pas amélioré après 3 à 5 jours de traitement antiviral. Ainsi, l'instauration d'un antibiotique est recommandée dans le traitement des patients COVID-19.
- L'azithromycine est connu pour ses effets immunomodulateurs. Des travaux ont évalué l'association chloroquine-azithromycine dans la prise en charge du COVID-19 par une négativation rapide de la RT-PCR [204]. Les effets indésirables cardiaques des macrolides (allongement du segment QT) sont bien connus ainsi que leur effet inhibiteur du cytochrome 3A4.

- **Anticoagulants** : L'héparine par ses propriétés anticoagulantes et anti-inflammatoires, peut s'avérer nécessaire. L'activation du système de coagulation est l'une des complications les plus courantes chez les patients présentant le SRAS. Ainsi, son instauration peut être utile afin de réduire cette coagulopathie pulmonaire[203][205].
- **Vitamines et micronutriments** : La vitamine C, la vitamine D, le zinc et un acide gras oméga-3, jouent un rôle essentiel dans le renforcement du système immunitaire des patients COVID-19. La vitamine C joue un rôle dans plusieurs aspects de l'immunité (la croissance, la fonction des cellules immunitaires et la production d'anticorps). Quant au zinc, il permet de développer une activité antivirale efficace[206].

- **Oxygénothérapie et ventilation mécanique** : Le traitement de supplémentation en oxygène peut corriger l'hypoxémie secondaire à une altération des fonctions respiratoires par COVID-19.

La stratégie de soutien respiratoire doit être adaptée aux besoins en oxygène du patient. Au début, les lunettes à oxygène permettant un débit entre 0,5 et 3l/min. Ensuite le masque facial avec Double Trunk Mask (DTM) permet une augmentation de la *fraction inspirée en Oxygène (FiO2)* pour le même débit d'oxygène. Finalement, le masque réservoir pour des débits plus élevés (>10 l/ min). Le recours à une ventilation non-invasive est également possible pour augmenter la pression expiratoire à visée de recrutement alvéolaire : la CPAP (Continous Positive Airway Pressure) est utilisé chez patients très hypoxémiques, tachypnétiques ou éventuellement en cas de toux incoercible. En cas d'échec de ces mesures d'oxygénation, le patient est admis en réanimation pour d'autres types d'oxygénation ou de ventilation nécessitant un monitoring rapproché. La ventilation mécanique doit être gérée avec des stratégies de protection pulmonaire pour minimiser les lésions pulmonaires associées au ventilateur et améliorer la survie[203].

- **Autres thérapies** : D'autres molécules ont été proposées, comme la nicotine, la chlorpromazine, la colchicine (par ses effets d'inhibition du recrutement et de l'adhésion des polynucléaires neutrophiles)[207], le montélukast et l'éculizumab, sans preuve d'efficacité.

### **2.2.9.2 Modalités thérapeutiques**

- La prise en charge thérapeutique doit être adaptée au tableau clinique. Les modalités thérapeutiques dépendent :
  - du tableau Clinique;
  - des médicaments disponibles en tenant compte de leurs contre-indications et effets indésirables possibles;
  - du terrain (femme enceinte, jeune enfant, antécédents pathologiques du malade...);
  - des conditions de vie à domicile ;
  - de la présence de vomissements ou de troubles de la conscience au moment de la prise en charge.

#### **- Objectifs :**

- Traitement des symptômes cliniques liés à l'infection.
- Limiter la transmission du virus.
- Eviter les complications et la survenue d'effets secondaires.

#### **- Recommandations thérapeutiques de l'OMS[201]:**

- **Antiviraux, immunomodulateurs et autres traitements d'appoint pour la COVID-19 :**

L'administration des traitements suivants n'est pas recommandée en dehors des essais cliniques pour traiter ou prévenir la COVID-19 :

- Chloroquine et hydroxychloroquine (+/- azithromycine).
- Antiviraux, incluant, entre autres : lopinavir/ritonavir, Remdésivir, Umifénovir, avipiravir.
- Immunomodulateurs, incluant, entre autres : tocilizumab, interféron-1a.
- Sérothérapie.

- **Corticothérapie et covid 19 :** L'OMS recommande l'administrer des corticostéroïdes (la dexaméthasone, l'hydrocortisone ou la prednisone) par voie orale ou intraveineuse pour les patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19. Elle déconseille leur utilisation dans les formes non sévères de la COVID-19, sauf si le patient prend déjà ce médicament pour une autre affection.

Le traitement est administré une fois par jour pendant 7 à 10 jours. La dose quotidienne doit être de 6 mg de dexaméthasone, ce qui équivaut à 160 mg d'hydrocortisone (soit 50 mg toutes les 8 heures ou 100 mg toutes les 12 heures), à 40 mg de prednisone ou à 32 mg de méthylprednisolone (soit 8 mg toutes les 6 heures).

- **Antibiothérapie** : Pour les formes bénignes ou modérées, pas d'indication de l'antibiothérapie ou de l'antibioprophylaxie. Pour les cas présumés ou confirmés de COVID-19 sévère, utilisation des antibiotiques pour traiter tous les agents pathogènes possibles, sur la base du jugement clinique, des facteurs liés au patient et de l'épidémiologie locale, le plus tôt possible. Le traitement doit être réévalué quotidiennement pour décider d'une éventuelle dégression de dose.
- **Prise en charge de la forme bénigne du Covid** : L'OMS recommande d'isoler les cas présumés ou confirmés de COVID-19 dans un établissement de soins ou à domicile (auto-isolement).
- Administration d'un traitement symptomatique aux patients atteints de COVID-19 bénigne, et fournir des conseils sur les signes et les symptômes de complications justifiant des soins d'urgence. L'antibiothérapie ou l'antibioprophylaxie n'est pas recommandée chez ces patients
  - **Prise en charge de la forme modérée de la maladie** : Le choix du lieu d'isolement doit être pris cas par cas, et dépendra des signes cliniques, du besoin de soins de soutien, des facteurs de risque de maladie sévère et des conditions de vie à domicile. Une antibiothérapie systématique n'est pas recommandée, en dehors d'une suspicion clinique d'infection bactérienne. Une surveillance étroite des patients atteints de COVID-19 modérée afin de détecter tout signe ou symptôme d'évolution de la maladie.

**Prise en charge de la forme sévère** : L'oxygénotherapie est nécessaire chez les patients présentant des signes d'urgence dont la SpO<sub>2</sub> < 92%. Les débits d'oxygène doivent être délivrés par des dispositifs appropriés : une canule nasale pour les débits allant jusqu'à 5 l/min, un masque avec système de Venturi pour les débits de 6-10 l/min et un masque avec réservoir pour les débits de 10-15 l/min. Un suivi étroit des patients pour les recommandations thérapeutiques en Algérie, plusieurs décrets émanant du ministère de la santé ont été publiés à différentes phases de cette pandémie.

- respiratoire d'évolution rapide et un état de choc, et prodiguer immédiatement les soins de soutien nécessaires[201].

Pour les recommandations thérapeutiques en Algérie, plusieurs décrets émanant du ministère de la santé ont été publiés à différentes phases de cette pandémie. Ils sont reportés sur le manuel plan de préparation et de riposte à la menace de l'infection COVID-19[208].

### **2.3 Diabète et infection à COVID-19**

#### **2.3.1 Épidémiologie**

Dès le début de la pandémie, selon la majorité des études, l'infection COVID-19 chez les patients diabétiques n'est pas plus fréquente par rapport à la population non diabétique.

La présence d'un diabète a été reconnu comme un facteur indépendant associé à un mauvais pronostic lors des dernières infections à coronavirus, notamment le syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-1) en 2003[209], et le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) en 2012[210].

De même, plusieurs études avaient confirmé le sur risque de formes critiques de COVID-19 associé au diabète[211]. Selon les données chinoises, la prévalence du diabète chez les patients atteints d'une forme sévère de COVID-19 était de 15 à 25%, soit 2 à 4 fois plus élevé que chez les patients atteints d'une forme non-sévères[211]. Aux Etats-Unis, elle dépassait 50% chez les patients admis aux soins intensifs.[211].

Dans la population écossaise l'analyse des données avait montré un risque accru de décès ou d'admission en réanimation chez les patients diabétiques au cours de la première vague de la pandémie [212].

#### **2.3.2 Association entre diabète et formes graves de la COVID-19**

Le mauvais pronostic chez diabétiques est multifactoriel. L'âge, le sexe, les comorbidités essentiellement l'HTA, l'obésité, les maladies cardiovasculaires et un état pro-coagulant contribuent à l'augmentation du risque de mortalité. L'infection provoque un syndrome respiratoire aigu sévère et représente un facteur d'aggravation car elle peut entraîner une altération de la fonction des cellules  $\beta$  pouvant être à l'origine d'une décompensation

acidocétose chez les patients diabétiques, une hyperglycémie à l'hospitalisation chez les patients avec un diabète méconnu ou induire un nouveau diabète [20].

L'un des mécanismes physiopathologiques pouvant expliquer ces formes graves liées au diabète serait la présence d'un état pro-inflammatoire. Selon les études d'Alzaid et al. réalisées sur des patients diabétiques hospitalisés présentant des symptômes sévères de la maladie[213]; montraient un taux de lymphocytes T CD8+ inférieur à celui des patients ne nécessitant pas de passage en réanimation. De plus, les patients diabétiques admis en réanimation présentaient des taux de monocytes sanguins moins élevés que des patients non-diabétiques. Ces cellules immunitaires chez les patients atteints de DT2 avaient une taille moyenne supérieure à celles des patients non-diabétiques. Enfin, ils avaient remarqué une augmentation des marqueurs inflammatoires associés à la voie des interférons de type 1 [213]. Ainsi, il semble exister une réponse inflammatoire et immunitaire au cours du diabète dans formes graves.

### **2.3.3 Facteurs pronostiques**

#### **2.3.3.1 Type du diabète**

Bien que le diabète ait été rapidement identifié comme un facteur de risque de COVID-19 sévère, des études se sont intéressées à l'influence de l'étiologie du diabète. Dans une analyse exploratoire de l'étude CORONADO incluant les données de 2 608 participants, le diabète de type 1 (DT1) représentait seulement 2,1% des cas[214], une prévalence moindre que celle attendue si l'on se réfère à celle observée au sein de la population de l'étude nationale ENTRED (5,6%)[215]. Parmi ces sujets présentant un DT1, 23,2% avait présenté un événement du critère de jugement principal (CJP) à J7, 19,6% des patients avaient bénéficié d'un recours à la ventilation mécanique, 5,4% étaient décédés et 16,1% avaient pu regagner leur domicile précocement. En comparaison, ces chiffres étaient respectivement de 27,7%, 18,4%, 10,6%, 20,4% chez les patients présentant un DT2. Le pronostic précoce des patients présentant un DT1 était largement influencé par l'âge. Ainsi, leur risque de décès était comparable à celui des DT2 à partir de 75 ans, aucun décès n'avait été constaté chez les patients avec DT1 de moins de 55 ans [214]. Ces données françaises étaient comparables. avec celles d'une étude belge révélant un moindre risque d'hospitalisation parmi les sujets avec DT1, risque rejoignant celui de la population générale non diabétique[216]. Néanmoins, les données de la

Grande-Bretagne étaient moins rassurantes, montrant un risque accru de mortalité aussi bien pour le DT1 par comparaison au DT2 que pour le DT1 par comparaison à la population générale[19]. Par ailleurs, il est à noter que l'hospitalisation des patients DT1 était dans plus de 50% des cas motivée par une décompensation du diabète (acido-cétose diabétique ou hypoglycémie sévère) Par ailleurs, parmi les patients inclus dans l'étude CORONADO, 2,8% présentaient un diabète nouvellement diagnostiqué[21], plus faible que dans la plupart des précédentes cohortes[217]. Leur âge moyen était de 60,2 ans, HbA1c moyenne de 9,0%. Ils ne présentaient pas de surrisque de forme sévère de COVID-19 en comparaison aux patients avec un DT2 connu. Une moindre prévalence des comorbidités associées au diabète pourrait expliquer les résultats obtenus chez ces patients avec un diabète diagnostiqué à l'occasion de l'hospitalisation pour COVID-19.

### **2.3.3.2 Impact de l'équilibre glycémique sur le pronostic de la COVID-19**

L'impact de l'équilibre glycémique sur le pronostic de la COVID-19 chez les personnes diabétiques est complexe.

Avant l'hospitalisation, l'équilibre glycémique était jugé par le taux de l'HbA1c. L'impact de la valeur de l'HbA1c à l'admission sur le pronostic est discordant selon les études [218]. Cette discordance était expliquée par le fait que la plupart des études se basaient sur la valeur de l'HbA1c de l'admission qui ne reflétait que le degré de contrôle glycémique des 3 derniers mois. C'est la durée et l'effet de l'exposition au glucose (glucotoxicité) qui est importante.

Un taux élevé est associé à une inflammation, une hypercoagulabilité et une faible SaO<sub>2</sub> chez les patients atteints de COVID-19[219]. Dans une étude menée au Royaume-Uni, les patients dont l'HbA1c  $\geq 10,0\%$  présentaient du taux élevé de mortalité par rapport aux patients ayant une HbA1c comprise entre 6,5 et 7,0% dans le DT1 et le DT2 [218]. De même, les analyses de l'étude prospective américaine ont montré que le risque d'hospitalisation pour COVID-19 augmentait progressivement avec l'augmentation des taux de l'HbA1c) [220][221].

À l'inverse, dans l'étude CORONADO, le taux d'HbA1c ne semblait pas avoir d'impact significatif sur la gravité de la COVID-19 chez les diabétiques hospitalisées[21].

À l'admission, l'existence d'une hyperglycémie était associée à un pronostic péjoratif, même chez les patients non diabétiques, une glycémie à jeun  $\geq 7,0$  mmol/l (126 mg/dl) au moment de l'admission était indépendamment associée à la mortalité à j28 [222].

Cette observation, a été également rapportée par d'autres études [223][222] et fait évoquer que cette hyperglycémie correspond probablement à une hyperglycémie de stress secondaire à la réaction inflammatoire.

Durant l'hospitalisation, l'hyperglycémie est un autre facteur pronostique. Les données rétrospectives d'une étude observationnelle chinoise sont en faveur d'une relation entre un équilibre glycémique « correct » pendant l'hospitalisation et une réduction de la mortalité[223].

### **2.3.3.3 Phénotype des patients diabétiques avec formes graves de la COVID-19**

Plusieurs études se sont intéressées aux caractéristiques phénotypiques des patients diabétiques atteints de forme graves de la COVID-19. Une étude chinoise a mis en évidence plusieurs particularités, notamment : la symptomatologie initiale du COVID-19 qui paraît plus frustre chez le patient diabétique, ou la fièvre était moins présente induisant souvent un retard de diagnostic ; l'exploration radiologique (TDM) révèle des pneumonies plus sévères et des anomalies biologiques : élévation des biomarqueurs inflammatoires ((CRP) et (IL-6)), élévation des enzymes tissulaires et les anomalies de la coagulation (les D-dimères). Ces anomalies témoignent d'une atteinte sévère, multi-organes et d'une prédisposition aux événements thrombo-emboliques (facteur aggravant du COVID-19). Finalement, la lymphopénie (marqueur de mauvais pronostic), est plus fréquente et plus prononcée en cas de diabète[224].

Une méta-analyse portant sur les associations entre les phénotypes des diabétiques et la gravité du COVID-19 objective des paramètres cliniques : l'âge avancé, sexe masculin, obésité, hypertension, maladies pulmonaires chroniques, MCV, cancer évolutif; hyperglycémie à l'admission ainsi que le traitement en particulier l'insuline, alors que l'utilisation de la metformine avait un effet favorable sur le pronostic[218]. Par ailleurs, les facteurs de risque identifiés chez le diabétique sont presque similaires que ceux retrouvés dans la population générale.

#### **2.3.3.4 Impact de l'obésité sur le pronostic de la COVID-19**

Indépendamment du diabète, l'obésité est reconnue comme une comorbidité favorisant la survenue des formes sévères de la COVID-19[225] [226]. Dans une étude française 48% des patients atteints de COVID-19 admis en unité de soins intensifs étaient obèses et le recours à la ventilation mécanique invasive augmentait en fonction de l'IMC [227]. Dans l'obésité, la mécanique respiratoire est défaillante résultant d'une faiblesse des musculaires respiratoires, d'une réduction du volume pulmonaire, d'une augmentation des résistances des voies respiratoires et d'une altération des échanges gazeux.

Les diabétiques constituent une population très hétérogène liées aux comorbidités très souvent associées. Plusieurs études avaient analysé le risque associé à la présence d'un diabète après ajustement sur la présence d'une obésité[228].

L'étude (CORONADO) a confirmé le rôle délétère du surpoids et de l'obésité, comme facteur de mortalité dans la population diabétique principalement de type 2 atteinte de la COVID-19[21]. En analyses multivariées, l'IMC est resté le seul facteur pronostique pour le critère principal de l'étude ; l'impact défavorable de l'obésité sur les résultats était son effet sur l'intubation trachéale avec ventilation mécanique, alors que son effet sur la mortalité était très bas.

De même, les résultats issus du registre de patients hospitalisés à l'hôpital général du Massachusetts 39,6% avaient un DT2 [229] et l'analyse multivariée, après ajustement sur la présence d'une obésité, avait montré que le diabète augmentait le risque d'admission aux soins intensifs de 1,6 fois, le risque de ventilation mécanique de 2 fois et le risque de décès de 2 fois dans les 14 jours suivant l'admission. Par contre l'obésité s'associait à un risque d'admission aux soins intensifs x 2,2, un risque de ventilation mécanique x 2,1, et n'augmentait pas significativement le risque de décès[229].

#### **2.3.3.5 Impact du traitement du diabète sur le pronostic de la COVID-19**

De nombreuses études se sont intéressées à l'impact des anti diabétiques sur le risque de contracter la COVID-19 ou de présenter des formes graves de cette maladie.

La metformine traitement de première ligne pour le DT2 est souvent associée à d'autres anti diabétiques oraux ou injectables. En raison de son activité anti-inflammatoire, elle pourrait réduire la survenue de formes sévères de COVID-19[230].

La metformine a été associée à une meilleure survie à J28 dans l'étude CORONADO[231].

Pour les DPP4i, une étude italienne, cas-témoins, rétrospective et observationnelle avait démontré l'association du traitement par sitagliptine à la réduction significative de la mortalité[232].

De même l'étude CORONADO n'avait pas révélé d'association des DPP4i avec le critère primaire de jugement à J7 ou J28 ainsi que pour le risque de décès[233].

Théoriquement, la dapagliflozine par son action (baisse du pH cytosolique et réduction de la charge virale) pourrait prévenir l'évolution sévère de l'infection à la COVID-19[234].

Enfin, une association entre formes graves de la COVID-19 et insulinothérapie a été constatée, et a été rattachée à la fragilité des patients sous insulinothérapie, et non pas au traitement en lui-même [235].

### **2.3.3.6 Impact des autres thérapeutiques**

L'enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2 (ACE2) est un récepteur exprimé au niveau des pneumocytes, permet la fixation et l'invasion des cellules humaines par le SARS-CoV-2. Au début de la pandémie, certains auteurs avaient suggéré que les IEC et les sartans pourraient aggraver le pronostic du COVID-19 par leur effet d'augmentation de l'expression de l'ACE2, alors qu'elle l'est déjà par le diabète[236]. Donc théoriquement ils augmenteraient le risque d'infection par le COVID-19. Cependant, ces molécules pourraient aussi avoir des effets protecteurs au niveau pulmonaire, rénal et myocardique dans le cadre de l'infection à SARS CoV2 [237]. Une étude rétrospective de patients sous IEC ou sartan prescrits dans des maladies cardio-vasculaires a montré la même proportion de patients traités et non- traités parmi les patients décédés ou non par la COVID-19 [236].

Dans la cohorte CORONADO, 57,1% les patients diabétiques de type 2 étaient hypertendus, et traités par (SRAA) comme antihypertenseurs et/ou pour assurer une

meilleure néphroprotection [21]. L'analyse multivariée de ses données avait montré des résultats rassurants[21], ce qui concorde avec d'autres données publiées[238].

Aussi, l'impact négatif des diurétiques a été rapporté et semble dû à l'état initial grave des patients hospitalisés (insuffisance cardiaque ou HTA sévère)[238].

L'impact d'un traitement par les statines sur le pronostic de la COVID-19 avait également fait l'objet d'une analyse. Certaines données ont rapporté que la prise de statines était associée à un meilleur pronostic de la COVID-19 [239]. Cependant dans l'étude CORONADO, les analyses n'avaient pas confirmé ces observations[240]. Les taux de survenue du critère principal de jugement à J7 et J28 étaient semblables chez les patients traités ou non par statines et la mortalité était significativement majorée chez les patients recevant les hypcholestérolémiant, aussi bien à J7 qu'à J28.

Des études observationnelles et des méta analyses antérieures avaient suggéré d'utiliser des statines pour les patients atteints de la COVID-19.

Une méta analyse actualisée des essais contrôlés randomisés, après avoir examiné 754 dossiers, 9 essais ont été inclus, avait démontré une réduction non significative de la mortalité toutes causes confondues, aucune différence significative dans le recours à la ventilation mécanique et une réduction non significative de la durée d'hospitalisation. Cette étude n'a pas confirmé l'efficacité clinique des statines pour le traitement de la COVID-19[241].

### **2.3.4 Impact de la prise en charge de la COVID sur le Diabète**

L'impact des médicaments de la COVID-19 chez les patients diabétiques notamment le risque d'hypo ou d'hyperglycémie a bénéficié de surveillance par les centres de pharmacovigilance. A côté de l'effet hyperglycémiant bien connu des glucocorticoïdes, l'hydroxychloroquine a un effet hypoglycémiant, d'ailleurs elle est utilisée en Inde dans le traitement du diabète [242]. Les mécanismes de cet effet sont peu connus. On incrimine une amélioration à 1 a fois de la sensibilité et de la sécrétion d'insuline. Aussi Il a été décrit un risque d'aggravation de la rétinopathie pré-existante, principalement de l'œdème maculaire, surtout en cas d'utilisation au long court [242].

## **PATIENTS ET METHODES**

## 3. PATIENTS ET METHODES

### 3.1 Population étudiée

Il s'agit d'une étude observationnelle mono centrique portant sur les patients adultes hospitalisés ou ayant bénéficiés d'une prolongation de l'hospitalisation, secondaire à l'infection COVID-19 au niveau des services des maladies infectieuses et du service de médecine interne; à l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine (HMRUC) qui draine principalement une population de l'Est algérien ayant droit aux soins à son niveau (militaires, personnels civils assimilés, leurs familles et les anciens moudjahids).

L'étude a été réalisée sur une période s'étalant du 1<sup>er</sup> décembre 2020 jusqu'au 30 novembre 2021.

#### 3.1.1 Critères d'inclusions

Étaient inclus dans l'étude les patients présentant les critères suivants :

- Âge de plus de 18 ans.
- Diabète type 1 ou 2 connu et /ou de découverte récente : Glycémie à jeun (GAJ)  $\geq 1,26$  g/l et/ou HbA1c hospitalière  $\geq 6,5\%$ .
- Hospitalisation pour infection COVID 19 attestée par PCR et/ou sérologie et/ou imagerie typique de COVID à la TDM.

#### 3.1.2 Critères de non inclusions

Étaient exclus de l'étude tous patients présentant l'un des critères suivants :

- femmes enceintes ;
- enfants ou jeunes de moins âgés de 18 ans ;
- patients directement admis dans l'unité de soins intensifs et décédés en moins de 24 heures.

## 3.2 Méthodes

**3.2.1 Questionnaire :** Les données des patients hospitalisés ont été collectées sur un questionnaire (voir annexe) comportant les éléments suivants :

- Les caractéristiques socio démographiques.
- Les comorbidités et les complications connues du diabète macroangiopathies (HTA, Insuffisance coronarienne, AOMI et AVC) et microangiopathiques (rétinopathie diabétique, maladie rénale diabétique, neuropathie diabétique périphérique et autonome).
- Status tabagique.
- Les traitements habituels.

### 3.2.2 Examen clinique

Il comporte les mesures anthropométriques, hémodynamiques et examen général à la recherche des signes de la COVID et des complications du diabète et ce, selon les méthodes suivantes :

- **Poids** : il a été pris avec un pèse personne de type SECA et reporté sur le questionnaire en kilogramme (kg) sans décimale.
- **Taille** : a été prise grâce à une toise fixée au mur et exprimées en mètre avec deux décimales.
- **BMI** (Body Mass Index : était calculé à partir du poids et de la taille selon la formule suivante :

$$\mathbf{BMI} = \frac{\text{Poids}(kg)}{(\text{Taille}(m))^2}$$

- Selon la définition de l'OMS, les valeurs 18,5 et 25 délimitent la plage communément admise pour définir un IMC normal (Tableau 3.1).

**Tableau 3.1** : Classification des BMI selon l'OMS[243].

Valeur du BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Classification selon l'OMS
< 16,5	Dénutrition
16,5- 18,49	Maigreur
18,5- 24,49	Corpulence normale
25- 29,99	Surpoids
30- 34,49	Obésité grade I (obésité modérée)
35- 39,99	Obésité grade II (obésité sévère)
40- 50	Obésité grade III (obésité morbide)
> 50	Super-obésité (obésité massive)

- **Tour de taille** : La circonférence de la taille était mesurée en centimètre (cm), directement sur la peau, au moyen d'un ruban à mesurer non élastique. Selon le protocole de l'OMS, la mesure est prise au point médian entre le haut de la crête iliaque et le bas de la cage thoracique[243]. Le tour de taille représente un indicateur de la répartition abdominale de la graisse. On définit l'obésité abdominale lorsque le tour de taille est > 88 cm pour les femmes et > 102 cm pour les hommes[244].
- **Fréquence cardiaque** : La fréquence cardiaque correspond au nombre de contraction ventriculaire par minute. Chez un adulte, la fréquence cardiaque au repos se situe entre 60 – 100 battements par minute (bpm). Dans notre travail, elle était déterminée par le saturemètre électronique.
- **Fréquence respiratoire** : En situation normale de repos, la fréquence respiratoire normale est de 12 à 20 cycles par minute chez l'adulte.
- **Pression artérielle** : Réalisée après 15 minute de repos en position couchée reportée en millimètre(mm) de mercure (Hg) grâce à un sphygmomanomètre de marque Boso-Carat professional. On parle d'hypertension chez le diabétique lorsque la tension artérielle mesurée est  $\geq 130$  mm Hg pour la pression systolique et/ou  $\geq 80$  mm Hg pour la pression artérielle diastolique selon les recommandations ESC 2024 [245].
- **Saturation en oxygène** : La saturation en oxygène décrit la teneur en oxygène du sang. Elle indique le pourcentage d'hémoglobine dans le sang qui est chargée de

molécules d’oxygène. Normalement, il est de 95% à 99% dans le sang artériel. Elle est considérée comme insuffisante entre 90% et 94%. En cas de taux inférieur à 90%, on parle de désaturation et devient une urgence. Elle peut être mesurée par une prise de sang artériel, ou par un oxymètre de pouls. Dans notre contexte, nous avons utilisé un saturomètre de marque EDAN.

- **Température** : La température est l’un des signes vitaux et son évaluation fait partie de l’examen clinique du patient. Elle se situe entre 36°C et 37.5 °C et varie selon le site de la mesure. Dans notre étude elle est mesurée à l’aide d’un thermomètre frontal de marque Securimed[246].

Par ailleurs, ont été notés tout au long de l’hospitalisation, les symptômes cliniques de la COVID-19 notamment : la toux, l’asthénie, les courbatures, les céphalées, l’anosmie, l’agueusie, les troubles digestif...

De même, les facteurs de risque cardiovasculaires ont été recherchés par les éléments suivants : l’âge, le sexe, le tabagisme, le Cholestérol total, le HDL-C, la tension artérielle systolique et le traitement anti hypertenseur s’il est prescrit.

### 3.2.3 Explorations paracliniques

Elles comprennent : le bilan métabolique et les explorations à la recherche de complications du diabète et visant la confirmation du diagnostic de la COVID-19.

Les tests biochimiques étaient réalisés sur l’automate COBAS integra 400 plus (laboratoires Roche Diagnostics).

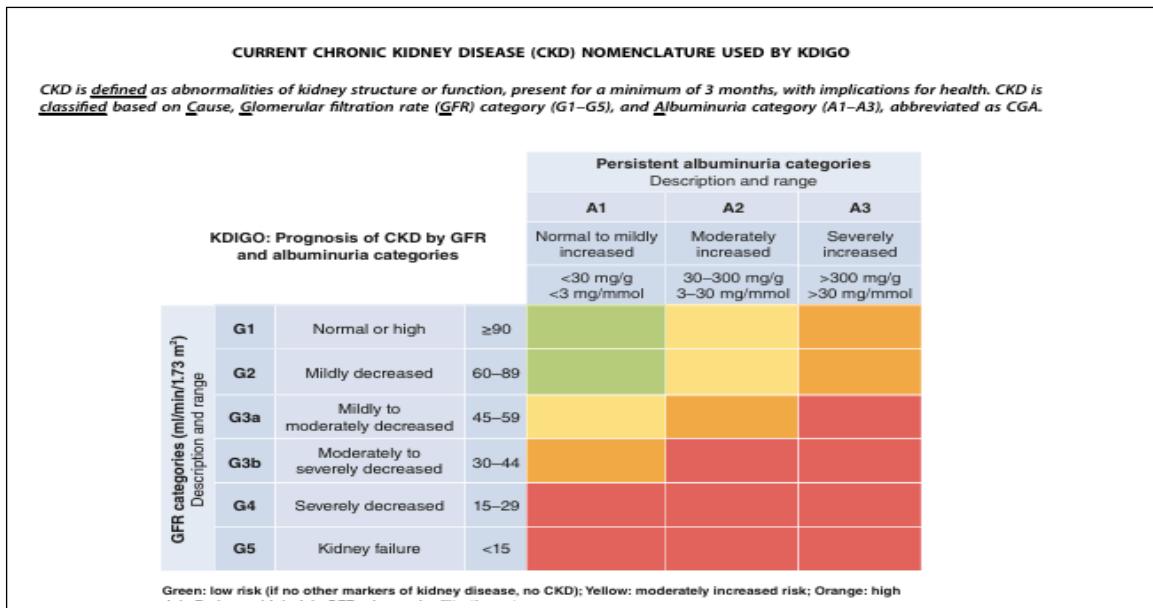
Le bilan de diagnostic positif du COVID-19 comportait l’examen PCR réalisé au niveau de l’annexe de l’institut Pasteur de Constantine cis au niveau du centre de recherche en biotechnologie, ou bien par les tests antigéniques ou tests sérologiques réalisés au niveau des laboratoires à titre externe. Le recours dans certains cas au scanner thoracique pour évaluer la gravité de la symptomatologie sur le plan morphologique.

Une évaluation initiale à l’admission et durant les 10 premiers jours d’hospitalisation avec un suivi régulier des paramètres était donc proposée pour tous les patients ainsi que l’évolution jusqu’à 28 jours.

Les paramètres biochimiques notés étaient les suivants :

- **Glycémie à jeun (0,65-1,1g/l)** : La détermination de la glycémie était par la méthode enzymatique « la glucose oxydase », prélevée dans un tube sec.
- **HbA1c (4,00-5,6%)** : Le prélèvement était fait sur un tube EDTA. Elle est déterminée par immunoturbidimétrie. C'est une forme d'hémoglobine liée au glucose. Elle reflète la concentration moyenne de sucre dans le sang sur les deux à trois derniers mois[247]. C'est un paramètre d'évaluation de l'équilibre glycémique chez les diabétiques [248].
- **Bilan lipidique** : Le dosage était fait sur un tube sec après un jeûn de 12 heures. Il est déterminé par un test colorimétrique enzymatique. Les valeurs normales sont comme suite : Cholesterol total (1,25-2 g/l), Triglycerides (0,50-1,50 g/l), HDL cholestérol (0,35-0,08 g/l)
- Le LDL-cholestérol était calculé selon la formule de Friedewald [249] :
- $$\text{LDL-cholestérol (g/l)} = \text{cholestérol total (g/l)} - \text{HDL-cholestérol (g/l)} - \text{triglycérides (g/l)} / 5$$
 si les triglycérides sont inférieurs à 3,4 g/l.
- **Créatininémie** (5,0-12,0 mg/l): Elle était réalisée par la méthode cinétique tamponnée sans déprotéinisation sur du sang prélevé sur un tube sec. L'idéal après un jeûn de 8 à 10 heures. La fonction rénale est déterminée par la clearance de la créatinine qui calcule le débit de filtration glomérulaire (DFG) et permet de classer la maladie rénale chronique (MRC) (Figure 3.1)[250]. Dans cette étude on a calculé le DFG selon la formule CKD-EPI 2021 (sans facteur racial) :

$$\text{eGFR} = 142 \times \min(\kappa \text{Scr}, 1) \alpha \times \max(\kappa \text{Scr}, 1) - 1.200 \times 0.9938 \text{age} \times [1.012 \text{ si femme}]$$



**Figure 3.1 : Stades de la maladie rénale chronique selon les recommandations KDIGO 2024[251]**

- **Urée** (0,15-0,45 g/l) : La méthode de dosage était par un test cinétique enzymatique.
- **Dosage des transaminases, de la GGT et de la LDH** s'était fait par un test cinétique enzymatique. Aspartate Aminotransférase : **ASAT/TGO** (5-40 UI/l), Alanine aminotransférase : **ALAT/TGP** (5-40 UI/l),  $\gamma$  Glutamyl transférase **GGT** (5-61 UI/l), Lactico déshydrogénase : **LDH** (120-220 UI/l).
- **Ionogramme sanguin** : La méthode utilisée était la potentiométrie par électrodes spécifiques : Sodium **Na<sup>+</sup>** : 135-145 Meq/l. Potassium **k<sup>+</sup>** : 3.50-5.50 Meq/l.
- **Bilan inflammatoire**
  - o **Ferritinémie** (Femme : 13-150 ng/ml ; Homme : 30-400 ng/ml) réalisée sur COBAS e 411 : Le prélèvement était fait sur tube sec ou à EDTA. Elle est dosée par la méthode sandwich. C'est un indicateur clé de l'inflammation et de la sévérité de la COVID-19[252].
  - o **CRP** (< 06 mg/l) : dosage réalisé par Agglutination.
- **Hémostase**
  - o **FNS** (sur appareil Beckman coulter DxH 500). Le prélèvement était fait sur tube EDTAK2 ou K3. Les méthodes utilisées sont : impédance électrique, diffraction de la lumière laser et spectrométrie.
  - o **D-DIMERES** (0,000-0,5000 $\mu$ g/ml) (sur STA-MAX2 (Stago)) : Le prélèvement était fait sur tube citrate de Na et la méthode de mesure est par

turbidimétrie. Les D-dimères sont des fragments de fibrine dégradée, produits lors de la dissolution d'un caillot sanguin. Leur présence dans le sang indique qu'un processus de coagulation et de fibrinolyse est en cours. Ils sont utilisés pour diagnostiquer ou exclure certaines pathologies thromboemboliques. Ce dosage constitue un outil précieux pour évaluer la gravité de la COVID-19 et identifier les patients à risque de complications thromboemboliques[253].

- **Fibrinogène** (2,0000-4,0000g/l) (surSTA-MAX2 (Stago)). Le prélèvement était fait sur tube citrate de Na. La méthode est chronométrie de Van Clauss. Une hyperfibrinogénémie est associée à une coagulopathie spécifique à la COVID-19, distincte de la coagulation intravasculaire disséminée classique et elle est corrélée à un risque accru de complications thrombotiques et à une mortalité plus élevée[254].

### 3.2.4 Méthodes statistiques

**Échantillonnage :** C'est une étape primordiale pour la conception du protocole de l'étude. La taille de l'échantillon a été calculée selon la formule statistique suivante :

$$n = \frac{tp^2 \cdot P(1 - P) \cdot N}{tp^2 \cdot P(1 - P) + (N - 1) \cdot y^2}$$

n : taille de l'échantillon.

N : taille de la population cible.

P : prévalence.

tp : intervalle de confiance à 95% = 1,96.

y : Marge d'erreur d'échantillonnage : 5%.

Vu que la plupart des études avaient retrouvé une fréquence du diabète chez les patients hospitalisés pour COVID-19 avoisinant celle de la prévalence du diabète dans la population générale, nous avons utilisé la prévalence du diabète en Algérie qui est d'environ 14,4%[13] comme valeur du p, le n calculé est revenu égal à 189 représentants.

De ce fait la taille minimale de l'échantillon est de 189 patients diabétiques hospitalisés pour COVID-19 à étudier.

## Analyses statistiques

- Analyse uni variée : Elle a permis la description des différentes variables cliniques d'intérêt des patients et les résultats des données biologiques, radiologiques, évolutives.

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

- Estimation de la fréquence en pourcentage (%).
- Variables quantitatives : estimation des moyennes +/- écarts types pour les variables dont la distribution est normale.
- Estimation des médianes ; espaces interquartiles [25%,75%].

- Analyses bivariée : Une comparaison entre les moyennes et les pourcentages a été réalisée :

- **Comparaison des pourcentages** : Tests utilisés
- Khi2 : utilisé pour analyser des variables catégorielles pour déterminer si la distribution observée dans l'échantillon est significativement différente de celle attendue.
- Test de Fisher : utilisé pour l'analyse des tables de contingence, en général avec de faibles effectifs mais il est valide pour toutes les tailles d'échantillons.
- **Comparaison des moyennes** : Tests utilisés :
  - Tests non paramétriques de Mann Whitney.
  - Test Kruskal-Wallis : utilisé pour comparer des variables ordinaires entre trois populations indépendantes ou plus.
  - Test T de Student.

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

**Logiciels** : Nous avons utilisé comme support : les dossiers des patients dépersonnalisés sous la forme de papiers et la forme informatisée. Les données étaient initialement recueillies et consignées sur une fiche d'exploitation puis fait l'objet d'une saisie informatique. Une application mobile a été mise en place pour faciliter la collecte de ces données convertibles par la suite sur un tableau Excel (Microsoft office Excel 2007) en collaboration avec le laboratoire de recherche LINFI, université de biskra.

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel open source R.

L'outil de gestion des références bibliographiques recueillies était Mendeley.

### **3.2.5 Considérations éthiques**

L'étude a été réalisée conformément aux principes de la Déclaration d'Helsinki et les données des patients ont été dépersonnalisées.

Le protocole de notre étude a été approuvé par le comité scientifique de la faculté de médecine de Constantine.

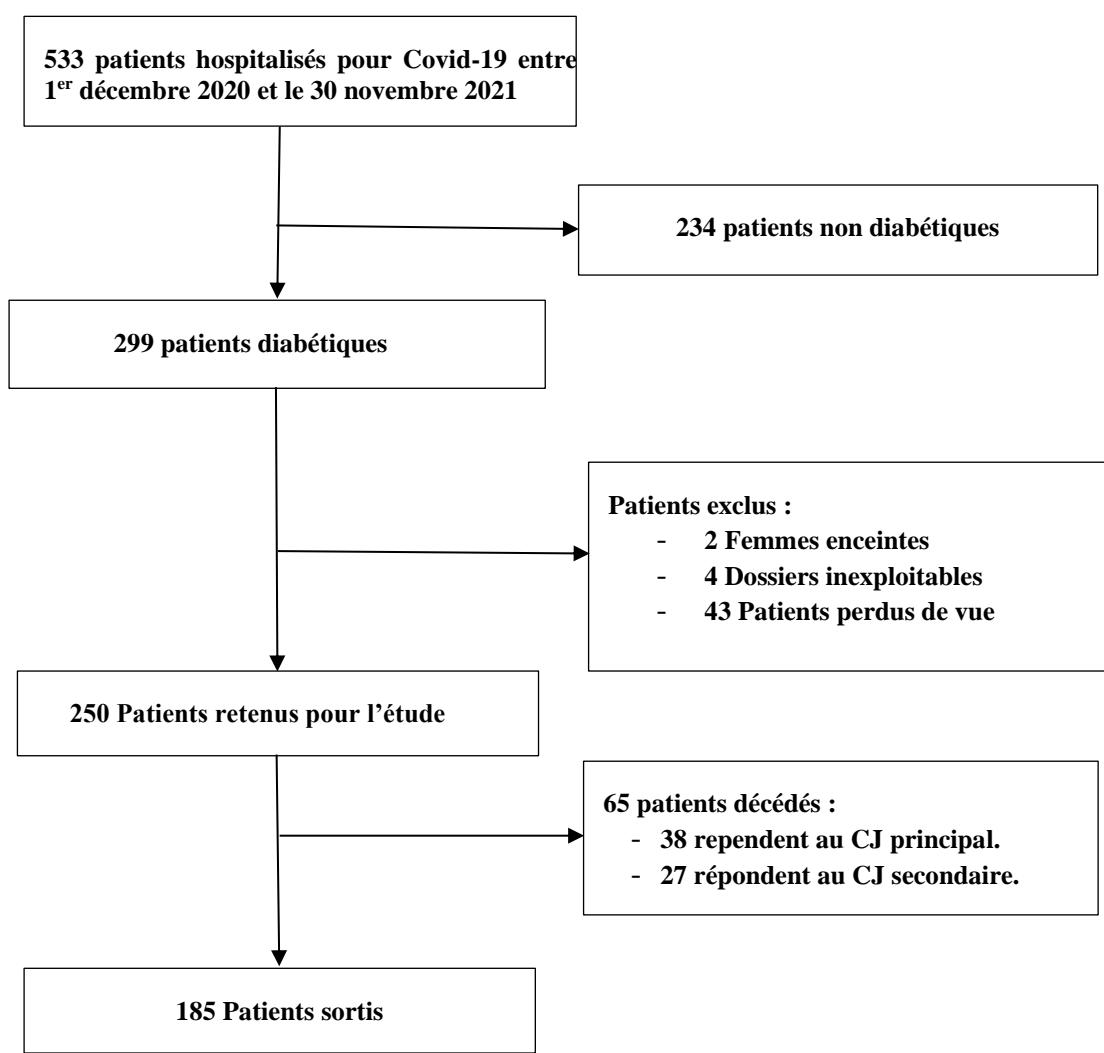
# **RESULTATS**

## 4. RESULTATS

### 4.1. Étude descriptive

#### 4.1.1 Caractéristiques générales de la population étudiée

Nous avons colligé 299 cas d'association covid-19 et diabète parmi 533 cas d'infection covid hospitalisés au sein des services de maladies infectieuses et de médecine interne de l'HMRUC, durant la période qui s'étale du 1<sup>er</sup> décembre 2020 au 30 novembre 2021, soit une prévalence de **55,7%**. Nous avons inclus dans l'étude 250 cas. Le reste soit 48 cas avaient été exclus de l'analyse : 43 étaient injoignables après leur sortie, 2 femmes étaient enceintes et 4 dossiers étaient inexploitables.



**Figure 4.1:** Organigramme de l'étude.

Les patients inclus étaient âgés en moyenne de  $68 \pm 12.4$  ans et 12.4% d'entre eux étaient âgés de moins de 55 ans. La prédominance masculine était notable puisque les hommes représentaient plus des 2/3 de la population (67% d'hommes vs 33% de femmes) soit un sex ratio de 2.05.

84% de nos patients étaient mariés.

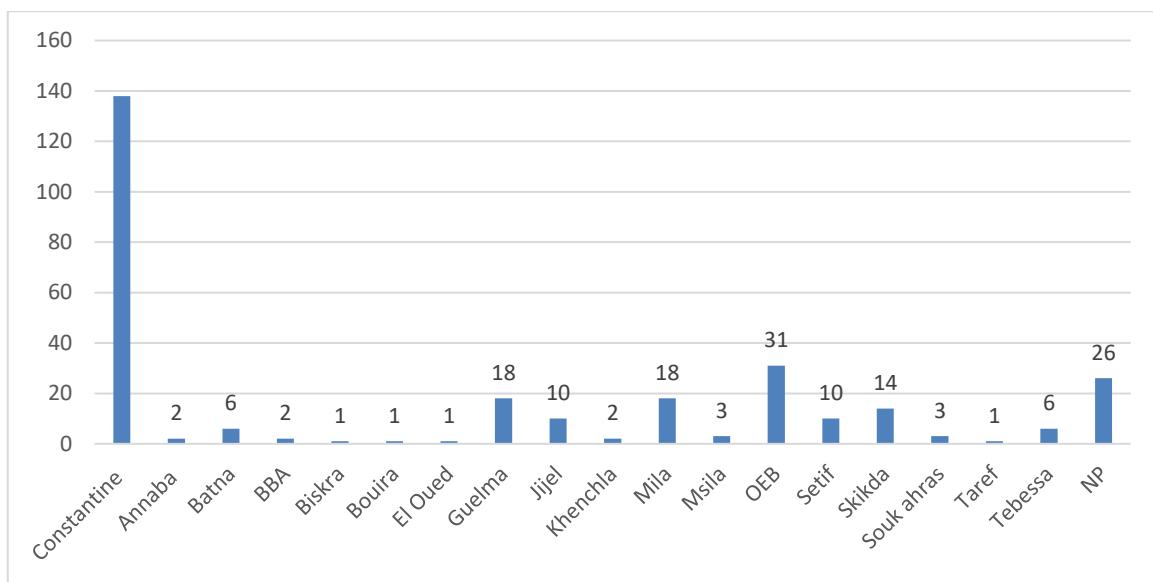
La plupart des patients étaient des retraités : 143 patients (57.2%), alors que les militaires en activité ne représentaient que 16 patients (6.4%). (Tableau 4.1).

**Tableau 4.1:** Caractéristiques démographiques de la population étudiée

Caractéristiques	N*	N (%)
<b>Sexe</b>	250	
- <b>Masculin</b>		168 (67%)
- <b>Féminin</b>		82(33%)
<b>Age en années</b>	250	$68 \pm 12.4$
<b>Classe d'âge</b>		
- <b>&lt;55</b>		31(12.4%)
- <b>55-64</b>		60(24%)
- <b>65-74</b>		84(33.6%)
- <b><math>\geq 75</math></b>		75(30%)
- <b>Bas</b>		12 (13%)
- <b>Moyen</b>		189 (79.4%)
- <b>Elevé</b>		18 (7.6%)
<b>Profession</b>	245	
- <b>Militaire</b>		16 (6.5%)
- <b>Retraité</b>		126 (51.4%)
- <b>Sans profession</b>		101 (41.2%)
- <b>Enseignant</b>		4 (1.6%)
- <b>Autre</b>		4 (1.6%)

\*Nombre de patients avec données disponibles

Quant à l'origine, la majorité de nos patients était originaire de Constantine : 138 patients soit 47% (Figure 4.2).



**Figure 4. 2 : Répartition des patients selon la wilaya d'origine.**

#### 4.1.2 Caractéristiques du diabète

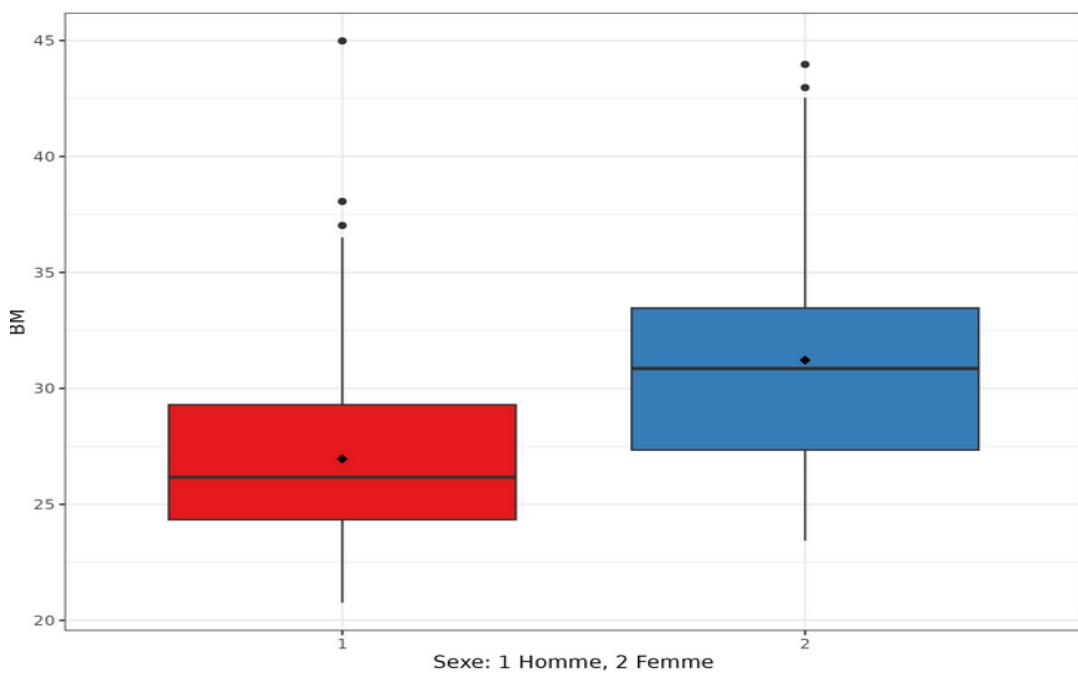
Concernant l'étiologie du diabète, le DT2 était majoritaire concernant (56.4% des patients), avec 38.8% de diabète découvert lors de l'hospitalisation. L'ancienneté moyenne du diabète était de  $5.86 \pm 7.41$  ans et le taux d'HbA1c moyen était à  $7,74 \pm 2.04\%$ . Quant au BMI moyen il était de  $28.5 \pm 4.88 \text{ kg/m}^2$  (Tableau 4.2)

**Tableau 4.2: Caractéristiques cliniques du DS de la population étudiée.**

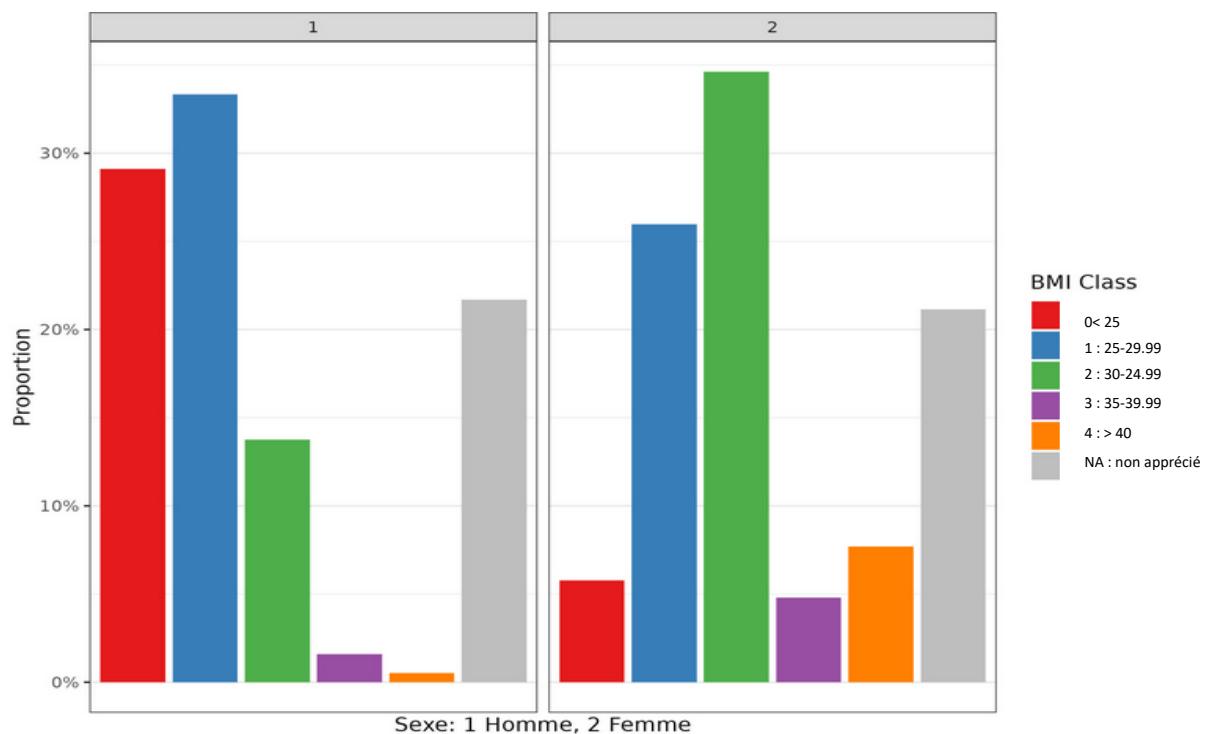
Caractéristiques	N*	N (%) moyenne (écart-type)	Médiane [Q25-75]	Min	Max
<b>Type de diabète</b>	250				
- Découvert lors de l'hospitalisation	97 (38.8%)				
- Type 1	9 (3.6%)				
- Type 2	141 (56.4%)				
<b>Ancienneté du DS (ans)</b>	221	5 (7.41)	2.00 [0; 10.0]	0	35.0
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	200	28.5 (4.88)	27.7 [24.8; 31.1]	20.8	45

\*Nombre de patients avec données disponibles.

39% des patients étaient en surpoids (BMI de 25.0 à 29.9 kg/m<sup>2</sup>) et 35.5% étaient obèses (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) (Tableau 4.2). Comparativement aux hommes, femmes étaient plus touchées par l'obésité (Figures :4.3 et 4.4).



**Figure 4.3** : Répartition du BMI des patients en fonction du sexe.



**Figure 4.4** : Répartition des classes de BMI des patients en fonction du sexe.

Concernant les facteurs de risque cardiovasculaire (FRCVs) coexistant souvent : HTA (60.8%), dyslipidémie (21.2%) et le tabagisme actif n'était retrouvé que dans 3.6% des cas. Toujours dans le contexte de FRCVs, 42% des patients étaient sous les antagonistes

des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) seuls ou en association, 27.2% étaient traités par les statines et 21% sous aspirine.

Pour les complications microvasculaires, 25.5% présentaient une rétinopathie diabétique; 28% une maladie rénale diabétique et 37.3% une neuropathie diabétique.

Pour les complications macro vasculaires, 12% avaient une coronaropathie, 5.2% un accident vasculaire cérébral et 2.4% artériopathie oblitérante des membres inférieurs (Tableau 4.3).

**Tableau 4.3:** Facteurs de risque cardiovasculaires associés au DS dans la population étudiée

Facteurs de risques	N*	Fréquence n/N (%)
<b>Hypertension</b>	250	152 (60.8%)
<b>Dyslipidémie</b>	250	62 (21.2%)
<b>Tabac</b>	237	9 (3.6%)
<b>Microvasculaires</b>		
<b>RD</b>	55	14 (25.5%)
<b>Maladie rénale diabétique</b>	57	16 (28%)
<b>Neuropathie diabétique</b>	59	22 (37.3%)
<b>Macrovasculaires</b>		
<b>Maladies coronariennes</b>	250	31 (12%)
<b>AVC</b>	250	13 (5.2%)
<b>AOMI (amputations)</b>	250	6 (2.4%)
<b>Diurétique thiazidique</b>		
<b>Diurétique de l'anse</b>	250	12 (4.8%)
<b>Diurétique épargnateur K</b>	250	5 (2%)
<b>B-Bloquant</b>	250	63 (25%)
<b>Inhibiteur calcique</b>	250	38 (15%)
<b>IEC</b>	250	13 (5.2%)

\*Nombre de patients avec données disponibles

**Tableau 4.3:** Facteurs de risque cardiovasculaires associés au DS dans la population étudiée (suite)

Facteurs de risques	N*	Fréquence n/N (%)
<b>ARA II</b>	250	38(15%)
<b>ARA II/IC</b>	250	29 (12%)
<b>ARA II/ Diu</b>	250	38 (15%)
<b>Statine</b>	250	78/293(27%)
<b>Aspirine</b>	250	53 21.2%)

\*Nombre de patients avec données disponibles

Plusieurs comorbidités étaient retrouvées, en particulier une insuffisance cardiaque (6.8%), un trouble du rythme AC/FA (6.4%), des pathologies respiratoires à type d'asthme bronchique (15.2%), une thyroïdopathie en particulier une hypothyroïdie (13.6%) une insuffisance rénale chronique (7.6%), un cancer actif (4%) et d'autres pathologies (30.4%) (Tableau 4.4).

**Tableau 4.4:** Les comorbidités associées au DS dans la population étudiée.

Comorbidités	N*	Fréquence n/N (%)
<b>Insuffisance cardiaque</b>	250	17 (6.8%)
<b>AC/FA</b>	250	16 (6.4%)
<b>Pathologies respiratoires</b>	250	38 (15.2%)
<b>Insuffisance rénale</b>	250	19 (7.6%)
<b>Cancer</b>	250	10 (4%)
<b>Thyroidopathies</b>	250	35 (13.6%)
<b>Autres pathologies</b>	250	76 (30.4%)

\*Nombre de patients avec données disponibles

Concernant les traitements du diabète préalables à l'hospitalisation, 37% des patients recevaient de la metformine, 8.2% un sulfamide hypoglycémiant ou du répaglinide, 23% étaient sous insulinothérapie et 12% étaient sous traitement mixte (Tableau 4.5).

**Tableau 4.5 :** Traitements du diabète sucré préalables à l'hospitalisation de la population étudiée.

Traitements avant l'hospitalisation	N*	Fréquence n/N (%)
<b>Régime seul</b>	250	9 (3.6%)
<b>Metformine</b>	250	92 (37%)
<b>SH/Glinide</b>	250	22 (8.8%)
<b>Insuline</b>	250	56 (22.4%)
<b>Insuline+Metformine</b>	250	30 (12%)

\*Nombre de patients avec données disponibles

#### 4.1.3 Caractéristiques cliniques à l'admission

À l'admission, les patients avaient un poids moyen de  $81.8 \text{ kg} \pm 13.8$ , une taille moyenne de  $1.69 \text{ cm} \pm 0.08$ , BMI moyen de 28.5 (4.88) un tour de taille moyen de  $104 \text{ cm} \pm 15.4$ .

La pression artérielle moyenne systolo-diastolique étaient respectivement de  $134 \text{ mm Hg} \pm 17.9$  et  $75.7 \text{ mm Hg} \pm 11.2$ .

La fréquence cardiaque de 214 malades hospitalisés était de  $88.2 \text{ bat/mn} \pm 14.9$ , alors que la fréquence respiratoire était de  $26.6 \text{ cycle/mn} \pm 2.54$  en moyenne.

Quant à la température, elle variait de  $35^{\circ}\text{C}$  à  $41^{\circ}\text{C}$  soit une moyenne de  $38.3^{\circ}\text{C} \pm 1.12$ .

La saturation en oxygène ( $\text{SPO}_2$ ) au moment de l'hospitalisation était en moyenne de  $83.7\% \pm 9.25$  et de  $90.8 \pm 4.18$  sous oxygénothérapie. (Tableau 4.6).

**Tableau 4.6 : Caractéristiques cliniques à l'admission.**

Caractéristiques Cliniques l'admission	N*	Fréquence		Médiane [Q25-75]	Min	Max
		n/N (%) ou Moyenne (écart-type)				
<b>Poids (kg)</b>	200	81.8 (13.8)	80.0 [71.8; 89.0]	58.0	130	
<b>Taille (m)</b>	200	1.69 (0.08)	1.70 [1.63; 1.75]	1.44	1.87	
<b>Tour taille(cm)</b>	196	104 (15.4)	106 [89.0; 110]	80	160	
<b>TA D (mm Hg)</b>	206	75.7 (11.2)	72.5 [70.0; 80.0]	50.0	110	
<b>TA S (mm Hg)</b>	206	134 (17.9)	130 [120 ; 140]	100	210	
<b>FC (bat/mn)</b>	214	88.2 (14.9)	90.0 [78.0; 98.0]	50.0	130	
<b>FR (cycle/mn)</b>	217	26.6 (2.54)	26.0 [25.0; 28.0]	18.0	36.0	
<b>Température(°C)</b>	179	38.3 (1.12)	38.5 [37.5; 39.0]	35.0	41.0	
<b>SPO<sub>2</sub> sans oxyg(%)</b>	249	83.7 (9.25)	86.0 [80.0; 89.0]	50.0	100	
<b>SPO<sub>2</sub> sous oxyg(%)</b>	208	90.8 (4.18)	92.0 [89.0; 93.2]	68.0	98.0	

\*Nombre de patients avec données disponibles.

#### 4.1.4 Caractéristiques de la COVID -19

La moyenne du délai entre l'apparition des symptômes de la COVID-19 et l'hospitalisation était de  $10.6 \pm 3.25$  jours. Au moment de l'admission 95% des patients présentaient une fièvre, 98.4% une asthénie, 97% des courbatures, 84% une toux, 68% des céphalées et 62% une dyspnée. Quant aux signes oropharyngés, 1/4 des cas souffraient d'anosmie, 1/4 d'agueusie. Des troubles digestifs étaient également rapportés dans environ 38% des cas (diarrhées, douleurs abdominales et vomissements). D'autres

symptômes étaient retrouvés, à savoir des troubles de la conscience (agitation, confusion mentale) chez 7% des patients.

Par ailleurs, des troubles de conduction à l'ECG étaient présents dans 13.8% de la population étudiés et 4% avaient un QT allongé (supérieur à 500).

Le test PCR COVID-19 était effectué chez 133 patients soit 53.2% et était revenu positif dans 91.7% des cas. 97 tests antigéniques étaient réalisés, positifs dans 90.7% et 31 tests sérologiques (IgG et IgM) étaient respectivement positifs dans 33.3% et 39.1% des cas.

Des anomalies évocatrices de pneumopathie spécifique de la COVID-19 étaient retrouvées sur toutes les TDM réalisés soit 100% de la population étudiée avec une prédominance de l'atteinte de 25-50% du parenchyme pulmonaire (42%) (Tableau 4.7).

**Tableau 4.7 : Caractéristiques cliniques et radiologiques de la COVID -19.**

Caractéristiques cliniques de la COVID-19	N*	Fréquence n/N (%) ou Moyenne (écart-type)	Médiane [Q25-75]	Min	Max
<b>Délai entre début des signes et</b>					
<b>L'hospitalisation</b>					
<b>Fièvre</b>	249	237 (95.2%)			
<b>Asthénie</b>	247	243 (99.4%)			
<b>Courbatures</b>	249	242 (97.2%)			
<b>Toux</b>	244	206 (84.4%)			
<b>Céphalées</b>	247	169 (68.4%)			
<b>Dyspnée</b>	246	152 (61.8%)			
<b>Rhinopharyngite</b>	245	82 (33.5%)			
<b>Agueusie</b>	248	81 (26.2%)			
<b>Anosmie</b>	243	73 (24.7%)			
<b>Troubles digestifs</b>	243	94 (38.7%)			
<b>Autre : confusion</b>	250	17 (6.9%)			
<b>PCR</b>	133	122 (91.7%)			
<b>Test Antigenique</b>	97	88 (90.7%)			
<b>Test serologique</b>					
<b>IgG</b>	24	8 (33.3%)			
<b>IgM</b>	23	9 (39.1%)			
<b>TDM (%)</b>	250	250 (100%)			
<b>&lt;10%</b>		26 (8.4%)			
<b>10-25%</b>		49(19.6%)			
<b>&gt;25-50%</b>		105(42%)			
<b>&gt;50-75%</b>		53(21.2%)			
<b>&gt;75%</b>		19 (7.6%)			
<b>ECG</b>					
<b>QTc</b>	245	428 (39.3)	428 [405; 449]	280	574
<b>FC</b>	245	86.1 (17.8)	82.0 [75.0; 95.0]	45.0	150
<b>Troubles de conduction</b>	245	34 (13.8%)			
<b>Troubles du rythme</b>	245	35 (14.3%)			

#### 4.1.5 Caractéristiques biologiques à l'admission

Sur le plan biologique, la glycémie moyenne était à  $2.24 \pm 1.14$  g/l tandis que l'HbA1c moyenne était à  $7,74 \pm 2.04\%$ . Celle du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe, selon l'équation « Chronic Kidney Disease EPIdemiology collaboration » [CKD-EPI]) était de  $62.0 \pm 25.0$  ml/min. Les transaminases réalisées chez 229 patients pour les ALAT et chez 222 patients pour les ASAT, avaient respectivement une moyenne de  $42.1 \pm 43.5$  u/l et  $39.9 \pm 30.7$  u/l. Une cytolyse souvent modérée était retrouvée dans 23% des cas. Le taux GGT était élevé chez plus de 56% des patients avec une moyenne de  $103 \pm 132$  u/l. Quant à LDH, elle était de  $467 \pm 197$  u/l et étaient élevées dans 98.4% des cas.

Biologiquement l'infection était marquée par une valeur moyenne basse du taux des lymphocytes à  $0.88 \pm 0.55 \times 10^3$  /ul, des taux moyens élevés à  $57.7 \pm 36$  mg/l pour la CRP, à  $664 \pm 479$  ug/dl pour la ferritinémie et à  $5.77 \pm 1.32$  g/l pour fibrinogène.

Sur le plan hémostase, les D-dimères réalisés chez 119 patients, revenaient élevés dans 87% avec une moyenne de  $1.63 \pm 2.53$  ug/dl. 44 patients avaient une thrombopénie (18.5%) dont deux sévères (défini par un taux plaquettes inférieur à  $20 \times 10^3$  /ul) (Tableau 4.8).

**Tableau 4.8 : Caractéristiques biologiques de la population étudiées.**

Caractéristiques biologiques à l'admission	N	Fréquence n/N (%) ou Moyenne (écart-type)	Médiane [Q25-75]	Min	Max
<b>GAJ (g/l)</b>	247	2.42 (1.14)	2.24 [1.56; 2.87]	0.600	7.69
<b>HbA1c (%)</b>	211	7.74 (2.04)	7.02 [6.22; 8.70]	4.45	15.1
<b>ALAT(u/l)</b>	229	42.1 (43.5)	28.0 [17.0; 52.0]	4.00	305
<b>ASAT(u/l)</b>	222	39.9 (30.7)	31.0 [22.0; 46.8]	8.00	250
<b>GGT(u/l)</b>	70	103 (132)	66.5 [38.0; 107]	15.0	902
<b>LDH(u/l)</b>	194	467 (197)	433 [336; 554]	198	1464
<b>Urée (mg/l)</b>	231	0.61 (0.44)	0.50 [0.38; 0.67]	0.150	4.15
<b>Créat (mg/l)</b>	249	14.6 (15.0)	10.8 [9.10; 14.3]	4.30	139
<b>DFG CKD EPI (ml/mn)</b>	249	62.0 (25.0)	65.2 [45.6; 81.2]	3.00	127
<b>K<sup>+</sup> (meq/l)</b>	236	4.48 (0.723)	4.50 [4.03; 4.89]	0.330	6.99
<b>Na<sup>+</sup> (meq/l)</b>	236	137 (4.93)	137 [135; 140]	103	158
<b>Chol (g/l)</b>	158	1.62 (0.44)	1.60 [1.33; 1.86]	0.650	3.35
<b>Trigly (g/l)</b>	158	1.72 (0.84)	1.56 [1.04; 2.08]	0.230	4.79
<b>HDLc(g/l)</b>	158	0.38 (0.136)	0.36 [0.30; 0.45]	0.09	0.83
<b>LDLc(g/l)</b>	158	0.89 (0.43)	0.88 [0.58; 1.14]	0.06	2.73
<b>GB (*10<sup>3</sup>/ul)</b>	239	8.35 (4.31)	7.15 [5.27; 10.3]	1.67	28.0
<b>LY(*10<sup>3</sup>/ul)</b>	238	0.88 (0.55)	0.74 [0.56; 1.09]	0.02	5.54
<b>MO(*10<sup>3</sup>/ul)</b>	236	0.41 (0.26)	0.35 [0.26; 0.50]	0.02	1.72
<b>NE(*10<sup>3</sup>/ul)</b>	236	6.92 (4.09)	5.73 [3.94; 8.82]	1.00	25.4
<b>EO (*10<sup>3</sup>/ul)</b>	236	0.09 (0.20)	0.06 [0.04; 0.10]	0	2.93
<b>BA(*10<sup>3</sup>/ul)</b>	236	0.03 (0.13)	0.02 [0.01; 0.03]	0	2.00
<b>GR (10<sup>6</sup>/ul)</b>	236	4.26 (0.58)	4.27 [3.90; 4.64]	2.60	6.63
<b>HGB(g/dl)</b>	239	12.5 (1.72)	12.6 [11.6; 13.7]	4.64	16.8
<b>HCT (%)</b>	237	36.1 (5.47)	36.6 [33.6; 39.1]	13.0	49.1
<b>VGM (fl)</b>	235	86.8 (5.54)	86.9 [83.1; 90.2]	70.2	107
<b>CCMH(g/dl)</b>	236	34.4 (1.03)	34.4 [33.8; 35.1]	30.3	36.9
<b>PLQ (*10<sup>3</sup>/ul)</b>	238	233 (95.0)	222 [168; 288]	14.7	614
<b>CRP</b>	230	57.7 (36.0)	48.0 [24.0; 96.0]	6.00	192
<b>D-dimères (ug/dl)</b>	108	1.66 (2.53)	0.86 [0.48; 1.57]	0.245	19.1
<b>Ferritinémie (ug/dl)</b>	104	664 (479)	534 [332; 825]	55.4	2001
<b>Fibrinogène(g/l)</b>	180	5.77 (1.32)	5.82 [4.87; 6.77]	1.46	8.75

\*Nombre de patients avec données disponibles

#### 4.1.6 Prise en charge des patients

Les traitements administrés au cours de l'hospitalisation selon les recommandations étaient comme suite :

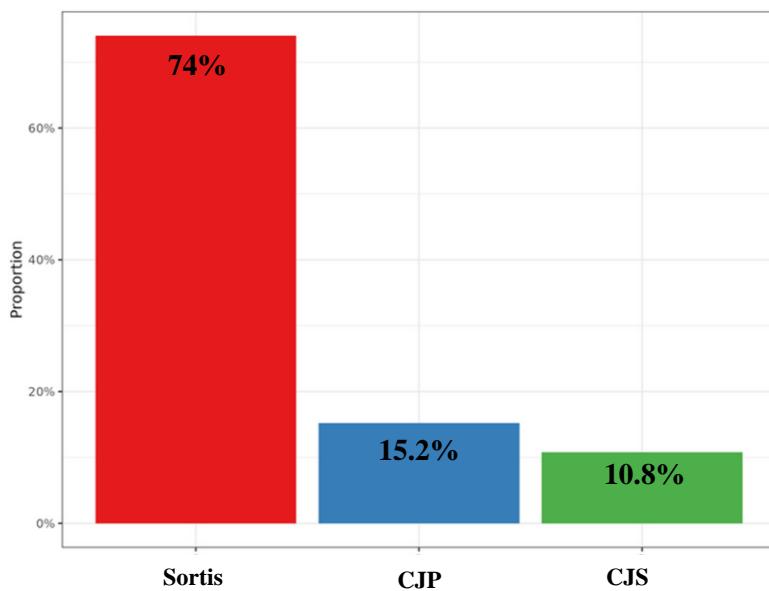
- L'hydroxychloroquine chez 88 patients soit 35% des cas, à la dose moyenne de  $595.96 \pm 28.3$  mg par jour pendant 10 jours en moyenne.
- La vitamine C chez 240 patients soit 96.2% des cas pour une durée de 10 jours en moyenne.
- Le Zinc chez 241 patients soit 96% des cas pendant 10 jours en moyenne.
- L'antibiothérapie :
  - L'azithromycine était prescrit chez 230 (92%) des malades de notre série, à la dose de 500 mg le premier jour puis 250 mg du deuxième jour au 5<sup>ème</sup> jour.
  - La Céfotaxime était administrée chez 95% des patients et en cas d'allergie aux β lactamines ou de survenue d'un sepsis grave d'autres antibiotiques avaient été instaurés (Ofloxacine ou Imipénème) chez 51 patients soit dans 20% des cas.
- Corticothérapie : Tous les patients avaient reçu une corticothérapie à base de Dexaméthasone /Méthylprednisolone injectable à la dose moyenne de  $13.5 \pm 5.1$  mg par jour pendant une durée moyenne de  $13.6 \pm 10.2$  jours.
- Traitement anticoagulant : il était prescrit chez 242 patients (98% des cas) :
  - Enoxaparine : Chez 16 patients à dose prophylactique (4000 UI/jour en sous-cutané) et chez 217 patients à dose curative (100 UI/k/j réparti en 2 fois par jour en sous-cutané).
  - Calciparine en sous-cutané chez 5 patients en insuffisance rénale sévère.
  - Sintrom ; Biopexa ; Trombix par voie orale chez les patients sous anticoagulants avant l'hospitalisation.
- Oxygénothérapie : L'oxygénothérapie était prescrite chez 92% de la population étudiées, à une dose moyenne de  $12.7 \pm 9.16$  l/mn et pour une durée moyenne de  $12.3 \pm 10.5$  jours.
- L'insulinothérapie par voie sous cutanée avait été instaurée chez 248 patients soit dans 93.5% des cas. La dose moyenne était de  $49.2 \pm 26.7$  UI/jour et la durée moyenne était de  $12.5 \pm 9.6$ . La voie intraveineuse avait été utilisée chez seulement deux patients ayant présenté une cétose diabétique (Tableau 4.9).

**Tableau 4.9 : Caractéristiques thérapeutiques de la population étudiées.**

<b>Traitements et durée d'hospitalisation</b>	<b>N*</b>	<b>Fréquence</b>			
		<b>n/N (%) ou Moyenne (écart-type)</b>	<b>Médiane [Q25-75]</b>		<b>Min</b>
					<b>Max</b>
<b>Hydroxychloroquine</b>	250	88 (35%)	600[600;600]	400	600
<b>Dose</b>	250	595.96(28.3)	10.0 [10.0; 10.0]	3.00	10.0
<b>Durée</b>	250	9.55 (1.41)	10.0 [10.0; 10.0]	2.00	10.0
<b>Vitamine C</b>	250	240 (96%)	60 [60 ;60]	30	60
<b>Durée</b>	250	9.35 (1.70)	10[10 ;10]	2	10
<b>Zinc</b>	250	241 (96%)	5.00 [5.00 ;5.00]	2.00	5.00
<b>Dose</b>		59.89(1.78)	4000 [3000 ;4000]	3000	6000
<b>Durée</b>		9.43(1.67)	10.0 [8.00 ;15.0]	2.00	30.0
<b>Azithromycine</b>		230 (92%)			
<b>Durée</b>		4.94 (0.380)			
<b>Cefotaxime</b>		237 (95%)			
<b>Dose</b>		3646 (505)			
<b>Durée</b>		12.2 (6.52)			
<b>Autre ATB</b>		51(20%)			
<b>Dexaméthasone</b>	250	293(100%)			
<b>Dose</b>		1.19 (0.38)	1.20 [0.80; 1.60]	0.40	1.80
<b>Durée</b>		13.6 (10.2)	10.0 [8.00; 16.0]	1.00	77.0
<b>Anticoagulant</b>	250	244(98%)			
<b>Dose</b>		1.2(0.4)	1.2[0.8-1.6]	0.4	1.8
<b>Durée</b>		14.2 (10.4)	11.0 [8.00; 17.0]	2.00	77.0
<b>Oxygénothérapie</b>	250	231 (92%)			
<b>Dose</b>		12.7 (9.16)	10.0 [6.00; 15.0]	0	45.0
<b>Durée</b>		12.3 (10.5)	10 [6.00; 15.0]	0	77
<b>Insulinothérapie</b>	250	148 (99%)			
<b>Dose(UI/j)</b>		49.2 (26.7)	46.0 [32.0; 60.5]	0	150
<b>Durée</b>		12.5 (9.62)	10.0 [7.00; 14.8]	0	59.0
<b>Durée d'hospitalisation(j)</b>	250	14.0 (10.4)	11.0 [8.00; 16.8]	2.00	77.0

\*Nombre de patients avec données disponibles

#### 4.1.7 Profil évolutif



**Figure 4.5 : Profil évolutif des patients.**

CJP : critère de jugement principal : Transfert en réanimation/Intubation/Décès à J 7. CJS : critère de jugement secondaire : Transfert en réanimation/Intubation/Décès à J 28

La durée moyenne de séjour était de  $14 \pm 10.4$  jours avec des extrêmes allant de 2 à 77 jours. Le recours à un transfert en unité de soins intensif et/ou à une ventilation artificielle avec intubation trachéale et/ou un décès, avait concerné 38 patients soit 15.2% à J7 et 27 patients soit 10.8% d'entre eux à J28.

Au total à J28 :

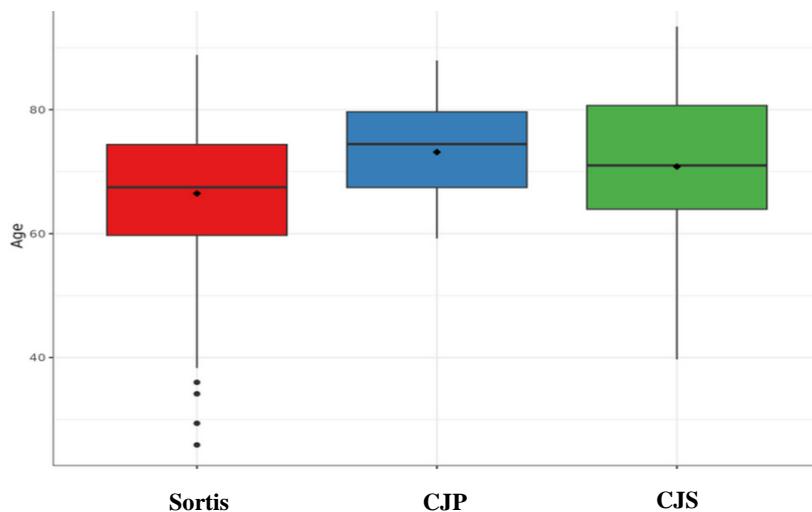
- 65 participants soit 26% de notre population, répondaient à nos critères de jugements principale et secondaire (transfert en réanimation et/ou à une ventilation artificielle avec intubation trachéale et/ou un décès à J7 et J28) :
  - 48 cas étaient des hommes soit 73.8% et 17 cas étaient des femmes soit 26.2%.
  - 41 patients soit 63% avaient été transférés en réanimation dont 7 soit 17% avaient bénéficié d'abord d'une ventilation non invasive (VNI) et le nombre total des patients intubés étaient de 33 soit 80.5%.
  - 22 patients soit 33.8% sont décédés au niveau des services.
  - 2 patients sont décédés après leurs sorties.
- Les 3/4 des patients (74%) avaient regagné leurs domiciles :

- 179 étaient guéris.
- 5 sont décédés après leurs sorties respectivement à J33 ; J35 ; J63 ; J29 ; J32.
- 1 malade était transféré dans le service de pneumophysiologie et qui est décédés à J77.

## 4.2 Étude analytique

L'analyse bivariée a inclus des variables liées au diabète et des variables liées à l'infection par la Covid-19. Les variables associées significativement aux critères de jugement principale et secondaire retrouvées en analyse univariée étaient les suivantes :

**4.2.1 Caractéristiques générales :** L'âge avancé ( $p = 0,011$ ) était associé à un risque accru d'évolution défavorable.



**Figure 4.6 : Profil évolutif en fonction de l'âge.** CJP : critère de jugement principal : Transfert en réanimation/Intubation/Décès à J 7. CJS : critère de jugement secondaire : Transfert en réanimation/Intubation/Décès à J 28

**Tableau 4.10 : Caractéristiques démographiques de la population étudiée.**

Paramètre	N	Sortis	CJP	CJS	P
N	250	185	38	27	
Age	250	67.5 [59.7; 74.4]	74.4 [67.4; 79.6]	71.0 [63.9; 80.7]	<0.01

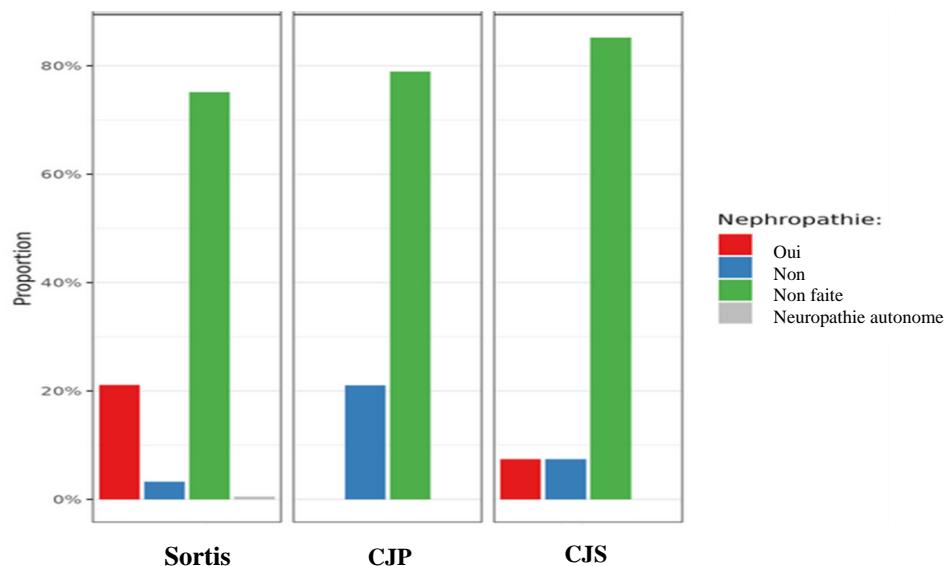
Age : Exprimé en médiane [Q25-75]. CJP : critère de jugement principal : Transfert en réanimation/Intubation/Décès à J 7. CJS : critère de jugement secondaire : Transfert en réanimation/Intubation/Décès à J 28

**4.2.2 Caractéristiques du DS :** Il existe une corrélation statistiquement significative entre l'existence de facteurs de risques cardiovasculaires notamment : l'HTA ( $p < 0,01$ ), l'MRC ( $p < 0,01$ ) et l'évolution défavorable. La présence de complications microvasculaires : rétinopathie ( $p < 0,01$ ), néphropathie ( $p < 0,001$ ), neuropathie ( $p < 0,01$ ) étaient aussi associés au risque de décès à J7 et J 28. L'utilisation de statines statine ( $p < 0,01$ ), et de l'aspirine ( $p = 0,011$ ) était plus fréquente dans les groupes avec évolution défavorable.

**Tableau 4.11 : Caractéristiques cliniques du DS de la population étudiée**

Paramètre	N	Sortis	CJP	CJS	P
N(%)	250	185(74%)	38(15.2%)	27(10.8%)	
HTA:					<b>&lt;0.01</b>
Non	98	83 (45%)	8 (21%)	7 (26%)	
Oui	152	102 (55%)	30 (79%)	20(74%)	
IRC:					<b>&lt;0.01</b>
Non	231	176 (95%)	29 (76%)	26 (96%)	
Oui	19	9(4.9%)	9(24%)	1(3.7%)	
Nephropathie:					<b>&lt;0.001</b>
Non	41	39 (21%)	0 (0%)	2 (7.4%)	
Oui	16	6(3.3%)	8(21%)	2(7.4%)	
on exploré.	192	139(76%)	30(79%)	23(85%)	
Neuropathie:					<b>&lt;0.01</b>
Non	37	36 (19%)	0 (0%)	1 (3.7%)	
Oui	22	13(7%)	5(13%)	4(15%)	
Non exploré	191	136(74%)	33(87%)	22(81%)	
Statine:					<b>&lt;0.01</b>
Non	182	137 (74%)	20 (53%)	25 (93%)	
Oui	68	48 (26%)	18 (47%)	2 (7.4%)	
Aspirine					<b>0.011</b>
Non	197	152 (82%)	23 (61%)	22 (81%)	
Oui	53	33 (18%)	15 (39%)	5 (19%)	

\* Paramètres en (%). CJP : critère de jugement principal : Transfert en réanimation/Intubation/Décès à J 7. CJS : critère de jugement secondaire : Transfert en réanimation/Intubation/Décès à J 28



**Figure 4.7 : Profil évolutif en fonction de la néphropathie diabétique.**

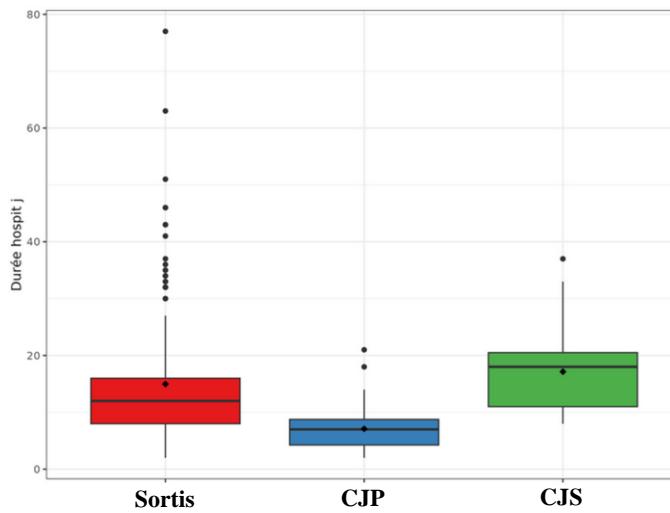
CJP : critère de jugement principal : Transfert en réanimation/Intubation/Décès à J 7. CJS : critère de jugement secondaire : Transfert en réanimation/Intubation/Décès à J 28

**4.2.3 Caractéristiques cliniques à l'admission :** La SPO<sub>2</sub> sans oxygènothérapie ( $p < 0,001$ ) puis sous oxygène ( $<0.001$ ) étaient statistiquement corrélés à un mauvais pronostic.

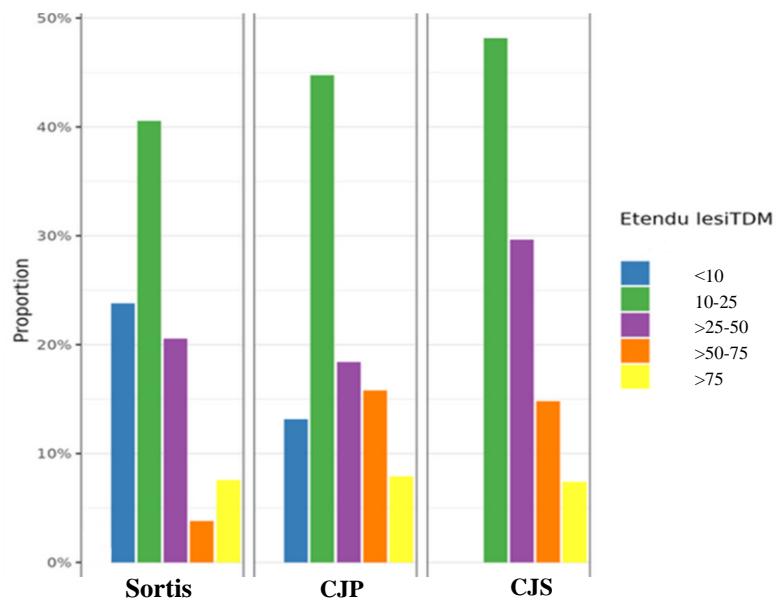
Cependant, aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour le BMI, la taille, le tour de taille, la fréquence cardiaque ou respiratoire, les chiffres tensionnels et les symptômes cliniques de la covid et leur durée d'évolution à l'admission.

Cependant, l'étendue des lésions à la TDM étaient associées à un plus grand risque de décès ( $p < 0.01$ ).

Par ailleurs la durée d'hospitalisation était également corrélée au mauvais pronostic ( $p < 0.001$ ).



**Figure 4.8 :** Profil évolutif en fonction de la durée d'hospitalisation. CJP : critère de jugement principal : Transfert en réanimation/Intubation/Décès à J 7. CJS : critère de jugement secondaire : Transfert en réanimation/Intubation/Décès à J 28



**Figure 4.9:** Profil évolutif en fonction de l'étendu des TDM.

CJP : critère de jugement principal : Transfert en réanimation/Intubation/Décès à J 7. CJS : critère de jugement secondaire : Transfert en réanimation/Intubation/Décès à J 28

**Tableau 4.12 : Caractéristiques cliniques et radiologiques de la COVID -19.**

Paramètre	N	Sortis	CJP	CJS	P
N(%)	250				
	(100%)	185(74%)	38(15.2%)	27(10.8%)	
SpO <sub>2</sub>					
SpO <sub>2</sub> sans O <sub>2</sub>	249	85.4 (7.87)	77.2 (12.1)	81.7 (9.24)	<0.001
SpO <sub>2</sub> sous O <sub>2</sub> ,	208	91.3 (3.59)	88.6 (6.21)	90.4 (3.44)	0.013
Etendu TDM	250				<0.01
<10	26	21 (11.4%)	3 (7.9%)	2 (7.4%)	
10-25	49	44 (24%)	5 (13%)	0 (0%)	-
>25-50	105	75 (41%)	17 (45%)	13 (48%)	-
>50-75	53	38 (21%)	7 (18%)	8 (30%)	-
>75	17	7 (3.8%)	6 (16%)	4 (15%)	-
Durée hospit	250	15.0 (11.1)	7.11 (4.11)	17.1 (7.30)	<0.001

CJP : critère de jugement principal : Transfert en réanimation/Intubation/Décès à J 7.

CJS : critère de jugement secondaire : Transfert en réanimation/Intubation/Décès à J 28.

SpO<sub>2</sub> : exprimée en moyenne(écart-type).

Durée hospitalisation exprimée en moyenne (écart-type) TDM (%).

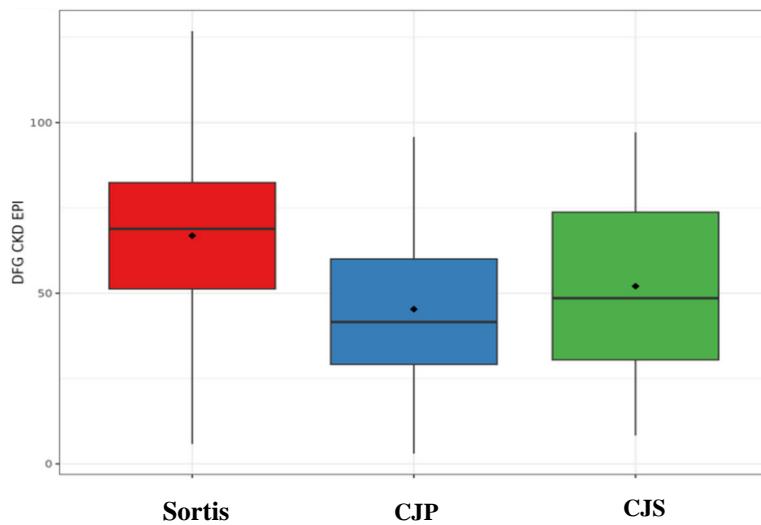
**4.2.4 Caractéristiques biologiques à l'admission :** Les variables biologiques associés statistiquement à une évolution défavorable avec des p-values significatives étaient ceux de :

- La fonction rénale : la **créatinine élevée** (p <0,001) ; le **DFG abaissé** (p <0,001) et l'urée également augmentée (p<0,001).
- Le potassium : **L'hyperkaliémie** (p=0.034).
- L'éosinophilie : L'hyperéosinophilie (p=0.023)
- **L'inflammation** : la **CRP élevée** (p < 0,021) ; la **LDH élevée** (p < 0,001) et aussi le **fibrinogène augmenté** (p < 0,01).
- **Les marqueurs hépatiques** : les **ASATs** légèrement augmentés (p=0,021).

**Tableau 4.13 : Caractéristiques biologiques de la population étudiée.**

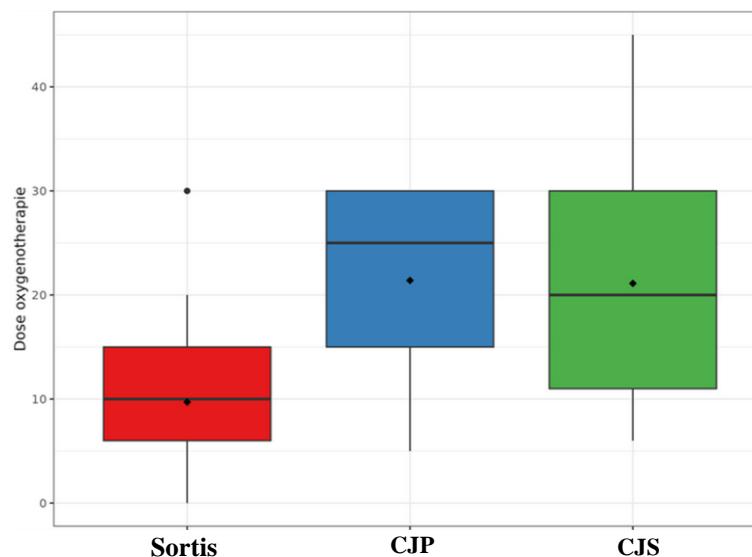
<b>Paramètre</b>	<b>N</b>	<b>Sortis</b>	<b>CJP</b>	<b>CJS</b>	<b>P</b>
N(%)		(n = 185)	(n = 38)	(n = 27)	
Creat	249	11.9 (6.41)	25.1(31.9)	18.3 (13.3)	<b>&lt;0.001</b>
DFG	CKD	249	66.9 (22.3)	45.3(26.4)	<b>&lt;0.001</b>
EPI,					
Uree	231	0.529 (0.244)	0.950(0.907)	0.729 (0.450)	<b>&lt;0.001</b>
K+	236	4.42 (0.721)	4.75(0.769)	4.60 (0.607)	<b>0.034</b>
Eosino	236	0.0829 (0.0766)	0.144(0.487)	0.110(0.0724)	<b>0.023</b>
CRP	230	54.2 (36.7)	69.8(34.0)	66.7 (29.5)	<b>0.021</b>
LDH	194	433 (171)	592(277)	527 (161)	<b>&lt;0.001</b>
Fibrinogene	180	5.63 (1.31)	6.42(1.35)	5.87 (1.13)	<b>&lt;0.01</b>
ASAT	222	39.0 (31.7)	48.3(31.4)	35.7 (20.8)	<b>0.021</b>

Paramètres : Exprimés en moyenne(ecart-type). CJP : critère de jugement principal : Transfert en réanimation/Intubation/Décès à J 7. CJS : critère de jugement secondaire : Transfert en réanimation/Intubation/Décès à J 28

**Figure 4.10 : Profil évolutif en fonction du débit de la filtration.**

**4.2.5 Caractéristiques thérapeutiques :** Des corrélations statistiquement significatives ont été retrouvées avec les médicaments administrés au cours de l'hospitalisation :

- L'hydroxychloroquine : La durée du traitement ( $p < 0.001$ ).
- L'antibiothérapie :
  - L'azithromycine : La prise de l'azithromycine ( $p=0.019$ ) et sa durée( $p<0.001$ )
  - La céfotaxime : La dose de la céfotaxime ( $p= 0.026$ ) et la durée du traitement ( $p < 0.001$ ).
- Corticothérapie : La dose de la corticothérapie ( $p <0.001$ ) de même que sa durée de traitement ( $p<0.001$ ).
- Traitement anticoagulant : La prescription de l'anticoagulation ( $p <0.01$ ) ainsi que sa durée de traitement ( $p<0.001$ ).
- Oxygénothérapie : Le débit d'oxygène ( $p<0.001$ ) et la durée de l'oxygénothérapie ( $p <0.001$ ).
- L'insulinothérapie : La durée de l'insulinothérapie ( $p <0.001$ ).



**Figure 4.11 : Profil évolutif en fonction de l'oxygénothérapie.**

**Tableau 4.14 : Caractéristiques thérapeutiques de la population étudiées.**

Paramètre	N	Sortis	CJP	CJS	P
N (%)	250	(n = 185)	(n = 38)	(n = 27)	
Durée chloroquine,	88	9.97 (0.28%)	6.50 (2.5%)	9.57 (0.8%)	<b>&lt;0.001</b>
Azythromycine:	250				<b>0.019</b>
Non	20	10 (5.4%)	7 (18%)	3 (11%)	
Oui	230	175 (95%)	31 (82%)	24 (89%)	-
Durée azythromycine,	230	5.00 (0)	4.55 (0.961)	5.00 (0)	<b>&lt;0.001</b>
Dose claforan,	237	3602 (525)	3706 (462)	3852 (362)	<b>0.026</b>
Durée claforan,	237	13.0 (6.52)	6.53 (3.63)	14.3 (5.69)	<b>&lt;0.001</b>
Autre ATB	250				<b>&lt;0.001</b>
Non	199	159 (86%)	27 (71%)	13 (48%)	
Oui	51	26 (14%)	11 (29%)	14 (52%)	-
Dose corticothérapie,	250	12.5 (4.63)	15.7 (5.16)	17.4 (5.44)	<b>&lt;0.001</b>
Durée corticothérapie,		14.5 (10.9)	6.97 (4.04)	17.1 (7.30)	<b>&lt;0.001</b>
Lovenox	250				<b>&lt;0.01</b>
Non	7	3 (1.6%)	4 (11%)	0 (0%)	
Oui	232	178 (96%)	30 (79%)	24 (89%)	-
Autre	11	4 (2.2%)	4 (11%)	3 (11%)	-
Durée anticoagulant	244	15.0 (11.1)	7.29 (4.15)	17.1 (7.30)	<b>&lt;0.001</b>
Dose oxygénothérapie	250	9.71 (6.74)	21.4 (9.17)	21.1 (10.7)	<b>&lt;0.001</b>
Durée oxygénothérapie	250	12.7 (11.3)	7.00 (4.14)	17.0 (7.35)	<b>&lt;0.001</b>
Durée insulinothérapie	250	13.3 (10.2)	6.18 (3.70)	15.6 (7.38)	<b>&lt;0.001</b>

CJP : critère de jugement principal : Transfert en réanimation/Intubation/Décès à J 7. CJS : critère de jugement secondaire : Transfert en réanimation/Intubation/Décès à J 28

## **DISCUSSION**

## 5. DISCUSSION

Depuis le début de la pandémie COVID-19, plusieurs facteurs responsables de formes sévères ont été identifiés dont le principal est le diabète sucré. De plus, les diabétiques étaient les plus exposés au risque de décès lié à la COVID-19. Cette infection pourrait-elle même présenter un facteur d'aggravation pour les personnes atteintes de diabète, car elle peut précipiter la survenue de complications métaboliques aiguës par des effets néfastes directs sur la fonction des cellules  $\beta$ . Elle peut aussi provoquer la survenue d'un diabète de novo [20].

La principale étude observationnelle CORONADO, s'est intéressée à identifier les raisons pour lesquels le diabète constituait un facteur de risque de sévérité et de décès chez ces patients atteints de COVID19. Elle avait démontré le rôle principale de l'obésité associée au diabète comme facteur de la gravité des symptômes [21]. Ont été analysés aussi d'autres facteurs de gravité (insuffisance respiratoire, complications vasculaires, lymphopénie, état inflammatoire), et les caractéristiques des patients (type de diabète, sexe, indice de masse corporelle (IMC), durée du traitement du diabète). Seule l'obésité, associée au risque de sévérité de COVID19 indépendamment du diabète, étaient corrélée à l'évolution vers une intubation des patients et un risque de décès dans les 7 jours [21].

Ainsi, l'impact spécifique du diabète, de l'obésité ou des autres facteurs sur le risque accru d'infection sévère ou critique méritaient d'être étudié dans notre population Algérienne, d'où l'initiation de notre étude qui visait en premier lieu à déterminer des caractéristiques phénotypiques clinico-biologiques, et pronostiques des patients diabétiques hospitalisées pour COVID-19 pour en déduire la part du diabète dans le risque de forme sévère et critique.

On a pu globalement identifier une prévalence du diabète de 55,7% parmi les patients hospitalisés à l'HMRUC pour COVID 19 durant la période du 1<sup>er</sup> Décembre 2020 au 30 Novembre 2021. Nos patients étaient âgés en moyenne de  $68 \pm 12,4$  ans avec prédominance masculine (67% d'hommes vs 33% de femmes), 56% étaient des DT2, en surpoids avec un BMI moyen de  $28,5 \pm 4,8 \text{ kg/m}^2$ . L'HTA constituait le facteur de risque cardiovasculaire le plus fréquemment associé avec une prévalence de 60,8%. Nos patients diabétiques étaient compliqués de rétinopathie diabétique (25.5%), maladie rénale

diabétique (28%), neuropathie diabétique (37.3%), cardiopathie ischémique (12%), AVC (5.2%) et artériopathie oblitérante des membres inférieurs (2.4%). Le profil clinique le plus fréquent des patients diabétiques hospitalisés pour COVID-19 associait un syndrome infectieux constant et un état d'hypoxie sévère ( $\text{SpO}_2 < 90\%$ ). Le délai moyen de l'apparition des symptômes de la COVID-19 était de  $10.6 \pm 3.25$  jours avec prédominance des signes généraux suivi de symptômes respiratoires, ORL et à moindre degrés les manifestations digestives.

La glycémie moyenne était de  $2.24 \pm 1.14$  g/l, l'HbA1c moyenne était à  $7,74$  g/l  $\pm 2.04\%$ , avec altération du DFG (clearance de la créatinine médiane de 65.2 ml/mn) et hyperurémie ( $0.61 \pm 0.44$  g/l). Nous avons aussi noté une cytolysé hépatique modérée et une discrète cholestase.

Après une durée d'hospitalisation moyenne de  $14 \pm 10.4$  jours, l'évolution était défavorable chez 26% de nos patients et ce, selon le critère de jugement principal de notre étude (recours à un transfert en unité de soins intensif et/ou à une ventilation artificielle avec intubation trachéale et/ou un décès à J7 puis à J28) aucun d'entre eux n'a survécu.

Les facteurs prédictifs de cette évolution fatale étaient l'âge ( $p = 0,011$ ), l'HTA ( $p < 0,01$ ), l'IRC ( $p < 0,01$ ), la présence de complications microvasculaires : rétinopathie ( $p < 0,01$ ), néphropathie ( $p < 0,001$ ), neuropathie ( $p < 0,01$ ), la  $\text{SpO}_2$  ( $p < 0,001$ ), l'étendue des lésions scanographiques ( $p < 0,01$ ), la durée d'hospitalisation ( $p < 0,001$ ), la créatinémie ( $p < 0,001$ ), l'urée ( $p < 0,001$ ), les ASATs ( $p = 0,021$ ), CRP ( $p < 0,021$ ), LDH ( $p < 0,001$ ) et fibrinogène ( $p < 0,01$ ).

Nous avons, par ailleurs, retrouvé des corrélations de l'évolution défavorable avec la prise d'hydroxychloroquine ( $p < 0,001$ ), azithromycine ( $p = 0,019$ ), corticoïdes (dose ( $p < 0,001$ ), et durée de prescriptions ( $p < 0,001$ )), anticoagulation ( $p < 0,01$ ), oxygénothérapie ( $p < 0,001$ ) à haut débit ( $p < 0,001$ ). L'insulinothérapie prescrite presque chez la totalité des malades était également associée à un pronostic péjoratif ( $p < 0,001$ ).

Nos résultats rejoignent globalement les données de la littérature mais diffèrent dans d'autres en rapport probablement avec les différences des méthodologies entre les études, les conditions de prise en charge disparates d'un pays à l'autre et l'origine ethnique.

## 5.1 Caractéristiques générales de la population étudiée

### 5.1.1 Prévalence

- Le DS est l'une des comorbidités la plus fréquente chez les patients atteints de COVID-19. Dans la première série décrite aux USA par Richardson et.al regroupant 5700 patients atteints de COVID-19 admis dans 12 hôpitaux de la région New-Yorkaise, le DS était la troisième comorbidité (33,8%), après l'HTA (56,6%) et l'obésité (41,7%)[255].

Selon les données plus récentes, 20 à 50% des patients atteints de la pandémie de COVID-19 souffraient de diabète[256].

- Les patients diabétiques n'étaient pas plus exposés à cette infection que la population générale, cependant, il y avait deux à trois fois plus de patients diabétiques parmi ceux qui évoluent vers une forme sévère et/ou qui décèdent[257].

Dans une autre étude chinoise de Guan et al, la prévalence du DS chez 1 590 patients atteints de COVID-19 était de 8,2%, dépassant 34,6% chez les patients dont l'évolution de la maladie était sévère[258]. Elle était encore plus élevée dans l'étude de Seiglie et al, aux USA, dépassant 50% chez des patients admis aux SI pour une forme critique de COVID-19[229].

En Italie, Fadini et al, avaient objectivé 35% des patients décédés d'une infection à COVID-19 étaient diabétiques[10].

Au Royaume-Uni, selon Barron et al, un tiers des décès hospitaliers liés à la COVID-19 dans les hôpitaux étaient survenus chez les patients avec un DS[19].

En Algérie, dans la série de Lebdjiri et al à Alger, le nombre de patients diabétiques représentait près du quart de la population incluse 23%[259]. À Tlemcen, l'étude de Lounici et al , avait retrouvé une prévalence du DS de 8.6% et dans celle de Ketfi, elle était de 15,1%[260][261].

Dans notre étude la prévalence de l'association covid-19 et diabète était de 55,7%, se rapprochant de celle d'El Hendi réalisée au Maroc qui était de 43.6% et celle d'Alguwaihes et al en Arabie Saoudite 68.3%, soulignant ainsi la fréquence de cette association et qui paraît assez élevée comparativement aux autres études faites que les

deux services étudiés étaient destinés aux formes les plus sévères du covid-19 et en particulier les patients souffrant de DS associé à d'autres comorbidités[262][263].

D'autres études montraient des taux de prévalence plus ou moins proches de la nôtre (Tableau 5.1).

**Tableau 5.1 : Prévalence de l'association covid-19 et diabète dans les différentes études.**

Auteur	Période	Pays	Nombre de patients	Prévalence du DS :%
Barron et al [19]	01/03//2020-11/05/2020	Royaume-Uni/Data	23 698	33.2
Izzi-Engbeaya [264]	20/03/2020-22/04/2020	Royaume-Uni/ Londre	889	38
Alkundi [265]	10/03/2020-10/05/2020	Royaume-Uni/Londre	232	18
Guan [266]	11/12/2019-31/01/2020	Chine/ Hubei	1590	8.2
Zhang [267]	29/01/2020- 2/02/2020	Chine/ /wuhan	258	24.4
Liu [268]	8/02/2020-15/04/2020	Chine/Wuhan	934	15
Shi [269]	01/01/2020-8/03/2020	China /Wuhan	1561	9.8
Guo [16]	10/02/2020-9/02/2020	Chine/Wuhan	174	21.3
Piarulli[270]	02/2020-02/2021	Italie/Padova	4653	8.5
Bhatraju [271]	24/02/2020-09/03/2020	USA /Seattle	24	58
Seiglie [229]	11/03/2020-30/04/2020	USA/Boston	450	39.6
Richardson [255]	01/03/2020-04/04/2020	USA/ New York	5700	33.8
Ketfi [261]	19/03/2020-30/04/ 2020	Algérie /Alger ruiba	86	15,1
El hendi[262]	11/09/2020-12/01/2021	Maroc/ Merrakech	104	43.6
Ben Sassi [272]	2020-2021	Tunisie/Tunis	300	31
Lebdjiri [259]	04/2020-09/2020	Algérie /Alger	1008	23
Lounici [260]	01/04/2020-31/10/2020	Algérie/Tlemcen	4537	8.6
Badia [273]	03/2020- 10/2020	Philippine /Manila	204	23
Alguwaihes[263]	05/2020-07/2020	Arabie Saoudite/Riyad	439	68.3
<b>Notre étude</b>	<b>01/12/2020-30/11/2021</b>	<b>Algérie/Constantine</b>	<b>250</b>	<b>55.7</b>

### 5.1.2 Age et sexe

Nos patients étaient âgés en moyenne de  $68 \pm 12.4$  ans. Une prédominance masculine était notable : 67% d'hommes et 33% de femmes soit un sex ratio de 2.05.

Plus de la moitié étaient en retraite 57.2% et seulement 6.4% étaient des militaires en activité expliqué par l'âge moyen 69.0 ans [60.8-77.1] de notre population. Ces résultats se rapprochent de ceux de la littérature.

- L'étude CORONADO faite par Cariou et al en France avait retrouvé un âge médian de 69.8 [56.8-82] ans avec plus d'hommes que de femmes touchées par ce virus : 64.9% des hommes et 35.1% des femmes[274].
- De même, à Londres, Alkundi et al avaient objectivé un âge moyen de  $70.5 \pm 15.7$  ans et une nette prédominance masculine de 62.5%[265].
- En Chine, précisément à Hubei, Zhang et al., dans leur série, avaient notés une médiane d'âge de 65 ans [57-71] et une prédominance masculine (60.3%) [267].
- Aux USA, dans l'étude de Seiglie et al, l'âge moyen était de  $66.7 \pm 14.2$  et les 2/3 de patients étaient des hommes : 61.8%[229].
- El hendi, au Maroc, décrivait une médiane d'âge de 65 [53-76] années et les hommes étaient aussi plus touchés que les femmes : 56.7% soit un sex ratio de 1,3[262].
- En Algérie selon les deux études ; celle de Lebdjiri et celle de Lounici , la moyenne d'âge était identique dans les deux études  $63 \pm 12$  années avec une prédominance masculine de 50.4% et 65% respectivement [259][260].
- Par contre, d'autres études avaient décrit une prédominance féminine : Liu et al 47.5%, Shi et al 49%[268][269] (Tableau 5.2).
- La prédominance masculine a été rattachée à une susceptibilité masculine selon l'étude italienne de Foresta et al[275]. Elle avait déterminé les paramètres initiateurs de l'infection COVID-19 influencés par le sexe, de même que l'étude britannique de Sharifi et al [275]. D'une part, le gène codant pour l'ACE2 dont le rôle est d'assurer le bon fonctionnement de l'axe rénine angiotensine est exprimé sur le chromosome X et est influencé par le taux d'œstrogènes. Une fois l'infection virale avérée, le SRAA a une action vasodilatatrice, anti-inflammatoire et antifibrotique[275]. D'autre part, le taux d'androgènes diminué chez la femme maintient un taux diminué de TMPRSS2, ce qui représente un facteur protecteur supplémentaire.

- Ces mécanismes expliqueraient le rôle des hormones et des chromosomes sexuels dans la susceptibilité masculine pour l'infection au SARS-CoV-2[276].

**Tableau 5.2:** Caractéristiques épidémiologiques des cas COVID-19 diabétiques dans différentes études.

Auteur	Ville/pays	Age moyen/Médiane	Sexe masculin%
Cariou [274]	France	69.8[56.8 ;82]	64.9
Izzi- Engbeaya [264]	Royaume-Uni/Londres	65.8 ±17.5	60
Barron [19]	Royaume-Uni/DATA	78·±12·1	61·5
Alkundi [265]	Royaume-Uni/Londre	70.5±15.7	62.5
Liu [268]	Chine/Wuhan	64.5 ± 10.0	47.5
Zhang [267]	Chine/Hubei	65[57 ;71]	60.3
Shi [269]	Chine/Wuhan	64 [56.0 ;72.0]	49.0
Seiglie [229]	USA/Boston	66.7 ± 14.2	61.8
Guo [16]	Chine/Wuhan	61 [55 ;69]	54.1
El hendi [262]	Maroc/Marrakech	65 [53 ;76]	56.7
Ben Sassi [272]	Tunisie/Tunis	63,06	
Lebdjiri [259]	Algérie/Alger	63±12	50.4
Lounici [260]	Algérie/Tlemcen	63 ± 12	65
Badia [273]	Philippine /Manila	65 ± 11.5	38.9
Piarulli [270]	Italie/ Padua	75.4 ±11.9	58.9
Alguwaihes [263]	Arabie Saoudite/Riyad	55 [19 ;101]	66.7
<b>Notre étude</b>	<b>Algérie/Constantine</b>	<b>68 ±12.4/69.0 [60.8; 77.1]</b>	<b>67</b>

Dans notre étude, la tranche d'âge la plus représentée était celle des 65 à 74 ans (33,6%), suivie de celle des 75 ans et plus (30%), constituant ainsi près du tiers de la population étudiée. À l'inverse, les patients âgés de moins de 55 ans ne représentaient que 12% de l'échantillon.

Dans l'étude CORONADO, la proportion la plus élevée concernait les patients âgés de 75 ans et plus (37,8%), tandis que la tranche des moins de 55 ans (12,1%) était comparable à celle observée dans notre série.

Les sujets âgés, définis selon les critères de l'OMS ( $\geq 65$  ans), représentaient plus de la moitié des patients dans l'ensemble des études comparées (Tableau 5.3).

**Tableau 5.3 : Répartition des patients selon les tranches d'âge dans différentes études.**

Études	Classes d'âge (%)			
	<55 ans	55-64 ans	65-74 ans	≥75 ans
Cariou [274]	12.1	20.2	29.9	37.8
Seiglie [229]	11.2 (<50)	23.0(50-59)	23.6(60-69)	42.1(≥70)
El hendi [262]	11.73	35.57	31.73	14.41
Lebdjiri [259]	10.2(<50)	31.8(50-59)	30.9(60-69)	27.1(≥70)
Badi [273]	11.1(30-50)	25.0(51-60)	27.8(61-70)	36.1 (≥71)
<b>Notre étude</b>	<b>12.4</b>	<b>24</b>	<b>33.6</b>	<b>30</b>

## 5.2 Caractéristiques du diabète

### 5.2.1 Type du DS et son ancienneté

Le DT2 a été le plus fréquemment observé dans notre étude, représentant 56,4% de la population analysée. Il était suivi du diabète de découverte récente, retrouvé chez 38,8% des patients. Ce dernier correspondait le plus souvent à un diabète méconnu, comme en témoignent les hyperglycémies importantes et les taux élevés d'HbA1c à l'admission, ou à un diabète cortico-induit, lié à une corticothérapie prescrite avant ou pendant l'hospitalisation, ayant régressé après l'arrêt du traitement. En revanche, le DT1 ne concernait que 3,6% des patients. Ces résultats sont en accord avec la littérature, où le DT2 demeurait largement prédominant par rapport au DT1. En effet, Cariou et al. avaient rapporté, dans leur série, que 88,5% des patients diabétiques hospitalisés pour une infection à SARS-CoV-2 étaient des DT2, contre 3% de DT1 et 3,1% de diabètes nouvellement diagnostiqués[274].

Dans l'étude menée par El Hendi et al. au Maroc, l'ensemble des patients inclus présentaient un DT2 (100%), dont 22,5% étaient diagnostiqués au cours de l'hospitalisation[262]. En Tunisie, les données rapportées par BenSassi et al indiquaient que 90.3% de la cohorte étudiée étaient des DT2 contre 2.2% pour le DT1 et 7.5% des diabétiques nouvellement diagnostiqués[272] .

Dans l'étude menée par Lounici et al. à Tlemcen, le DT2 constituait 87% des cas, le DT1 4,1%, et les diabètes nouvellement diagnostiqués 8,5% [260].

Une revue systématique portant sur les patients hospitalisés pour la COVID-19 avait confirmé la forte prévalence du DT2 (29%), suivi du DT1 (24%) ; 18% des cas restants, bien que non encore classés, étaient probablement attribuables au DT2[277].

Dans notre série, la durée médiane d'évolution du diabète était de 2 ans, avec des extrêmes allant de 0 (cas de découverte récente) à 10 ans, et une moyenne de  $5 \pm 7,41$  ans. Ces résultats sont concordants avec ceux publiés par Badia et al.[273] (Tableau 5.4).

**Tableau 5.4 : Répartitions de l'étiologie du diabète et son ancienneté dans les différentes études.**

Auteur	Type du DS (%)			Ancienneté du DS (ans)
	DS récent	DT2	DT1	
Cariou [274]	3.1	88.5	3	$13.6 \pm 10.9$
Izzi-Engbeaya[264]	1.2	96	3.8	
Alkundi [265]		87.4	12.6	$15.5 \pm 14.1$
Seiglie [229]		98.9	1.1	
El hendi [262]	22.51	100		
BenSassi [272]	7.5	90.3	2.2	
Lounici [260]	8.5	87.2	4.3	$9 \pm 8$
Badia [273]		23		$8.4 \pm 4.6$
Piarulli [270]		97.67%	2.33	$14.3 \pm 9.6$
<b>Notre étude</b>	<b>38.8</b>	<b>56.4</b>	<b>3.6</b>	<b><math>5 \pm 7.41</math></b>

### 5.2.2 BMI

**Dans notre série**, le BMI moyen était de  $28,5 \pm 4,8 \text{ kg/m}^2$ , avec une médiane de 27,7  $\text{kg/m}^2$  (intervalle interquartile : 24,8 - 31,1  $\text{kg/m}^2$ ). La prévalence de l'obésité, définie par un IMC  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ , s'élevait à 35,5%.

Ces données sont concordantes avec celles rapportées dans la littérature scientifique, où l'obésité affectait fréquemment plus d'un tiers des patients diabétiques hospitalisés pour une infection à COVID-19. Cette observation est corroborée par les études CORONADO, Seiglie *et al.* et Lounici *et al.*, qui avaient respectivement présenté des prévalences de 38,3%, 51,2% et 38% [274,260].

**Tableau 5.5 : BMI selon les études.**

Auteur	BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	Classe de BMI (%)				
		<25	25-29.9	30-34.9	35-39.9	≥ 40
Cariou [274]	28.4[25 ;32.7]	25	36.7	32.1		6.2
				38.3		
Seiglie [229]		220.3	28.3	51.2		
Lounici [260]	29 ± 5			38		
Badia [273]	25.1 ± 3.5	27.8	50	22.2		
Piarulli [270]	29.8 ± 5.3					
Notre étude	<b>28.5 ± 4.88</b>	<b>26</b>	<b>39</b>	<b>27</b>	<b>4</b>	<b>4.5</b>
				<b>35.5</b>		

### 5.2.3 Facteurs de risques cardiovasculaires

L'HTA constituait le facteur de risque cardiovasculaire le plus fréquent dans notre cohorte, avec une prévalence de 60,8%. Cette observation concorde avec la majorité des publications, où les taux rapportés variaient entre 52% et 83,3% : Cariou et al. (77,2%) ; Izzi-Engbeaya et al. (70%) ; Seiglie et al. (75%) ; Ben Sassi (68,8%) ; Lounici et al. (52%) ; Badia et al. (83,3%) ; Piarulli et al. (83,3%) ; et particulièrement la série de Lebdjiri menée à Alger (63,6%) (63.6%)[274;264;229;272;260;273;270;259] (Tableau 5.6).

La dyslipidémie, bien que moins documentée dans la littérature, était présente chez 21,2% de nos patients. Des prévalences variables ont été rapportées : 26% dans l'étude de Lounici et al. à Tlemcen, atteignant plus de 50% dans les cohortes CORONADO et Izzi-Engbeaya et al. 51% [260 ;274,264] .( Tableau 5.2.3).

Le tabagisme actif ne concernait que 3,6% de notre population, un taux comparable aux données de la littérature qui oscillaient entre 3,4% et 11,8% [272,260,274,273,269].

Une méta-analyse portant sur 11 590 patients COVID-19 a objectivé que parmi les 731 fumeurs (6,3% de la cohorte), 29,8% avaient présenté une aggravation clinique, contre 17,6% chez les non-fumeurs. Cette étude avait démontré une association significative entre le tabagisme et la progression sévère de la COVID-19 (OR = 1,91 ; IC 95% : 1,42-2,59 ; p = 0,001))[278].

**Tableau 5.6 : Fréquence des facteurs de risque cardiovasculaires selon les études.**

Auteur	Facteurs de risque Cardiovasculaire		
	HTA (%)	Dyslipidémie (%)	Tabagisme actif (%)
Cariou [274]	77.2	51.0	5.5
Izzi- Engbeaya [264]	70	51	ND
Shi [269]	56.6	ND	11.8
Seiglie [229]	75.3	ND	
Ben Sassi [272]	68,8	38,7	3,4
Lebdjiri [259]	63.6	9.3	
Lounici [260]	52	26	4
Badia [273]	83.3	ND	8.30
<b>Notre étude</b>	<b>60.8</b>	<b>21.2</b>	<b>3.6</b>

#### 5.2.4 Complications du DS

Dans notre cohorte, la distribution des complications diabétiques était la suivante : la rétinopathie diabétique (RD) 25.5%, la maladie rénale diabétique (MRD) 28% et la neuropathie diabétique (ND) 37.3%.

Pour les complications macrovasculaire : la cardiopathie ischémique (CI) était retrouvée chez 12% de nos patients, l'accident vasculaire cérébral (AVC) dans 5.2% des cas et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) dans 2.4% des cas.

Une comparaison avec la littérature révélait des profils distincts selon les populations étudiées. L'étude française CORONADO (Cariou et al.) rapportait des prévalences différentes : RD : 6,9%, MRD : 33,3%, ND : 6,2%, CI : 26,9%, AVC : 12,9% et AOMI : 11,3%[274].

Nos données concordaient avec ceux de l'étude algéroise de Lounici et al: RD 23%, CI 16%, AVC 4% et AOMI 3%. Cependant la ND était de 11% dans leurs études et 37.3% dans la nôtre et la MRD n'était pas décrite[260].

**Tableau 5.7 : Fréquence des complications du DS dans notre série et comparaison avec les données de la littérature.**

Auteur	Microangiopathies			Macroangiopathies		
	RD	MRD	ND	CI	AVC	AOMI
Cariou [274]	6.9	33.3	6.2	26.9	12.9	11.3
Lounici [260]	23		11	16	4	3
Badia [273]				27.8	19.4	2.80
<b>Notre étude</b>	<b>25.5</b>	<b>28</b>	<b>37.3</b>	<b>12</b>	<b>5.2</b>	<b>2.4</b>

RD : rétinopathie diabétique, MRD : la maladie rénale diabétique, ND : neuropathie diabétique, CI : cardiopathie ischémique, AVC : accident vasculaire cérébral, AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

### 5.2.5 Comorbidités

De même que plusieurs études, les comorbidités fréquemment associées au DS étaient aussi retrouvées dans notre série notamment : les maladies cardiovasculaires (insuffisance cardiaque et trouble du rythme type AC/FA) 6.8%, les pathologies respiratoires chroniques (asthme bronchique et BPCO) 15.2%, la maladie rénale chronique (MRC) 7.6%, un cancer actif 4% et d'autres pathologies 30.4%.

L'étude chinoise de Guo et al portant sur 37 patients diabétiques rapportait : 32.4% de maladies cardiovasculaires, 5.4% de pathologies respiratoires chroniques, 2.7% de MRC et 2.7% de néoplasie[16].

Dans la cohorte française CORONADO, Gourdy et al avaient objectivé : 11.6% d'insuffisance cardiaque, 9.6% de pathologie respiratoire chronique, 7.2% de MRC et 9.6% des patients avaient un cancer actif[279].

L'étude Liu et al réalisée à Wuhan portant sur 139 patients diabétiques montrait des taux élevés pour les maladies cardiovasculaires 64%, tandis que les maladies respiratoires chroniques étaient de 2.4% et les néoplasies 10.1%[268].

En revanche, la cohorte anglaise, dans le comté du Kent, Alkundi et al avait trouvé des prévalences assez élevées : 77.8% de maladies cardiovasculaires, 80.4% de maladies pulmonaires et 42.9% de néoplasies pouvant s'expliquer par l'âge moyen avancé de la population étudiée (moyenne d'âge :  $70.5 \pm 15.7$ ) qui est un facteur associé au cumul des comorbidités [265].

L'étude de Lebdjiri et al menée à Bab El oued rapportait des prévalences proches des nôtres : 9.3% de pathologies cardiovasculaires, 8.1% de maladie pulmonaires chroniques, 5.1% de MRC et 0.8% de cancer actif[259].

Cette comparaison des études a mis en évidence une variabilité des profils des comorbidités souvent associées au DS suivant des contextes démographiques et surtout géographiques et confirme la pertinence de nos résultats dans la situation épidémiologique en Algérie.

**Tableau 5.8: Fréquence des comorbidités associées au diabète dans différentes séries.**

Auteur	Comorbidités associées au DS (%)			
	Maladies cardiovasculaires	Maladies pulmonaires	Maladies rénales	Néoplasies
Gourdy [279]	11.4	9.6	7.2	9.6
Alkundi [265]	77.8	80.4		42.9
Liu [268]	64	2.4		10.1
Guo [16]	32.4	5.4	2.7	2.7
Lebdjiri [259]	9.3	8.1	5.1	0.8
<b>Notre étude</b>	<b>6.8</b>	<b>15.2</b>	<b>7.6</b>	<b>4</b>

### 5.2.6 Traitement des comorbidités associées au DS

Dans notre étude, l'analyse des traitements médicamenteux des différentes comorbidités associées au DS avait révélé que 10% des patients recevaient des diurétiques, un taux similaire à celui rapporté par Lounici et al.[260]. Alors que les taux de prescription des bêta bloqueurs (25%) et des inhibiteurs calciques (IC)15% étaient presque deux fois plus élevés que ceux de cette étude (12% et 8%). Quant aux bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), ils étaient largement prescrits dans la majorité des études. Dans la nôtre , plus que la moitié des patients 52% étaient sous SRAA, comparativement aux études de CORONADO 56.2% et de Piarulli et al 60.9% [279][270] .

La prescription de l'aspirine et les statines étaient respectivement de 21% et 27% dans notre série assez proche de celle de Lounici et al (15%, 14%).

**Tableau 5.9** Traitements des comorbidités associées au diabète sucré dans différentes études.

Auteur	Médicaments (%)					
	Diurétiques	B.B	IC	SRAA	Statine	Aspirine
Gourdy [279]	43.5	33.6		56,2	47.6	
Lounici [260]	11.5	12	8	39	14	15
Piarulli [270]	67.6			60.9	56.6	41.4
<b>Notre étude</b>	<b>10</b>	<b>25</b>	<b>15</b>	<b>52.4</b>	<b>27</b>	<b>21.1</b>

### 5.2.7 Traitements du diabète préalables à l'hospitalisation

La metformine était l'antidiabétique orale le plus prescrit chez nos patients avec un taux de 37%.Cette observation était comparable aux données de la littérature bien que notre taux était inférieur à ceux rapportés dans les séries de CORONADO, Piarulli et al , Badia et al et Lounici qui étaient respectivement de : 56.6% , 53.7%, 52.8% et 73% [274,270,273,260]. La metformine traitement de première intention selon les

recommandations internationales de diabétologie n'était pas assez prescrite probablement en rapport avec l'existence des contre indications dominées par l'insuffisance rénale et l'âge avancé des patients.

Les sulfamides hypoglycémiants ou les glinides étaient moins prescrits dans notre population (8.8%) et notablement plus faible par rapport aux autres études où ils étaient prescrits chez le tiers des patients. La également c'est par rapport au risque de survenue des hypoglycémies chez une population à prédominance âgées et polytarées.

L'insuline en seconde position ( 22.4%) chez nos malades semblables à celle de Badia et al mais supérieure aux taux rapportés par les autres études [273,274,270,260]. Cette prescription est probablement liée au déséquilibre glycémique important dans notre étude et surtout à la présence d'autres comorbidités contre indiquant l'utilisation des antidiabétiques oraux.

**Tableau 5.10 : Thérapeutique du Diabète sucré dans les différentes études.**

Étude	Traitement du DS				
	Régime seul	Metformine	SH/Glinide	Insuline	Insuline+Metformine
Cario [274]		56.6	27.9	38	
Lounici [260]		73	37	38	
Badia [273]		52.8	33.3	22.2	
Piarulli [270]	10.7	53.7	19.5	38.3	
<b>Notre étude</b>	<b>3.6</b>	<b>37</b>	<b>8.8</b>	<b>22.4</b>	<b>12</b>

### 5.3 Caractéristiques cliniques à l'admission

À l'admission, la PA moyenne systolo-diastolique étaient respectivement de 134 mm Hg  $\pm 17.9$  et 75.7 mm Hg  $\pm 11.2$ , la fréquence cardiaque (FC) moyenne était de 88.2 bat/mn  $\pm 14.9$  et la fréquence respiratoire (FR) moyenne était de 26.6 cycle/mn  $\pm 2.54$ .

La température variait de 35°C à 41°C avec une moyenne de 38.3 °C  $\pm 1.12$  et la saturation en oxygène (SpO<sub>2</sub>) au moment de l'hospitalisation avait une valeur moyenne de 83.7%  $\pm 9.25$ .

Nos résultats étaient assez proches de ceux des études de Lebdjiri à Alger, de Badia et al à Manila en Philippine et de Alguwaiheset al à Riyad en Arabie Saoudite[259 ;273 ;263] (Tableau 5.3.1).

Ces constantes cliniques reproductibles tant à l'échelle national qu'à l'échelle mondiales montre le profil clinique le plus fréquent des patients diabétiques hospitalisés pour COVID-19 associant un syndrome infectieux constant et un état d'hypoxie sévère (SpO<sub>2</sub> < 90%).

**Tableau 5.11 : Comparaison des constantes hémodynamiques à l'admission.**

Auteur	Constantes hémodynamiques à l'admission					
	PAS (mm Hg)	PAD (mm Hg)	FC (b/mn)	FR (c/mn)	T (°C)	SpO <sub>2</sub> sans oxyg(%)
Shi [269]	94.0[87.0 ;102.0]		83.0 [78.0 ;92.0]	20.0 [18.0 ;21.0]		
Lebdjiri [259]	126 $\pm$ 19	76 $\pm$ 12	87 $\pm$ 17	21 $\pm$ 4		87 $\pm$ 10
Lounici [260]						92.6 $\pm$ 12.6
Badia [26]	129.9 $\pm$ 14	77.5 $\pm$ 8.1	89.7 $\pm$ 13.1	24.0 $\pm$ 9	36.9 $\pm$ 0.7	92.6 $\pm$ 12.6
Alguwaihe[263]	127.0 $\pm$ 21.2	73.4 $\pm$ 13.8	96.1 $\pm$ 18.1	26.1 $\pm$ 9.8	37.6 $\pm$ .9	90.2 $\pm$ 8.9
<b>Notre étude</b>	<b>134<math>\pm</math>17.9</b>	<b>75.7<math>\pm</math>11.2</b>	<b>88.2<math>\pm</math>14.9</b>	<b>26.6 <math>\pm</math>2.54</b>	<b>38.3<math>\pm</math>1.12</b>	<b>87<math>\pm</math>10</b>

## 5.4 Caractéristiques de la COVID -19

### 5.4.1 Délai d'apparition de la symptomatologie

Dans notre cohorte, délai moyen de l'apparition des symptômes de la COVID-19 était de  $10.6 \pm 3.25$  jours et une médiane de 11 jours avec un intervalle allant de 9 à 12 jours. Ce délai était concordant avec celui rapporté dans la littérature.[267;16;269 ;[260] ( Tableau 5.4.1)

En effet, l'étude chinoise de Li Q et al sur la transmission du virus à Wuhan et celle de Lauer et al sur sa période d'incubation affirmaient que la majorité des patients développaient des symptômes dans les 11,5 et 12,5 jours précédant leur hospitalisation[280][281].

Cependant, l'étude CORONADO parlait d'un délai médian de 5 jours avec un intervalle de 2 à 8 jours entre le début des signes et l'hospitalisation probablement en rapport avec les premières recommandations, au début de la pandémie, qui préconisait l'hospitalisation systématique de tous les cas de COVID-19.

### 5.4.2 Signes cliniques

#### Fièvre

La fièvre est définie dans notre étude par une température  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ . Ainsi 95% des patients, chez qui la température a été chiffrée, étaient fébriles.

Dans, la littérature indépendamment du statut diabétique, 73% à 98% des patients étaient fébriles.

Particulièrement, dans les études portant sur l'association du DS et la COVID-19, le symptôme de fièvre était présent durant les premiers jours de l'infection dans la majorité des cas, et sa fréquence variait de 65% à 79.4%[12,15,274,16,21,263]. (Tableau5.4). Subséquemment, notre cohorte confirme la haute prévalence de la fièvre comme maître symptôme de la COVID-19.

## Asthénie

Signe fréquent puisqu'elle était décrit dans la plupart des études et les taux variaient d'une étude à une autre allant de 20.8% chez Guo et al à 78% chez Lounici. Dans notre série, elle était très fréquente et 99% des patients en souffraient[16][260]. (Tableau 5.4)

## Courbatures

Les courbatures étaient présentes et touchaient 97.2% de notre population. Cette prévalence était significativement plus élevée que celle déclarée dans les autres études (Lounici, Algu-waihes et al, Liu et al) variant de 9% à 76.6%. Ces dernières décrivaient séparément les courbatures et les myalgies alors que dans notre série elles étaient regroupées[260,263,268]. (Tableau 5.4)

## Symptomatologies respiratoires

La symptomatologie respiratoire a été différemment explorée dans la littérature. Dans notre cas, on avait surtout recherché la toux et la dyspnée qui étaient retrouvés à des taux importants et respectivement de 84.4% et 61.8%.

Dans les autres études, la fréquence de ces deux symptômes était variable. Leurs prévalences dans CORONADO (la toux : 68.7% ; la dyspnée : 61.8%) étaient proches des nôtres.

Alors que dans la série de Guo et al, elles étaient moindre : la toux 45.8% et la dyspnée 20.8%[16]. (Tableau 5.4)

## Symptomatologie ORL

Les signes oropharyngés regroupant : l'anosmie, l'agueusie et la rhinopharyngite signes pathognomoniques de la COVID-19, avaient des prévalences respectivement de :24%, 26.3% et 33.5%. Ces taux concordaient avec ceux de la littérature. (Tableau 5.4).

## Symptomatologie digestive

Les manifestations digestives regroupant : douleurs abdominales, diarrhées et vomissements touchaient 38.7% de nos patients comparables à celles rapporté est dans l'étude CORONADO (34.5%).

La variabilité de la prévalence des signes digestifs peut être expliquée par les modalités du recueil des données souvent séparées (chaque symptôme est comptabilisé à part).

Au total le profil clinique de notre cohorte se caractérisait par la prédominance des signes généraux suivi de symptômes respiratoires, ORL et à moindre degrés les manifestations digestives. Nos données concordaient avec celles décrites dans la littérature.

**Tableau 5.12 : Caractéristiques cliniques de la COVID-19 dans différentes études**

Symptôme	Cariou [274]	Liu [268]	Zhang [267]	Guo [16]	Shi [269]	Lebridji [259]	Alguwaihes [263]	Lounici [260]	Notre Étude
Délai entre début des signes et hospitalisation (j)	5 [2 ;8]		11 [8 ;15]	10 [6;12]	11.0 [7 ;18]			9 ± 5	<b>10.6 ±3.25</b> <b>11 [9;12]</b>
Fièvre (%)	77.9	76.6	79.4	75	78.4		77.7	65	<b>95</b>
Asthénie (%)	62.4		34.9	20.8	62.1	77.5		78	<b>99</b>
Courbatures (%)	68.7	76.6	19	12.5	14.4	35.2	9.1	9.1	<b>97.2</b>
Toux (%)	68.7		71.4	45.8	62.1	62.3	74.6	48	<b>84.4</b>
Céphalées (%)	13.2	4	4.8	4.2	2.0	30.1		36	<b>68.4</b>
Dyspnée (%)	61.8	83.9	49.2	20.8	34	20.3	78.7	78	<b>61.8</b>
Rhinopharyngite (%)	9.4		6.3	0		15.3		9	<b>33.5</b>
Agueusie (%)	12.7				52.9	34.7	5.7	26	<b>26.2</b>
Anosmie (%)						25.8	3.7	26	<b>24.7</b>
Troubles digestifs (%)	34.5	10.5	27	12.5	11.8	29.7	20	26	<b>38.7</b>

#### 5.4.3 Examens de confirmation diagnostique

Dans notre étude, la confirmation du diagnostic de COVID-19 se basait sur la réalisation d'une RT-PCR et/ou par une TDM thoracique.

**La RT-PCR** par écouvillonnage nasal réalisée chez 53.2% de nos patients était revenue positive dans 91.7% des cas. Dans l'étude CORONADO, elle était également positive chez 96.8% des patients ce qui concorde avec nos résultats[274].

Les données magrébines représentent par les études de Lebdjiri et al et Lounici et al en Algérie et El hendi rapportaient des taux de RT-PCR positives variables et qui étaient respectivement de : 89%, 68% et 83.7% [259,260,262].

Les études de Zhang et al. 2020 à Hubei en Chine et de Ben Sassi en Tunisie, incluaient la positivité de la RT-PCR dans les critères d'inclusion des patients[267][272].

**La TDM** avait une place prépondérante dans le diagnostic initial et l'évaluation de l'extension de l'atteinte pulmonaire dans la COVID-19. Dans notre cas, elle a été réalisée selon les recommandations de l'OMS[282] :

- Chez les patients symptomatiques présentant une COVID-19 présumée, l'imagerie thoracique est utiliser pour le bilan diagnostique de la COVID-19 lorsque :
  - Le test RT-PCR n'est pas disponible ;
  - Le test RT-PCR est disponible, mais les résultats tardent à être disponibles;
  - Le test RT-PCR initial est négatif, mais les signes cliniques suggèrent fortement la présence d'une COVID-19
- Chez les patients présentant une COVID-19 présumée ou confirmée et qui présentent des symptômes modérés à graves, en plus de l'évaluation clinique et biologique pour décider si le patient doit être hospitalisé dans un service ordinaire ou bien dans un service de soins intensifs.

Dans notre étude, la TDM était pratiquée chez l' ensemble des patients rejoignant les études de Shi et.al et d'El hendi alors qu' elle n'a été réalisée que chez 96.8% dans CORONADO, et 93.2% dans la série Lebdjiri et al[269 ;262 ;274 ;259].

L'évaluation de la sévérité des formes clinique à l'admission était basée sur l'extension des lésions radiologiques suivant la classification de la Société Française de Radiologie qui avait révélé :

- Atteinte minime (<10%) : 2.8%.
- Atteinte modérée (10-25%) : 19%.
- Atteinte importante (>25-50%) : 42%.
- Atteinte sévère (>50-75%) : 21%.
- Atteinte critique (>75%) : 7% des cas.

Ces données étaient similaires aux données d' El hendi [265]. L'étude CORONADO avait utilisé une autre classification basée sur les types de lésions.

La combinaison des résultats biologiques et radiologiques avait permis de confirmer le diagnostic de la COVID-19 et déterminer les formes critiques en vue d'une prise en charge adéquate

**Tableau 5.13 : Résultats des examens de certitudes dans différentes études.**

Examen	Cariou [274]	Zhang [267]	BenSassi [272]	Shi [269]	Lebdjiri [259]	El hendi [262]	Lounici [260]	Notre Etude
PCR(%)	96.8	100	100		89	83.7	68	<b>91.7</b>
TDM(%)	94.2	98.4		100	93.2	100		<b>100</b>
<10%					28	3.8		<b>2.8</b>
10-25%					37.7	24	23	<b>19.6</b>
>25-50%	90			17.4	21.2	32.7	42	<b>42</b>
>50-75%		51,2	15.7	6.7	36.5	35		<b>21.2</b>
>75%			6.6	0.4	5.8			<b>7.6</b>

#### 5.4.4 Caractéristiques biologiques à l'admission

Les anomalies biologiques observées dans notre étude étaient semblables à celles rapportées dans la littérature.

#### Profil glycémique

L'hyperglycémie est en rapport avec une altération transitoire de la fonction des cellules des îlots pancréatiques, , et d'autre part liée au déséquilibre du contrôle glycémique et des besoins augmentés en insuline provoqués par l'infection [283].

Les paramètres glycémiques de notre étude à l'admission se caractérisent par :

Une glycémie moyenne de  $2.24 \pm 1.14$  g/l et une médiane de 2.24 tandis que l'HbA1c moyenne était à  $7,74 \text{ g/l} \pm 2.04\%$ . Ces résultats démontrent le déséquilibre glycémique identiques à celui de Lounici à Tlemcen (glycémie moyenne :  $2,24\text{g/l} \pm 1,11$  et HbA1c moyenne :  $8 \pm 2\%$  [260] et la plupart des données de la littérature. (Tableau 5.14).

**Tableau 5.14 : Profil glycémique à l'admission dans différentes études.**

Auteur	Paramètres biologiques Médiane/ Moyenne	
	GAJ (g/l)	HbA1c (%)
Cariou [274]	1.67	8.1±1.9
Shi [269]	1.69	
Lounici [260]	2,24 ± 1,11	8 ± 2
Badia [273]	1.82 ± 0.63	7.9 ± 1.9
Alguwaihes [263]	1.55 ± 0.02	10.6 ± 0.3
<b>Notre étude</b>	<b>2.42± 1.14/2.24</b>	<b>7.7 ± 2/7.02</b>

**Fonction rénale :** Le SARS-CoV-2 en se liant à la protéine Spike via l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 présente à la surface des cellules rénales peut altérer la fonction rénale et entraîner une insuffisance rénale aigue [284]. En dehors du DS deux méta-analyses avaient montré que le taux de créatinémie était significativement associé à la gravité de la maladie et pouvait être un facteur pronostique[284].

Dans notre série, médiane du DFG estimé par CKD -EPI était de 65.2 ml/mn [45.6; 81.2] comparable à celle de l'étude CORONADO qui était de 69 ml/mn [41.7–89.5][274].

Celle de l'urée était de  $0.61 \pm 0.44$ g/l alors que celle Alguwaihes et al était de  $0.49 \pm 0.03$  g/l [263].

Ce profil caractérisé par une altération de la fonction rénale par une réduction du DFG et hyper urémie confirmait les données de l'impact rénale de la COVID-19 et son association à un pronostic défavorable.

**Ionogramme sanguin :** Dans la littérature, des anomalies de l'ionogramme étaient rapportées avec une fréquence variable : l'hyponatrémie (23%), hypernatrémie (12%), hyperkaliémie (23%) et hypokaliémie (10-15%)[285]. Dans notre cohorte, les résultats semblables ceux de Alguwaihes et al étaient respectivement : Le sodium  $137 \pm 4.9$  Meq/l ;  $136.4 \pm 0.3$  Meq/l et le potassium  $4.9 \pm 0.7$  Meq/l  $4.6 \pm 0.1$  Meq/l[263].

**Tableau 5.15 : Profil ionique à l'admission dans différentes études.**

Paramètres	Etudes				
	Cariou [274]	Lounici [260]	Badia [273]	Alguwaihes [263]	Notre étude
Urée (g/l)				<b>0.49 ± 0.03</b>	0.50 [0.38;0.67]
Créat (mg/l)	9.1[6.9;13.3]		1.2 ± 0.7	14.7 ± 1.2	10.8 [9.10;14.3]
DFG CKD EPI (ml/mn)	69[41.7;89.5]	78 ± 30	70.9 ± 30.8		65.2 [45.6;81.2] 62.0±25.0
K <sup>+</sup> (meq/l)				4.6 ± 0.1	4.9±0.7
Na <sup>+</sup> (meq/l)				136.4 ± 0.3	137±4.9

**Bilan hépatique :** Concernant les perturbation du bilan hépatique, plusieurs mécanismes avaient évoqué notamment l'effet cytopathique directement provoqué par le virus par atteinte des hépatocytes ou cholangiocytes via SARS-CoV-2 et récepteur ACE2[286] soit par souffrance hépatique due à une à une hypoperfusion dans les formes graves) du soit la fréquence de comorbidités chez les patients diabétiques et la polymédication et de la toxicité médicamenteuse( traitements utilisés dans le COVID-19 :antiviraux, paracétamol..)[286].

Dans notre population d'étude, une discrète cytolysé à prédominance ASAT était retrouvée dans 23% des cas, moins que celle retrouvée chez Lebdjiri[259] . Les moyennes des ALATs de nos patients étaient de  $42.1 \pm 43.5$  u/l .Le taux GGT était élevé chez plus de 56% de nos patients avec une médiane de 66.5 [38.0; 107] u/l proches des taux retrouvés dans l'étude CORONADO, Cariou et al : 51.7 [30.8 – 95.2] u/l [274].

Quant à LDH, sa moyenne était de  $467 \pm 197$  u/l, et élevée dans 98.4% des cas, un taux qui rejoint celui de l'étude de Alguwaihes et al qui était de  $461.7 \pm 120.7$  u/l[263].

Au total notre série se caractérisée par une cytolysé hépatique modérée, une discrète cholestase traduisant l'impact de l'infection COVID-19 sur le foie.

**Tableau 5. 16 : Données du bilan hépatique à l'admission.**

Paramètres	Auteur				
	Cariou [274]	Guo [16]	Lounici [260]	Alguwaihes [263]	Notre étude
ALAT(u/l)	24.8 [16.4 ; 39.6]	28 [21 ;34]	39 ± 37	54.4 ± 3.7	<b>42.1±43.5</b>
ASAT(u/l)	42.0 [30.0 ; 60.4]		42 ± 27	57.6 ± 3.2	<b>39.9±30.7</b>
GGT(u/l)	51.7 [30.8 ; 95.2]	32[17.5 ;52]			<b>66.5 [38.0; 107]</b>
LDH(u/l)	351[268 ;496]	252[174.5 ;292.5]		461.7±120.7	<b>433 [336; 554]</b> <b>467±197</b>

### Marqueurs de l'inflammation et/ou de l'infection

Les anomalies de l'hémogramme au cours de la maladie COVID-19, étaient essentiellement : la lymphopénie (la plus fréquente) et la thrombopénie (plus rare) selon la méta-analyse de Danwang C et al [287]. La réponse immunitaire se traduit par une lymphopénie profonde survenant après la libération des cytokines au cours de l'atteinte pulmonaire par le SARS-CoV-2 [288] .

Dans notre série, le taux moyen des lymphocytes était de  $0.88 \pm 0.55 *10^3/u$ , un résultat cohérent avec la majorité des études [274 ;268;269]. Quant à la thrombopénie elle touchait 18.5% de notre population.

Selon l'étude cas-témoins de Guo et al en Chine, les taux sériques de biomarqueurs inflammatoires tels que la CRP, les D-dimères, l'IL-6, la ferritine sérique et le fibrinogène étaient significativement plus élevés chez les patients diabétiques secondaires à l'orage cytokinique[16].

Le taux moyen la de CRP était élevés à  $57.7 \pm 36 \text{ mg/l}$ , celui ferritinémie à  $664 \pm 479 \text{ ug/dl}$  et le fibrinogène à  $5.77 \pm 1.32 \text{ g/l}$ . Ces paramètres de l'inflammation étaient élevés dans différentes études. (Tableau 5.4.4.5)

Sur le plan hémostase, les D-dimères revenaient élevés dans 87% des avec une moyenne de  $1.63 \pm 2.53 \text{ ug/dl}$ . Les mémés résultats étaient retrouvés dans CORONADO.

Ainsi ce profil biologique était marqué par une perturbation des marqueurs inflammatoires (CRP, ferritine et fibrinogène), associé à une lymphopénie et des

anomalies des facteurs de coagulation (D-dimères, thrombopénie) et rejoint les données de la littérature reflétant les conséquences de l'intensité de la réponse immunitaire provoquée par le virus SARS-COV-2.

**Tableau 5.17 : Marqueurs de l'inflammation et/ou de l'infection.**

Paramètres	Cariou [274]	Liu [268]	Shi [269]	Guo [16]	Notre étude
LY(*10 <sup>3</sup> /ul)	0.99 [0.68 ;1.40]	1.45 [1.11 ;1.84]	1.0 [0.7 ;1.5]	0.86 [0.5 ;1.3]	<b>0.74</b> <b>[0.56 ;1.09]</b>
PLQ (*10 <sup>3</sup> /ul)	193 [151 ;246]	231 [183 ;287.7]	193.0 [141 ;267.0]		<b>222</b> <b>[168 ;288]</b>
CRP	77.8 [38.4 ;132.7]		23.3 [5.0 ;85.2]	32.8 [11.3 ;93]	<b>48.0</b> <b>[24.0 ;96.0]</b>
D-dimères (ug/dl)	0.83 [0.35 ;1.57]	0.59 [0.27 ;1.42]	2.5 [1.6 ;4.0]	1.15 [0.83 ;2.11]	<b>0.8</b> <b>[0.48 ;1.57]</b>
Ferritinémie (ug/dl)				594.4 [164 ;1146.2]	<b>534</b> <b>[332 ;825]</b>
Fibrinogène(g/l)	6.0 [4.8 ;7.2]	3.24 [2.58 ;3.99]			<b>5.82</b> <b>[4.87 ;6.77]</b>

## 5.5. Prise en charge thérapeutique

**Association Hydrochloroquine-Azityromycine** Au début de la pandémie, l'association «chloroquine-azithromycine » était un protocole thérapeutique adopté par de nombreux pays dont l'Algérie. A titre d'exemple, 75% des patients Tunisiens recevaient cette association [13]. Dans notre série 35% des patients avaient bénéficié de cette association durant les premiers mois avant que ça ne soit revu par le comité de scientifique et retirée à cause des risques de survenu d'incident cardiaques à type de trouble du rythme.

Dans l'étude de Lebdjiri, 69.9% des diabétiques hospitalisés pour COVID-19 avaient aussi reçu l'Hydroxychloroquine[259].

**Antibiothérapie** : les céphalosporines de troisième génération (antibiothérapie à large spectre) étaient prescrites chez 95% de nos patients qui présentaient des formes sévères (74%). Et en cas d'allergie aux β lactamines ou de survenue d'un sepsis grave d'autres antibiotiques avaient été instaurés types Ofloxacine ou Imipenème chez 20% des cas. Ces données concordent avec de la littérature [269,268,267,263].

**Corticothérapie/Anticoagulation/Oxygénothérapie** : La corticothérapie était indiquée chez l'ensemble des patients à des durées variables selon la sévérité des formes cliniques. De même pour l'anticoagulation dans 98% des cas, l'oxygénothérapie dans 92% des cas et l'insulinothérapie 93.5% des cas. Nos taux élevés étaient liés aux recrutements des patients dans nos services réservés aux formes critiques.

Cette poly médication reflétaient la gravité des formes dans notre série.

**Tableau 5.18 : Traitements reçus durant l'hospitalisation.**

Traitement	Lebdjiri [259]	Liu [268]	Badia [273]	Alguwaihes [263]	Notre étude
Hydroxychloroquine	69.9			1	<b>35</b>
Azithromycine	95.3				<b>92</b>
Antibiothérapie	25	97.9		94.3	<b>95</b>
Corticothérapie		11.5	97.2	61	<b>100</b>
Anti coagulation	68.2	15.1			<b>98</b>
Oxygénothérapie	9.3		97.2	45	<b>92</b>
Insulinothérapie					<b>93.5</b>

## 5.6 Profil évolutif et Pronostic

Le taux d'évolution favorable, défini par la sortie à domicile des patients, était de 74% dans notre étude après une durée d'hospitalisation moyenne de  $14 \pm 10.4$  jours.

Dans les séries de Shi et al, de Alguwaihes et al les résultats étaient proches des nôtres[269][263]. Ils étaient respectivement de 79.7%, 77.6% pour l'évolution favorable. Pour la durée du séjour hospitalier, l'étude d'Alkundi et al avait trouvé  $14.4 \pm 9.6$  jours, résultat cohérent avec le nôtre [265].

Selon le critère de jugement principal de notre étude (recours à un transfert en unité de soins intensif et/ou à une ventilation artificielle avec intubation trachéale et/ou un décès à J7 puis à J28) nos résultats concernaient 26% des patients, taux similaire à la plupart

des cohortes dont 16,4% étaient transférés en réanimation. Piarulli et al rapportait 25.1%, Badia et al : 25% et Cariou et al (à J 28) : 35% [270,273,274].

Cependant le taux de décès variait dans la littérature. Dans notre série, il était 26%, un chiffre plus élevé que ceux retrouvés dans les autres études, notamment en Algérie dans les études de Lebdjiri (2.1%) [259] et de Lounici (9.2%) [260], pouvant être expliquer par :

- la durée et la période de l'étude (1 année du 01/12/2020 au 30/11/2021) incluant les vagues les plus mortelles;
- la fréquence des formes critiques (74%) en raison probablement aux modes de recrutement : les évacuations des autres wilayas (les patients arrivaient souvent dans des états critiques)
- aux particularités de nos services de recrutements (service de médecine interne et service des maladies infectieuses) dédiés à l'accueil des patients présentant plusieurs comorbidités et des formes graves de COVID-19.

**Tableau 5.19 : Profil évolutif des patients selon les différentes études.**

Auteurs	Évolution			
	Durée moyenne d'hospitalisation (j)	Favorable (%)	Transfert en réanimation (%)	Décès (%)
Cariou [274]		67.1	35	20.6
Alkundi [265]	14.4±9.6	44.9		32.9
Liu [268]	22.4±9.3			2.9
Seiglie [229]			42.1	15.9
Guo [16]	10 [6 ;12]			16.5
Lebdjiri [259]				2.1
Li [289]	13 [9 ;19]	86.5		14.5
Lounici [260]		90.8		9.2
Badia [273]	17.5	86.1	25	13.9
Shi [269]	15.0	79.7	17.6	20.3
Piarulli [270]	23.3± 16.4	62.7%	25.1	22.9
Alguwaihes [263]	1 [1 ;37]	77.6	30.5	20.5
<b>Notre étude</b>	<b>14 ± 10.4</b>	<b>74</b>	<b>16.4</b>	<b>26</b>

## 5.7 Principaux facteurs associés à la survenue des formes sévères et à l'évolution défavorables

Après la description phénotypique des patients diabétiques hospitalisés pour COVID-19, notre travail avait comme objectif l'identification des facteurs clinico-biologiques et radiologiques associés aux des formes graves de COVID-19 et à l'évolution défavorable des patients diabétiques.

Suivant l'analyse statistique bivariée, plusieurs variables étaient significativement associées à nos critères de jugement : principale (recours à un transfert en unité de soins intensif et/ou à une ventilation artificielle avec intubation trachéale et/ou un décès à J7 inclus) et secondaire (recours à un transfert en unité de soins intensif et/ou à une ventilation artificielle avec intubation trachéale et/ou un décès à J28 inclus).

### 5.7.1 Caractéristiques générales

**Age : L'âge avancé (p = 0,011)** était associé au risque d'évolution défavorable. En effet les médianes d'âge de ceux qui répondaient aux critères de jugement principal et/ ou secondaires étaient respectivement de 74.4 [67.4; 79.6] et 71.0 [63.9; 80.7].

De nombreuses études avaient objectivé l'implication de l'âge dans l'évolution défavorable des patients diabétiques hospitalisés pour Covid-19 probablement en rapport avec la présence de comorbidités associées au DS. C'est le cas dans plusieurs études : [274 ,268 ,269 ,264 ,229 ,270 ,262 ,259] Ces études associaient l'âge élevé au risque de survenue de formes critiques voire de décès.

**Sexe masculin** : Plusieurs études avaient trouvé une relation statistiquement significative entre le sexe masculin et l'évolution défavorable des patients diabétiques hospitalisés pour Covid -19 Izzi- Engbeaya (p <0.068) ; Piarulli et al (p<0.001) et Sassioui.(p<0.001)[264,270,290].

Cependant notre étude n'avait pas trouvé de corrélation avec le sexe masculin, comme dans les études de Cariou et al (OR 0.80 [0.55,1.17]) et de Seiglie et al (p=0.14)[274][229].

### 5.7.2 Caractéristiques du DS

La relation entre la COVID-19 et le diabète semble compliquée. Le diabète sucré constitue un des facteurs de risque les plus importants de la COVID-19 grave. La présence des comorbidités telles que les maladies cardiovasculaires, l'obésité et le diabète ont été identifiées comme facteurs de risque de gravité de la COVID-19[284].

Dans différentes séries, l'excès pondéral indéniablement un facteur pronostique indépendant, était aussi délétère chez les diabétiques (Cariou et al)[274]. Dans la cohorte « Open SAFELY », le risque de mortalité augmentait avec l'obésité ( $BMI > 40 \text{ kg/m}^2$ ) et cela malgré l'ajustement sur les autres facteurs[291]. Le taux d'obésité ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) dans notre série était de 35.5% mais en analyse bivariée nous n'avions pas trouvé de relation entre BMI et notre objectif principal ou secondaire ( $p=0.44$ ).

Par contre l'HTA ( $p < 0,01$ ), l'IRC ( $p < 0,01$ ), la présence de complications microvasculaires : rétinopathie ( $p < 0,01$ ), néphropathie ( $p < 0,001$ ), neuropathie ( $p < 0,01$ ), étaient associés au risque de décès à J7 et J 28.

Ces résultats étaient également retrouvés dans plusieurs séries. Pour l'HTA : Seiglie ; al Cariou al ; Shi et al ; Piarulli et al, Lebdjiri et al. elle était significativement associée au pronostic sombre[229,274,269,270,259].

L'étude de Hadjadj et al qui recherchaient l'impact des complications microvasculaires du DS sur le risque de mortalité intra hospitalière chez les patients diabétiques hospitalisés pour la COVID-19 en analysant trois grandes cohortes : CORONADO réalisée en France ; ABCD COVID-19 Audit au Royaume-Uni et AMERICADO, étude multicentrique menée à New York. Au total, 15 665 patients étaient inclus, dont 13 490 avait au moins une complication microvasculaire : la RD, MRD et la neuropathie diabétique (ulcère de jambe). Parmi les résultats de cette cohorte, les complications microvasculaires, en particulier rénales et neurologiques (pied diabétique), étaient associées à un risque accru de décès chez les patients diabétiques hospitalisés pour la COVID-19, indépendamment de l'âge, du sexe, de l'existence d'une HTA et des maladies cardiovasculaires[292]. Ces résultats sont également retrouvés dans les séries de Sassioui et Lebdjiri[290][259].

Seules la prise des statines ( $p < 0,01$ ) et de l'aspirine ( $p = 0,011$ ) s'avéraient associer un risque élevé de mortalité semblables aux études de Lebdjiriet de Piarulli)[259][270].

Par ailleurs aucune corrélation statistiquement significative n'a été retrouvée avec le type du diabète ni son traitement ni les traitements des comorbidités souvent associées particulièrement les SRAA comme dans l'étude de Cariou et al.[274]

Alors qu'une aggravation de l'infection due à une éventuelle surexpression membranaire d'ACE2 était crainte avec ces médicaments. Des études cliniques observationnelles n'avaient pas trouvé de risque augmenté et une autre étude rétrospective avait retrouvé un effet protecteur des IEC et des sartans chez les patients hypertendus.

### 5.7.3 Caractéristiques cliniques à l'admission

Malgré la fréquence élevée des différents symptômes causés par la maladie COVID-19 présents dans notre série au moment de l'admission, seul le taux de la SpO<sub>2</sub> ( $p < 0,001$ ) sans oxygénotherapie avait une corrélation statistique significative avec l'évolution défavorable démontrant la gravité des formes que nous avions pris en charge. Alors que d'autres auteurs avaient retrouvé une association de certains signes comme la dyspnée (OR 2,10 [1,31-3,35]) qui était un prédicteur de la sévérité à J7 dans l'étude CORONADO Cariou et al[274].

L'étendue des lésions scanographiques étaient également corrélées à la mortalité dans notre étude ( $p < 0,01$ ), retrouvée également par Shi et al[269].

La durée d'hospitalisation ( $p < 0,001$ ) était souvent associés à un plus grand risque de décès, résultat cohérent avec ceux de Piarulli et al, Lebdjiri et al et Alkundi et al[270,259,265].

### 5.7.4 Caractéristiques biologiques

Les paramètres biologiques associés au mauvais pronostic que nous avons retrouvé étaient :

\* Une altération de la fonction rénale : élévation de la créatinémie ( $p < 0,001$ ) entraînant le déclin du DFG ( $p < 0,001$ ), et une augmentation du taux de l'urée ( $p < 0,001$ ), était

également retrouvé dans l'étude de Sassioui[290]. L'étude de Wu et al estimait que l'insuffisance rénale aiguë était peu fréquente (4,5%) alors que l'élévation de l'urée pourrait être associée à un pronostic péjoratif.

\* Une élévation des transminases essentiellement les ASATs ( $p=0,021$ ) comme dans d'autres séries Lebdjiri, Cariou et Liu et al étaient associés au risque de décès[259][274][268].

\* Une perturbation du bilan inflammatoire secondaire à l'orage cytokinique Guo et al en Chine[16], traduite par une CRP élevée ( $p < 0,021$ ) ; une LDH élevée ( $p < 0,001$ ) et aussi le fibrinogène augmenté ( $p < 0,01$ ) comme dans l'étude CORONADO où ils étaient associés à un plus grand risque de décès[274].

Bien qu'à l'admission la glycémie moyenne était élevée à  $2.24 \pm 1.14$  g/l de même que l'HbA1c moyenne à  $7,74 \pm 2.04\%$ , aucune relation péjorative n'a été retrouvée dans notre analyse statistique (Gly  $p=0.55$  ; HbA1C  $p=0.84$ ), alors qu'elle a été considérée comme un facteur de risque majeur de forme sévère de COVID-19.

### 5.7.5 Caractéristiques thérapeutiques

Au début de la pandémie, l'hydroxychloroquine en association avec l'azithromycine faisait partie du protocole nationale du traitement de la COVID-19 appliqué dans notre service comme le cas de plusieurs pays notamment magrébins Sassioui. suivant la première étude clinique (retirée)[293] qui suggérait une négativation plus rapide de la RT-PCR avec cette association[290].

Puis une méta-analyse[293] portant sur l'étude de ce médicament avait conclu que l'hydroxychloroquine ne réduisait pas le taux mortalité des patients hospitalisés pour la COVID-19 et que cette association l'augmentait significativement notamment en rapport la cardiototoxicité iatrogène engendrée.

Dans notre étude, cette association avait été utilisée au début chez 35% des patients. L'analyse statistique avait retrouvé une association significative avec nos critères de jugements : hydroxychloroquine ( $p < 0.001$ ) et azithromycine ( $p = 0.019$ ). Cependant on ne peut pas incriminer cette association comme cause de mortalité de nos patients.

L’antibiothérapie notamment la céfotaxime ( céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération) étaient aussi associée à une évolution défavorable comme dans l’étude de Lebdjiri [259]: La dose ( $p= 0.026$ ) et la durée du traitement ( $p < 0.001$ ).

La corticothérapie faisait partie de notre arsenal thérapeutique selon le protocole national, souvent à des doses élevées et pour une durée prolongée et cela en rapport avec la fréquence des formes sévères hospitalisées au sein de nos services. Elle aussi était significativement associée aussi bien la dose ( $p <0.001$ ) que la durée de prescriptions ( $p<0.001$ ) à l’évolution défavorable. Aussi décrite dans les séries de Lebdjiri Piarulli et al [259][270].

De même pour l’anticoagulation ( $p <0.01$ ), l’oxygénothérapie ( $p <0.001$ ) à haut débit ( $p<0.001$ ) qui témoignaient des états critiques de notre population.

L’insulinothérapie prescrite presque chez la totalité des malades était également associée à un pronostic péjoratif ( $p <0.001$ ) retrouvée dans la série de Piarulli et al[270].

## 5.8 Points forts et limites de l’étude

La présente étude prospective, observationnelle, à visée descriptive est l’une des études réalisées en Algérie sur le croisement de deux pandémies : le diabète sucré et la COVID-19 mais l’une des rares études qui avait déterminé les facteurs pronostiques de cette association.

- Notre point fort et distingué était la réalisation de l’interrogatoire et de l’examen clinique en présentiel, dans la majorité des cas, ce qui avait permis un recueil de données exhaustif et directe malgré le contexte pandémique effrayant et qui imposait une grande vigilance aux risques de contamination.
- L’effectif et la durée de réalisation de notre travail qui avait inclus 250 patients suivis durant toute une période ce qui représente un échantillon assez important pour une étude monocentrique, étalée sur une année.
- La période de recrutement avait couvert plusieurs vagues de la pandémie et particulièrement les plus sévères.

- La richesse des données cliniques, biologiques, radiologiques et thérapeutiques et surtout la disponibilité de la plupart des explorations permettaient une analyse fine.
- Dans notre analyse statistique, l'utilisation des tests appropriées pour déterminer les facteurs prédictifs d'une évolution défavorable avaient donné des résultats cohérents avec ceux de plusieurs études mondiales phares tels que l'étude chinoise de Guan, américaine de Seiglie, anglaise de Barron et française CORONADO.

Quant aux limites :

- Notre étude est monocentrique et n'a inclue que les patients hospitalisés au niveau de deux services seulement (service de médecine interne et service de maladies infectieuses) ce qui est peu représentatif du flux de patients venant de tout l'Est algérien qu'avait recruté notre institution (HMRUC) d'une part et ne permet pas de généraliser les résultats ou d'établir une relation de causalité.
- Ces deux services de recrutement étaient destinés le plus souvent à la prise en charge des formes sévères ce qui avait surestimé la prévalence des complications et de la mortalité, constituant ainsi un biais de recrutement.
- Certaines variables manquantes telles que les données des complications du DS, quelques paramètres biologiques (en rapport avec la pénurie des tests surtout biologiques qui avait touché le monde entier surtout lors de la troisième et la quatrième vague) pourrait constituer un autre biais.
- La comparaison avec les résultats des patients non diabétiques également hospitalisés pour la COVID-19 aurait pu permettre de mieux déterminer l'impact du DS.
- Les protocoles thérapeutiques n'étaient pas standardisés au début de la pandémie. De nombreux protocoles internationaux avaient introduit les antirétroviraux mais n'ont pu être inclus dans nos conduites locales à cause de leur indisponibilité en Algérie.

## **CONCLUSION**

## 6. CONCLUSION

La COVID-19, Causée par le virus SARS-CoV-2 et déclaré pandémie par l'OMS en mars 2020, continue à sévir jusqu'à ce jour, même à l'état endémique. Le diabète sucré (DS) en constitue le facteur de risque privilégié de survenue de formes sévères voire mortelles.

Notre étude prospective et observationnelle, était réalisé à l'HMRUC Commandant Abdel Ali Benbaatouche, sur une période d'une année et avait permis de décrire le profil clinico-biologique et surtout pronostique des patients diabétiques hospitalisés pour COVID-19 durant les périodes les plus mortelles de ce virus.

Dans notre étude, nous avons trouvé une prévalence du diabète de l'ordre 55,7% parmi nos patients hospitalisés. Ils étaient âgés (âge moyen de  $68 \pm 12.4$  ans), de sexe masculin dans 67% des cas et présentaient une obésité dans un tiers des cas et un DT2 dans un peu plus de la moitié des cas. L'HTA était le facteur de risque cardiovasculaire le plus fréquent (60.8%). Le profil clinique associait un syndrome infectieux constant et un état d'hypoxie sévère. Le profil biologique retrouvait la moyenne glycémique à  $2.24 \pm 1.14$  g/l, et de l'HbA1c à  $7,74 \text{ g/l} \pm 2.04\%$ , une altération du DFG (clearance de la créatinine médiane de 65.2 ml/mn) et hyperurémie ( $0.61 \pm 0.44$  g/l). La durée moyenne d'hospitalisation était de  $14 \pm 10.4$  jours.

L'évolution était défavorable chez 26% de nos patients selon le critère de jugement principal (recours à un transfert en unité de soins intensif et/ou à une ventilation artificielle avec intubation trachéale et/ou un décès à J7 puis à J28). Les facteurs prédictifs de l'évolution fatale étaient l'âge ( $p = 0,011$ ), l'HTA ( $p < 0,01$ ), l'IRC ( $p < 0,01$ ), les complications microvasculaires : rétinopathie ( $p < 0,01$ ), néphropathie ( $p < 0,001$ ), neuropathie ( $p < 0,01$ ), SpO<sub>2</sub> ( $p < 0,001$ ), étendue des lésions scanographiques ( $p < 0,01$ ), durée d'hospitalisation ( $p < 0,001$ ), créatinémie ( $p < 0,001$ ), urée ( $p < 0,001$ ), ASATs ( $p = 0,021$ ), CRP ( $p < 0,021$ ), LDH ( $p < 0,001$ ) et fibrinogène ( $p < 0,01$ ).

En somme, l'analyse de 250 patients hospitalisés avait retrouvé une prévalence augmentée des formes sévères chez des patients âgés à prédominance masculine, et atteints de DT2. Ils cumulaient un nombre important de comorbidités cardio métaboliques (HTA, obésité, et complications microvasculaires).

Sur le plan biologique, nos patients étaient majoritairement déséquilibrés et avaient un profil inflammatoire perturbé confirmant l'existence d'une réponse inflammatoire exacerbée en rapport avec l'orage cytokinique déclenché par le SARS-CoV-2.

Notre travail avait également identifié plusieurs facteurs associés à un pronostic péjoratif rejoignant les résultats de certaines grandes études internationales.

Nos recommandations s'inscrivent principalement sur le plan de santé publique :

- Promouvoir le contrôle métabolique chez nos patients diabétiques en dehors de toute affection qu'elle soit infectieuse ou autre en renforçant l'éducation thérapeutique et en incluant les bonnes habitudes tel le suivi spécialisé régulier pour prévenir et rechercher les complications dégénératives du DS. La majorité de nos patients n'avaient aucune notion sur leurs complications dégénératives du DS.
- Renforcer les programmes de dépistage du diabète sucré dans la population générale.
- Inciter au dépistage précoce du diabète par une glycémie à jeun devant tous cas de Covid19 pour adapter la prise en charge et prévenir les formes graves.
- Faire un dépistage systématique des autres facteurs de risque, à savoir, HTA, IRC, les complications micro vasculaires (rétinopathie, néphropathie, neuropathie), chez tous les diabétiques atteints par la Covid19, pour éviter le passage aux formes critiques et améliorer le pronostic thérapeutique.
- Renforcer la prévention du diabète dans notre pays et créer des stratégies nationales pour affronter d'éventuels crises infectieuses dans le futur.

Aussi, les perspectives de recherche que proposerait notre travail est le lancement de projet de recherche pluridisciplinaire incluant des spécialistes en mathématiques, informatiques et intelligence artificielle afin d'exploiter notre base de données et

appliquer les nouvelles méthodes d'IA dans l'objectif de rechercher d'autres interactions entre les comorbidités retrouvées, les données biologiques et le pronostic et déterminer ainsi un score d'évaluation de gravité, propre au diabétique atteint du Covid19, basé sur les paramètres significatifs retrouvée dans notre étude, tel que l'âge, SpO2, étendue des lésions scannographique... Cette piste permettra certainement de lancer de nouvelles perspectives de recherche dans cette thématique et élucider les mécanismes à l'origine de cette association diabète et formes sévères de COVID-19.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

## 7. Références bibliographiques

- [1] R. Lu *et al.*, “Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding,” *Lancet*, vol. 395, no. 10224, pp. 565–574, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- [2] “World Health Organization. WHO director-general’s opening remarks at the media briefing on COVID-19]. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19—11-march-2020.>”.
- [3] “Worldometer Covid-19 coronavirus pandemic. Last updated : Cité le 21 novembre 2020). <https://www.worldometers.info/coronavirus..>”.
- [4] Z. Wu and J. M. McGoogan, “Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention,” *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 323, no. 13, pp. 1239–1242, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.2648.
- [5] “Worldometer. Covid-19 coronavirus pandemic. Algérie. Cité le 21 novembre 2020) <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/algeria/>”.
- [6] “Organisation mondiale de la santé (OMS). Infections à coronavirus. Disponible sur [www.who.int/csr/disease/coronavirus\\_infections/fr/](http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/fr/),” 2020.
- [7] J. Gala, O. Nyabi, J. Durant, N. Chibani, and M. Bentahir, “Méthodes diagnostiques du COVID-19,” *Louv. Med.*, vol. 139, no. 05–06, pp. 228–235, 2020.
- [8] A. Hussain, B. Bhowmik, and N. C. do Vale Moreira, “COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress,” *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 162, p. 108142, 2020, doi: 10.1016/j.diabres.2020.108142.
- [9] A. K. Singh, R. Gupta, A. Ghosh, and A. Misra, “Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations,” *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.*, vol. 14, no. 4, pp. 303–310, 2020, doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.004.

- [10] G. P. Fadini, M. L. Morieri, E. Longato, and A. Avogaro, “Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2,” *J. Endocrinol. Invest.*, vol. 43, no. 6, pp. 867–869, 2020, doi: 10.1007/s40618-020-01236-2.
- [11] E. Longato, B. Di Camillo, G. Sparacino, C. Saccavini, A. Avogaro, and G. P. Fadini, “Diabetes diagnosis from administrative claims and estimation of the true prevalence of diabetes among 4.2 million individuals of the Veneto region (North East Italy),” *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, vol. 30, no. 1, pp. 84–91, 2020, doi: 10.1016/j.numecd.2019.08.017.
- [12] A. Ketfi *et al.*, “Profil clinique, biologique et radiologique des patients algériens hospitalisés pour covid-19: Données préliminaires,” *Pan Afr. Med. J.*, vol. 35, no. October, pp. 1–10, 2020, doi: 10.11604/pamj.supp.2020.35.2.23807.
- [13] “Enquête STEPwise: <https://www.afro.who.int/fr/media-centre/events/enquete-stepwise-algerie-2016-2017-meilleure-connaissance-du-profil-de-sante>”.
- [14] R. Gupta, A. Ghosh, A. K. Singh, and A. Misra, “Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic,” *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.*, vol. 14, no. 3, pp. 211–212, 2020, doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.002.
- [15] B. Li *et al.*, “Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China,” *Clin. Res. Cardiol.*, vol. 109, no. 5, pp. 531–538, 2020, doi: 10.1007/s00392-020-01626-9.
- [16] W. Guo *et al.*, “Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19,” *Diabetes. Metab. Res. Rev.*, vol. 36, no. 7, 2020, doi: 10.1002/dmrr.3319.
- [17] “Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2020 ”.
- [18] I. Superiore *et al.*, “Epidemia COVID-19 EPIDEMIA COVID-19,” pp. 0–26, 2020.
- [19] E. Barron *et al.*, “Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study,” *LANCET Diabetes Endocrinol.*, vol. 8, no. 10, pp. 813–822, 2020, doi: 10.1016/S2213-8587(20)30272-2.

- [20] M. Apicella, M. C. Campopiano, M. Mantuano, L. Mazoni, A. Coppelli, and S. Del Prato, “COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes,” *Lancet Diabetes Endocrinol.*, vol. 8, no. 9, pp. 782–792, 2020, doi: 10.1016/S2213-8587(20)30238-2.
- [21] B. Cariou, S. Hadjadj, M. Wargny, M. Pichelin, and A. Al-salameh, “Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes : the CORONADO study,” *Diabetologia*, no. 2020, pp. 1500–1515, 2021.
- [22] B. B. Duncan, C. Stein, and A. Basit, “Edinburgh Research Explorer IDF Diabetes Atlas,” *Glob. Reg. country-level diabetes Preval. Estim. 2021 Proj. 2045*, 2021.
- [23] Md. Prof Paul Z Zimmet, MDa paul.zimmet@bakeridi.edu.au · Prof Dianna J Magliano, PhDa · Prof William H Herman, MDb · Prof Jonathan E Shaw, “Diabetes: a 21st century challenge,” *Lancet Diabetes Endocrinol.*, vol. 2, no. 1, pp. 56–64, 2014.
- [24] B. A., “Le diabète sucré connu à Alger : fréquence et conséquences.,” *Diabète Metab*, vol. 18, pp. 229–35, 1992.
- [25] de la P. et de la R. H. Ministère de la Santé, “Transition épidémiologique et impact sur la santé en Afrique du Nord,” 2005.
- [26] OMS, “Stepwise Algérie- OMS 2016-2017,” 2018.
- [27] J. P. S. P. DROUIN, J.F. BLICKLE, B. CHARBONNEL, E. ESCHWEGE, P.J. GUILLAUSSEAU, P.F. PLOUIN, J.M. DANINOS, N. BALARAC and L, “Diagnostic Et Classification Les Nouveaux Crite` Res Du Diabe` Te Sucre’,” *Diabetes Metab.*, vol. 25, pp. 72–83, 1999, [Online]. Available: <https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/diabetes ucre.pdf>
- [28] L. Monnier, B. Fève, and S. Halimi, “Classification of adult-onset diabetes: An update,” *Med. des Mal. Metab.*, vol. 15, no. 7, pp. 687–692, 2021, doi: 10.1016/j.mmm.2021.10.001.
- [29] S. H. Sinclair, “Diabetic retinopathy: The unmet needs for screening and a review of potential solutions,” *Expert Rev. Med. Devices*, vol. 3, no. 3, pp. 301–313, 2006, doi: 10.1586/17434440.3.3.301.

- [30] R. N. Frank, “medical progress Diabetic Retinopathy,” *N Engl J Med*, vol. 350, pp. 48–58, 2004, [Online]. Available: [www.nejm.org](http://www.nejm.org)
- [31] R. Unnikrishnan, R. Pradeepa, S. R. Joshi, and V. Mohan, “Type 2 diabetes: Demystifying the global epidemic,” *Diabetes*, vol. 66, no. 6, pp. 1432–1442, 2017, doi: 10.2337/db16-0766.
- [32] O. Gheith, N. Farouk, N. Nampoory, M. A. Halim, and T. Al-Otaibi, “Diabetic kidney disease: world wide difference of prevalence and risk factors.,” *J. nephropharmacology*, vol. 5, no. 1, pp. 49–56, 2016, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28197499%0Ahttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?artid=PMC5297507>
- [33] F. J. S. P J Dyck 1, K M Kratz, J L Karnes, W J Litchy, R Klein, J M Pach, D M Wilson, P C O’Brien, L J Melton 3rd, “The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study P J Dyck 1, K M Kratz, J L Karnes, W J Litchy, R Klein, J M Pach, D M Wilson, P C,” *Neurology*, vol. 43, no. (11), p. 2345doi: 10.1212/wnl.43.4.817, 1993.
- [34] P. Lozeron, “Neuropathies chez les diabétiques,” *EMC - Neurol.*, vol. 39, no. 4, pp. 1–10, 2023, doi: 10.1016/S0246-0378(23)47134-5.
- [35] D. Ziegler, M. Behler, M. Schroers-Teuber, and M. Roden, “Near-normoglycaemia and development of neuropathy: A 24-year prospective study from diagnosis of type 1 diabetes,” *BMJ Open*, vol. 5, no. 6, pp. 1–8, 2015, doi: 10.1136/bmjopen-2014-006559.
- [36] J. Partanen, L. Niskanen, J. Lehtinen, E. Mervaala, O. Siitonen, and M. Uusitupa, “Natural History of Peripheral Neuropathy in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 333, no. 2, pp. 89–94, 1995, doi: 10.1056/nejm199507133330203.
- [37] S. T. Andersen *et al.*, “Risk factors for incident diabetic polyneuropathy in a cohort with screen-detected type 2 diabetes followed for 13 years: Addition-Denmark,” *Diabetes Care*, vol. 41, no. 5, pp. 1068–1075, 2018, doi: 10.2337/dc17-2062.
- [38] A. F.-C. I. Romon, G. Rey, L. Mandereau-Bruno, A. Weill, E. Jouglard, E. Eschwège, D. Simon, C. Druet, “The excess mortality related to cardiovascular

- diseases and cancer among adults pharmacologically treated for diabetes—the 2001–2006 ENTRED cohort,” *Diabet. Med.*, vol. 31, no. 8, pp. 946–953, 2014.
- [39] F. Bonnet, “Le risque cardiovasculaire du diabétique : les évidences,” *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, vol. 202, no. 5–6, pp. 887–895, 2018. doi: 10.1016/s0001-4079(19)30254-7.
- [40] C. S. Fox, L. Sullivan, R. B. D'Agostino, and P. W. F. Wilson, “The Significant Effect of Diabetes Duration on Coronary Heart Disease Mortality: The Framingham Heart Study,” *Diabetes Care*, vol. 27, no. 3, pp. 704–708, 2004, doi: 10.2337/diacare.27.3.704.
- [41] O. Fosse-Edorh S, Mandereau-Bruno L, “Les hospitalisations pour infarctus du myocarde ou accident vasculaire cerebral chez les personnes diabétiques traitées pharmacologiquement en France en 2013.,” *Bull Epidemiol Hebd.*, vol. 35, pp. 625–31, 2015.
- [42] B. C *et al.*, “Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: the northern manhattan study,” *Stroke*, vol. 43, no. 5, pp. 1212–1217, 2012, doi: 10.1161/STROKEAHA.111.641381.Duration.
- [43] E. Selvin and T. P. Erlinger, “Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000,” *Circulation*, vol. 110, no. 6, pp. 738–743, 2004, doi: 10.1161/01.CIR.0000137913.26087.F0.
- [44] W. I. S. The, I. O. F. Peripheral, and A. D. In, “Epidemiology and Impact of Peripheral Arterial Disease in People with Diabetes,” *Diabetes*, vol. 26, no. 12, pp. 3333–3341, 2003, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14633825>
- [45] R. A. Insel *et al.*, “Staging presymptomatic type 1 diabetes: A scientific statement of jdrf, the endocrine society, and the American diabetes association,” *Diabetes Care*, vol. 38, no. 10, pp. 1964–1974, 2015, doi: 10.2337/dc15-1419.
- [46] N. G. Morgan, P. Leete, A. K. Foulis, and S. J. Richardson, “Islet inflammation in human type 1 diabetes mellitus,” *IUBMB Life*, vol. 66, no. 11, pp. 723–734, 2014, doi: 10.1002/iub.1330.

- [47] J. Kim *et al.*, “Higher Autoantibody Levels and Recognition of a Linear NI-Iz-terminal Epitope in the Autoantigen GAD6s, Distinguish Stiff-Man Syndrome from Insulin-dependent Diabetes Mellitus,” *J Exp Med*, vol. 180, no. August, pp. 595–606, 1994.
- [48] A. G. Ziegler, M. Hummel, M. Schenker, and E. Bonifacio, “Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: The 2-year analysis of the German BABYDIAB Study,” *Diabetes*, vol. 48, no. 3, pp. 460–468, 1999, doi: 10.2337/diabetes.48.3.460.
- [49] E. B. E Bonifacio 1, V Lampasona, S Genovese, M Ferrari, “Identification of protein tyrosine phosphatase-like IA2 (islet cell antigen 512) as the insulin-independent diabetes-related 37/40K autoantigen and a target of islet-cell antibodies,” *J Immunol*, vol. 155, no. 11, pp. 5419–26, 1995.
- [50] J. M. Wenzlau *et al.*, “The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 104, no. 43, pp. 17040–17045, 2007, doi: 10.1073/pnas.0705894104.
- [51] N. D. Robert Cronin Yung Peng, Rose Khavari and G. O. D. P. J. S. J. M. C. F. R. N. Kate Shannon ., “Seroconversion to Multiple Islet Autoantibodies and Risk of Progression to Diabetes in Children,” *Physiol. Behav.*, vol. 176, no. 1, pp. 139–148, 2016, doi: 10.1001/jama.2013.6285.Seroconversion.
- [52] N. T.-R. Serge Halimi1, Roberto Mallone2, 3, “Comment expliquer l’incidence croissante du diabète de type 1 pédiatrique ? Rôle de l’environnement,” *Médecine des Mal. Métaboliques Pages 393-400*, vol. 14, no. 5, p. Pages 393-400, 2020.
- [53] A. Cooke, “Review series on helminths, immune modulation and the hygiene hypothesis: How might infection modulate the onset of type 1 diabetes?,” *Immunology*, vol. 126, no. 1, pp. 12–17, 2009, doi: 10.1111/j.1365-2567.2008.03009.x.
- [54] J. A. Noble and A. M. Valdes, “Genetics of the HLA Region in the Prediction of Type 1 Diabetes,” *Curr. Diab. Rep.*, vol. 11, no. 6, pp. 533–542, 2011, doi: 10.1007/s11892-011-0223-x.
- [55] S. C. Elbein, M. D. Hoffman, K. Teng, M. F. Leppert, and S. J. Hasstedt, “A genome-wide search for type 2 diabetes susceptibility genes in Utah Caucasians,”

- Diabetes*, vol. 48, no. 5, pp. 1175–1182, 1999, doi: 10.2337/diabetes.48.5.1175.
- [56] J. P. Kirwan and C. L. Axelrod, “Obesity and Insulin Resistance,” *Handb. Obes. - Vol. 1 Epidemiol. Etiol. Physiopathol. Fourth Ed.*, vol. 1, no. 4, pp. 488–495, 2023, doi: 10.1201/9781003437673-56.
- [57] S. C. Elbein, K. Wegner, and S. E. Kahn, “Reduced  $\beta$ -cell compensation to the insulin resistance associated with obesity in members of caucasian familial type 2 diabetic kindreds,” *Diabetes Care*, vol. 23, no. 2, pp. 221–227, 2000, doi: 10.2337/diacare.23.2.221.
- [58] P. D. KENNETH S. POLONSKY, M.D., JEPPE STURIS and P. D. AND GRAEME I. BELL, “NON-INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS — A GENETICALLY PROGRAMMED FAILURE OF THE BETA CELL TO COMPENSATE FOR INSULIN RESISTANCE,” *N Engl J Med*, vol. 334, no. 12, pp. 777–783, 1996.
- [59] T. Dayeh and C. Ling, “Does epigenetic dysregulation of pancreatic islets contribute to impaired insulin secretion and type 2 diabetes?1,” *Biochem. Cell Biol.*, vol. 93, no. 5, pp. 511–521, 2015, doi: 10.1139/bcb-2015-0057.
- [60] D. J. Drucker and M. A. Nauck, “The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes,” *Lancet*, vol. 368, no. 9548, pp. 1696–1705, 2006, doi: 10.1016/S0140-6736(06)69705-5.
- [61] R. H. Unger, E. Aguilar-Parada, W. A. Müller, and A. M. Eisentraut, “Studies of pancreatic alpha cell function in normal and diabetic subjects.,” *J. Clin. Invest.*, vol. 49, no. 4, pp. 837–848, 1970, doi: 10.1172/JCI106297.
- [62] E. C. Chao and R. R. Henry, “SGLT2 inhibition-A novel strategy for diabetes treatment,” *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 9, no. 7, pp. 551–559, 2010, doi: 10.1038/nrd3180.
- [63] M. Matsuda *et al.*, “Altered hypothalamic function in response to glucose ingestion in obese humans,” *Diabetes*, vol. 48, no. 9, pp. 1801–1806, 1999, doi: 10.2337/diabetes.48.9.1801.
- [64] S. Obici, Z. Feng, G. Karkanias, D. G. Baskin, and L. Rossetti, “Decreasing hypothalamic insulin receptors causes hyperphagia and insulin resistance in rats,” *Nat. Neurosci.*, vol. 5, no. 6, pp. 566–572, 2002, doi: 10.1038/nn861.

- [65] J. S. A. K. H. Watada, “Type 2 Diabetes and Bacteremia,” *Ann. Nutr. Metab.*, vol. 71, no. 1, pp. 17–22, 2017, [Online]. Available: <https://doi.org/10.1159/000479919>
- [66] A. Vrieze *et al.*, “Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome,” *Gastroenterology*, vol. 143, no. 4, pp. 913-916.e7, 2012, doi: 10.1053/j.gastro.2012.06.031.
- [67] R. A. DeFronzo, “From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus,” *Diabetes*, vol. 58, no. 4, pp. 773–795, 2009, doi: 10.2337/db09-9028.
- [68] D. Care and S. S. Suppl, “Obesity management for the treatment of type 2 diabetes: Standards of medical care in Diabetes2018,” *Diabetes Care*, vol. 41, no. January, pp. S65–S72, 2018, doi: 10.2337/dc18-S007.
- [69] D. M. Nathan *et al.*, “Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American diabetes association and the European association for the study of diabetes,” *Diabetes Care*, vol. 29, no. 8, pp. 1963–1972, 2006, doi: 10.2337/dc06-9912.
- [70] T. N. England, “Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus By Changes in Lifestyle Among Subjects With Impaired Glucose Tolerance,” vol. 344, no. 18, pp. 1343–1350, 2008.
- [71] J. M. Casillas, C. Denis, J. L. Philip, Y. Laurent, and V. Gremiaux, “Physical activity, atheroma and athero-thrombosis,” *Med. des Mal. Metab.*, vol. 3, no. 1, pp. 15–19, 2009, doi: 10.1016/S1957-2557(09)70098-7.
- [72] M. Duclos, C. Sanz, and J. F. Gautier, “Activité physique et prévention du diabète de type 2,” *Med. des Mal. Metab.*, vol. 4, no. 2, pp. 147–151, 2010, doi: 10.1016/S1957-2557(10)70030-4.
- [73] D. E. Laaksonen *et al.*, “Physical activity in the prevention of type 2 diabetes: The finnish diabetes prevention study,” *Diabetes*, vol. 54, no. 1, pp. 158–165, 2005, doi: 10.2337/diabetes.54.1.158.
- [74] S. E. Inzucchi *et al.*, “Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a position statement of the american diabetes association and the european association for the study of diabetes,”

- Diabetes Care*, vol. 38, no. 1, pp. 140–149, 2015, doi: 10.2337/dc14-2441.
- [75] S. Kodama *et al.*, “Association between physical activity and risk of all-cause mortality and cardiovascular disease in patients with diabetes: A meta-analysis,” *Diabetes Care*, vol. 36, no. 2, pp. 471–479, 2013, doi: 10.2337/dc12-0783.
- [76] F. W. Kemmer and M. Berger, “Therapy and better quality of life: The dichotomous role of exercise in diabetes mellitus,” *Diabetes. Metab. Rev.*, vol. 2, no. 1–2, pp. 53–68, 1986, doi: 10.1002/dmr.5610020104.
- [77] J. G. Regensteiner, “Exercise in the treatment of claudication: Assessment and treatment of functional impairment,” *Vasc. Med.*, vol. 2, no. 3S, pp. 238–242, 1997, doi: 10.1177/1358863X9700200313.
- [78] G. R. Mittelman MA, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB and et al. Muller JE, “Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion. Protection against triggering by regular exertion,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 329, pp. 1677–83, 1993.
- [79] C. Ren, W. Liu, J. Li, Y. Cao, J. Xu, and P. Lu, “Physical activity and risk of diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis,” *Acta Diabetol.*, vol. 56, no. 8, pp. 823–837, 2019, doi: 10.1007/s00592-019-01319-4.
- [80] Zinman B., “The physiologic replacement of insulin,” *N Engl J Med*, vol. 321, no. 6, pp. 363–70, 1989.
- [81] L. Monnier, M. Benichou, S. Charra-Ebrard, C. Boegner, and C. Colette, “An overview of the rationale for pharmacological strategies in type 2 diabetes: From the evidence to new perspectives,” *Diabetes Metab.*, vol. 31, no. 2, pp. 101–109, 2005, doi: 10.1016/S1262-3636(07)70174-X.
- [82] L. Monnier and C. Colette, “Échec des antidiabétiques oraux à doses maximales tolérées: Quels traitements injectables?,” *Med. des Mal. Metab.*, vol. 10, no. 2, pp. 121–130, 2016, doi: 10.1016/S1957-2557(16)30030-X.
- [83] D. R. Owens, S. D. Luzio, I. Ismail, and T. Bayer, “Increased prandial insulin secretion after administration of a single preprandial oral dose of repaglinide in patients with type 2 diabetes,” *Diabetes Care*, vol. 23, no. 4, pp. 518–523, 2000, doi: 10.2337/diacare.23.4.518.

- [84] T. Vilsbøll and J. J. Holst, “Incretins, insulin secretion and Type 2 diabetes mellitus,” *Diabetologia*, vol. 47, no. 3, pp. 357–366, 2004, doi: 10.1007/s00125-004-1342-6.
- [85] J. J. Holst, “The physiology of glucagon-like peptide 1,” *Physiol. Rev.*, vol. 87, no. 4, pp. 1409–1439, 2007, doi: 10.1152/physrev.00034.2006.
- [86] J. F. H. Timothy James Kieffer, “The Glucagon-Like Peptides Arrow,” *Endocr. Rev.*, vol. 20, no. 6, pp. 876–913, 1999, doi: <https://doi.org/10.1210/edrv.20.6.0385>.
- [87] B. Charbonnel, A. Karasik, J. Liu, M. Wu, and G. Meining, “Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone,” *Diabetes Care*, vol. 29, no. 12, pp. 2638–2643, 2006, doi: 10.2337/dc06-0706.
- [88] R. Turner, “Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34),” *Lancet*, vol. 352, no. 9131, pp. 854–865, 1998, doi: 10.1016/S0140-6736(98)07037-8.
- [89] R. Roussel *et al.*, “Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis,” *Arch. Intern. Med.*, vol. 170, no. 21, pp. 1892–1899, 2010, doi: 10.1001/archinternmed.2010.409.
- [90] J. B. Buse, R. R. Henry, J. Han, D. D. Kim, M. S. Fineman, and A. D. Baron, “Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes,” *Diabetes Care*, vol. 27, no. 11, pp. 2628–2635, 2004, doi: 10.2337/diacare.27.11.2628.
- [91] A. Koshy and B. N. Walia, “Carbohydrate metabolism in ICC.,” *Indian Pediatr.*, vol. 20, no. 4, p. 311, 1983.
- [92] B. Göke and C. Herrmann-Rinke, “The evolving role of  $\alpha$ -glucosidase inhibitors,” *Diabetes. Metab. Rev.*, vol. 14, no. SUPPL. 1, pp. S31–S38, 1998, doi: 10.1002/(SICI)1099-0895(199809)14:1+<S31::AID-DMR226>3.0.CO;2-3.
- [93] C. J. Bailey, “Renal glucose reabsorption inhibitors to treat diabetes,” *Trends Pharmacol. Sci.*, vol. 32, no. 2, pp. 63–71, 2011, doi: 10.1016/j.tips.2010.11.011.

- [94] A. J. Scheen, “Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus,” *Drugs*, vol. 75, no. 1, pp. 33–59, 2015, doi: 10.1007/s40265-014-0337-y.
- [95] S. Steiner, “Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes,” *Zeitschrift fur Gefassmedizin*, vol. 13, no. 1, pp. 17–18, 2016, doi: 10.1056/nejmoa1504720.
- [96] D. L. Hay, S. Chen, T. A. Lutz, D. G. Parkes, and J. D. Roth, “Amylin : Pharmacology , Physiology , and Clinical Potential,” *Pharmacol. Rev.*, vol. 67, pp. 564–600, 2015, doi: 10.1124/pr.115.010629.
- [97] “Wuhan City Health Committee (WCHC). Wuhan Municipal Health and Health Commission’s briefing on the current pneumonia epidemic situation in our city 2019 [updated 31 December 201914 January 2020]. Available from: <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail>”.
- [98] “OMS : SITREP-1-2019-NCov.pdf – 21 janvier 2020.”.
- [99] S. Spina, F. Marrazzo, M. Migliari, R. Stucchi, A. Sforza, and R. Fumagalli, “The response of Milan’s Emergency Medical System to the COVID-19 outbreak in Italy,” *Lancet*, vol. 395, no. 10227, pp. e49–e50, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30493-1.
- [100] “OMS : SITREP-3-2019-NCov.pdf – 23 janvier 2020.”.
- [101] “OMS : SITREP-26-2019-NCov.pdf – 15 février 2020.”.
- [102] N. Aouchar and L. Rahal, “Covid-19 : Situation épidémiologique et évolution en Algérie Covid-19 : Epidemiological situation and evolution in Algeria,” vol. 05, pp. 92–99, 2020.
- [103] “OMS : Rapport N°10 du 30 janvier 2020 déclarant l’USPPI.”.
- [104] “OMS : rapport N°52 du 12 mars 2020 déclarant la pandémie.”.
- [105] A. E. Gorbatenko *et al.*, “The species and its viruses – a statement of the oronavirus study group,” *Biorxiv (Cold Spring Harb. Lab.*, pp. 1–15, 2020, [Online]. Available: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1.full>
- [106] “APS : communiqué de presse du 22 mars 2020.”.

- [107] “APS : communiqué de presse du 29 mars 2020”.
- [108] C. A. S. Confirm, R. I. S. Total, and C. E. S. Total, “Rapport de situation sur l’epidemie du covid -19 en algerie,” *Organ. Mond. la santé*, pp. 2–7, 2021.
- [109] J. Cui, F. Li, and Z. L. Shi, “Origin and evolution of pathogenic coronaviruses,” *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 17, no. 3, pp. 181–192, 2019, doi: 10.1038/s41579-018-0118-9.
- [110] T. Peret *et al.*, “A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 348, no. 20, pp. 1953–1966, 2003.
- [111] A. M. Zaki, S. van Boheemen, T. M. Bestebroer, A. D. M. E. Osterhaus, and R. A. M. Fouchier, “Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 367, no. 19, pp. 1814–1820, 2012, doi: 10.1056/nejmoa1211721.
- [112] G. Wong, W. Liu, Y. Liu, B. Zhou, Y. Bi, and G. F. Gao, “MERS, SARS, and Ebola: The Role of Super-Spreaders in Infectious Disease,” *Cell Host Microbe*, vol. 18, no. 4, pp. 398–401, 2015, doi: 10.1016/j.chom.2015.09.013.
- [113] Y. Guan *et al.*, “Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in Southern China,” *Science (80-.)*, vol. 302, no. 5643, pp. 276–278, 2003, doi: 10.1126/science.1087139.
- [114] E. I. Azhar *et al.*, “Evidence for Camel-to-Human Transmission of MERS Coronavirus,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 370, no. 26, pp. 2499–2505, 2014, doi: 10.1056/nejmoa1401505.
- [115] L. Guo, L. Ren, S. Yang, L. Sharma, L. Wang, and J. Wang, “Profiling early humoral response to diagnose novel,” *Clin. Infect. Dis.*, pp. 1–28, 2020.
- [116] L. Wang, Y. Wang, D. Ye, and Q. Liu, “Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence,” *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 55, no. 6, p. 105948, 2020, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105948.
- [117] F. Wu *et al.*, “A new coronavirus associated with human respiratory disease in China,” *Nature*, vol. 579, no. 7798, pp. 265–269, 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2008-3.

- [118] Q. Richier, V. Bonny, A. Maillard, C. Mousseaux, and L. Plac, “COVID-19 : physiopathologie d ’ une maladie à plusieurs visages COVID-19 : Pathogenesis of a multi-faceted disease,” vol. 41, no. 2020, pp. 375–389, 2023.
- [119] D. Wrapp *et al.*, “Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation,” *Science (80-)*., vol. 367, no. 6483, pp. 1260–1263, 2020, doi: 10.1126/science.aax0902.
- [120] D. Juckel, J. Dubuisson, and S. Belouzard, “Les coronavirus, ennemis incertains,” *Médecine/Sciences*, vol. 36, no. 6–7, pp. 633–641, 2020, doi: 10.1051/medsci/2020113.
- [121] B. Lina, “The different phases of molecular and antigenic evolution of SARS-CoV-2 viruses during the 20 months following its emergence,” *Bull. Acad. Natl. Med.*, vol. 206, no. 1, pp. 87–99, 2022, doi: 10.1016/j.banm.2021.11.002.
- [122] Z. Liu *et al.*, “Identification of SARS-CoV-2 spike mutations that attenuate monoclonal and serum antibody neutralization,” *Cell Host Microbe*, vol. 29, no. 3, pp. 477-488.e4, 2021, doi: 10.1016/j.chom.2021.01.014.
- [123] H. Tegally *et al.*, “Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa,” *medRxiv*, vol. 2, 2020, doi: 10.1101/2020.12.21.20248640.
- [124] Fujino T. *et al.*, “Novel SARS-CoV-2 Variant in Travelers from Brazil to Japan,” *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 27, no. 4, pp. 1243–1245, 2021.
- [125] S. Cherian *et al.*, “Sars-cov-2 spike mutations, l452r, t478k, e484q and p681r, in the second wave of covid-19 in Maharashtra, India,” *Microorganisms*, vol. 9, no. 7, pp. 1–11, 2021, doi: 10.3390/microorganisms9071542.
- [126] F. X. Lescure *et al.*, “Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series,” *Lancet Infect. Dis.*, vol. 20, no. 6, pp. 697–706, 2020, doi: 10.1016/S1473-3099(20)30200-0.
- [127] H. Chen *et al.*, “Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records,” *Lancet*, vol. 395, no. 10226, pp. 809–815, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3.

- [128] J. Qiao, “What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women?,” *Lancet*, vol. 395, no. 10226, pp. 760–762, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30365-2.
- [129] S. P. Adhikari *et al.*, “Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: A scoping review,” *Infect. Dis. Poverty*, vol. 9, no. 1, pp. 1–12, 2020, doi: 10.1186/s40249-020-00646-x.
- [130] A. R. V. S. de Carvalho *et al.*, “Epidemiology, diagnosis, treatment, and future perspectives concerning SARS-COV-2: A review article,” *Rev. Assoc. Med. Bras.*, vol. 66, no. 3, pp. 370–374, 2020, doi: 10.1590/1806-9282.66.3.370.
- [131] Q. Richier, “COVID-19 : Clinical , biological and radiological characteristics in adults , infants,” *La Rev. médecine interne*, vol. 41, no. January, pp. 308–318, 2020.
- [132] Q. Gao, Y. Hu, Z. Dai, F. Xiao, J. Wang, and J. Wu, “The Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) in Jingmen, China,” *SSRN Electron. J.*, vol. 2, no. 8, pp. 113–122, 2020, doi: 10.2139/ssrn.3548755.
- [133] W. Guan *et al.*, “Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 18, pp. 1708–1720, 2020, doi: 10.1056/nejmoa2002032.
- [134] G. Grasselli *et al.*, “Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy,” *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 323, no. 16, pp. 1574–1581, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.5394.
- [135] R. Verity *et al.*, “Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis,” *Lancet Infect. Dis.*, vol. 20, no. 6, pp. 669–677, 2020, doi: 10.1016/S1473-3099(20)30243-7.
- [136] R. Channappanavar and S. Perlman, “Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology,” *Semin. Immunopathol.*, vol. 39, no. 5, pp. 529–539, 2017, doi: 10.1007/s00281-017-0629-x.

- [137] Chuan Qin, L. Zhou, Z. Hu, and S. Zhang, “Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China Chuan,” *J. Chem. Inf. Model.*, vol. 53, no. 9, pp. 1689–1699, 2020.
- [138] C. Huang *et al.*, “Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China,” *Lancet*, vol. 395, no. 10223, pp. 497–506, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [139] C. K. Min *et al.*, “Comparative and kinetic analysis of viral shedding and immunological responses in MERS patients representing a broad spectrum of disease severity,” *Sci. Rep.*, vol. 6, no. May, pp. 1–12, 2016, doi: 10.1038/srep25359.
- [140] M. D. Yan Zhang, M.D. Meng Xiao, M.Sc. Shulan Zhang, M.D. Peng Xia, M. D. Wei Cao, M. D. Wei Jiang, M. D. Huan Chen, M. D. Xin Ding, and M. D. Hua Zhao, M.D. Hongmin Zhang, “Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19,” *Nejm*, vol. 38, no. 1, pp. 1–3, 2020.
- [141] L. Mao *et al.*, “Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China,” *JAMA Neurol.*, vol. 77, no. 6, pp. 683–690, 2020, doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
- [142] Y. Zhao, Z. Zhao, Y. Wang, Y. Zhou, Y. Ma, and W. Zuo, “Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 202, no. 5, pp. 756–759, 2020, doi: 10.1164/rccm.202001-0179LE.
- [143] W. Li *et al.*, “Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2,” *EMBO J.*, vol. 24, no. 8, pp. 1634–1643, 2005, doi: 10.1038/sj.emboj.7600640.
- [144] Y. Cao *et al.*, “Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations,” *Cell Discov.*, vol. 6, no. 1, pp. 4–7, 2020, doi: 10.1038/s41421-020-0147-1.
- [145] I. Hamming, W. Timens, M. L. C. Bulthuis, A. T. Lely, G. J. Navis, and H. van Goor, “Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis,” *J. Pathol.*, vol. 203, no. 2, pp. 631–637, 2004, doi: 10.1002/path.1570.

- [146] “Mounedji A ; Roche N, Rabbat A et Huchon G. Infections respiratoires basses communautaires de l'adulte (immunodépression exclue). Encycl Méd Chir ‘Edition scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, Tous droit réservés, Pneumologie, 6-003-D-10,2002,22”.
- [147] O. Byambasuren, M. Cardona, K. Bell, J. Clark, M. L. McLaws, and P. Glasziou, “Estimating the extent of asymptomatic COVID-19 and its potential for community transmission: Systematic review and meta-analysis,” *J. Assoc. Med. Microbiol. Infect. Dis. Canada*, vol. 5, no. 4, pp. 223–234, 2020, doi: 10.3138/jammi-2020-0030.
- [148] “Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):106”.
- [149] D. Covid-, R. Mahieu, and V. Dubée, “Caractéristiques cliniques et épidémiologiques de la Covid-19,” *Actual. Pharm.*, vol. 599, pp. 24–26, 2020.
- [150] F. Zhou *et al.*, “Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study,” *Lancet*, vol. 395, no. 10229, pp. 1054–1062, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- [151] M. ChaominWu, MD; Xiaoyan Chen, MD; Yanping Cai, MD; Jia'an Xia, MD; Xing Zhou, MD; Sha Xu, MD; Hanping Huang, MD; Li Zhang, MD; Xia Zhou, MD; Chunling Du, MD; Yuye Zhang, BD; Juan Song, BD; Sijiao Wang, BD; Yencheng Chao, MD; Zeyong Yang, MD; Jie Xu, MD; Xi, “Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China,” *JAMA Intern. Med.*, pp. 1–10, 2020, doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
- [152] “Hwang CS. Olfactory neuropathy in severe acute respiratory syndrome: report of A case. *Acta Neurol Taiwan*. 2006 Mar;15(1):26-8. PMID: 16599281.”.
- [153] “Eliezer M, Hautefort C, Hamel AL, Verillaud B, Herman P, Houdart E, Eloit C. Sudden and Complete Olfactory Loss of Function as a Possible Symptom of COVID-19. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020 Jul 1;146(7):674-675. doi: 10.1001/jamaoto.2020.0832. PMID”.

- [154] T. de Broucker, “Neurological manifestations and complications during the acute phase of the disease,” *Bull. Acad. Natl. Med.*, vol. 207, no. 7, pp. 924–932, 2023, doi: 10.1016/j.banm.2023.02.014.
- [155] G. Genovese, C. Moltrasio, E. Berti, and A. V. Marzano, “Skin Manifestations Associated with COVID-19: Current Knowledge and Future Perspectives,” *Dermatology*, vol. 237, no. 1, pp. 1–12, 2021, doi: 10.1159/000512932.
- [156] D. Henry, M. Ackerman, E. Sancelme, A. Finon, and E. Esteve, “Urticular eruption in COVID-19 infection,” *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.*, vol. 34, no. 6, pp. e244–e245, 2020, doi: 10.1111/jdv.16472.
- [157] C. van Damme, E. Berlingin, S. Saussez, and O. Accaputo, “Acute urticaria with pyrexia as the first manifestations of a COVID-19 infection,” *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.*, vol. 34, no. 7, pp. e300–e301, 2020, doi: 10.1111/jdv.16523.
- [158] G. Daneshgaran, D. P. Dubin, and D. J. Gould, “Cutaneous Manifestations of COVID-19: An Evidence-Based Review,” *Am. J. Clin. Dermatol.*, vol. 21, no. 5, pp. 627–639, 2020, doi: 10.1007/s40257-020-00558-4.
- [159] V. G. Jones *et al.*, “COVID-19 and kawasaki disease: Novel virus and novel case,” *Hosp. Pediatr.*, vol. 10, no. 6, pp. 537–540, 2020, doi: 10.1542/hpeds.2020-0123.
- [160] C. Chen, H. Xiao, Y. Shi, and X. Bian, “A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies,” *Chinese J. Pathol.*, no. April, 2020, doi: 10.3760/cma.j.cn112151.
- [161] F. Mazzotta, T. Troccoli, and E. Bonifazi, “A new vasculitis at the time of COVID-19.,” *Eur. J. Pediatr. Dermatology*, vol. 30, no. 2 SE-, pp. 75–78, Jun. 2020, doi: 10.26326/2281-9649.30.2.2103.
- [162] M. Baeck *et al.*, “Manifestations cutanées associées au COVID-19,” *Louvain Med*; 139 2, vol. 139, no. 05–06, pp. 247–251, 2020.
- [163] A. Rousseau, J. R. Fenolland, and M. Labetoulle, “SARS-CoV-2, COVID-19 and the eye: An update on published data,” *J. Fr. Ophtalmol.*, vol. 43, no. 7, pp. 642–652, 2020, doi: 10.1016/j.jfo.2020.05.003.

- [164] “Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, Wu K. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol.* 2020 May 1;138(5):575-578. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.1291. PMID: 322”.
- [165] I. M. Kashongwe *et al.*, “Manifestations cliniques de l’infection à Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) Clinical characteristics of coronavirus infection disease (COVID-19),” *Ann. Afr. Med.*, vol. 2, no. 6, pp. 3685–3693, 2020.
- [166] P. Erpicum *et al.*, “Atteinte renale et Covid-19,” *Rev Med Liege*, vol. 75, no. 1, pp. S109–S114, 2020.
- [167] B. El Boussadani *et al.*, “COVID-19 pandemia : Impact on the cardiovascular system . Data of 1 st April 2020,” *Ann. Cardiol. d’Angéiologie*, vol. 69, pp. 107–114, 2020.
- [168] C. Scavée, A. Pasquet, and C. Beauloye, “Aspects cardioliques de l’infection par le COVID-19,” *Louvain Med*, vol. 139, no. 2, pp. 236–246, 2020, [Online]. Available: <https://www.louvainmedical.be/fr/article/aspects-cardioliques-de-linfection-par-le-covid-19>
- [169] B. Bikdeli *et al.*, “COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 75, no. 23, pp. 2950–2973, 2020, doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
- [170] F. A. Klok *et al.*, “Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19,” *Thromb. Res.*, vol. 191, no. April, pp. 145–147, 2020, doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
- [171] Y. Hu and Y. D. Wang, “How I treat disseminated intravascular coagulation,” *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, vol. 38, no. 5, pp. 371–374, 2017, doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.05.003.
- [172] M. Levi and T. van der Poll, “Coagulation and sepsis,” *Thromb. Res.*, vol. 149, pp. 38–44, 2017, doi: 10.1016/j.thromres.2016.11.007.
- [173] P. Péters, M. Sprynger, P. Lancellotti, and C. Oury, “Coagulopathies, risque thrombotique et antiCoagulation dans la CoVid-19,” *Rev Med Liege ; Supplément S86-S93 8*, vol. 75, no. 1, pp. 86–93, 2020.

- [174] OMS, “COVID-19 Prise en charge clinique : Orientations évolutives,” 2021.
- [175] C. Waechter, “Manifestations cliniques et paracliniques de la COVID-19, diagnostic virologique,” *NPG Neurol. - Psychiatr. - Gériatrie*, vol. 21, no. 125, pp. 297–303, 2021, doi: 10.1016/j.npg.2021.05.011.
- [176] J. S. Alqahtani *et al.*, “Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: A rapid systematic review and meta-analysis,” *PLoS One*, vol. 15, no. 5, pp. 1–13, 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0233147.
- [177] R. Sallis *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.*, vol. 55, no. 19, pp. 1099–1105, 2021, doi: 10.1136/bjsports-2021-104080.
- [178] B. Pozzetto, M. Delolme, J. Rigaill, T. Bourlet, and S. Pillet, “Les tests de diagnostic virologique de la Covid-19,” *Rev. Biol. Médicale*, vol. 359, pp. 17–28, 2021.
- [179] S. Hantz, “Diagnostic biologique de l’infection à Sars-CoV-2 : stratégies et interprétation des résultats,” *Rev. Francoph. des Lab.*, vol. 2020, no. 526, pp. 48–56, 2020, doi: 10.1016/s1773-035x(20)30313-0.
- [180] K. K. W. To *et al.*, “Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 71, no. 15, pp. 841–843, 2020, doi: 10.1093/cid/ciaa149.
- [181] M. Bouscambert, N. Lemaitre, S. Allix-Le Guen, A. Merens, B. Lina, and G. Lina, “Fiche : Gestion des prélèvements biologiques d’un patient suspect ou confirmé de COVID-19 Version 5 6 avril 2020 Recommandations de la SFM à destination des laboratoires des Etablissements de Santé et des Hôpitaux militaires ainsi que des Laboratoires de,” *Société Française Microbiol.*, vol. 33, no. 0, p. 02, 2020, [Online]. Available: [www.sfm-microbiologie.org](http://www.sfm-microbiologie.org)
- [182] C. Wu, X. Chen, Y. Cai, J. Xia, J. Zheng, and Y. Song, “Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China,” *JAMA Intern. Med.*, vol. 180, no. 7, pp. 934–943, Jul. 2020, doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.

- [183] L. Huang *et al.*, “Serial quantitative chest ct assessment of covid-19: A deep learning approach,” *Radiol. Cardiothorac. Imaging*, vol. 2, no. 2, 2020, doi: 10.1148/ryct.2020200075.
- [184] W. Zhao, Z. Zhong, X. Xie, Q. Yu, and J. Liu, “Relation between chest CT findings and clinical conditions of coronavirus disease (covid-19) pneumonia: A multicenter study,” *Am. J. Roentgenol.*, vol. 214, no. 5, pp. 1072–1077, 2020, doi: 10.2214/AJR.20.22976.
- [185] Haute Autorité de Santé, “Réponses rapides dans le cadre du COVID-19 - Indications du scanner thoracique,” *Soc. Fr. Radiol.*, pp. 1–6, 2020, [Online]. Available: <https://ebulletin.radiologie.fr/actualites-covid-19/indications-du-scanner-thoracique-reponses-rapides-cadre-du-covid-19>
- [186] Y. Wang *et al.*, “Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study,” *Radiology*, vol. 296, no. 2, pp. E55–E64, 2020, doi: 10.1148/radiol.2020200843.
- [187] T. Ai *et al.*, “Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases,” *Radiology*, vol. 296, no. 2, pp. E32–E40, 2020, doi: 10.1148/radiol.2020200642.
- [188] W. Cai, J. Yang, G. Fan, L. Xu, B. Zhang, and R. Liu, “Chest CT findings of coronavirus disease 2019 (COVID-19),” *J. Coll. Physicians Surg. Pakistan*, vol. 30, no. 1, pp. S53–S55, 2020, doi: 10.29271/jcpsp.2020.Supp1.S53.
- [189] I. O. Mandal Amit Kumar , Dam Paulami , L. Octavio Franco , S. Hanen , Sukhendu Mandal , Gulten Can Sezgin , Kinkar Biswas , Nandi Partha Sarathi, “Imagerie de la pneumonie COVID- 19 Imaging,” *Ann Oncol*, no. January, pp. 19–21, 2020.
- [190] S. Salehi, A. Abedi, S. Balakrishnan, and A. Gholamrezanezhad, “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.*, vol. 30, no. 9, pp. 4930–4942, 2020, doi: 10.1007/s00330-020-06863-0.
- [191] Z. Ye, Y. Zhang, Y. Wang, Z. Huang, and B. Song, “Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review,” *Eur. Radiol.*, vol. 30, no. 8, pp. 4381–4389, 2020, doi: 10.1007/s00330-020-06801-0.

- [192] A. Mahsouli, M. Grillo, N. Amini, S. Acid, E. Coche, and B. Ghaye, “Imagerie thoracique du COVID-19,” *Louv. Med.*, pp. 360–367, 2020.
- [193] W. Murk, M. Gierada, M. Fralick, A. Weckstein, R. Klesh, and J. A. Rassen, “Diagnosis-wide analysis of COVID-19 complications: an exposure-crossover study,” *Cmaj*, vol. 193, no. 1, pp. E10–E18, 2021, doi: 10.1503/cmaj.201686.
- [194] P. Kazakou *et al.*, “Complications endocriniennes précoces et tardives du COVID-19,” no. 2, 2021.
- [195] D. G. (1) El Moussaoui M (1), Guiot J (2), Frippiat F (1), “Une cause émergente de fatigue et de douleurs chroniques : l'affection post-covid-19 ou covid long,” *Rev Med Liege*, vol. 78, no. 5–6, pp. 299–304, 2023.
- [196] M. J. Vincent *et al.*, “Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread,” *Virol. J.*, vol. 2, pp. 1–10, 2005, doi: 10.1186/1743-422X-2-69.
- [197] E. Élodie Matusik a, b, Mériam Ayadi c, Nicolas Picard d, “Covid-19, prise en charge, pistes thérapeutiques et vaccinales,” *Actual Pharm*, vol. 59, no. 599, pp. 27–33, 2020.
- [198] J. H. Beigel *et al.*, “Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 383, no. 19, pp. 1813–1826, 2020, doi: 10.1056/nejmoa2007764.
- [199] C. M. Chu *et al.*, “Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: Initial virological and clinical findings,” *Thorax*, vol. 59, no. 3, pp. 252–256, 2004, doi: 10.1136/thorax.2003.012658.
- [200] B. Cao *et al.*, “A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 19, pp. 1787–1799, 2020, doi: 10.1056/nejmoa2001282.
- [201] WHO, “Traitements contre la COVID-19,” no. Décembre, pp. 1–59, 2020, [Online]. Available: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340801>
- [202] U. J. Kim, E. J. Won, S. J. Kee, S. I. Jung, and H. C. Jang, “Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon-a for Middle East respiratory syndrome,” *Antivir. Ther.*, vol. 21, no. 5, pp. 455–459, 2016, doi: 10.3851/IMP3002.

- [203] T. Boubacar, T. BAKANA, Gladys, N. Samira, and H. Samira, “COVID-19 : THERAPEUTIC MANAGEMENT .,” *Rev. MAROCAINE SANTE PUBLIQUE*, vol. 7, no. 10, pp. 30–38, 2020.
- [204] P. Gautret *et al.*, “Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study,” *Travel Med. Infect. Dis.*, vol. 34, 2020, doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101663.
- [205] M. G. Matera, P. Rogliani, L. Calzetta, and M. Cazzola, “Pharmacological management of COVID-19 patients with ARDS (CARDS): A narrative review,” *Respir. Med.*, vol. 171, no. August, p. 106114, 2020, doi: 10.1016/j.rmed.2020.106114.
- [206] R. Derwand, M. Scholz, and V. Zelenko, “COVID-19 outpatients: early risk-stratified treatment with zinc plus low-dose hydroxychloroquine and azithromycin: a retrospective case series study,” *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 56, no. 6, p. 106214, 2020, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106214.
- [207] “Ghoul JE, Abdenneji S, Essafouli F, El-Euch AD, Wadhane IE, Klila M. Effet de la colchicine sur l'évolution clinique du COVID-19. Rev Malad Respir Actuel. 2023 Jan;15(1):205–6. French. doi: 10.1016/j.rmra.2022.11.358. Epub 2023 Jan 13. PMID: PMC9836885.”.
- [208] de la P. et de la R. H. Ministère de la Santé, “PLAN DE PREPARATION DE L'INFECTION CORONAVIRUS,” 2020.
- [209] et al. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, “Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS,” *DIABET MED*, vol. 23, no. 6, pp. 623–628, 2006.
- [210] B. M. Alraddadi *et al.*, “Risk factors for primary middle east respiratory syndrome coronavirus illness in humans, Saudi Arabia, 2014,” *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 22, no. 1, pp. 49–55, 2016, doi: 10.3201/eid2201.151340.
- [211] A. K. Singh, R. Gupta, A. Ghosh, and A. Misra, “Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations,” *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.*, vol. 14, no. 4, pp. 303–310, 2020, doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.004.

- [212] S. J. McGurnaghan *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.*, vol. 9, no. 2, pp. 82–93, 2021, doi: 10.1016/S2213-8587(20)30405-8.
- [213] F. Alzaid *et al.*, “Monocytopenia, monocyte morphological anomalies and hyperinflammation characterise severe COVID -19 in type 2 diabetes ,” *EMBO Mol. Med.*, vol. 12, no. 10, pp. 1–12, 2020, doi: 10.15252/emmm.202013038.
- [214] M. Wargny *et al.*, “Type 1 diabetes in people hospitalized for covid-19: New insights from the coronado study,” *Diabetes Care*, vol. 43, no. 11, pp. e174–e177, 2020, doi: 10.2337/dc20-1217.
- [215] C. P. A *et al.*, “Trends in the quality of care for elderly people with type 2 diabetes: The need for improvements in safety and quality (the 2001 and 2007 ENTRED Surveys),” *Diabetes Metab.*, vol. Volume 37, no. 2, p. Pages 152-162.
- [216] R. Vangoitsenhoven *et al.*, “No evidence of increased hospitalization rate for covid-19 in community-dwelling patients with type 1 diabetes,” *Diabetes Care*, vol. 43, no. 10, pp. e118–e119, 2020, doi: 10.2337/dc20-1246.
- [217] J. Z. M. Huiqing Li MD, Shenghua Tian MD, Ting Chen MD, Zhenhai Cui MD, Ningjie Shi MD, Xueyu Zhong MD Kangli Qiu MD, Jiaoyue Zhang MD, Tianshu Zeng MD, Lulu Chen MD, “Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19,” *Diabetes, Obes. Metab.*, vol. 22, no. 10, pp. 1897–1906, 2020.
- [218] S. Schlesinger and M. Neuenschwander, “Risk phenotypes of diabetes and association with COVID-19 severity and death : a living systematic review and meta-analysis,” pp. 1480–1491, 2021.
- [219] Z. Wang, Z. Du, and F. Zhu, “Glycosylated hemoglobin is associated with systemic inflammation , hypercoagulability , and prognosis of COVID-19 patients,” *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 164, p. 108214, 2020, doi: 10.1016/j.diabres.2020.108214.
- [220] J. M. Gregory *et al.*, “COVID-19 Severity Is Tripled in the Diabetes Community : A Prospective Analysis of the Pandemic ’ s Impact in Type 1 and Type 2 Diabetes,” vol. 44, no. February, pp. 526–532, 2021, doi: 10.2337/dc20-2260.

- [221] J. M. Justin M. Gregory, M.D.1, Daniel J. Moore, M.D., Ph.D.1Gregory and D. J. Moore, “The Dual Burden of Type 1 Diabetes and COVID-19 Justin,” *Ann Intern Med*, vol. 174, no. 5, pp. 703–704, 2021, doi: 10.7326/M21-0367.The.
- [222] S. Wang *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,” pp. 2102–2111, 2020.
- [223] et al. Zhu L, She ZG, Cheng X, “Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes,” *Cell Metab*, vol. 31, no. 6, pp. 1068–77, 2020, doi: DOI: 10.1016/j.cmet.2020.04.021.
- [224] D. H. Weina Guo, Mingyue Li, Yalan Dong, Haifeng Zhou, Zili Zhang, Chunxia Tian, Renjie Qin, Haijun Wang, Yin Shen, Keye Du, Lei Zhao, Heng Fan, Shanshan Luo, “Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19,” *Diabetes. Metab. Res. Rev.*, vol. 36, no. 7, p. e3319, 2020.
- [225] E. J. Williamson *et al.*, “Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY,” *Nature*, vol. 584, no. August, 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2521-4.
- [226] E. Chiefari, P. Quaresima, F. Visconti, M. Mirabelli, and A. Brunetti, “Prevalence of obesity among adult inpatients with COVID-19 in France,” vol. 8, no. July, pp. 562–564, 2020, doi: 10.1016/S2213-8587(20)30160-1.
- [227] M. J. Arthur Simonnet, Mikael Chetboun, Julien Poissy, Violeta Raverdy, Jerome Noulette, Alain Duhamel, Julien Labreuche, Daniel Mathieu, Francois Pattou, “High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation,” *ObesityV*, vol. 28, no. 7, pp. 1195–1199, 2020.
- [228] L. Palaiodimos *et al.*, “Severe obesity is associated with higher in-hospital mortality in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York,” *Metabolism.*, vol. 108, p. 154262, 2020, doi: 10.1016/j.metabol.2020.154262.
- [229] J. Seiglie *et al.*, “Diabetes as a risk factor for poor early outcomes in patients hospitalized with covid-19,” *Diabetes Care*, vol. 43, no. 12, pp. 2938–2944, 2020, doi: 10.2337/dc20-1506.

- [230] A. J. Scheen, “Metformin and COVID-19 : From cellular mechanisms to reduced mortality,” *Diabetes & Metab.*, vol. 46, no. 6, pp. 423–426, 2020, doi: 10.1016/j.diabet.2020.07.006.
- [231] M. Wargny, L. Potier, P. Gourdy, M. Pichelin, and C. Amadou, “Predictors of hospital discharge and mortality in patients with diabetes and COVID-19 : updated results from the nationwide CORONADO study,” pp. 778–794, 2021.
- [232] S. B. Solerte *et al.*, “Sitagliptin treatment at the time of hospitalization was associated with reduced mortality in patients with type 2 diabetes and covid-19: A multicenter case-control retrospective observational study,” *Diabetes Care*, vol. 43, no. 12, pp. 2999–3006, 2020, doi: 10.2337/dc20-1521.
- [233] R. Roussel *et al.*, “Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and prognosis of COVID-19 in hospitalized patients with type 2 diabetes : A propensity score analysis from the CORONADO study To cite this version : HAL Id : hal-03246543,” 2021, doi: 10.1111/dom.14324.
- [234] E. Cure and M. Cumhur Cure, “Can dapagliflozin have a protective effect against COVID-19 infection? A hypothesis,” *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.*, vol. 14, no. 4, pp. 405–406, 2020, doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.024.
- [235] A. J. Sinclair and A. H. Abdelhafiz, “Age, frailty and diabetes – triple jeopardy for vulnerability to COVID-19 infection,” *EClinicalMedicine*, vol. 22, pp. 8–9, 2020, doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100343.
- [236] J. L. Hine *et al.*, “Association between glycaemic control and common infections in people with Type 2 diabetes: a cohort study,” 2016, doi: 10.1111/dme.13205.
- [237] J. J. V McMurray, M. A. Pfeffer, D. Ph, and S. D. Solomon, “Spiral Receptor Renin – Angiotensin – Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19,” pp. 1653–1659, 2020.
- [238] A. J. Scheen, M. Marre, and C. Thivolet, “Prognostic factors in patients with diabetes hospitalized for COVID-19: Findings from the CORONADO study and other recent reports,” *Diabetes Metab.*, vol. 46, no. 4, pp. 265–271, 2020, doi: 10.1016/j.diabet.2020.05.008.

- [239] Andre' and J. Scheen, "Statins and clinical outcomes with COVID-19 : Meta-analyses of observational studies," *Diabetes Metab.*, vol. 47, 2020, doi: 10.1016/j.diabet.2020.101220.
- [240] B. Cariou *et al.*, "ScienceDirect Routine use of statins and increased COVID-19 related mortality in inpatients with type 2 diabetes : Results from the CORONADO study," vol. 47, pp. 2019–2022, 2021, doi: 10.1016/j.diabet.2020.10.001.
- [241] F. Movahed, E. Heidari, M. Dehbozorgi, S. Goodarzi, and F. Esmaeilpur, "Statins for the treatment of COVID - 19 patients : an updated meta - analysis of randomized controlled trials," *Discov. Med.*, 2024, doi: 10.1007/s44337-024-00092-w.
- [242] U. K. Sreenivasa Rao Kondapally Seshasai, M.D., Stephen Kaptoge, Ph.D., Alexander Thomp- son, Ph.D., Emanuele Di Angelantonio, M.D., Pei Gao, Ph.D., and Nadeem Sar- war, Ph.D., University of Cambridge, Cam- bridge, United Kingdom; Peter H. Whin- cup, F.R.C.P., "Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death," *The new engl J. of Med. Orig.*, vol. 364, no. 9, pp. 829–841, 2011.
- [243] Organisation mondiale de la Santé, "OBÉSITÉ : PRÉVENTION ET PRISE EN CHARGE DE L ' ÉPIDÉMIE MONDIALE Rapport d ' une Consultation de l ' OMS," *Série Rapp. Tech.*, 2003.
- [244] K. G. M. M. Alberti, P. Zimmet, and J. Shaw, "Metabolic syndrome - A new worldwide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation," *Diabet. Med.*, vol. 23, no. 5, pp. 469–480, 2006, doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x.
- [245] C. P. McCarthy *et al.*, "2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology ( ESC ) and endorsed by the European Society," *Eur. Hear.*, vol. 45, pp. 3912–4018, 2024, doi: 10.1093/eurheartj/ehae178.
- [246] M. Sund-Levander, C. Forsberg, and L. K. Wahren, "Normal oral, rectal, tympanic and axillary body temperature in adult men and women: A systematic literature review," *Scand. J. Caring Sci.*, vol. 16, no. 2, pp. 122–128, 2002, doi: 10.1046/j.1471-6712.2002.00069.x.

- [247] “Farcet A, Delalande G, Oliver C, Retornaz F. À propos du dosage de l’HbA1c chez le sujet âgé [About the HbA1c in the elderly]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2016 Mar;14(1):42-8. French. doi: 10.1684/pnv.2016.0588. PMID: 27005335.”.
- [248] “Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998 Sep 12;352(9131):837-53. E”.
- [249] “Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972 Jun;18(6):499-502. PMID: 4337382.”.
- [250] A. A. Merchant and E. Ling, “An approach to treating older adults with chronic kidney disease,” *C. Can. Med. Assoc. J.*, vol. 195, no. 17, pp. E612–E618, 2023, doi: 10.1503/cmaj.221427.
- [251] K. International, “KDIGO 2024 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE EVALUATION AND MANAGEMENT,” vol. 105, 2024, doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018.
- [252] K. Kaushal *et al.*, “Serum ferritin as a predictive biomarker in COVID-19. A systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis,” *J. Crit. Care*, vol. 67, no. January, pp. 172–181, 2022, doi: 10.1016/j.jcrc.2021.09.023.
- [253] G. Conte *et al.*, “The Meaning of D-Dimer value in Covid-19,” *Clin. Appl. Thromb.*, vol. 27, no. Mi, pp. 1–2, 2021, doi: 10.1177/10760296211017668.
- [254] L. Satre Buisson, “Coagulopathie associée au COVID-19 : les éléments essentiels pour l’anesthésiste-réanimateur,” *Prat. en Anesth. Reanim.*, vol. 24, no. 4, pp. 190–195, 2020, doi: 10.1016/j.pratan.2020.07.007.
- [255] S. Richardson, J. S. Hirsch, M. Narasimhan, J. M. Crawford, T. McGinn, and K. W. Davidson, “Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area,” *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 10022, pp. 1–8, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.6775.

- [256] Y. He *et al.*, “When COVID-19 meets diabetes : A bibliometric analysis,” *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 223, no. March, p. 112118, 2025, doi: 10.1016/j.diabres.2025.112118.
- [257] W. Guan *et al.*, “Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China,” *new engl J. Med. Orig.*, vol. 32, no. 382, pp. 1708–1720, 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- [258] W. Guan *et al.*, “Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China : a,” *Infect. Dis. /*, vol. 55, p. 14, 2020, doi: 10.1183/13993003.00547-2020.
- [259] M. Lebdjiri *et al.*, “Caractéristiques cliniques et évolutives des patients diabétiques atteints de COVID-19 : une étude prospective Clinical profile and evolution of diabetic patients with COVID-19 : a prospective study,” *Rev. ALGÉRIENNE MÉDECINE INTERNE Caractéristiques*, vol. 11, no. 35, pp. 35–38, 2021.
- [260] L. Ali, B. Abdelghani, Z. Benattou, and B. N. Nawel, “Prévalence et létalité du diabète chez les patients hospitalisés pour Covid-19 dans la wilaya de Tlemcen : Analyse des facteurs associés à la mortalité Prevalence and lethality of diabetes in patients hospitalised for Covid-19 in Tlemcen : Analysis of ass,” *Alger. J. Heal. Sci.*, vol. 3, no. 2, pp. 9–21, 2021, doi: 10.5281/zenodo.4657559.
- [261] A. Ketfi, R. Hospital, O. Chabati, S. Chemali, and M. Mahjoub, “Profil clinique , biologique et radiologique des patients Algériens hospitalisés pour COVID-19 : données préliminaires,” *Pan African Med. J. Guest*, vol. 35, no. 2, pp. 1–10, 2020, doi: 10.11604/pamj.supp.2020.35.2.23807.
- [262] M. C. EL HENDI, “Covid-19 et diabète: expérience à propos des patients hospitalisés à l'hôpital de campagne d'Ibn Tofail,” in *These N° 140 faculté de medecine et de pharmacie Merakeche*, 2022.
- [263] A. M. Alguwaihes *et al.*, “Diabetes and Covid - 19 among hospitalized patients in Saudi Arabia : a single - centre retrospective study,” *Cardiovasc. Diabetol.*, vol. 19, no. 205, pp. 1–12, 2020, doi: 10.1186/s12933-020-01184-4.
- [264] 5 Christine Shi Chioma Izzi- Engbeaya , 1, 2 Walter Distaso, 3 Anjali Amin, 1 Wei Yang, 4 Oluwagbemiga Idowu, 1 Julia S Kenkre, 4 Ronak J Shah, 5 Evelina Woin, 5 , 1 Nael Alavi, 5 Hala Bedri, 5 Niamh Brady, 5 Sophie Blackburn, 4 Neil E Hill Martina Leczycka, 5 Sanya Patel, 1 Elizaveta Sokol, 5 Edward Toke- Bjolgerud, 5

- Ambreen Qayum, 1 Mariana Abdel- Malek, 4 David C D Hope, 2 Nick S Oliver, 1, 2 Vasiliki Bravis, 1 Shivani Misra, 1, 2 Tricia M Tan , 2, 2 , 1, and V. Salem, “Adverse outcomes in COVID-19 and diabetes : a retrospective cohort study from three London teaching hospitals,” *BMJ Open Diab Res Care*, vol. 20, pp. 1–10, 2021, doi: 10.1136/bmjdrc-2020-001858.
- [265] A. Alkundi, I. Mahmoud, A. Musa, S. Naveed, and M. Alshawwaf, “Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 hospitalized patients with diabetes in the United Kingdom : A retrospective single centre study,” *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 165, p. 108263, 2020, doi: 10.1016/j.diabres.2020.108263.
- [266] W. Guan *et al.*, “Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China : a,” *Infect. Dis.*, vol. 55, pp. 1–14, 2020, doi: 10.1183/13993003.00547-2020.
- [267] Y. Zhang *et al.*, “Association of diabetes mellitus with disease severity and prognosis in COVID-19 : A retrospective cohort study,” *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 165, p. 108227, 2020, doi: 10.1016/j.diabres.2020.108227.
- [268] Z. Liu<sup>1†</sup>, K. L. , Jinpeng Li <sup>2†</sup> , Jianglong Huang<sup>1†</sup> , Liang Guo<sup>1†</sup> , Rongfen Gao<sup>3†</sup> , T. Z. Guang Zeng<sup>5</sup> , Y. Y. \* and , Meilin Yi <sup>7</sup> , Yihui Huang<sup>1</sup> , Jincao Chen<sup>6</sup> \*, X. Wu<sup>6</sup>, and \*, “Association Between Diabetes and COVID-19: A Retrospective Observational Study With a Large Sample of 1 , 880 Cases in Leishenshan Hospital , Wuhan,” *Front. Endocrinol. (Lausanne)*., vol. 11, no. July, pp. 1–7, 2020, doi: 10.3389/fendo.2020.00478.
- [269] 3 and Weixing Wang<sup>2</sup> Qiao Shi, 1, 2 Xiaoyi Zhang, 3 Fang Jiang, 4 Xuanzhe Zhang, 2 Ning Hu, 2 Chibu Bimu, 2 Jiarui Feng, 5 Su Yan, 2 Yongjun Guan, 2 Dongxue Xu, 3 Guangzhen He, 6 Chen Chen, 2 Xingcheng Xiong, 1 Lei Liu, 1 Hanjun Li, 1 Jing Tao, 1 Zhiyong Peng, “Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality of COVID-19 Patients With Diabetes in Wuhan , China : A Two-Center , Retrospective Study,” *Diabetes Care*, vol. 43, no. July, pp. 1382–1391, 2020, doi: 10.2337/dc20-0598.
- [270] F. Piarulli *et al.*, “Association of COVID-19 outcomes with diabetes in the Veneto region ( north-east italy ): Epidemiological insights for the endemic phase ?,” *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, vol. 33, no. 11, pp. 2141–2150, 2023, doi: 10.1016/j.numecd.2023.06.016.

- [271] P. D. Pavan K. Bhatraju, M.D., Bijan J. Ghassemieh, M.D., Michelle Nichols, M.D., Richard Kim, M.D., Keith R. Jerome, M.D., Arun K. Nalla and M. D. Alexander L. Greninger, M.D., Sudhakar Pipavath, M.D., Mark M. Wurfel, M.D., Ph.D., Laura Evans, M.D., Patricia A. Kritek, M.D., T. Eoin West, M.D., M.P.H., Andrew Luks, M.D., Anthony Gerbino, M.D., Chris R. Dale, M.D., Jason D. Goldman, M.D., Shane O'Mah, "Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series," *new engl J. Med. Orig.*, vol. 382, pp. 2012–2022, 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2004500.
- [272] F. T. 2 S. Ben Sassi 1, I. Sahnoun1,\* , I. Moussa1, I. Ghanmi1, R. Jbeli 1, M. Bougacha1, S. Rejab1, C. Mahersi1, A. Ben Mansour2, S. Ben Saad2, H. Daghfous2, S. Maâlej1 and L. D. El Gharbi1, "Caractéristiques phénotypiques des patients diabétiques hospitalisés pour pneumonie COVID-19," *Revu des Mal. Respir. Actual.*, vol. 14, no. 1, p. 121, 2022, doi: 10.1016/j.rmra.2021.11.166.
- [273] J. A. Y. Bedia, M. H. S. Gomez, J. Uy-ho, E. S. Mendoza, and L. K. F. Lopez, "Risk Factors and Clinical Outcomes of Hospitalized Covid-19 Patients with Diabetes Mellitus in a Tertiary Hospital," *J. Med.*, vol. 2, pp. 1515–1531, 2025, doi: 10.35460/2546-1621.2023-0020.
- [274] B. Cariou1 *et al.*, "Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes : the CORONADO study," *Diabetologia*, vol. 63, p. pages 1500–1515, 2020.
- [275] C. F. · M. S. R. · A. Di Nisio, "Gender susceptibility to COVID - 19 : a review of the putative role of sex hormones and X chromosome," *J. Endocrinol. Invest.*, vol. 44, no. 5, pp. 951–956, 2021, doi: 10.1007/s40618-020-01383-6.
- [276] S. L. 1, L. S. 2, N. D. Y. 2, S. B. 2, and B. M. 1, "Facteurs prédictifs de gravité du COVID-19," *Rev. des Mal. Respir. Actual.*, vol. 13, no. 1, p. 108, 2021.
- [277] S. Saha, R. H. Al-rifai, and S. Saha, "Diabetes prevalence and mortality in COVID-19 patients : a systematic review , meta - analysis , and meta - regression Diabetes prevalence and mortality in COVID-19 patients : a systematic review , meta - analysis , and meta - regression," *J. Diabetes Metab. Disord.*, vol. 20 939–950, no. April, pp. 939–950, 2021, doi: 10.1007/s40200-021-00779-2.

- [278] R. Patanavanich and S. A. Glantz, “Smoking Is Associated With COVID-19 Progression : A Meta-analysis Smoking and COVID – 19 Disease Progression,” pp. 1653–1656, 2020, doi: 10.1093/ntr/ntaa082.
- [279] P. Gourdy, B. Tramunt, and M. Wargny, “DIABÈTE ET COVID-19 : L’APPORT DE L’ÉTUDE CORONADO par,” *Mises au point Clin. d’Endocrinologie*, no. 6, pp. 19–20, 2021.
- [280] M. M. Qun Li, M.Med., Xuhua Guan, Ph.D., Peng Wu, Ph.D., Xiaoye Wang, M.P.H., Lei Zhou, M. D. Yeqing Tong, Ph.D., Ruiqi Ren, M.Med., Kathy S.M. Leung, Ph.D., Eric H.Y. Lau, Ph.D., Jessica Y. Wong, Ph.D., Xuesen Xing, Ph.D., Nijuan Xiang, M.Med., Yang Wu, M.Sc., Chao Li, M.P.H., Qi Chen, M.Sc., Dan Li, M.P.H., Tian Liu, B.Med., Jing Zhao, M.Sc., Ma, and M. M. Hui Liu, M.Med., Yinbo Luo, M.Sc., Yuan Liu, M.Med., Ge Shao, B.Med., Huan Li, M.P.H., Zhongfa Tao, M.P.H., Yang Yang, M.Med., Zhiqiang Deng, M.Med., Boxi Liu, M.P.H., Zhitao Ma, M.Med., Yanping Zhang, M.Med., Guoqing Shi, M.P.H., Tommy T.Y. Lam, Ph.D., J, “Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 13, pp. 1199–1207, 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
- [281] S. A. Lauer *et al.*, “The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 ( COVID-19 ) From Publicly Reported Confirmed Cases : Estimation and Application,” *Ann. Intern. Med.*, pp. 1–7, 2020, doi: 10.7326/M20-0504.
- [282] L. Guidance, ““Clinical management of COVID-19: interim guidance,” © World Heal. Organ. 2021. WHO/2019-nCoV/clinical/2021.2, no. November, 2021.
- [283] I. Ilias and L. Zabuliene, “Hyperglycemia and the novel Covid-19 infection: Possible pathophysiologic mechanisms,” *Med. Hypotheses*, vol. 139, no. March, p. 109699, 2020, doi: 10.1016/j.mehy.2020.109699.
- [284] X. Yang *et al.*, “Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan , China: a single-centered , retrospective , observational study,” *Lancet Respir.*, vol. 8, no. 5, pp. 475–481, 2020, doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.

- [285] M. M. B. Mohamed *et al.*, “Original Investigation Acute Kidney Injury Associated with Coronavirus Disease 2019 in Urban New Orleans,” *KIDNEY360*, vol. 1, pp. 614–622, 2020.
- [286] M. Luo, M. Pilar, U. Soffientini, R. Jalan, and G. Mehta, “SARS-CoV-2 infection and liver involvement,” *Hepatol. Int.*, vol. 16, no. 4, pp. 755–774, 2022, doi: 10.1007/s12072-022-10364-1.
- [287] C. Danwang *et al.*, “A meta-analysis of potential biomarkers associated with severity of coronavirus disease 2019 ( COVID-19 ),” *Biomark. Res.*, vol. 8, no. 37, pp. 3–13, 2020.
- [288] A. G. Laing *et al.*, “A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis,” *Nat. Med.*, vol. 26, no. October, p. | 1623–1635 |, 2020, doi: 10.1038/s41591-020-1038-6.
- [289] G. Li, Q. Deng, J. Feng, F. Li, N. Xiong, and Q. He, “Clinical Characteristics of COVID-19 Patients with and without Diabetes in Wuhan Red Cross Hospital,” vol. 2020, no. 2020022, 2020, doi: 10.1155/2020/1652403.
- [290] A. C. and M. F. Marwa Sassioui, Saloua Elamari, Ouiame Tanghort, Soukaina Laidi, Imane Motaib, “DIABETE ET COVID-19 : FACTEURS IMPLIQUES DANS LA SURVENUE DE COMPLICATIONS ET DE DECES : A PROPOS DE 60 CAS,” *Int. J. Adv. Res.*, vol. 13, no. 03, pp. 994–1004, 2025, doi: 10.21474/IJAR01/20645.
- [291] E. J. Williamson *et al.*, “Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY,” *Nature*, no. May, pp. 1–17, 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2521-4.
- [292] S. Hadjadj *et al.*, “Associations of microvascular complications with all-cause death in patients with diabetes and COVID-19 : The CORONADO , ABCD COVID-19 UK national audit and AMERICADO study groups,” *Diabetes Obes Metab*, vol. 25, pp. 78–88, 2023, doi: 10.1111/dom.14845.
- [293] T. Fiolet, A. Guihur, M. E. Rebeaud, M. Mulot, N. Peiffer-smadja, and Y. Mahamat-saleh, “Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 ( COVID-19 ) patients : a systematic review and meta-analysis,” *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 27, no. 1, pp. 19–27, 2021, doi: 10.1016/j.cmi.2020.08.022.

## **ANNEXES**

## Annexes 1 : Fiche technique de l'étude

### Questionnaire

Hôpital : ..... Service : .....

Date d'hospitalisation: ...../...../.....(jj/mm/aaaa)

Matricule du patient 

--	--	--

 : H  F

Date de Naissance : ...../...../..... (jj/mm/aaaa)

Origine:

.....

Profession : ..... Sans profession

Statut marital : Marié(e)  Célibataire  Divorcé(e)  Veuf

Niveau socio-économique : Bas  Moyen  Elevé

Habitudes toxiques :

Tabac : oui  non  Si oui, nombre de paquets/an : ...../an

Tabac à chiquer : oui  non  Alcool : oui  non  Drogues : oui  non

Comorbidité :

Médicaux : Hyperlipidémie  HTA  IDM  AVC  AOMI

Insuffisance cardiaque  NASH ou cirrhose  BPCO  IRT

Cancer  Si oui, préciser le siège ou le type : .....

Autres Antécédents :

.....

.....

.....

.....

Chirurgicaux :

.....

.....

.....

.....

## Antécédents familiaux :

---

---

---

---

---

Traitement actuel (en dehors du trt du DS, avant COVID) : oui  non

**Si oui, lequel :**

Si autres,

lesquels.....  
.....

## **Histoire du diabète:**

Date de découverte du diabète : ...../...../.....(jj/mm/aaaa)

Type de diabète : DT1  DT2  D.G  DII<sup>aire</sup>  D. récent  DS à classer

**Traitements du diabète (avant hospitalisation) :**

	Oui	Non	Dose	Durée
<b>Régime seul</b>				
<b>Metformine</b>				
<b>SH</b>				
<b>DPP<sub>4</sub></b>				
<b>GLP<sub>1</sub></b>				

Insuline : oui  non

Nom de l'insuline (avec nbre d'unité/24h):

.....  
.....

**Complications du diabète :**

Rétinopathie diabétique : oui  non  Non faite

Si oui, quel stade ? Débutante  RNP minime  RNP modérée

R préproliférante

Proliférante  œdème maculaire

Néphropathie diabétique : oui  non  Non faite

Si oui, quel stade ? Stade 3  Stade 4  IR  Dialyse

Neuropathie diabétique : oui  non  Non faite

Si oui, laquelle ? N. sensitive  N. motrice  N. autonome cardiaque

N. vésicale  N. digestive  si N. digestive, laquelle ? .....

**Examen clinique :**

Poids (kg): ..... Taille (m) : ..... BMI ( kg/m<sup>2</sup>): ..... Tour de taille (cm): .....

TAS (mmHg) : ..... TAD (mmHg) : ..... FC (btt/s/min) : ..... FR (cycle/mn) : .....

**Saturation** : ..... % Température : ..... °C Saturation/O<sub>2</sub> : ..... %

**Autres signes cliniques** : .....

.....

## **Symptômes du COVID**

Date de début des signes : ...../...../..... (jj/mm/aa)

### **Signes cliniques :**

Fièvre : oui  non  Asthénie : oui  non  Courbatures : oui  non

Céphalées: oui  non  Dyspnée : Non  Oui  Toux oui  non

Signes oropharyngés : oui  non  Agueusie : oui  non

Anosmie : oui  non

**Signes digestifs :** Diarrhée: oui  non  Douleurs abdominales: oui  non

Vomissements: oui  non

### **Autres signes :**

.....  
.....

### **Bilan biologique récent (à l'admission) :**

HbA1c (%): ..... GAJ (g/L): ..... ALT (U/L): ..... AST (U/L): .....

GGT(U/L): ..... LDH (U/L): .....

Urée sanguine (mg/L): ..... créatinine sanguine (mg/L): ..... CL créa (mL/mn) : ..... ionogramme : K<sup>+</sup>(meq/L) ..... Na<sup>+</sup> : (meq/L) .....

Cholestérol (g/L): ..... HDLc (g/L): ..... LDLc(g/L) : .....

Triglycérides(g/L) : .....

FNS: GB(\*10<sup>3</sup>/μL) : ..... Ly(\*10<sup>3</sup>/μL): ..... MO

(\*10<sup>3</sup>/μL): ..... NE(\*10<sup>3</sup>/μL): .....

EO(\*10<sup>3</sup>/μL): ..... BA(\*10<sup>3</sup>/μL): .....

GR(10<sup>6</sup>/μL) : ..... HGB (g/dL) : ..... HCT(%): ..... VMC(fL): .....

TCMH(pg): ..... CCMH(g/dL): ..... IDC(%): ..... IDC

SD(fL): ..... Plaquettes (10<sup>3</sup>/μL) : ..... VMP(fL): .....

CRP(mg/L): ..... D-dimères(μg/mL): ..... Ferritinémie(μg/mL): .....

Fibrinogène (g/L) : .....

**ECG :** QTC(ms) : ..... FC (cycle/mn).....

**Autres anomalies:** Troubles de repolarisation oui  non

Troubles de conduction oui  non

Troubles du rythme oui  non

PCR : Positive  Négative  Non faite

Test antigénique : Positive  Négative  Non faite

Test sérologie : IgG Positive  Négative  Non faite

IgM : Positive  Négative  Non faite

**TDM (%):**

< 10%	
10-25	
>25-50	
>50-75	
> 75%	

**Protocole de traitement :**

	Oui	Non	Molécule / Mode d'administration	Dose/Débit	Durée
<b>Chloroquine</b>					
<b>Zinc</b>					
<b>Vitamine C</b>					
<b>ATB</b>					
<b>Corticothérapie</b>					
<b>Anticoagulant</b>					
<b>Oxygénothérapie</b>					
<b>Traitements du DS durant l'hospitalisation</b>					

**Autres traitements :** .....

.....  
.....

**Bilan à j<sub>3</sub> :**

GAJ (g/L):..... ALT (U/L):..... AST (U/L):..... GGT(U/L):..... LDH (U/L):.....  
Urée sanguine (mg/L): ... créatinine sanguine (mg/L):..... CL créa (mL/mn) :.....  
ionogramme : K<sup>+</sup>(meq/L)..... Na<sup>+</sup> : (meq/L).....  
FNS: GB(\*10<sup>3</sup>/μL) : ..... Ly(\*10<sup>3</sup>/μL): ..... MO (\*10<sup>3</sup>/μL):.....  
NE(\*10<sup>3</sup>/μL):..... O(\*10<sup>3</sup>/μL):..... BA(\*10<sup>3</sup>/μL):.....  
GR(10<sup>6</sup>/μL) : ..... HGB (g/dL) :..... HCT(%):.....  
VMC(fL):.....TCMH(pg):.....:CCMH(g/dL).....IDC(%):.....IDC SD(fL):.....  
Plaquettes (10<sup>3</sup>/μL): ..... VMP(fL):.....  
CRP(mg/L) :..... D-dimères(μg/MI) : .....

**ECG** : QTC(ms) : ..... FC (cycle/mn) :.....

**Bilan à j<sub>10</sub> :**

GAJ (g/L):..... ALT (U/L):..... AST (U/L):..... GGT(U/L):..... LDH (U/L):.....  
Urée sanguine (mg/L): ..... créatinine sanguine (mg/L).... CL créa (mL/mn) :.....  
ionogramme K<sup>+</sup>(meq/L).....Na<sup>+</sup> (meq/L) :.....  
FNS: GB(\*10<sup>3</sup>/μL) : ..... Ly(\*10<sup>3</sup>/μL): ..... MO (\*10<sup>3</sup>/μL):.....  
NE(\*10<sup>3</sup>/μL):..... EO(\*10<sup>3</sup>/μL):..... BA(\*10<sup>3</sup>/μL): .....  
GR(10<sup>6</sup>/μL) : ..... HGB (g/dL) :..... HCT(%):..... VMC(fL):.....  
TCMH(pg):.....:CCMH(g/dL).....IDC(%):.....IDC SD(fL):.....  
Plaquettes (10<sup>3</sup>/μL) : ..... VMP(fL):.....  
CRP(mg/L) :..... D-dimères(μg/MI): .....

**ECG** : QTC(ms) : ..... FC (cycle/mn) :.....

**TDM<sub>2</sub>** : oui  non  si oui, taux..... date ...../...../.....(jj/mm/aaaa)

**Evolution :**

Transfert en réanimation : oui  non  si oui, date ...../...../.....(jj/mm/aaaa)

Durée du séjour en réanimation (jours) :.....

VNI : oui  non  si oui, date...../...../.....(jj/mm/aaaa)

Intubation : oui  non  si oui, date...../...../.....(jj/mm/aaaa)

Mode de sortie : Sortie à domicile  Décès

Date de sortie :...../...../.....(jj/mm/aaaa).