



HAL
open science

Caractéristiques phénotypiques des patients diabétiques infectés par la COVID-19 hospitalisés ou pris en charge en ambulatoire et développement d'un score de risque d'hospitalisation

Adèle Lasbleiz

► **To cite this version:**

Adèle Lasbleiz. Caractéristiques phénotypiques des patients diabétiques infectés par la COVID-19 hospitalisés ou pris en charge en ambulatoire et développement d'un score de risque d'hospitalisation. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03184039

HAL Id: dumas-03184039

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03184039>

Submitted on 29 Mar 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Caractéristiques phénotypiques des patients diabétiques infectés par la
COVID-19 hospitalisés ou pris en charge en ambulatoire et développement
d'un score de risque d'hospitalisation.**

T H E S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 19 Mars 2021

Par Madame Adele LASBLEIZ

Né le 7 janvier 1993 à Le Havre (76)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ENDOCRINOLOGIE - DIABETOLOGIE - NUTRITION

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur DUTOUR-MEYER Anne

Président

Madame le Professeur GABORIT Bénédicte

Directeur

Monsieur le Professeur LAGIER Jean-Christophe

Assesseur

Madame le Docteur (MCU-PH) BELIARD Sophie

Assesseur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI
Asseseurs :		
➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE MEDECINE DENTAIRE

Directeur : **Pr. Bruno FOTI**

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso-kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGEADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUVE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul

MM MICHOTÉY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

EMERITAT

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTE Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019
M. le Professeur	RIDINGS Bernard	31/08/2021

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021

EMERITAT

M. le Professeur

NAZARIAN Serge

31/08/2021

Honoris causa

1967	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
1974	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
1975	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
1976	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
1977	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
1978	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
1980	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
1981	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
1982	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
1985	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
1986	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
1988	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
1989	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs

M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric
ALIMI Yves	COSTELLO Régis
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine
AMBROSI Pierre	COWEN Didier
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle
BARTHET Marc	DISDIER Patrick
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand
BERBIS Julie	EBBO Mikael
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane
BOYER Laurent	GABERT Jean
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad
BRUE Thierry	GAUDART Jean
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues
<i>PANUEL Michel Surnombre</i>	ROCH Antoine
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard
PAROLA Philippe	ROLL Patrice
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique
PELLISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle
PHAM Thao	SCAVARDA Didier
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor
POINSO François	SIMON Nicolas
RACCAH Denis	STEIN Andréas
RANQUE Stéphane	TAIEB David
<i>RAOULT Didier Surnombre</i>	THOMAS Pascal
REGIS Jean	THUNY Franck
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick
RICHERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel Surnombre
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier

VALERO René

VAROQUAUX Arthur Damien

VELLY Lionel

VEY Norbert

VIDAL Vincent

VIENS Patrice

VILLANI Patrick

VITON Jean-Michel

VITTON Véronique

VIEHWEGER Heide Elke détachement

VIVIER Eric

XERRI Luc

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique (<i>disponibilité</i>)
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Hélène
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
 CALVET-MONTREDON Céline
 FORTE Jenny
 JANCZEWSKI Aurélie
 NUSSLI Nicolas
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**ESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)

LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH) *Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPANO Patrick (PU-PH)

ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702 CANCÉROLOGIE ; RADIOTHERAPIE

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
PADOVANI Laetitia (PH-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

BONELLO Laurent (PU-PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU-PH)
MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402 CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERRROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement
DARIEL Anne (MCU-PH)
FAURE Alice (MCU-PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503 CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 NGYUEN Karine (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

ELDIN Carole (MCU-PH)

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

KERBAUL François (PU-PH) détachement

MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
 VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE 5303

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2012 (MOAL Valérie (PU-PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2012)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

NEPHROLOGIE 5203

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**PHILOSOPHIE 17**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

RHUMATOLOGIE 5001

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH) surnombre

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4801

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

Aux membres de mon jury

Madame le Professeur Anne Dutour, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être ma présidente de jury. Votre investissement professionnel et vos démarches pour aider vos étudiants est admirable. C'est un grand honneur et un plaisir de pouvoir par la suite travailler dans votre équipe.

Madame le Professeur Bénédicte Gaborit, je te remercie de m'avoir guidé pour ce travail de thèse, accompagné et motivé jusqu'au bout. Ton investissement tant envers tes patients que dans la recherche est un exemple pour moi et j'espère que nous pourrons continuer à travailler ensemble.

Madame le Docteur Sophie Béliard, je te remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Ton écoute, tes conseils et tes apprentissages durant mon premier semestre auront été déterminant et m'auront fait adorer cette spécialité qu'est l'endocrinologie.

Monsieur le Professeur Jean-Christophe Lagier, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. C'est un grand honneur d'avoir un œil d'expert en infectiologie sur ce travail.

A toutes les personnes que j'ai pu croiser pendant mon internat et qui m'ont aidé et soutenu

A toute l'équipe du Professeur Dutour

Au Professeur Patrice Darmon qui m'a beaucoup appris sur l'anorexie mentale et pour toutes les mises au point sur les prises en charge du diabète.

Au Docteur Olivia Ronsin pour ta gentillesse et ton écoute. Ton empathie envers les patients est un exemple.

Au Docteur Martin Eisinger, pour ta bonne humeur contagieuse.

Aux Docteurs Sandrine Boullu et Nadira Ghenimi avec qui j'ai hâte de travailler.

A Patricia Ancel, pour ton aide dans l'avancée de cette thèse et ta disponibilité sans pareille pour tout ce qui concerne la recherche.

A Marie Houssays, pour ton aide, ta motivation dans le recrutement des patients qui m'ont bien aidé et ton sourire toujours au rendez-vous.

A tous les médecins que j'ai pu croiser durant mon internat, qui m'ont beaucoup appris et fait aimer cette superbe spécialité qu'est l'endocrinologie.

Au Professeur René Valero, vous m'avez appris énormément de choses lors de mon premier semestre d'internat, votre bienveillance a été d'une grande aide.

Aux Docteurs Noémie Dubois, Audrey Bégu et Rachel Grangeot pour vos nombreux enseignements, expériences et conseils lors mon premier semestre, petite bretonne qui débarquait dans le Sud.

Au Docteur Marie Vermalle, pour tout tes apprentissages tant en endocrinologie que dans la relation au patient.

Au Docteur Thomas Cuny, qui a toujours été disponible pour toutes mes questions, expert en sémiologie endocrinienne et en échographie thyroïdienne.

Aux Docteurs Isabelle Morange, Frédérique Albarel, Aux Professeurs Brue et Castinetti.

Aux Docteurs Gaetan Lebrun, Dominique Jaubert, Mourad Hallah, Corine Guibergia et Romain Vial pour ce super semestre de néphrologie à Aix qui m'a permis d'enfin comprendre les perfusions !

Au Professeur David Taieb pour vos enseignements, votre disponibilité, votre motivation et votre passion tant pour la clinique que pour la recherche.

Aux Docteurs Serge Cammilleri, Sandra Gonzalez, Laetitia Tessonier et Cécile Colavolpe pour leur bienveillance et leurs apprentissages au cours de ces mois en médecine nucléaire, spécialité que je découvrais.

A ceux que j'ai connu comme co-internes et qui sont aujourd'hui chef !

A Anastasia, Clara, Flavia, Manon, Léa, Vincent, Philippine, Ahmad et Marine.

J'espère pouvoir avoir l'occasion de retravailler avec vous dans l'avenir.

A toutes les équipes des services d'endocrinologie de Marseille avec qui j'ai adoré bosser

A Catherine, Aude, Julie, Delphine pour m'avoir tout appris sur la nutrition. Notre boulot serait tellement plus difficile sans vous !

A Olivier, Sophie, les 2 Aline, Julie, Stéphanie, Cyrielle, Camille, Sandrine, Francine, Audrey, Carmen, Laurence, Paquita, Aurélie, Elena, Céline, Nathalie, Nomen, Cécile et tous les autres.

A toute l'équipe de l'espace santé

A Maryline pour ton dévouement envers les patients et ta bonne humeur. J'ai adoré travailler avec toi pendant cette année à l'espace santé.

A Olivier, Roukia, Fatima, Maelle, Séverine et tous les autres qui font de l'espace santé un lieu plein de vie et d'humanité.

A toute l'équipe du CEMEREM, avec qui j'ai passé une année intense et hors de ma zone de confort mais très enrichissante qui m'a permis de découvrir la recherche et de prendre du temps pour écrire cette thèse.

Au Professeur Jean-Philippe Ranjeva, qui m'aura accompagné tout au long de mon année recherche. Votre bienveillance et vos enseignements m'ont été d'une grande aide lors de cette année difficile.

A Véro, Lauriane, Patrick et Claire pour m'avoir aidé dans mes recrutements et pour ces discussions tant professionnelles que personnelles toujours très intéressantes.

A Soraya, Jovin, Audrey, Tanguy, Mikha, Laura, Coleen et Geoffrey pour ces pauses « graines », ces soirées plages et ces after-work mémorables. J'espère qu'on restera encore longtemps en contact.

A tous mes co-internes qui m'ont accompagnés au cours de mes différents stages pour le plaisir que j'ai eu de travailler avec vous et pour ces verres partagés au décours de staffs ou de sorties tardives: A Sandra, Cassandre, Bastien, Yvan, Violaine, Martin, Renaud, Thomas, Sheldon, Tatiana, Clément et Valentine.

Mention spéciale à notre bande de filles du semestre chez Brue, malgré les difficultés, on s'est serré les coudes et ce fut un super semestre : A Hélène, Claudine, Apolline.

A tous les internes de la Team Endoc' même si je n'ai pas eu l'occasion de travailler avec beaucoup d'entre vous, les moments partagés autour d'un verre ou lors des JNDES resteront gravés dans mes souvenirs.

A Nico, Santa, Lorenzo, Véronique, Rachel, Florian, Alice, Lauranne, Astrid, Margot, Cécilia et Laura.

A ma famille

A mes parents, vous m'avez donné l'éducation et l'amour qui ont fait que j'en suis là aujourd'hui. Merci pour tout.

A toute ma fratrie, j'ai eu une chance de dingue de grandir avec vous. Je vous aime !

A Martin, mon artiste préféré, j'espère que tu connaîtras un jour le succès !

A Arthur, notre boulet du jour favori, qui a compris comme moi que s'exiler dans le Sud c'était le top ! J'espère pouvoir bientôt te rendre visite à Montpellier (ou, qui sait, aux US ;)

A Jules, le critique cinéma et dessinateur hors pair de la famille (et un peu l'anarchiste aussi), ne change rien !

A Anna, malgré nos 8 ans de différence, on est un peu les mêmes ! Tu resteras à jamais ma sœur préférée. (P.S : on va se manquer !)

A Clélia, qui a le courage de supporter mon frère au quotidien.

A Tante Yvette pour tes mots toujours encourageants et ta bienveillance.

A ma Mémé, qui n'est plus mais dont le souvenir ne s'effacera jamais.

A tous mes amis d'ici et d'ailleurs

A mes amours de LAMA, toujours là malgré la distance et les années

A Lucie pour tous ces fous rires, ces week-ends entre Paris, Marseille, St Malo, ton écoute et tes milliers de selfies (finalement ça fait des photos souvenirs ;))

A Marie, partie s'exiler en Allemagne, même quand on se voit une fois par an, on a quand même des milliers de choses à se raconter. Promis, je viendrais bientôt te voir !

A Audrey, notre voyageuse insatiable, ta bonne humeur et ta motivation permanente sont un exemple pour moi.

A la Dream Team malouine, parce qu'après plus de 10 ans d'amitiés et malgré la distance, je peux toujours compter sur vous !

A ma Lisalita, je ne compte plus les délires, conversations et week end que l'on a pu partager depuis le lycée. Ne change surtout pas !

A Perrine, qui depuis cette belle rencontre au lycée ne m'a jamais lâché, j'espère qu'on arrivera à se revoir vite après cette longue année que tu as passé à l'autre bout du monde.
A Manon, ton amitié depuis maintenant 22 ans (ça ne nous rajeunit pas !) est une grande chance pour moi !

A Annabelle, notre assistante sociale favorite, je t'attends à Marseille dès que possible.

A Marianne, même si on se voit peu, c'est toujours un bonheur d'avoir de tes nouvelles.

A Gwen-jiro, A Benjamin', Merci pour tous nos délires, nos soirées passées à boire des Cuba Libre, à danser et à jouer au Yanoff ! A très vite pour de nouvelles aventures !

A Augustin pour m'avoir motivé dans ma décision de venir à Marseille, cette ville que j'adore et pour le reste.

A la Team des Marseillais

Pour nos vacances à la Mole, vos parties de pétanque interminables, nos soirées inoubliables à danser jusqu'au bout de la nuit, nos fous rires par centaines. Petit à petit vous m'avez apprivoisé et maintenant je ne peux plus me passer de vous, même si parfois vous rendez fou !
A Jo', Maxou, Gégé, Lolo, Juju, Janoush, Alex, Leila, Louisa, mais aussi Aurélie, Océane, Théophile (même si vous êtes loin, vous faites quand même partie de la Team !!) Je vous aime tous !

Mention spéciale à Valou, ma première rencontre marseillaise et toujours là, pour ton écoute, tes conseils et ta motivation d'organisatrice de soirée sans pareille !

A Marie, ma bretonne Marseillaise favorite, je suis tellement contente que tu sois venu t'exiler avec moi dans le Sud !

A Lucie, une magnifique rencontre, merci pour ta douceur, ta spontanéité et ta gentillesse.

A Jordan, Laura, Geoffroy, Paolo et au petit Marco pour tous ces bons moments passés ensemble, et que ça dure longtemps.

A Florence, Marion et Emma pour toutes ces années à Rennes, à préparer l'internat, ces sous-colles de l'enfer mais qui étaient des petites bulles d'oxygène durant cette année difficile.

Merci à toute la Team PLS pour ces soirées occasionnelles mais même une fois tous les deux ans, c'est un plaisir de vous voir !

A Arnaud, merci pour cette belle rencontre et ta présence qui m'aura aidé à vivre différemment cette période difficile. Merci pour ta gentillesse, ton soutien et ton amour. Et merci d'enrichir ma culture gastronomique, cinéma et littéraire d'avant 2000 qui en a bien besoin!

SOMMAIRE

Introduction	2
Méthodes	3
1- Design de l'étude	3
2- Collecte de données	4
3- Objectif de l'étude	5
4- Critères de jugement	5
5- Analyses statistiques	5
5.1- Développement d'un score de risque	5
5.2- Validation externe du score de risque	6
Résultats	7
1- Population	7
2- Différences de caractéristiques démographiques et relatives au diabète entre les patients hospitalisés et pris en charge en ambulatoire	7
3- Caractéristiques de l'infection COVID-19 à l'admission et différences entre les patients hospitalisés et pris en charge en ambulatoire	10
4- Critères prédictifs d'hospitalisation et développement d'un modèle clinique simple d'utilisation pour les cliniciens	12
5- Critères de jugements secondaires	16
6- Validation externe du DIAB-score dans deux autres cohortes	16
5.1- Validation externe durant une autre période	16
5.2- Validation externe sur la cohorte CORONADO	16
7- Analyse de sensibilité	16
Discussion	17
Références bibliographiques	22

INTRODUCTION

L'épidémie de coronavirus-disease-2019 (COVID-19), causée par le SARS-CoV-2, a débuté à Wuhan, Chine en décembre 2019 et s'est rapidement propagée à travers le monde. Elle a été déclarée comme pandémie par l'OMS en Mars 2020 (1) et a surpris de nombreux pays par son taux élevé de propagation et son large spectre clinique. Identifier les personnes à risque de développer un syndrome de détresse respiratoire aiguë est, dans ce contexte, devenu un défi mondial.

Il a été montré que les hommes, de plus de 65 ans et les personnes obèses étaient plus à risque de mauvais pronostic (2). De plus, tout comme d'autres pathologies sous-jacentes telles que l'insuffisance respiratoire chronique, les maladies cardio-vasculaires, l'hypertension ou le cancer, le diabète a été identifié comme une comorbidité majeure liée aux formes sévères (2), (3). En effet, dans une méta-analyse de 6452 patients, le diabète était associé à la mortalité, la sévérité, la survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë et la progression de la maladie chez des patients atteints de COVID-19 (4). Les mécanismes potentiels pouvant expliquer l'augmentation des formes sévères de la COVID-19 chez les patients diabétiques incluent une meilleure liaison cellulaire et une entrée plus efficace du virus, une diminution de la clairance virale touchant la fonction des lymphocytes T, une moindre réponse antivirale interféron IFN et une activation retardée de Th1/Th17 augmentant la sensibilité à l'inflammation et le risque d'orage cytokinique. Le SARS-CoV2 peut également perturber directement la fonction des cellules bêta pancréatiques par une interaction avec l'enzyme 2 de conversion de l'angiotensine (ECA2) (5). Cependant, il reste à savoir si toutes les personnes diabétiques partagent le même risque.

Mondialement, les services d'urgences ont rapidement été saturés et des stratégies de stratification du risque visant à décider quel patient hospitaliser ont manqué. De plus, les facteurs pronostics accessibles en routine, devant être pris en compte par les médecins généralistes dans leur décision d'hospitaliser ou non un patient, demeurent incertains. Définir des stratégies simples de stratification du risque pour réduire l'encombrement des urgences et éviter l'arrivée tardive de certains patients serait bénéfique pour les patients à haut risque. Par ailleurs, il a été prouvé que l'insuffisance respiratoire aiguë était très rapide et brutale avec une dissociation entre la sévérité de l'hypoxémie et le maintien d'une présentation clinique relativement bonne avant l'arrivée du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (6),(7). La prévalence de patients diabétiques est deux à trois fois plus élevée dans les services de réanimation comparée à ceux avec une forme moins sévère de la maladie. Dans l'étude CORONADO, une étude observationnelle multicentrique française, nous avons

précédemment montré que 29% des 1317 patients diabétiques hospitalisés pour COVID-19 nécessitaient une intubation ou décédaient à J7. Le décès à J7 était indépendamment associé à un âge élevé, un syndrome obstructif d'apnée du sommeil appareillé et la présence de complications micro - ou macrovasculaires (8). Cependant, le fait que cette augmentation de mortalité soit relative à la gravité de la COVID-19 en elle-même ou à des conditions comorbides préalables reste à évaluer.

A Marseille, la stratégie de dépistage du COVID-19 était large, non ciblée avec un isolement précoce des cas. Dans l'étude DIABCOVID, les patients diabétiques hospitalisés infectés par la COVID-19 étaient comparés à des patients diabétiques infectés pris en charge en ambulatoire après dépistage à l'Institut Hospitalo-Universitaire (IHU) durant la même période (10 Mars – 10 Avril). Le but de l'étude était d'identifier les facteurs associés au risque d'hospitalisation pour définir, en amont, la prise en charge des patients diabétiques. De plus, nous voulions mettre en place un score clinique facilement utilisable qui pourrait aider les médecins dans leur décision d'hospitalisation ou non des patients diabétiques atteints de COVID-19.

METHODES

1 - Design de l'étude

Cette étude monocentrique a été conduite à l'Hôpital Public de Marseille (APHM) entre le 10 Mars et le 10 Avril 2020, au moment du pic épidémique. Les informations sur les diagnostics de COVID-19 et de diabète étaient récupérées auprès du département d'informations médicales (DIM). La conformité de l'étude avec les règles européennes de protection des données a été approuvée par le responsable local de la protection des données (RGPD PADS20-195) et était en accord avec la déclaration d'Helsinki. Les critères d'inclusion étaient un diagnostic de COVID-19 confirmé biologiquement (Test PCR SARS-CoV-2) et/ou radiologiquement (opacités en verre dépoli ou « crazy paving » sur le scanner thoracique) et un antécédent personnel de diabète ou un diabète nouvellement diagnostiqué à l'admission ($HbA1c \geq 6.5\%$ durant l'hospitalisation). Les patients hospitalisés étaient des patients diabétiques atteints de la COVID-19 hospitalisés sur l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille et précédemment inclus dans l'étude CORONADO (NCT043224736). Les patients ambulatoires étaient des patients venus pour dépistage du COVID-19 à l'Institut hospitalo-universitaire (IHU) de Marseille, ayant été testés positifs et ayant été pris en charge en ambulatoire (sans nécessité d'hospitalisation). Les

patients étaient suivis du jour d'inclusion (jour du diagnostic de COVID-19) jusqu'au jour de leur sortie (si avant J28). La décision d'hospitaliser un patient ou non dépendait du clinicien et était limitée par les ressources du système de santé. Les données concernant l'intubation orotrachéale pour ventilation mécanique et le décès jusqu'à J28 étaient également collectées.

2 - Collecte des données

Les données des patients hospitalisés venaient de l'étude nationale multicentrique CORONADO (NCT043224736), après obtention de l'accord de la DRCI de Nantes. Les dossiers médicaux de l'APHM des patients avec un antécédent de diabète et une infection par COVID-19 codés ont fait l'objet d'une étude approfondie par les médecins et assistants de recherche clinique. Les données étaient collectées dans les dossiers médicaux des patients et si elles n'étaient pas disponibles, les informations étaient recherchées exhaustivement en contactant les médecins généralistes ou spécialistes du patient, les pharmaciens ou les laboratoires biomédicaux. Les données collectées incluaient des données démographiques (âge, sexe, ethnie, autonomie antérieure à domicile), cliniques (TA, IMC, Saturation en oxygène) et des informations concernant le diabète comme son étiologie, sa durée d'évolution, le contrôle glycémique (HbA1c dosée dans les 7 premiers jours d'hospitalisation ou si non disponible, HbA1c mesurée dans les 6 derniers mois), l'existence d'hypoglycémies sévères, de complications micro ou macrovasculaires, de comorbidités ainsi que les traitements. Les patients étaient considérés comme autonomes s'ils vivaient à domicile sans aide. Les hypoglycémies sévères étaient définies comme des hypoglycémies nécessitant l'intervention d'une tierce personne dans l'année précédente. Les complications microvasculaires étaient définies comme l'existence d'une rétinopathie diabétique sévère (rétinopathie proliférante et/ou photocoagulation par laser et/ou œdème maculaire significatif cliniquement, requérant du laser ou des injections intravitréennes) et/ou une néphropathie diabétique (protéinurie [AER ≥ 300 mg/24 h; ratio albuminurie/créatininurie ≥ 300 mg/g; ratio albuminurie/créatininurie ≥ 30 mg/mmol; protéinurie ≥ 500 mg/24 h] et/ou un débit de filtration glomérulaire DFG inférieur ou égal à $60 \text{ ml min}^{-1} [1.73 \text{ m}]^{-2}$, en utilisant la formule [CKD-EPI] au premier jour d'admission) et/ou un antécédent d'ulcère diabétique. Les complications macrovasculaires étaient définies comme une cardiopathie ischémique et/ou une maladie cerebro-vasculaire (AVC ou AIT) et/ou une atteinte artérielle périphérique (amputation due à une atteinte ischémique et/ou revascularisation d'une artère périphérique). Les comorbidités spécialement recherchées étaient l'immunodépression (VIH, greffe, cancer actif), les pathologies cardiaques ou respiratoires (insuffisance cardiaque, insuffisance

respiratoire chronique, apnées obstructives du sommeil) et les pathologies métaboliques (antécédents de chirurgie bariatrique, hépatopathie). Nous collectons également les informations sur les symptômes de COVID-19 et les paramètres cliniques et radiologiques à l'admission pour les patients hospitalisés ou lors de la première consultation pour les patients pris en charge en ambulatoire.

3 - Objectif de l'étude

L'objectif de notre étude était de comparer les caractéristiques phénotypiques des patients diabétiques hospitalisés versus pris en charge en ambulatoire dans le but de construire un score clinique de stratification du risque pour aider à la décision d'hospitalisation des patients diabétiques infectés par le SARS-CoV2.

4 - Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le statut phénotypique des patients hospitalisés versus ambulatoires. Les critères de jugement secondaires étaient l'intubation oro-trachéale par ventilation mécanique ou le décès dans les 28 jours suivant l'admission.

5 - Analyses statistiques

Les variables continues étaient exprimées en moyenne \pm écart-type ou médiane et étaient comparées en utilisant le T-test de Student ou les tests non paramétriques de Wilcoxon-Mann-Whitney. Les variables catégorielles étaient exprimées en fréquence et pourcentage et étaient comparées en utilisant le Chi-2 ou le test exact de Fisher. Par la suite, des modèles multivariés de régression logistique étaient utilisés pour identifier les facteurs pronostiques indépendants d'hospitalisation. Ils ont été construits pas-à-pas en ajoutant ou retirant des variables selon les résultats des précédents modèles et selon la facilité d'obtention de ces variables en pratique quotidienne. Les facteurs de risques significatifs étaient cotés proportionnellement à la valeur de leur coefficient β . Les variables finales étaient celles avec la meilleure aire sous la courbe (AUC). Les variables utilisées pour l'analyse multivariée avaient une p-value < 0.05 en analyse univariée.

5.1- Développement d'un score de risque

Les variables du modèle final étaient utilisées pour le développement d'un score de risque d'hospitalisation. Le but de cette analyse était de construire un score clinique pouvant

facilement être utilisé en médecine générale ou ambulatoire. Par conséquent, les paramètres biologiques et radiologiques étaient exclus de cette analyse. Les variables continues étaient converties en variables catégorielles et les seuils étaient déterminés en utilisant l'index de Youden ainsi que les courbes ROC. Le poids de chaque variable du score était ensuite calculé en utilisant la formule : β -coefficient de la variable divisé par β -coefficient minimal, divisé par 2 (9). Le groupe de référence des variables catégorielles était noté 0, correspondant à un β -coefficient de 0. Les analyses de courbes ROC étaient faites pour évaluer l'efficacité de notre score dans la prédiction du risque d'hospitalisation chez les patients diabétiques infectés par le SARS-CoV-2. Le seuil du score pour prédire le risque d'hospitalisation était également déterminé en utilisant les courbes ROC.

Nous avons réalisé une validation interne de notre score en calculant les valeurs de sensibilité, spécificité, valeur prédictive négative et valeur prédictive positive. Dans toutes les analyses, une p-value < 0.05 était considérée comme significative. Toutes les analyses ont été effectuées sur les données disponibles en utilisant SPSS software ver. 20.0 (IBM, Armonk, NY, USA) and logistf (10) package de R, version 3.6.2.

5.2- Validation externe du score de risque d'hospitalisation

Pour valider ce score dans une autre population de patients diabétiques et durant une autre période de la pandémie, nous avons testé le DIAB-score sur deux autres populations (n=132 et n=2036).

La première cohorte était une cohorte de 132 patients diabétiques infectés par la COVID-19 et hospitalisés durant l'été 2020 à l'APHM au moment où l'incidence du virus était plus faible. Nous avons choisi la période du 20 Août au 20 Septembre 2020, précédant la seconde vague de la pandémie, et le début du couvre-feu nocturne (RGPD PADS20-195). Les cinq données cliniques utiles pour calculer le score étaient extraites des dossiers médicaux.

La seconde cohorte était la cohorte CORONADO, une étude observationnelle nationale multicentrique sur les patients diabétiques hospitalisés pour infection par la COVID-19 conduite dans 68 centres français. Si la saturation en oxygène en air ambiant n'était pas disponible, et que le patient était déjà sous oxygène, nous considérons leur SpO2 comme inférieure à 95%.

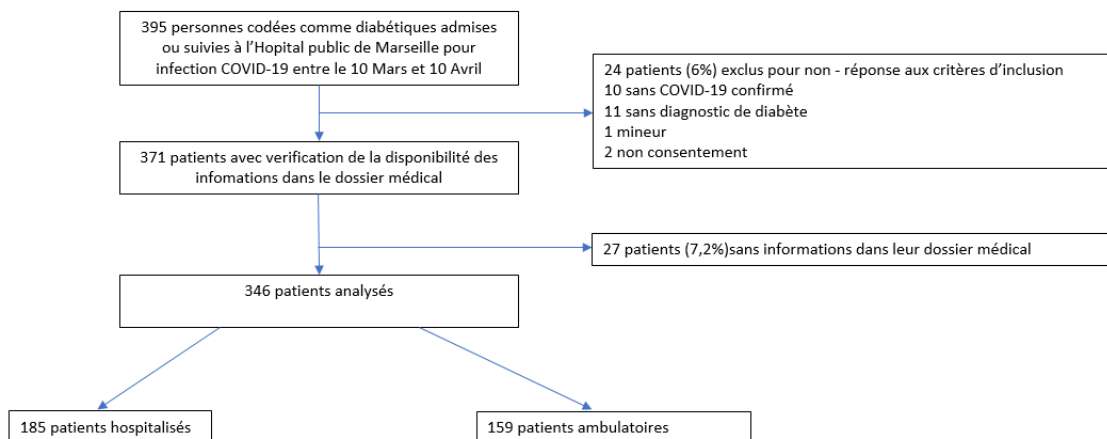
RESULTATS

1 – Population

Trois cent quarante-quatre patients avec un diabète et un diagnostic confirmé de COVID-19 suivis à l'Hôpital Public de Marseille ont été inclus : 185 patients hospitalisés entre le 10 Mars et le 10 Avril pour infection COVID-19 et 159 patients pris en charge en ambulatoire (Figure 1).

Avant la première admission, au moins 60% des patients étaient suivis uniquement par leur médecin généraliste pour leur diabète. 20% des patients hospitalisés requéraient une intubation orotrachéale et 13% étaient décédés à J28.

Figure 1 – Flow-Chart



2 - Différences des caractéristiques démographiques et relatives au diabète entre les patients hospitalisés et pris en charge en ambulatoire

Les caractéristiques cliniques des patients sont disponibles dans le tableau 1. L'exhaustivité des données dépassait 84%, excepté pour l'HbA1c dont la disponibilité était de 67% (Table 1).

Cinquante-neuf pour cent de la cohorte était masculine sans différence entre les deux groupes pour le sex ratio ($p=0.27$). La population étudiée avait un âge moyen de 62.1 ± 14.0 ans, une durée moyenne de diabète de 10.8 ± 8.8 années et une HbA1c moyenne de 7.7 (61 mmol/mol) $\pm 1.7\%$. Comme attendu, les patients hospitalisés étaient plus âgés (moyenne 68.0 ± 12.6 vs 55.2 ± 12.6 ans, $p<0.001$), moins autonomes ($p<0.0001$) et étaient plus souvent atteints d'obésité morbide ($IMC \geq 40$ kg/m², 9.7% vs 3.5% , $p=0.03$), comparés aux patients pris en charge en ambulatoire. Quarante-vingt-quatorze pour cent de la population étudiée était

diabétique de type 2 avec dix fois plus de patients diabétiques de type 1 dans la population ambulatoire (11.3 vs 1.1%, $p<0.0001$) (Table 1). L'HbA1c moyenne n'était pas significativement différente entre les deux groupes (7.8 (62 mmol/mol) $\pm 1.7\%$ patients hospitalisés vs 7.5 (58 mmol/mol) $\pm 1.6\%$ patients ambulatoires, $p=0.10$). Les patients hospitalisés avaient un diabète plus ancien (12.4 ± 9.2 vs 9.1 ± 8 années $p=0.002$), avaient connu plus d'épisodes d'hypoglycémies sévères dans l'année précédente ($p=0.006$), avaient plus de complications microvasculaires ($p<0.0001$) et macrovasculaires ($p<0.0001$) que les patients ambulatoires. Ils étaient également plus fréquemment traités par insuline (37 vs 23.7% $p=0.009$). Les comorbidités, notamment l'hypertension (81.6 vs 44.3% $p<0.0001$), la dyslipidémie (49.2 vs 30.8% $p=0.001$), l'apnée obstructive du sommeil (11.5 vs 6.2% $p=0.008$), l'insuffisance respiratoire (9.8 vs 1.9% $p=0.003$), la BPCO (7.6% vs 1.3% $p=0.005$), les cancers actifs (6 vs 0.6% $p=0.007$), l'insuffisance cardiaque (9.4 vs 3.1%, $p=0.03$) et la dialyse (4.3 vs 0%, $p=0.008$) étaient plus fréquentes chez les patients hospitalisés par rapport aux patients ambulatoires. De plus, les patients hospitalisés étaient plus fréquemment traités par anti-agrégant plaquettaire (39.7 vs 12.1% $p<0.0001$), bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS) (64.7 vs 33.8%, $p<0.0001$), diurétiques (28.8 vs 14.7%, $p=0.003$) et statines (40.8 vs 25.5%, $p=0.004$) que les patients pris en charge en ambulatoire.

Table 1 – Caractéristiques cliniques préalables à l'admission/première consultation

Variable	Données disponibles	Total (n=344)	Ambulatoires (n=159)	Hospitalisés (n=185)	p-value
Sexe Homme/Femme	344	204/140 (59.3%)	89/70 (56%)	115/70 (62.1%)	NS
Age (années)	344	62.1 \pm 14.0	55.2 \pm 12.6	68 \pm 12.6	<0.0001
<55 ans		100 (29.1%)	77 (48.4%)	23 (12.4%)	<0.0001
55-64 ans		94 (27.3%)	46 (28.9%)	48 (25.9%)	Ref
65-74 ans		82 (23.8%)	29 (18.2%)	53 (28.6%)	0.07
≥ 75 ans		68 (19.8%)	7 (4.4%)	61 (33%)	<0.0001
IMC (kg/m²)	308	29.5/-6.6	29+/-5.3	29.8+/-7.5	NS
<25 kg/m ²		72 (23.4%)	31 (21.7%)	41 (24.8%)	NS
25-29.9 kg/m ²		114 (37%)	58 (40.6%)	56 (33.9%)	NS
30-39.9 kg/m ²		101 (32.8%)	49 (34.3%)	52 (31.5%)	NS
≥ 40 kg/m ²		21 (6.8%)	5 (3.5%)	16 (9.7%)	0.030
Autonomie	344				<0.0001
Autonome		307 (89.2%)	159 (100%)	148 (80%)	
Non autonome		37 (10.8%)	0 (0%)	37 (20%)	
Ethnicité	292				0.010
EU		103 (35.3%)	43 (28.3%)	60 (42.9%)	Ref
MENA		123 (42.1%)	75 (49.3%)	48 (34.3%)	0.004

AC		64 (21.9%)	34 (22.4%)	30 (21.4%)	0.153
AS		2 (0.7%)	0 (0%)	2 (0.7%)	NA
Hypertension	343	221 (64.4%)	70 (44.3%)	151 (81.6%)	<0.0001
Dyslipidémie	342	139 (40.6%)	49 (30.8%)	90 (49.2%)	0.001
Tabagisme	320				<0.0001
Jamais		236 (73.8%)	136 (85.5%)	100 (62.1%)	
Sevré		56 (17.5%)	6 (3.8%)	50 (31.1%)	
Actif		28 (8.8%)	17 (10.7%)	11 (6.8%)	
Type de diabète	344				<0.0001
Type 1		20 (5.8%)	18 (11.3%)	2 (1.1%)	
Type 2		324 (94.2%)	141 (88.7%)	183 (98.9%)	
Ancienneté diabète	267	10.8 ± 8.8	9.1 ± 8	12.4 ± 9.2	0.002
HbA1c (%)	229	7.7 ± 1.7	7.5 ± 1.6	7.8 ± 1.7	0.100
ATCD d'hypoglycémie sévère	285	12 (4.2%)	1 (0.7%)	12 (4.2%)	0.006
Complications microvasculaires	315	109 (34.6%)	23 (16.7%)	86 (48.6%)	<0.0001
Rétinopathie diabétique sévère	294	14 (4.7%)	6 (4.7%)	8 (4.8%)	NS
Néphropathie diabétique clinique	344	104 (30.2%)	21 (13.2%)	83 (44.9%)	<0.0001
Antécédent d'ulcère du pied	344	6 (1.7%)	2 (1.3%)	4 (2.2%)	NS
Complications macrovasculaires	342	71 (20.8%)	14 (8.9%)	57 (31%)	<0.0001
Cardiopathie ischémique	342	58 (17%)	10 (6.3%)	48 (26.2%)	<0.0001
Maladie cérébrovasculaire	338	21 (6.1%)	5 (3.2%)	16 (8.7%)	0.040
Artériopathie périphérique	340	14 (4.1%)	2 (1.3%)	12 (6.5%)	0.020
Comorbidités					
Dialyse	344	8 (2.3%)	0 (0%)	8 (4.3%)	0.010
Insuffisance cardiaque	340	22 (6.5%)	5 (3.1%)	17 (9.4%)	0.030
Apnée du sommeil	321	37 (11.5%)	9 (6.2%)	37 (11.5%)	0.010
Insuffisance respiratoire	342	21 (6.1%)	3 (1.9%)	18 (9.8%)	0.003
BPCO	343	16 (4.7%)	2 (1.3%)	14 (7.6%)	0.005
Cancer actif	341	12 (3.5%)	1 (0.6%)	11 (6%)	0.007
Transplantation	344	4 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (1.6%)	NS
NAFLD ou cirrhose du foie	337	24 (7%)	12 (7.5%)	12 (6.7%)	NS
Chirurgie bariatrique	344	3 (0.9%)	2 (1.3%)	1 (0.5%)	NS
Traitements					
Insuline	337	104 (30.9%)	37 (23.7%)	67 (37%)	0.010
Metformine	339	214 (63.1%)	104 (67.1%)	110 (59.8%)	NS
Inhibiteurs DPP4	340	79 (23.2%)	37 (23.7%)	42 (22.8%)	NS
Agonistes GLP1	340	38 (11.2%)	17 (10.9%)	21 (11.4%)	NS
Glinides	339	35 (10.3%)	13 (8.4%)	22 (12%)	NS
Sulfamides	339	72 (21.2%)	33 (21.3%)	39 (21.2%)	NS
Anti-agrégants plaquettaires	341	92 (27%)	19 (12.1%)	73 (39.7%)	<0.0001
IEC / ARA2	341	172 (50.4%)	53 (33.8%)	119 (64.7%)	<0.0001
Diurétiques	340	76 (22.4%)	23 (14.7%)	53 (28.8%)	0.003
Statines	341	115 (33.7%)	40 (25.5%)	75 (40.8%)	0.004
Anticoagulant	341	28 (8.1%)	4 (2.6%)	24 (13%)	0.001

Les données sont présentées en nombre (%) et moyenne ±écart-type. NS non significatif.

Ethnicité : EU (Caucasien) – MENA (Arabe) – AC (Afro-antillais) – AS (asiatique)

HbA1c correspond à la valeur d'HbA1c déterminée dans les 6 mois avant l'admission ou dans les 7 jours après l'admission en hospitalisation

La néphropathie diabétique clinique est définie par un DFG ≤ 60 ml/min et/ou une protéinurie
BPCO : Broncho-pneumopathie obstructive chronique , NAFLD , stéatose hépatique non alcoolique
Inhibiteurs DPP4, dipeptidyl peptidase-4
Agonistes GLP1, glucagon-like peptide 1
IEC, inhibiteur de l'enzyme de conversion ARA2, antagoniste des récepteurs à l'angiotensine-2

3 - Caractéristiques de l'infection COVID-19 à l'admission et différences entre les patients hospitalisés et pris en charge en ambulatoire

Les caractéristiques de l'infection COVID-19 sont disponibles dans le tableau 2.

Le délai moyen entre le début des symptômes et la première consultation ou le début de l'hospitalisation était de 6 jours dans l'ensemble de la cohorte, les patients pris en charge en ambulatoire consultaient plus tôt que les patient hospitalisés (5.8 vs 6.2 jours respectivement, $p=0.002$). Les symptômes étaient présents chez 94.5% des patients. Les plus communs étaient la toux (63.8%), l'asthénie (60.3%), la fièvre (48.5%) et la dyspnée (38.8%) et étaient plus fréquents chez les patients hospitalisés ($p<0.05$). Cependant, la céphalée, l'anosmie et/ou agueusie et les symptômes pharyngés étaient plus présents chez les patients ambulatoires comparé aux patient hospitalisés ($p<0.0001$). La PCR SARS-CoV-2 avait été effectuée chez tous les patients avec un résultat positif dans 96% des cas. Les 14 patients avec une PCR négative avaient des signes typiques au scanner, ce qui a permis de redresser le diagnostic. Le scanner thoracique, disponible chez 288 patients (84%) montrait des signes typiques de pneumopathie à COVID-19 (images en verre dépoli ou « crazy-paving ») dans 85.4% des cas: les formes sévères prédominaient chez les patients hospitalisés (32.1% vs 2% respectivement, $p<0.05$) comparé aux patients ambulatoires.

La cétose était présente chez 2.1% des patients à l'admission et ne différait pas significativement entre les groupes. La saturation périphérique en oxygène mesurée en air ambiant durant le premier examen était plus basse chez les patients hospitalisés (91.6% vs 97.3%, $p<0.0001$), comparés aux patients ambulatoires.

De nombreux paramètres biologiques différaient entre les groupes. Les patients hospitalisés avaient une hémoglobine (13.1 ± 2.0 vs 13.8 ± 1.5 g/dL, $p<0.0001$), un nombre de lymphocytes (1.2 ± 0.9 vs 1.8 ± 0.8 G/L, $p<0.0001$) et de plaquettes (211 ± 84 vs 244 ± 83 $10^3/\text{mm}^3$, $p<0.0001$) ainsi qu'un taux d'albumine (37 ± 5 vs 43 ± 4 g/L, $p<0.0001$) plus bas que les patients ambulatoires. Au contraire, ils avaient plus d'inflammation (CRP 88.6 ± 81.8 vs 18.9 ± 33.6 mg/L, $p<0.0001$, polynucléaires neutrophiles 5.1 ± 2.8 vs 3.6 ± 1.5 G/L, $p<0.0001$), une glycémie à l'admission plus élevée (10.7 ± 5.8 vs 9.2 ± 4.2 mmol/L, $p=0.01$)

ainsi que des paramètres de lyse cellulaire augmentés, i.e ASAT (50 ± 35 vs 34 ± 18 UI/L, $p < 0.0001$), CPK (314 ± 831 vs 104 ± 65 UI/L, $p = 0.001$) et LDH (351 ± 155 vs 233 ± 56 UI/L, $p < 0.0001$) comparés aux patients pris en charge en ambulatoire (Table 2).

Table 2- Données cliniques, radiologiques et biologiques relatives au COVID-19 à l'admission

Variable	Données disponibles	Total (n=344)	Ambulatoires (n=159)	Hospitalisés (n=185)	p-value
PCR SARS-CoV2 positive	344	330 (96%)	158 (99.4%)	172 (93%)	0.002
Sévérité radiologique à la TDM	288	246 (85.4%)	96 (78%)	150 (88%)	
Limitée		87 (35.3%)	59 (61.5%)	28 (19%)	<0.05
Limitée à intermédiaire		4 (1.6%)	0 (0%)	4 (2.6%)	NS
Intermédiaire		96 (39%)	35 (36.5%)	61 (41%)	NS
Intermédiaire à sévère		8 (3.2%)	0 (0%)	8 (5.3%)	NS
Sévère		51 (22.2%)	2 (2%)	49 (32.1%)	<0.05
Symptômes COVID-19	343	324 (94.5%)	144 (90.6%)	180 (97.8%)	0.004
Fièvre	340	165 (48.5%)	47 (29.6%)	118 (65.2%)	<0.0001
Toux	340	217 (63.8%)	92 (57.9%)	125 (69.1%)	0.040
Dyspnée	343	133 (38.8%)	27 (17%)	106 (57.6%)	<0.0001
Céphalées	339	77 (22.7%)	51 (32.1%)	26 (14.4%)	<0.0001
Anosmie et/ou agueusie	340	115 (33.4%)	85 (53.5%)	30 (16.6%)	<0.0001
Asthénie	340	205 (60.3%)	80 (50.3%)	125 (69.1%)	0.001
Symptômes rhino-pharyngés	340	69 (20.3%)	55 (34.6%)	14 (7.7%)	0.0001
Troubles digestifs	340	77 (22.6%)	31 (19.5%)	46 (25.4%)	NS
Délai entre les premiers symptômes et la consultation/hospitalisation	332	6 ± 4.6	5.8 ± 4.5	6.2 ± 4.6	0.002
Surinfection	336	19 (5.7%)	0 (0%)	19 (10.7%)	0.0001
Cétose	340	7 (2.1%)	2 (1.3%)	5 (2.8%)	NS
Saturation périphérique en oxygène (%)	313	94.3 ± 6.7	97.3 ± 1.5	91.6 ± 8.3	0.0001
Biologie à l'admission					
Hémoglobine (g/dL)	330	13.4 ± 1.8	13.8 ± 1.5	13.1 ± 2.0	<0.0001
Globules blancs (G/L)	330	6.6 ± 2.7	6.0 ± 1.7	7.0 ± 3.2	<0.0001
Lymphocytes (G/L)	311	1.5 ± 0.9	1.8 ± 0.8	1.2 ± 0.9	<0.0001
Neutrophiles (G/L)	311	4.4 ± 2.4	3.6 ± 1.5	5.1 ± 2.8	<0.0001
Eosinophiles (G/L)	311	$0.02 (0-0.07)$	0.07 ± 0.1	0.04 ± 0.144	NS
Plaquettes ($10^3/mm^3$)	330	225 ± 85	244 ± 83	211 ± 84	<0.0001
DFG (ml/min)	331	77 ± 28.8	91.8 ± 21.7	66.2 ± 28.7	<0.0001
Glycémie à l'admission (mmol/L)	324	10 ± 5.2	9.2 ± 4.2	10.7 ± 5.8	0.010
ASAT (UI/L)	292	44 ± 30	34 ± 18	50 ± 35	<0.0001
ALAT (UI/L)	292	38 ± 28	39 ± 26	37 ± 30	NS
GGT (UI/L)	292	$44 (26-69)$	57 ± 58	73 ± 123	NS
CRP (mg/L)	299	$32 (5.8-87)$	18.9 ± 33.6	$88. \pm 81.8$	<0.0001
CPK (UI/L)	280	$100 (59.25-191-75)$	$77 (56-134)$	$121 (67-257)$	0.001
LDH (UI/L)	269	304 ± 138	232.6 ± 56	351.2 ± 155	<0.0001
Albumine (g/L)	211	38 ± 6	43 ± 4	37 ± 5	<0.0001

Les données sont présentées en nombre (%) et Moyenne \pm écart-type ou médiane (25th-75th percentile)

DFG – Débit de filtration glomérulaire calculé selon la formule CKD-EPI

GGT, gamma glutamyl transferase. LDH, lactate deshydrogenase

4 - Critères prédictifs d'hospitalisation et développement d'un modèle clinique simple d'utilisation pour les cliniciens.

De nombreuses variables étaient liées au risque d'hospitalisation en analyse univariée et des modèles de régression logistique ont été effectués pour trouver les facteurs indépendamment associés avec le risque d'hospitalisation. Les différents modèles sont présentés dans le tableau 3.

L'âge, l'hypertension, l'IMC, la glycémie à l'admission, la saturation périphérique en oxygène, la présence de micro- ou macroangiopathie et le traitement par insuline étaient indépendamment associés avec le risque d'hospitalisation ($p < 0.05$). Le type de diabète n'était pas systématiquement associé au risque d'hospitalisation selon les variables incluses dans le modèle, du fait de l'interaction entre variables, mais l'odd-ratio demeurait élevé avec un large intervalle de confiance (Table 3).

Table 3- Analyses multivariées pas-à-pas

	AUC	OR	IC95%	β coefficient	p-value
Modèle 1 - Histoire médicale de base	0.809				
Age		1.07	1.04-1.10	0.07	<0.001
Sexe		0.68	0.39-1.18	-0.38	0.17
Type de diabète		3.22	0.62-16.6	1.17	0.16
Hypertension		2.99	1.69-5.30	1.09	<0.001
IMC		3.83	1.20-12.22	1.34	0.02
Modèle 2 - Histoire médicale et données biologiques à l'admission	0.828				
Age		1.07	1.05-1.10	0.07	<0.001
Sexe		0.63	0.35-1.14	-0.45	0.13
Type de diabète		3.94	0.68-22.9	1.37	0.13
Hypertension		3.91	2.08-7.35	1.36	<0.001
IMC (< ou \geq 40)		4.39	1.28-15.01	1.48	0.02
Glycémie à l'admission		1.14	1.07-1.22	0.13	<0.001

	AUC	OR	IC95%	β coefficient	p-value
Modèle 3 - Histoire médicale et équilibre glycémique	0.830				
Age		1.08	1.04-1.12	0.08	<0.001
Sexe		0.62	0.30-1.28	-0.47	0.2
Type de diabète		3.83	0.77-82.54	2.08	0.08
Hypertension		3.82	1.79-8.15	1.34	<0.001
IMC (< or \geq 40)		5.43	0.81-36.45	1.69	0.08
HbA1c		1.02	0.80-1.29	0.02	0.88
Glycémie à l'admission		1.12	1.02-1.24	0.18	0.02
Modèle 4 - Histoire médicale et traitement antidiabétique	0.825				
Age		1.07	1.03-1.09	0.06	<0.001
Sexe		0.67	0.37-1.21	-0.41	0.18
Type de diabète		24.51	1.95-307.56	3.2	0.01
Hypertension		2.68	1.43-5.05	0.99	0.002
IMC (< or \geq 40)		4.72	1.26-17.65	1.55	0.02
Hypoglycémie sévère		7.12	0.55-91.58	1.96	0.13
Insulinothérapie		2.49	1.20-5.17	0.91	0.01
Modèle 5 - Histoire médicale et complications du diabète	0.831				
Age		1.05	1.03-1.08	0.05	<0.001
Sexe		0.83	0.46-1.49	-0.19	0.53
Type de diabète		4.24	0.78-23	1.44	0.09
Hypertension		2.29	1.23-4.28	0.83	0.01
IMC (< ou \geq 40)		4.07	1.26-13.14	1.4	0.02
Microangiopathie		2.11	1.10-4.05	0.74	0.02
Macroangiopathie		3.35	1.50-7.52	1.21	0.003
Modèle 6- Histoire médicale et données à l'admission	0.910				
Age		1.03	1.00-1.06	0.03	0.03
Sexe		0.92	0.46-1.84	-0.08	0.82
Type de diabète		45.34	2.96-7033.84	3.81	<0.001
Hypertension		3.51	1.63-7.90	1.25	<0.001
IMC (< ou \geq 40)		4.14	0.92-21.17	1.42	0.06
Saturation en oxygène		0.58	0.47-0.69	-0.54	<0.001
Insulinothérapie		3.98	1.82-9.02	1.32	<0.001
Modèle 7 - Modèle clinique simplifié	0.910				
Age		1.03	1.01-1.06	0.03	0.01
Type de diabète		52.39	3.42-8067.31	3.95	<0.001
Hypertension		3.35	1.66-7	1.21	<0.001
Saturation en oxygène		0.56	0.46-0.66	-0.59	<0.001
Insulinothérapie		3.7	1.75-8.09	1.31	<0.001

L'âge est présenté comme une variable continue

Le 7^{ème} modèle avait la meilleure aire sous la courbe et a été choisi pour construire le DIAB-score, un score pragmatique prédictif d'hospitalisation simple à utiliser (Figure 2). Le score final incluait différentes catégories d'âge (≥ 75 ans, OR=9.8 ; 95% IC 3.4-31.1), le type de diabète (OR=74.1 ; 95% IC 5.3-11362), la présence d'hypertension (OR=2.9 ; 95% IC 1.5-5.8), le traitement par insuline (OR=3.8 ; 95% IC 1.9-8.1) et la saturation périphérique en oxygène (OR=18.3 ; 95% IC 8.2-47.1). Le meilleur seuil pour la saturation en oxygène était identifié par l'index de Youden à 95% (Youden = 0.55).

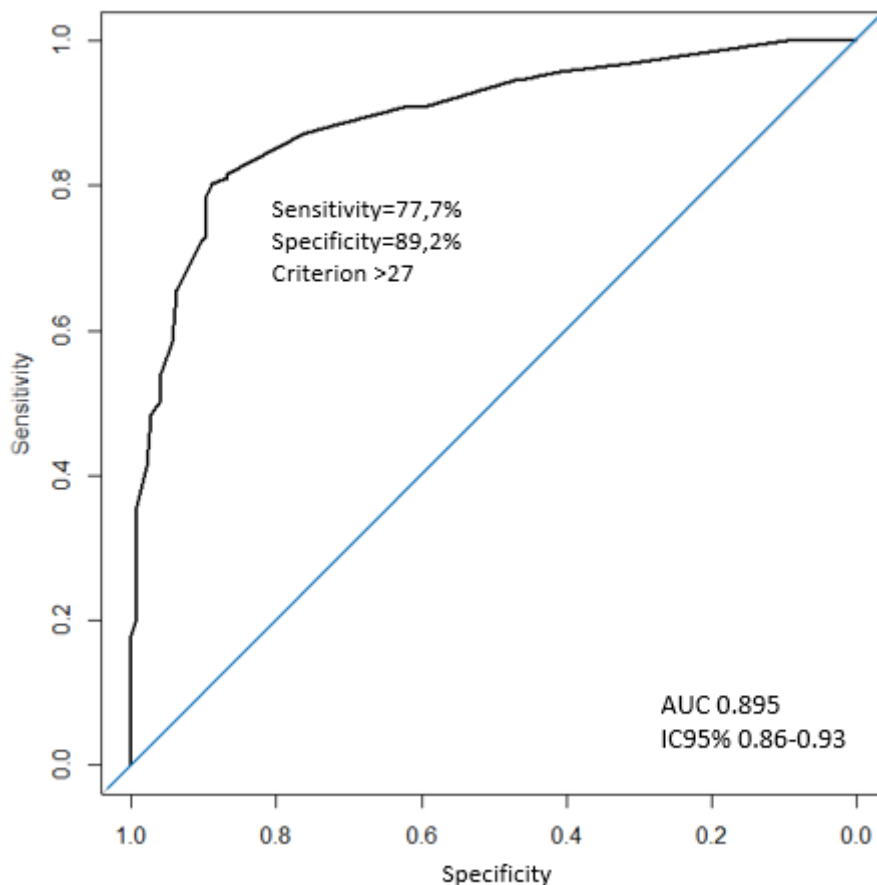
Le score maximal était de 49 et le modèle était développé pour être calculé si au moins quatre des cinq variables étaient disponibles. Il y avait 39 données manquantes (31 concernaient la saturation en oxygène). Le seuil pour prédire l'hospitalisation était de 27 (Youden=0.67). Un score supérieur à 27 était fortement associé au risque d'hospitalisation (OR ajusté =28.9 (95% IC 15.7-53.3)). Le DIAB-score avait une sensibilité (Se) de 77.7%, une spécificité (Sp) de 89.2%, une valeur prédictive positive (VPP) de 89.4% et une valeur prédictive négative (VPN) de 77.5% (Figure 3).

Figure 2- DIAB-SCORE : un score de risque prédictif d'hospitalisation

Diab-SCORE		POINTS
Age	■ <55 ans	0
	■ 55 -64 ans	2
	■ 65 – 74 ans	3
	■ ≥ 75 ans	9
Type de diabète	■ Type 1	0
	■ Type 2	18
Hypertension	■ Non	0
	■ Oui	4
Insuline	■ Non	0
	■ Oui	6
Saturation en O ₂	■ $\geq 95\%$	0
	■ < 95%	12
TOTAL	
HOSPITALISATION si score > 27		

	OR	CI 95%	β -coefficient	p-value	Points
Age 55-64 ans	1.63	0.72-3.71	0.49	0.24	2
Age 65-74 ans	2.21	0.97-5.10	0.79	0.06	3
Age \geq75 ans	9.78	3.40-31.14	2.28	<0.001	9
Hypertension	2.90	1.49-5.81	1.07	<0.001	4
Diabète de type 2	74.08	5.34-11362	4.31	<0.001	18
Insulinothérapie	3.83	1.86-8.12	1.34	<0.001	6
Saturation en oxygène <95%	18.34	8.16-47.14	2.91	<0.001	12

Figure 3- Courbe ROC du score de risque prédictif d'hospitalisation DIAB-COVID



La courbe ROC est utilisée pour déterminer le meilleure cut-off du score pour la prédiction de l'hospitalisation des patients diabétiques atteints de COVID-19.

AUC, aire sous la courbe

5 - Critères de jugements secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient l'intubation oro-trachéale pour ventilation mécanique et le décès dans les 28 jours après l'admission. Un DIAB-Score >27 prédisait l'intubation oro-trachéale (Se = 81.6%, Sp = 57.6%) et le décès (Se=96%, Sp=57.1%) à J28.

6 - Validation externe du DIAB-score dans deux autres cohortes

6.1 - Validation externe durant une autre période

Nous avons d'abord évalué notre score lors d'une autre période épidémique, à l'été 2020 au moment où l'incidence du COVID-19 était réduite. Dans cette cohorte, 78% de la population hospitalisée avait un score supérieur à 27 (IC 95% selon l'estimation de Clopper-Pearson 70.0-84.8%).

6.2 - Validation externe sur la cohorte CORONADO

Nous avons ensuite testé notre score sur la totalité de la cohorte nationale CORONADO. Sur les 2842 patients diabétiques inclus dans l'étude CORONADO, 2036 patients avaient l'ensemble des données disponibles pour calculer le DIABscore. Un DIABscore >27 était trouvé chez 1722/2036 patients, soit 84.6% de la population (IC 95% selon l'estimation de Clopper-Pearson 82.9-86.1%). Le décès à J28 survenait chez 6.1% des patients avec un score ≤ 27 alors qu'il atteignait 22.5% chez les patients avec un score > 27 , $p < 0.0001$.

7 - Analyse de sensibilité

Une analyse en sous-groupe sur les diabétiques de type 2 seulement (n=344) montrait sensiblement les mêmes résultats avec une AUC de 0.878, une meilleure sensibilité à 78.6% mais une spécificité un peu plus faible de 87.9%. La VPP était identique à 89.4% mais la VPN était légèrement plus faible à 75.9%.

DISCUSSION

DIABCOVID est une des premières études dédiées aux patients diabétiques pris en charge en ambulatoire infectés par le SARS-CoV-2. Elle a été conçue pour comparer les caractéristiques phénotypiques des patients diabétiques avec un diagnostic de COVID-19 hospitalisés ou pris en charge en ambulatoire dans le but d'identifier des facteurs prédictifs d'hospitalisation dans cette population spécifique, connue pour être à haut risque de formes sévères. Les patients hospitalisés étaient plus âgés, avaient davantage d'obésité de grade III, un diabète de type 2 plus ancien et plus compliqué au niveau macro et microvasculaire ainsi que davantage de comorbidités et de traitements par insuline comparés aux patients pris en charge en ambulatoire. Une étude américaine rétrospective a analysé l'infection au SARS-Cov2 chez 49 patients diabétiques entre le 16 Mars et le 24 avril 2020 suivis en ambulatoire par des consultations de télémedecine. Ils avaient une HbA1c moyenne et un âge similaire à notre cohorte mais un IMC plus élevé (11). De manière intéressante, les auteurs ont pu démontrer que le taux d'hospitalisation chez les patients diabétiques était doublé par rapport aux autres patients. Cependant, les caractéristiques spécifiques du diabète menant à l'hospitalisation n'était pas étudié.

Dans l'étude DIABCOVID, on remarque que les hypoglycémies sévères et le contrôle glycémique à long-terme (déterminé par l'HbA1c) n'étaient pas associés de manière indépendante à l'hospitalisation contrairement à la glycémie à l'admission. En outre, le nombre de patients avec une cétose à l'admission n'était pas significativement différent entre les deux groupes suggérant que ni la survenue de complications diabétiques aiguës, ni un mauvais contrôle glycémique préexistant à l'admission ne jouait un rôle dans la décision d'hospitalisation. Une glycémie à l'admission élevée peut refléter une hyperglycémie induite par le stress et possiblement la gravité de l'infection par SARS-CoV-2 ou un nouveau diabète, dont l'incidence a augmenté pendant l'épidémie de COVID-19 (12). Ces résultats sont comparables à ceux de l'étude CORONADO et de Zhu et al, qui montraient qu'une augmentation de la glycémie à l'admission était associée à la sévérité chez les patients diabétiques (8,13).

Le score DIAB-COVID était construit avec cinq composantes facilement accessibles en consultation de médecine générale qui étaient indépendamment associées avec le risque d'hospitalisation. Ce score était basé sur une donnée démographique (âge), trois données concernant l'histoire médicale (type de diabète, traitement par insuline, hypertension) et une

donnée clinique (saturation en oxygène en air ambiant), variables prédisant au mieux le risque d'hospitalisation avec une AUC de 0.895.

L'âge supérieur à 75 ans et l'hypertension étaient indépendamment associés à l'hospitalisation (OR à 9.8 et 2.9 respectivement) dans notre modèle. Ceci est en accord avec toutes les études épidémiologiques montrant que les patients plus âgés sont plus à risque de formes sévères et que l'hypertension est la comorbidité la plus fréquente chez les patients hospitalisés (14–17). En conséquence, nous avons trouvé que les IEC, les ARA2 et les diurétiques étaient plus fréquemment prescrits chez les patients hospitalisés comparés aux patients pris en charge en ambulatoire. De plus, de manière non surprenante, les patients hospitalisés étaient plus souvent traités par insuline (OR de 3.83) et avaient plus fréquemment de complications de leur diabète (microvasculaire et macrovasculaire) comparativement aux patients pris en charge en ambulatoire. Ceci est en accord avec les dernières recommandations de l'ADA et EASD pour la gestion de l'hyperglycémie chez les DT2 (18), et suggèrent que les patients DT2 hospitalisés ont un diabète plus ancien, avec plus de complications et de comorbidités contre-indiquant la majorité des traitements anti-diabétiques oraux.

Nous avons également observé que la BPCO était plus fréquente chez les patients hospitalisés. Cependant, elle n'était pas indépendamment associée au risque d'hospitalisation en analyse multivariée contrairement aux études CoViDiab I et II montrant que la BPCO était significativement associée au risque d'hospitalisation et de formes graves (19,20).

Par ailleurs, s'il est bien connu que l'obésité est associée avec la sévérité du COVID-19 (21), avec une étude française montrant que 76% des patients admis en réanimation pour COVID-19 étaient au moins en surpoids (22), nous avons montré dans notre étude que seul les IMC $>40\text{kg/m}^2$ étaient associés avec le risque d'hospitalisation après ajustement sur l'âge, le sexe, l'insulinothérapie et le type de diabète. Dans une récente revue des données publiées sur l'obésité et la COVID-19, une analyse montrait que les individus obèses étaient plus à risque d'être positifs pour la COVID-19, avaient 113% plus de chance d'être hospitalisés ($p < 0.0001$), 74 % plus de chance d'aller en réanimation ($p < 0.0001$) et 48 % plus de chance de décéder de la COVID-19 ($p < 0.001$)(23). Dans notre cohorte, l'IMC moyen était relativement élevé ($29.5 \pm 6.6 \text{ kg/m}^2$) et ne différait pas entre les patients hospitalisés et ambulatoires, ce qui explique probablement le fait que seule l'obésité morbide était associée au risque d'hospitalisation.

Une découverte intéressante de l'étude DIABCOVID est que la majorité des patients avec un diabète de type 1 pouvait être pris en charge en ambulatoire. Il était déjà connu que le diabète de type 2 était à haut risque de forme sévère de COVID-19 (24), et un récent rapport du Réseau de surveillance des hospitalisations associées au COVID-19 (COVID-NET) confirmait que le ratio d'hospitalisation chez les patients diabétiques était trois fois plus élevé que dans la population générale (25) .

Cependant, très peu d'études rapportent la survenue de la COVID-19 chez les patients diabétiques de type 1 (26). Dans notre cohorte, 5.8% des patients étaient DT1, 90% étaient pris en charge en ambulatoire et seulement 10% nécessitaient une hospitalisation. Tous ces patients diabétiques de type 1 étaient plus jeunes (âge moyen 40.1 ± 15 vs 63.5 ± 13 ans), plus minces (IMC moyen 25.5 ± 5 vs 29.7 ± 7 kg/m²) mais avaient un moins bon contrôle glycémique (HbA1c moyenne $8.5 \pm 1.7\%$ vs $7.6 \pm 1.7\%$) et un diabète plus ancien (moyenne 14.8 ± 12 vs 10.5 ± 8 ans) que les patients diabétiques de type 2. Après ajustement sur l'âge et l'IMC, les diabétiques de type 2 avaient toujours plus de risque d'être hospitalisés que les diabétiques de type 1 avec un OR de 74. Cette moindre prévalence de diabète de type 1 parmi les patients hospitalisés, est cohérente avec l'étude CORONADO qui rapportait une prévalence de 2.1% de patients diabétiques de type 1 parmi les patients diabétiques hospitalisés pour COVID-19 (26), et trois fois moins de risque d'intubation orotrachéale et/ou de décès à J7 chez les diabétiques de type 1 de moins de 55 ans. Bien que ces résultats nécessitent d'être confirmés dans des études prospectives dédiées au diabète de type 1, un moindre risque d'hospitalisation semble exister. Cela pourrait aider les cliniciens dans le tri des patients diabétiques en médecine générale ou aux urgences.

La dernière composante de notre score était la saturation périphérique en oxygène qui était indépendamment associée à l'hospitalisation avec un OR de 18 juste après le type de diabète et qui prévalait sur l'IMC pour la prédiction de l'hospitalisation. De plus, il est maintenant bien connu que l'hypoxie est significativement associée à la mortalité et à la sévérité chez les patients COVID-19 (27,28) et il a été montré que des cas ne présentant pas ou peu de symptômes mais avec une oxymétrie de pouls réduite , appelée hypoxie "silencieuse" étaient associés à une détérioration clinique (7). Dans le score de mortalité 4C validé sur 22361 patients admis à l'hôpital, une saturation périphérique en oxygène \geq ou $<$ 92 % était discriminante pour prédire la mortalité (29). Dans une étude rétrospective de 140 patients avec une forme modérée à critique de pneumopathie COVID-19 nécessitant une oxygénation, une Spo2 inférieure à 90% était associée avec la mortalité avec un hazard ratio de 47.4 (27).

Cependant, 95% est le seuil pour définir une saturation normale. C'est en accord avec le Haut conseil de la santé publique français qui recommandait l'hospitalisation dans les cas de pneumopathie avec une SaO₂ < 95%.

Tous ces facteurs nous permettaient de construire un score clinique simple d'utilisation, un score supérieur à 27 prédisait le risque d'hospitalisation avec une bonne spécificité de 89.2% et une sensibilité de 77.7%. Une analyse rétrospective utilisant le DIAB-score chez des patients de l'étude DIABCOVID qui avaient eu une consultation ambulatoire avant leur hospitalisation montrait que 9/13 patients (70%) présentaient un DIAB-Score > 27 et auraient pu être hospitalisés plus tôt. Cela pourrait avoir un impact sur le tri des patients diabétiques dans un contexte d'urgence et dans le cas de ressources limitées du système de santé et de possibilité d'accueil et de prise en charge des patients. De plus, le DIAB-score a été validé sur deux cohortes externes, une sur une autre période de la pandémie (accalmie) et une sur la cohorte multicentrique CORONADO incluant plus de 2000 patients. Malgré le fait que ces deux cohortes n'incluaient que des patients hospitalisés, cela démontre la robustesse de ce score pour prédire l'hospitalisation, ainsi que le décès à J28.

Notre étude a cependant certaines limites. Notre cohorte présente un faible effectif comparée aux bases de données actuelles sur la COVID-19. Cependant, d'après nos connaissances, elle est la plus importante cohorte de patients diabétiques pris en charge en ambulatoire. Une seconde limitation est la large proportion de patients sans HbA_{1c} récente (inférieure à 6 mois) disponible, ce qui peut biaiser nos résultats. Cependant, ceci est en accord avec l'observation que seulement 55% des individus avec un diabète avaient au moins 3 déterminations d'HbA_{1c} dans l'année précédente selon le registre national des données françaises (30). Une autre limitation majeure est l'absence de validation externe de notre score sur une population ambulatoire due à la rareté des études ambulatoires sur la COVID-19. Des modèles de prédiction statistique à l'aide de scores pour le diagnostic et le pronostic du COVID-19 ont été évalués dans une récente revue et montrent un haut risque de biais avec probablement des performances optimistes (31). Dans notre étude, il y avait une majorité de DT2, ce qui pouvait biaiser notre score comprenant le type de diabète. Pour finir, l'hospitalisation des patients pouvait dépendre du degré de saturation du système de santé et certains patients qui auraient dû être hospitalisés dans un autre contexte ne le pouvaient pas du fait d'un éventuel débordement des capacités d'accueil durant cette période. En effet, une étude italienne a montré que durant l'épidémie de COVID-19 les appels au SAMU ont littéralement explosé (atteignant + 440%) de même que les admissions dans les services d'urgence, limitant les

capacités d'accueil des malades (32). Cependant, le DIAB-score effectué durant une période d'accalmie de la pandémie, où l'incidence du nombre de cas avait chuté montre la robustesse de ce score pour prédire l'hospitalisation. La grande force de cette étude est l'accès aux patients ambulatoires nous permettant d'identifier les patients diabétiques à risque de forme sévère de COVID-19 nécessitant une hospitalisation mais également ceux pouvant être rassurés.

En conclusion, l'étude DIAB-COVID a rapporté de manière unique les phénotypes d'individus atteints de COVID-19 diabétiques admis à l'hôpital ou suivis en ambulatoire. Un âge plus élevé, un traitement par insuline, le diabète de type 2, la présence d'hypertension et une saturation périphérique en oxygène diminuée sont fortement associés avec le risque d'hospitalisation et peuvent nécessiter une gestion spécifique. Au contraire, les patients diabétiques de type 1, notamment jeunes, sont moins à risque d'être hospitalisés et peuvent être rassurés. Toutes ces découvertes pourraient aider les médecins à mieux conseiller leurs patients et éviter les pertes de chances ainsi qu'une sur-saturation des services d'urgences.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 30 2020;382(18):1708-20.
2. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):e16-25.
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 24 févr 2020;
4. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia - A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr*. 17 avr 2020;14(4):395-403.
5. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 01 2020;318(5):E736-41.
6. Rello J, Storti E, Belliato M, Serrano R. Clinical phenotypes of SARS-CoV-2: implications for clinicians and researchers. *Eur Respir J* [Internet]. 21 mai 2020 [cité 5 août 2020];55(5). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7236837/>
7. Wilkerson RG, Adler JD, Shah NG, Brown R. Silent hypoxia: A harbinger of clinical deterioration in patients with COVID-19. *Am J Emerg Med* [Internet]. 22 mai 2020 [cité 5 août 2020]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7243756/>
8. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*. 2020;63(8):1500-15.
9. Nguyen DT, Graviss EA. Development and validation of a prognostic score to predict tuberculosis mortality. *J Infect*. 2018;77(4):283-90.
10. logistf: Firth's Bias-Reduced Logistic Regression in logistf: Firth's Bias-Reduced Logistic Regression [Internet]. [cité 23 sept 2020]. Disponible sur: <https://rdrr.io/cran/logistf/man/logistf.html>
11. Shabto JM, Loerinc L, O'Keefe GA, O'Keefe J. Characteristics and outcomes of COVID-19 positive patients with diabetes managed as outpatients. *Diabetes Res Clin Pract*. juin 2020;164:108229.
12. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH, et al. New-Onset Diabetes in Covid-19. *N Engl J Med*. 20 2020;383(8):789-90.
13. Zhu L, She Z-G, Cheng X, Qin J-J, Zhang X-J, Cai J, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. 02 2020;31(6):1068-1077.e3.

14. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 13 mars 2020;
15. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62.
16. Guan W-J, Liang W-H, Zhao Y, Liang H-R, Chen Z-S, Li Y-M, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J.* 2020;55(5).
17. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 22 avr 2020;
18. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* déc 2018;41(12):2669-701.
19. Maddaloni E, D'Onofrio L, Alessandri F, Mignogna C, Leto G, Pascarella G, et al. Cardiometabolic multimorbidity is associated with a worse Covid-19 prognosis than individual cardiometabolic risk factors: a multicentre retrospective study (CoViDiab II). *Cardiovasc Diabetol.* 1 oct 2020;19(1):164.
20. Maddaloni E, D'Onofrio L, Alessandri F, Mignogna C, Leto G, Coraggio L, et al. Clinical features of patients with type 2 diabetes with and without Covid-19: A case control study (CoViDiab I). *Diabetes Res Clin Pract.* nov 2020;169:108454.
21. Zhou Y, Chi J, Lv W, Wang Y. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 26 juin 2020 [cité 17 août 2020]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7361201/>
22. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity (Silver Spring).* 2020;28(7):1195-9.
23. Popkin BM, Du S, Green WD, Beck MA, Algaith T, Herbst CH, et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev.* 26 août 2020;
24. Xu Z, Wang Z, Wang S, Ye Y, Luo D, Wan L, et al. The impact of type 2 diabetes and its management on the prognosis of patients with severe COVID-19. *J Diabetes.* 8 juill 2020;
25. Ko JY, Danielson ML, Town M, Derado G, Greenlund KJ, Daily Kirley P, et al. Risk Factors for COVID-19-associated hospitalization: COVID-19-Associated Hospitalization Surveillance Network and Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Clin Infect Dis.* 18 sept 2020;

26. Wargny M, Gourdy P, Ludwig L, Seret-Bégué D, Bourron O, Darmon P, et al. Type 1 Diabetes in People Hospitalized for COVID-19: New Insights From the CORONADO Study. *Diabetes Care*. 26 août 2020;
27. Xie J, Covassin N, Fan Z, Singh P, Gao W, Li G, et al. Association Between Hypoxemia and Mortality in Patients With COVID-19. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(6):1138-47.
28. Yan Y, Yang Y, Wang F, Ren H, Zhang S, Shi X, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1).
29. Knight SR, Ho A, Pius R, Buchan I, Carson G, Drake TM, et al. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ*. 09 2020;370:m3339.
30. SPF. Le poids du diabète en France en 2016. Synthèse épidémiologique [Internet]. [cité 25 août 2020]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/diabete/le-poids-du-diabete-en-france-en-2016.-synthese-epidemiologique
31. Wynants L, Calster BV, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *The BMJ* [Internet]. 2020 [cité 21 sept 2020];369. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7222643/>
32. Perlini S, Canevari F, Cortesi S, Sgromo V, Brancaglione A, Contri E, et al. Emergency Department and Out-of-Hospital Emergency System (112-AREU 118) integrated response to Coronavirus Disease 2019 in a Northern Italy centre. *Intern Emerg Med*. 2020;15(5):825-33.



Article

Phenotypic Characteristics and Development of a Hospitalization Prediction Risk Score for Outpatients with Diabetes and COVID-19: The DIABCOVID Study

Adèle Lasbleiz ^{1,2}, Bertrand Cariou ³, Patrice Darmon ^{1,2}, Astrid Soghomonian ¹, Patricia Ancel ², Sandrine Boullu ^{1,2}, Marie Houssays ⁴, Fanny Romain ⁵, Jean Christophe Lagier ⁶, Mohamed Boucekine ⁷, Noémie Resseguier ^{7,8} , Pierre Gourdy ⁹ , Matthieu Pichelin ³ , Matthieu Wargny ¹⁰, Anne Dutour ^{1,2} and Bénédicte Gaborit ^{1,2,*}

- ¹ Department of Endocrinology, Metabolic Diseases and Nutrition, Pôle ENDO, APHM, 13005 Marseille, France; adele.lasbleiz@ap-hm.fr (A.L.); patrice.darmon@ap-hm.fr (P.D.); astrid.soghomonian@ap-hm.fr (A.S.); sandrine.boullu@ap-hm.fr (S.B.); anne.dutour@ap-hm.fr (A.D.)
 - ² Aix Marseille University, INSERM, INRAE, C2VN, 13005 Marseille, France; patricia.ancel@univ-amu.fr
 - ³ L'institut du Thorax, Inserm, CNRS, UNIV Nantes, CHU Nantes, Département d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition, Hôpital Guillaume et René Laennec, 44093 Nantes, France; bertrand.cariou@univ-nantes.fr (B.C.); matthieu.pichelin@chu-nantes.fr (M.P.)
 - ⁴ Assistance-Publique Hôpitaux de Marseille, Medical Evaluation Department, CIC-CPCT, 13005 Marseille, France; marie.houssays@ap-hm.fr
 - ⁵ Public Health and Medical Information Department, APHM, 13005 Marseille, France; fanny.romain@ap-hm.fr
 - ⁶ Aix Marseille University, IRD, AP-HM, MEPHI, IHU Méditerranée Infection, 13005 Marseille, France; jean-christophe.lagier@ap-hm.fr
 - ⁷ Aix-Marseille University, EA 3279 CEReSS—Health Service Research and Quality of Life Center, 13005 Marseille, France; mohamed.boucekine@univ-amu.fr (M.B.); noemie.resseguier@univ-amu.fr (N.R.)
 - ⁸ Support Unit for Clinical Research and Economic Evaluation, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, 13005 Marseille, France
 - ⁹ Département d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition, CHU Toulouse, Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires, UMR1048 Inserm/UPS, Université de Toulouse, 31432 Toulouse, France; pierre.gourdy@inserm.fr
 - ¹⁰ CIC-EC 1413, Clinique des Données, CHU de Nantes, 44000 Nantes, France; matthieu.wargny@chu-nantes.fr
- * Correspondence: benedicte.gaborit@ap-hm.fr; Tel.: +33-4919-6823

Received: 15 October 2020; Accepted: 18 November 2020; Published: 20 November 2020



Abstract: Diabetes mellitus (DM) has been identified as a risk factor for severe COVID-19. DM is highly prevalent in the general population. Defining strategies to reduce the health care system burden and the late arrival of some patients thus seems crucial. The study aim was to compare phenotypic characteristics between in and outpatients with diabetes and infected by COVID-19, and to build an easy-to-use hospitalization prediction risk score. This was a retrospective observational study. Patients with DM and laboratory- or CT-confirmed COVID-19, who did ($n = 185$) and did not ($n = 159$) require hospitalization between 10 March and 10 April 2020, were compared. Data on diabetes duration, treatments, glycemic control, complications, anthropometrics and peripheral oxygen saturation (SpO₂) were collected from medical records. Stepwise multivariate logistic regressions and ROC analyses were performed to build the DIAB score, a score using no more than five easy-to-collect clinical parameters predicting the risk of hospitalization. The DIAB score was then validated in two external cohorts ($n = 132$ and $n = 2036$). Hospitalized patients were older (68.0 ± 12.6 vs. 55.2 ± 12.6 years, $p < 0.001$), with more class III obesity (BMI ≥ 40 kg/m², 9.7 vs. 3.5%, $p = 0.03$), hypertension (81.6 vs. 44.3%, $p < 0.0001$), insulin therapy (37% vs. 23.7%, $p = 0.009$), and lower SpO₂ (91.6 vs. 97.3%, $p < 0.0001$) than outpatients. Type 2 DM (T2D) was found in 94% of all patients, with 10 times more type 1 DM in the outpatient group (11.3 vs. 1.1%, $p < 0.0001$). A DIAB score

>27 points predicted hospitalization (sensitivity 77.7%, specificity 89.2%, AUC = 0.895), and death within 28 days. Its performance was validated in the two external cohorts. Outpatients with diabetes were found to be younger, with fewer diabetic complications and less severe obesity than inpatients. DIAB score is an easy-to-use score integrating five variables to help clinicians better manage patients with DM and avert the saturation of emergency care units.

Keywords: COVID-19; diabetes; outpatients; hospitalization risk score; DIABSCORE

1. Introduction

The epidemic of coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), reported in Wuhan, China in December 2019, before rapidly spreading worldwide. Pandemic status was declared by the World Health Organization in March 2020 [1]. It surprised many countries with its high propensity rate and broad clinical spectrum. Identifying the people at the greatest risk of developing critical acute respiratory syndrome has become a worldwide challenge. Males, persons aged over 65, and obese individuals are at greater risk of poor prognosis [2]. Besides other underlying diseases such as chronic respiratory disease, cardiovascular disease (CVD), hypertension or cancer, diabetes has been identified as a major comorbidity for illness severity [2,3]. In a comprehensive meta-analysis of 6452 patients, diabetes was associated with mortality, severe COVID-19, acute respiratory distress syndrome and disease progression in patients with COVID-19 [4]. Potential mechanisms that may increase susceptibility to severe COVID-19 in patients with diabetes include higher affinity cellular binding and efficient virus entry, decreased viral clearance, impaired T-cell function, and blunted anti-viral interferon (IFN) responses. Delayed activation of Th1/Th17 increased susceptibility to inflammation and cytokine storm syndrome, as well as CVD. SARS-CoV-2 may also directly disrupt pancreatic beta-cell function through an interaction with ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) [5]. However, whether all individuals with diabetes share the same risk remains to be elucidated [2]. Worldwide, emergency care units have been quickly saturated, and pragmatic risk stratification strategies to decide which patients needed hospitalization have been lacking. Likewise, the routinely available factors to be considered by general practitioners to make clinical decisions on whether to hospitalize or not remain uncertain. Defining a simple risk stratification strategy would be valuable for high-risk patients to mitigate the burden on the healthcare system, to reduce emergency room overcrowding, and to avoid the late arrival of some patients. Furthermore, acute respiratory failure has been shown to be very rapid and brutal, with a dissociation between the severity of hypoxemia and the maintenance of a relatively good clinical presentation before acute respiratory distress syndrome (ARDS) occurs [6,7]. There is a two- to threefold higher prevalence of diabetes in patients in intensive care units (ICUs) compared with those with less severe disease. In the Coronavirus SARS-CoV-2 and Diabetes Outcomes (CORONADO) study, a French multicenter observational study, we previously reported that 29% of 1317 patients with diabetes hospitalized for COVID-19 required intubation or died within 7 days (D7) after admission. Death within D7 was independently associated with older age, treated obstructive sleep apnea syndrome and micro- or macrovascular complications [8]. However, whether this excess mortality was related to severity of COVID-19 *per se* or to comorbid conditions needs more evaluation. In Marseille, the screening strategy for COVID-19 was broad, untargeted, and included early case isolation. In the DIABCOVID study, hospitalized in-patients with diabetes and COVID-19 were compared to outpatients with diabetes and COVID-19 diagnoses screened at the Marseille University Hospital Institute (IHU) during the same period (10 March–10 April), but who did not require hospitalization. The aim of the study was to identify factors associated with hospitalization risk in COVID-19 patients with diabetes, to delineate an upstream care management strategy. We also set out to devise an easy-to-use pragmatic clinical score

that would help physicians and general practitioners in deciding the hospitalization of COVID-19 patients with diabetes.

2. Methods

2.1. Study Design

This was a monocentric study conducted in the 4 Marseille Public Hospitals (APHM) between 10 March and 10 April 2020 during the peak of the epidemic in France. COVID-19 and diabetes diagnosis were retrieved from the medical information department. The conformity of the study with European data privacy rules was approved by the local data protection officer (RGPD PADS20-195) and complied with the Declaration of Helsinki.

Inclusion criteria were COVID-19 diagnosis confirmed biologically (by SARS-CoV-2 PCR test) and/or radiologically (ground-glass opacity and/or crazy paving on chest computed tomography scan) and a personal history of diabetes or newly diagnosed diabetes on admission (glycosylated hemoglobin HbA1c $\geq 6.5\%$ during hospitalization). Hospitalized patients managed at APHM came from the CORONADO study (NCT043224736). Outpatient data came from patients who went to APHM for COVID-19 screening (at IHU) and were positive and managed as outpatients (i.e., did not require hospitalization). Patients were followed up from the day of COVID-19 diagnosis to the day of their release or Day 28 whichever came first. The decision to hospitalize a patient or not was physician-centered and not yet restricted by healthcare resources.

2.2. Data Collection

The medical files of inpatients were extracted from the CORONADO study (NCT043224736). The medical files of patients with a history of a diabetes diagnostic code with COVID-19 and who were followed up as outpatients in APHM were extensively reviewed by clinical research associates and physicians. Data were collected from patient's medical files. Any missing data were exhaustively searched for by contacting general and/or specialist practitioners, regular pharmacists, or biomedical laboratories. The collected data included demographic data (age, sex, ethnicity, autonomy), clinical data (blood pressure, BMI, peripheral oxygen saturation) and information on diabetes such as type of diabetes, duration of diabetes, recent glycemic control (HbA1c determined in the 7 days following admission, or if not available, HbA1c measured in the previous 6 months), severe hypoglycemia, microvascular and macrovascular complications, comorbidities and treatments. Patients were considered autonomous if they lived at home without assistance. Severe hypoglycemia was defined as hypoglycemia requiring the intervention of a third person in the previous year. Microvascular complications were defined as severe diabetic retinopathy (proliferative retinopathy and/or laser photocoagulation and/or clinically significant macular oedema requiring laser and/or intra-vitreous injections) and/or diabetic kidney disease (proteinuria (AER ≥ 300 mg/24 h, urinary albumin/creatinine ratio ≥ 300 mg/g, urinary albumin/creatinine ratio ≥ 30 mg/mmol creatinine, proteinuria ≥ 500 mg/24 h) and/or estimated glomerular filtration rate (eGFR) equal to or lower than 60 mL/min/1.73 m⁻², using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formula on the first day of admission) and/or history of diabetic foot ulcer. Macrovascular complications were defined as ischemic heart disease and/or cerebrovascular disease (stroke and/or transient ischemic attack) and/or peripheral artery disease (amputation owing to ischemic disease and/or lower limb artery revascularization). The comorbidities especially searched for were immunodepression (HIV, transplant, active cancer), respiratory (chronic obstructive pulmonary disease, sleep apnea, respiratory failure) or cardiac disease (heart failure, coronary artery disease), and metabolic disease (hepatopathy, bariatric surgery). We also collected COVID-19 symptoms, and radiological and biological values during the first examination. Data on tracheal intubation for mechanical ventilation and death within 28 days of first admission were collected.

2.3. Aim of the Study

The aim of our study was to compare the phenotypical characteristics of in- and outpatients with diabetes followed up in APHM for COVID-19 in order to build a risk stratification clinical score to help decide whether to hospitalize patients with diabetes infected by SARS-CoV-2.

2.4. Endpoints

The primary endpoint was in- versus outpatient phenotypical status. The secondary endpoints were tracheal intubation for mechanical ventilation and death within 28 days of admission.

2.5. Statistical Analysis

Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation or median (25th–75th percentile) and were compared using Student's *t*-test or the Mann–Whitney test. Categorical variables were expressed as frequency and percentage, and were compared using the chi-squared test or Fisher's exact test. Multivariate logistic regression models were then used to identify independent prognostic factors for hospitalization and to find a final model with readily available variables associated with hospitalization. Stepwise multivariate analysis was then conducted with characteristics prior to admission or at first examination. They were built step-by-step by adding or removing variables based on the results of previous models and the ease in obtaining these variables in general practice. Significant risk factors were assigned weighted points that were proportional to their beta regression coefficient values. Final variables were chosen depending on the best area under the curve (AUC). The variables used in the multivariate analysis had *p*-values < 0.05 in the univariate analysis.

2.5.1. Development of a Risk–Score Model

The variables in the final model were used in the development of the hospitalization risk score. The aim of this analysis was to construct a clinical score that could be easily used in ambulatory medicine and general medicine. Biological and radiological variables were therefore excluded from this analysis. Continuous variables were converted into categorical variables, and cut-off values were determined using ROC curves and the Youden index. The weight of each score variable was then calculated using the formula β -coefficient of the variable in the multivariate analysis model divided by the β -coefficient minimum multiplied by 2 [9]. The reference group of categorical variables was assigned 0 points, corresponding to a β -coefficient of zero.

Receiver operating characteristic (ROC) curve analyses were performed to assess the effectiveness of our risk score for predicting hospitalization in patients with diabetes affected by COVID-19. The cut-off for hospitalization prediction risk score was also determined using ROC curves.

We conducted an internal validation of our score in the cohort with sensitivity, specificity, negative predictive value, and positive predictive value.

In all analyses, two-tailed *p* values < 0.05 were considered to indicate significance. All analyses were performed with available data using SPSS software ver. 20.0 (IBM, Armonk, NY, USA) and the *logistf* package in R, version 3.6.2 [10].

2.5.2. External Validation of the Risk–Score Model

In order to validate the risk–score model in other populations with diabetes and in another time period of the pandemic, we further tested the diabscore in two other populations with diabetes ($n = 132$ and $n = 2036$).

The first cohort was a cohort of 132 patients with diabetes and COVID-19 hospitalized in summer in APHM when the incidence of COVID-19 was reduced. We chose the period from August the 20th to September the 20th, just before the second wave and the beginning of overnight curfew (RGPD PADS20-195). The 5 clinical data sets used to calculate the diabscore were retrieved from medical records.

The second cohort was the whole CORONADO cohort, a nationwide multicenter observational study in people with diabetes hospitalized for COVID-19 in 68 French centers. If the peripheral saturation of oxygen was not available in ambient air, and the patient was already on oxygen supply on admission, we considered their SpO₂ to be under 95%.

3. Results

3.1. Population

In total, 344 patients with diabetes and confirmed COVID-19 referred to Marseille Public Hospitals (APHM) were included—185 patients as patients hospitalized between 10 March and 10 April 2020 for COVID-19, and 159 outpatients followed on an ambulatory basis (Figure 1). Prior to first admission, at least 60% of patients had been followed only by their general practitioner for their diabetes; 20% of hospitalized patients required tracheal intubation, and 13% died within 28 days.

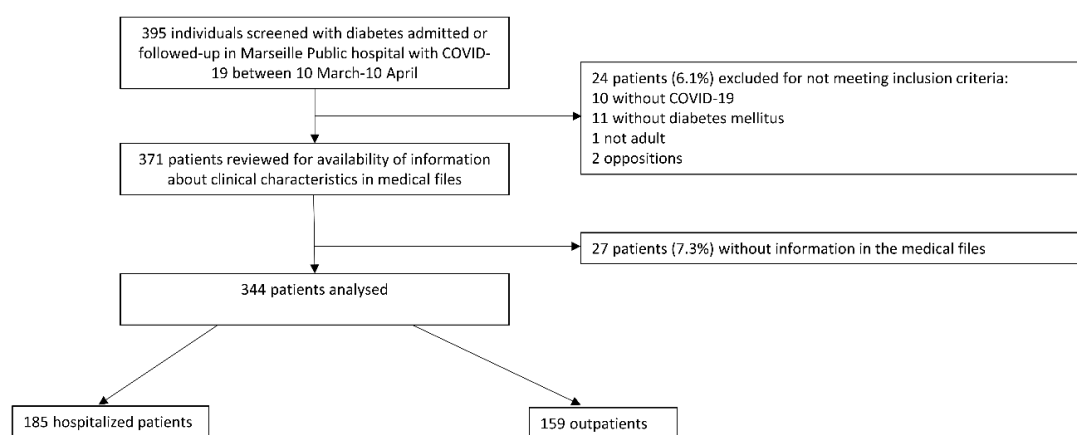


Figure 1. Study flow chart.

3.2. Differences in Demographic and Diabetes-Related Characteristics between Hospitalized and Outpatients

The clinical characteristics of patients are given in Table 1. The completeness of data exceeded 84% except for HbA1c (67%) (Table 1). Fifty-nine percent of the cohort were men, with no significant difference between groups ($p = 0.27$). The study population had a mean age of 62.1 ± 14.0 years, 10.8 ± 8.8 years of diabetes duration and a mean HbA1c of 7.7 (61 mmol/mol) $\pm 1.7\%$. As expected, hospitalized patients were older (mean age 68.0 ± 12.6 vs. 55.2 ± 12.6 years, $p < 0.001$), less autonomous ($p < 0.0001$), and more frequently displayed class III obesity (BMI ≥ 40 kg/m², 9.7% vs. 3.5%, $p = 0.03$) than outpatients. Ninety four percent of the study population had type 2 diabetes, with 10 times more type 1 diabetes in the outpatient group (11.3% vs. 1.1%, $p < 0.0001$) (Table 1).

Table 1. Clinical characteristics prior to first examination.

Variable	Data Available	All (n = 344)	Outpatients (n = 159)	Inpatients (n = 185)	p
Sex male/female	344	204/140 (59.3%)	89/70 (56%)	115/70 (62.1%)	NS
Age (years)	344	62.1 ± 14.0	55.2 ± 12.6	68 ± 12.6	<0.0001
<55 years		100 (29.1%)	77 (48.4%)	23 (12.4%)	<0.0001
55–64 years		94 (27.3%)	46 (28.9%)	48 (25.9%)	ref
65–74 years		82 (23.8%)	29 (18.2%)	53 (28.6%)	0.07
≥75 years		68 (19.8%)	7 (4.4%)	61 (33%)	<0.0001
BMI (kg/m ²)	308	29.5 ± 6.6	29 ± 5.3	29.8 ± 7.5	NS
<25 kg/m ²		72 (23.4%)	31 (21.7%)	41 (24.8%)	NS
25–29.9 kg/m ²		114 (37%)	58 (40.6%)	56 (33.9%)	NS
30–39.9 kg/m ²		101 (32.8%)	49 (34.3%)	52 (31.5%)	NS
≥40 kg/m ²		21 (6.8%)	5 (3.5%)	16 (9.7%)	0.030
Autonomy	344				<0.0001
Autonomous		307 (89.2%)	159 (100%)	148 (80%)	
Non-autonomous		37 (10.8%)	0 (0%)	37 (20%)	
Ethnicity	292				0.010
EU		103 (35.3%)	43 (28.3%)	60 (42.9%)	ref
MENA		123 (42.1%)	75 (49.3%)	48 (34.3%)	0.004
AC		64 (21.9%)	34 (22.4%)	30 (21.4%)	0.153
AS		2 (0.7%)	0 (0%)	2 (0.7%)	NA
Hypertension	343	221 (64.4%)	70 (44.3%)	151 (81.6%)	<0.0001
Dyslipidemia	342	139 (40.6%)	49 (30.8%)	90 (49.2%)	0.001
Tobacco use	320				<0.0001
Never		236 (73.8%)	136 (85.5%)	100 (62.1%)	
Former		56 (17.5%)	6 (3.8%)	50 (31.1%)	
Current		28 (8.8%)	17 (10.7%)	11 (6.8%)	
Type of diabetes	344				<0.0001
Type 1		20 (5.8%)	18 (11.3%)	2 (1.1%)	
Type 2		324 (94.2%)	141 (88.7%)	183 (98.9%)	
Diabetes duration	267	10.8 ± 8.8	9.1 ± 8	12.4 ± 9.2	0.002
HbA1c (%)	229	7.7 ± 1.7	7.5 ± 1.6	7.8 ± 1.7	0.100
Severe hypoglycemia	285	12 (4.2%)	1 (0.7%)	12 (4.2%)	0.006
Microvascular complications	315	109 (34.6%)	23 (16.7%)	86 (48.6%)	<0.0001
Severe diabetic retinopathy	294	14 (4.7%)	6 (4.7%)	8 (4.8%)	NS
Diabetic kidney disease	344	104 (30.2%)	21 (13.2%)	83 (44.9%)	<0.0001
History of diabetic foot ulcer	344	6 (1.7%)	2 (1.3%)	4 (2.2%)	NS
Macrovascular complications	342	71 (20.8%)	14 (8.9%)	57 (31%)	<0.0001
Ischemic heart disease	342	58 (17%)	10 (6.3%)	48 (26.2%)	<0.0001
Cerebrovascular disease	338	21 (6.1%)	5 (3.2%)	16 (8.7%)	0.040
Peripheral artery disease	340	14 (4.1%)	2 (1.3%)	12 (6.5%)	0.020
Comorbidities					
CKD *	331	49 (13.8%)	1 (0.7%)	48 (26%)	<0.0001
Dialysis	344	8 (2.3%)	0 (0%)	8 (4.3%)	0.010
Heart failure	340	22 (6.5%)	5 (3.1%)	17 (9.4%)	0.030
Sleep apnea	321	37 (11.5%)	9 (6.2%)	37 (11.5%)	0.010
Respiratory failure	342	21 (6.1%)	3 (1.9%)	18 (9.8%)	0.003
COPD	343	16 (4.7%)	2 (1.3%)	14 (7.6%)	0.005
Active cancer	341	12 (3.5%)	1 (0.6%)	11 (6%)	0.007
Transplant	344	4 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (1.6%)	NS
NAFLD or liver cirrhosis	337	24 (7%)	12 (7.5%)	12 (6.7%)	NS
Bariatric surgery	344	3 (0.9%)	2 (1.3%)	1 (0.5%)	NS
Treatments					
Insulin	337	104 (30.9%)	37 (23.7%)	67 (37%)	0.010
Basal bolus regimen	333	66 (19.8%)	26 (16.9%)	40 (22.3%)	0.012
Metformin	339	214 (63.1%)	104 (67.1%)	110 (59.8%)	NS
DPP4-Inhibitors	340	79 (23.2%)	37 (23.7%)	42 (22.8%)	NS
GLP1-RA	340	38 (11.2%)	17 (10.9%)	21 (11.4%)	NS
Glinides	339	35 (10.3%)	13 (8.4%)	22 (12%)	NS
Sulfonylurea	339	72 (21.2%)	33 (21.3%)	39 (21.2%)	NS
Anti-platelet agent	341	92 (27%)	19 (12.1%)	73 (39.7%)	<0.0001
ACE inhibitors and/or ARBs	341	172 (50.4%)	53 (33.8%)	119 (64.7%)	<0.0001
Diuretics	340	76 (22.4%)	23 (14.7%)	53 (28.8%)	0.003
Statins	341	115 (33.7%)	40 (25.5%)	75 (40.8%)	0.004
Anticoagulant	341	28 (8.1%)	4 (2.6%)	24 (13%)	0.001

Data are presented as numbers (%) and mean ± SD. NS: non-significant, NA: not applicable, ref: reference. CKD: chronic kidney disease (* defined as eGFR < 45 mL/min/ 1.73 m²), COPD: chronic obstructive pulmonary disease. Ethnicity: EU (Europid), MENA (Middle Eastern and North African), AC (African and Caribbean), AS (Asian). HbA1c corresponds to the HbA1c value determined in the 6 months prior to or in the first 7 days following hospital admission. DKD: diabetic kidney disease defined as estimated glomerular filtration rate eGFR ≤ 60 mL/min and/or proteinuria. NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease, GLP1-RA: glucagon-like peptide 1-receptor agonist, DPP-4 inhibitors: dipeptidyl peptidase-4, ACE inhibitors: angiotensin-converting enzyme inhibitors, ARBs: angiotensin II receptor blockers.

Mean HbA1c value did not significantly differ between groups (7.8 (62 mmol/mol) ± 1.7% inpatients vs. 7.5 (58 mmol/mol) ± 1.6% outpatients, $p = 0.10$). Hospitalized patients had a longer diabetes duration (12.4 ± 9.2 vs. 9.1 ± 8 years, $p = 0.002$), experienced more episodes of severe hypoglycemia in the previous year ($p = 0.006$), and had more microvascular ($p < 0.0001$) and macrovascular ($p < 0.0001$) complications than outpatients. They were also more frequently treated with insulin (37% vs. 23.7%, $p = 0.009$). Comorbidities, especially hypertension (81.6% vs. 44.3%, $p < 0.0001$), dyslipidemia (49.2% vs. 30.8%, $p = 0.001$), obstructive sleep apnea (11.5% vs. 6.2%, $p = 0.008$), respiratory failure (9.8% vs. 1.9%, $p = 0.003$), COPD (7.6% vs. 1.3%, $p = 0.005$), active cancer (6.0% vs. 0.6%, $p = 0.007$), heart failure (9.4% vs. 3.1%, $p = 0.03$) and dialysis (4.3% vs. 0%, $p = 0.008$), were more prevalent in hospitalized patients than in outpatients. Inpatients were more frequently being treated with antiplatelet agents (39.7% vs. 12.1%, $p < 0.0001$), renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS) blockers (64.7% vs. 33.8%, $p < 0.0001$), diuretics (loop and thiazide, 28.8% vs. 14.7%, $p = 0.003$) and statins (40.8% vs. 25.5%, $p = 0.004$) than outpatients.

3.3. Characteristics of COVID-19 during First Examination, and Differences between In- and Outpatients

The characteristics of COVID-19 patients during the first clinical examination are given in Table 2. The mean duration of symptoms before consultation or hospitalization was 6 days in the whole cohort. Outpatients were consulted earlier than hospitalized patients (5.8 vs. 6.2 days, respectively, $p = 0.002$).

Table 2. COVID-19-related clinical, radiological, and biological characteristics on first examination (at the emergency department unit or IHU).

Variable	Data Available	All (n = 344)	Outpatients (n = 159)	Inpatients (n = 185)	p
Positive SARS-CoV-2-PCR	344	330 (96%)	158 (99.4%)	172 (93%)	0.002
Typical CT signs	288	246 (85.4%)	96 (78%)	150 (88%)	
limited		87 (35.3%)	59 (61.5%)	28 (19%)	<0.05
limited to intermediate		4 (1.6%)	0 (0%)	4 (2.6%)	NS
intermediate		96 (39%)	35 (36.5%)	61 (41%)	NS
intermediate to severe		8 (3.2%)	0 (0%)	8 (5.3%)	NS
severe		51 (2.2%)	2 (2%)	49 (32.1%)	<0.05
COVID-19 symptoms	343	324 (94.5%)	144 (90.6%)	180 (97.8%)	0.004
Fever	340	165 (48.5%)	47 (29.6%)	118 (65.2%)	<0.0001
Cough	340	217 (63.8%)	92 (57.9%)	125 (69.1%)	0.040
Dyspnea	343	133 (38.8%)	27 (17%)	106 (57.6%)	<0.0001
Cephalalgia	339	77 (22.7%)	51 (32.1%)	26 (14.4%)	<0.0001
Anosmia and/or agueusia	340	115 (33.4%)	85 (53.5%)	30 (16.6%)	<0.0001
Fatigue	340	205 (60.3%)	80 (50.3%)	125 (69.1%)	0.001
Rhinitis and/or pharyngeal symptoms	340	69 (20.3%)	55 (34.6%)	14 (7.7%)	<0.0001
Digestive disorder	340	77 (22.6%)	31 (19.5%)	46 (25.4%)	NS
Time between symptoms and first day hospital or consultations	332	6 ± 4.6	5.8 ± 4.5	6.2 ± 4.6	0.002
Secondary infection	336	19 (5.7%)	0 (0%)	19 (10.7%)	<0.0001
Ketosis	340	7 (2.1%)	2 (1.3%)	5 (2.8%)	NS
Peripheral oxygen saturation (%)	313	94.3 ± 6.7	97.3 ± 1.5	91.6 ± 8.3	<0.0001
Biology at admission					
Hemoglobin (g/dL)	330	13.4 ± 1.8	13.8 ± 1.5	13.1 ± 2.0	<0.0001
White cell count (G/L)	330	6.6 ± 2.7	6.0 ± 1.7	7.0 ± 3.2	<0.0001
Lymphocyte count (G/L)	311	1.5 ± 0.9	1.8 ± 0.8	1.2 ± 0.9	<0.0001
Neutrophil count (G/L)	311	4.4 ± 2.4	3.6 ± 1.5	5.1 ± 2.8	<0.0001
Eosinophil count (G/L)	311	0.02 (0–0.07)	0.07 ± 0.1	0.04 ± 0.144	NS
Platelet count (10 ³ /mm ³)	330	225 ± 85	244 ± 83	211 ± 84	<0.0001
eGFR (/min)	331	77 ± 28.8	91.8 ± 21.7	66.2 ± 28.7	<0.0001
Admission plasma glucose (mmol/L)	324	10 ± 5.2	9.2 ± 4.2	10.7 ± 5.8	0.010
ASAT (UI/L)	292	44 ± 30	34 ± 18	50 ± 35	<0.0001
ALAT (UI/L)	292	38 ± 28	39 ± 26	37 ± 30	NS
GGT (UI/L)	292	44 (26–69)	57 ± 58	73 ± 123	NS
CRP (mg/L)	299	32 (5.8–87)	18.9 ± 33.6	88. ± 81.8	<0.0001
CPK (UI/L)	280	100 (59–191)	77 (56–134)	121 (67–257)	0.001
LDH (UI/L)	269	304 ± 138	232.6 ± 56	351.2 ± 155	<0.0001
Albumin (g/L)	211	38 ± 6	43 ± 4	37 ± 5	<0.0001

Data are represented as numbers (%) and mean ± SD or median (25th–75th percentile). eGFR, estimated glomerular filtration rate eGFR was calculated according to the CKD-EPI formula. GGT, gamma glutamyl transferase. LDH, lactate dehydrogenase.

Symptoms were present in 94.5%. The most common signs were cough (63.8%), fatigue (60.3%), fever (48.5%) and dyspnea (38.8%), and these were more prevalent in hospitalized patients than in outpatients (all $p < 0.05$). By contrast, cephalalgia, anosmia and/or ageusia and pharyngeal symptoms were more prevalent in out- than in inpatients (all $p < 0.0001$). SARS-CoV-2 PCR testing was performed in all the patients, with a positive result in 96%. In 14 patients for whom the PCR was negative but with typical pulmonary CT findings, the diagnosis of COVID-19 was rectified. Thoracic CT imaging, available for 288 patients (84%), demonstrated typical COVID-19 pneumopathy signs (ground-glass opacity and/or crazy paving) in 85.4%; severe forms predominated in hospitalized patients (32.1% vs. 2% respectively, $p < 0.05$) compared to outpatients.

Ketosis was present in 2.1% of patients on admission and did not significantly differ between groups. Ambient air peripheral oxygen saturation at first examination was lower in hospitalized patients (91.6% vs. 97.3%, $p < 0.0001$) than in outpatients.

Numerous biological variables differed between in- and outpatients. Hospitalized patients had lower hemoglobin (13.1 ± 2.0 vs. 13.8 ± 1.5 g/dL, $p < 0.0001$), lymphocyte counts (1.2 ± 0.9 vs. 1.8 ± 0.8 G/L, $p < 0.0001$), platelet counts (211 ± 84 vs. 244 ± 83 103/mm³, $p < 0.0001$) and albumin (37 ± 5 vs. 43 ± 4 g/L, $p < 0.0001$) than outpatients. Conversely, inpatients displayed more inflammation (CRP 88.6 ± 81.8 vs. 18.9 ± 33.6 mg/L, $p < 0.0001$), higher neutrophil counts (5.1 ± 2.8 vs. 3.6 ± 1.5 G/L, $p < 0.0001$), higher admission plasma glucose levels (10.7 ± 5.8 vs. 9.2 ± 4.2 mmol/L, $p = 0.01$) and higher values for cellular lysis, i.e., ASAT (50 ± 35 vs. 34 ± 18 , $p < 0.0001$), CPK (314 ± 831 vs. 104 ± 65 , $p = 0.001$) and LDH (351 ± 155 vs. 233 ± 56 , $p < 0.0001$), than outpatients (Table 2).

3.4. Predictive Criteria for Hospitalization and Model Development of an Easy-to-Use Pragmatic Score for Clinicians

Many variables were linked to the risk of hospitalization in univariate analysis, and multiple logistic regression models were performed to find factors independently associated with the hospitalization risk. The different models are presented in Table 3.

Table 3. Stepwise multivariate analysis.

	AUC	OR	95% CI	β Coefficient	p
Model 1—Basic medical history	0.814				
Age		1.07	(1.04–1.10)	0.07	<0.001
Sex		0.71	(0.41–1.23)	−0.34	0.22
Type of diabetes		2.99	(0.58–15.44)	1.10	0.19
Hypertension		2.94	(1.65–5.25)	1.09	<0.001
COPD		5.18	(0.94–28.43)	1.64	0.06
BMI (< or ≥ 40)		3.83	(1.20–12.22)	1.34	0.02
Model 2—Medical history and biological data at first examination	0.860				
Age		1.07	(1.05–1.10)	0.07	<0.001
Sex		0.63	(0.35–1.14)	−0.45	0.13
Type of diabetes (T2D vs T1D)		3.94	(0.68–22.9)	1.37	0.13
Hypertension		3.91	(2.08–7.35)	1.36	<0.001
BMI (< or ≥ 40)		4.39	(1.28–15.01)	1.48	0.02
CKD		28.1	(3.55–222.33)	3.34	0.002
Plasma glucose at admission		1.14	(1.07–1.22)	0.13	<0.001
Model 3—Medical history and long-term plasma glucose	0.830				
Age		1.08	(1.04–1.12)	0.08	<0.001
Sex		0.62	(0.30–1.28)	−0.47	0.2
Type of diabetes		3.83	(0.77–82.54)	2.08	0.08
Hypertension		3.82	(1.79–8.15)	1.34	<0.001
BMI (< or ≥ 40)		5.43	(0.81–36.45)	1.69	0.08
HbA1c		1.02	(0.80–1.29)	0.02	0.88
Plasma glucose at admission		1.12	(1.02–1.24)	0.18	0.02

Table 3. Cont.

	AUC	OR	95% CI	β Coefficient	<i>p</i>
Model 4—Medical history and antidiabetic treatment characteristics	0.825				
Age		1.07	(1.03–1.09)	0.06	<0.001
Sex		0.67	(0.37–1.21)	−0.41	0.18
Type of diabetes		24.51	(1.95–307.56)	3.20	0.01
Hypertension		2.68	(1.43–5.05)	0.99	0.002
BMI		4.72	(1.26–17.65)	1.55	0.02
Severe hypoglycemia		7.12	(0.55–91.58)	1.96	0.13
Insulin treatment		2.49	(1.20–5.17)	0.91	0.01
Model 5—Medical history and diabetes complications	0.831				
Age		1.05	(1.03–1.08)	0.05	<0.001
Sex		0.83	(0.46–1.49)	−0.19	0.53
Type of diabetes		4.24	(0.78–23)	1.44	0.09
Hypertension		2.29	(1.23–4.28)	0.83	0.01
BMI (< or \geq 40)		4.07	(1.26–13.14)	1.40	0.02
Microangiopathy		2.11	(1.10–4.05)	0.74	0.02
Macroangiopathy		3.35	(1.50–7.52)	1.21	0.003
Model 6—Medical history and data at first examination	0.910				
Age		1.03	(1.00–1.06)	0.03	0.03
Sex		0.92	(0.46–1.84)	−0.08	0.82
Type of diabetes		45.34	(2.96–7033.84)	3.81	<0.001
Hypertension		3.51	(1.63–7.90)	1.25	<0.001
BMI (< or \geq 40)		4.14	(0.92–21.17)	1.42	0.06
Peripheral oxygen saturation		0.58	(0.47–0.69)	−0.54	<0.001
Insulin treatment		3.98	(1.82–9.02)	1.38	<0.001
Model 7—Clinical model simplified	0.910				
Age		1.03	(1.01–1.06)	0.03	0.01
Type of diabetes		52.39	(3.42–8067.31)	3.95	<0.001
Hypertension		3.35	(1.66–7)	1.21	<0.001
Peripheral oxygen saturation		0.56	(0.46–0.66)	−0.59	<0.001
Insulin treatment		3.70	(1.75–8.09)	1.31	<0.001

Age presented as continuous variable. CKD, chronic kidney disease.

Age, hypertension, BMI and plasma glucose at admission, peripheral oxygen saturation, micro- and macroangiopathy, and insulin treatment were independently associated with hospitalization risk ($p < 0.05$). Type of diabetes did not systematically remain associated with hospitalization risk depending on covariates, because of the interaction between variables, and the odds ratio remained high but with a large confidence interval (Table 3).

Model 7 provides the highest AUC, and was chosen to build the diabscore, an easy-to-use pragmatic prognostic score for hospitalization (Figure 2).

The final score included different age categories (≥ 75 years old, OR = 9.8; 95% CI 3.4–31.1), type of diabetes (OR = 74.1; 95% CI 5.3–11362), presence of hypertension (OR = 2.9; 95% CI 1.5–5.8), insulin treatment (OR = 3.8; 95% CI 1.9–8.1) and peripheral oxygen saturation (OR = 18.3 95% CI 8.2–47.1). The best cut-off value for peripheral oxygen saturation was identified by the Youden index (Youden = 0.55) at 95%.

The maximum allocated score was 49 and the model was developed to be calculated if at least four of the five variables were available. There were 39 missing data (31 concerned oxygen saturation). The cut-off value to predict hospitalization was 27 (Youden = 0.67). A score above 27 was strongly associated with hospitalization (OR = 28.9; 95% CI 15.7–53.3). A diabscore > 27 , AUC = 0.895, had a sensitivity (Se) of 77.7%, a specificity (Sp) of 89.2%, a positive predictive value of 89.4%, and a negative predictive value of 77.5% (Figure 3).

DIAB - Score		
Age	<55 years	= 0
	55-64 years	= 2
	65-74 years	= 3
	>= 75 years	= 9
Type of diabetes	Type 1	= 0
	Type 2	= 18
Hypertension	No	= 0
	Yes	= 4
Insulin treatment	No	= 0
	Yes	= 6
Oxygen saturation	>= 95 %	= 0
	< 95 %	= 12
TOTAL		=
Score > 27 = HOSPITALIZATION		

	OR	CI 95%	β -coefficient	p
Age 55-64 years	1.63	0.72-3.71	0.49	0.24
Age 65-74 years	2.21	0.97-5.10	0.79	0.06
Age ≥75 years	9.78	3.40-31.14	2.28	<0.001
HTA	2.90	1.49-5.81	1.07	<0.001
Type 2 diabetes	74.08	5.34-11362	4.31	<0.001
Insulin treatment	3.83	1.86-8.12	1.34	<0.001
Oxygen saturation <95%	18.34	8.16-47.14	2.91	<0.001

Figure 2. Diabscore: an easy-to-use hospitalization risk score.

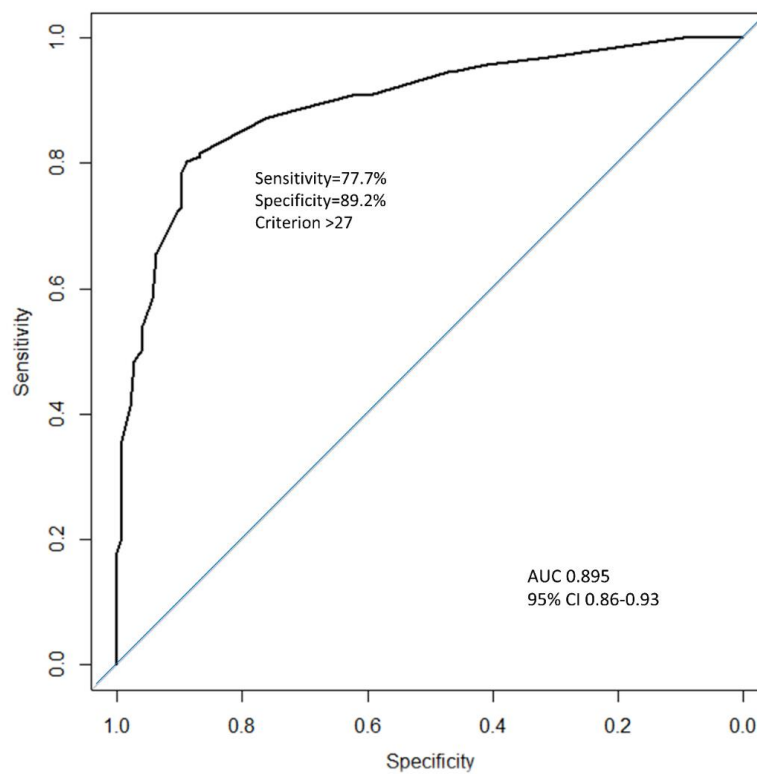


Figure 3. ROC curve of the DIABCOVID hospitalization predicting score (black curve) and a random classifier (blue curve).

3.5. Secondary Endpoints

The secondary endpoints were tracheal intubation for mechanical ventilation and death within 28 days of admission. A diabscore >27 predicted tracheal intubation (Se = 81.6%, Sp = 57.6%) and death (Se = 96%, Sp = 57.1%) by day 28.

A receiver operating characteristics (ROC) curve was used to identify the best cut-off value for the prediction of hospitalization in COVID-19 patients with diabetes. AUC, area under the curve.

3.6. External Validation of the Diabscore in Two Other Cohorts

3.6.1. External Validation of the Diabscore in Another Period of Time

We first evaluated our score later in the summer of 2020 when the incidence of COVID-19 was reduced. The main characteristics of the cohort of patients with diabetes and COVID-19 hospitalized in summer in APHM are shown in Supplementary Table S1. In this cohort, 78.0% of the population had a score above 27 (95% CI according to Clopper–Pearson estimate: 70.0–84.8%).

3.6.2. External Validation of the Diabscore in the Whole CORONADO Cohort

We then tested our score on the whole nationwide multicentric CORONADO cohort. Among the 2842 patients with diabetes and included in the CORONADO trial, 2036 patients had available data to calculate the diabscore. A diabscore >27 was found in 1722/2036 patients, i.e., 84.6% of the study population (95% CI according to Clopper–Pearson estimate 82.9–86.1%). Death within 28 days occurred in 6.1% of patients with a diabscore ≤ 27 , whereas it reached 22.5% of patients with a diabscore >27 , $p < 0.0001$.

4. Discussion

DIABCOVID is one of the first studies dedicated to outpatients with diabetes infected by SARS-CoV-2. It was designed to compare the phenotypic differences of outpatients with diabetes and hospitalized patients with COVID-19 diagnosis, and aimed at identifying predictive factors for hospitalization in this specific population, known to be at high risk for severity. Considering variables prior to first examination in our cohort, hospitalized patients were older, had more massive obesity, type 2 diabetes with a longer duration and more macro- and microvascular complications together with comorbidities and treatment with insulin. An American retrospective study analyzed disease outcomes for 49 patients with diabetes between 16 March and 24 April 2020, with similar age and HbA1c but higher BMI than our cohort, who were managed as outpatients and followed via audiovisual telemedicine [11]. Interestingly, the authors observed that the rate of hospitalization for patients with diabetes was double the rate for their patients overall. However, specific diabetes characteristics leading to hospitalization were not analyzed.

In the DIABCOVID study, remarkably severe hypoglycemia and long-term glycemic control were not independently associated with hospitalization as opposed to plasma glucose level at admission. The number of patients with ketosis was not significantly different between in- and outpatients ($p = \text{NS}$), suggesting that neither acute diabetic complications nor poor preexisting glycemic control on admission drove the hospitalization decision. An increased plasma glucose level at admission may reflect stress-induced hyperglycemia and could reflect the severity of SARS-CoV-2 infection, or new onset diabetes, whose incidence was found to be increased during the COVID-19 outbreak [12]. These results are consistent with those of the CORONADO study or the study of Zhu et al., who showed that an increased plasma glucose level was significantly associated with worse outcomes in patients with diabetes [8,13].

The DIABCOVID score was built as an easy-to-use score, with only five components that are easy to obtain during a general practice consultation for individuals with diabetes, and that were independently associated with the risk of hospitalization. This score used one demographical variable (age), three variables of medical history (type of diabetes, insulin treatment, hypertension) and one

clinical variable (peripheral oxygen saturation on room air at admission). It predicted hospitalization with an AUC of 0.895.

Age above 75 years and hypertension were independently associated with hospitalization (OR of 9.8 and 2.9 respectively) in our model. This is in line with all previous epidemiological studies showing that older patients are at greater risk in terms of severity, and hypertension was found to be the most common comorbidity present in hospitalized patients [14–17]. Accordingly, we found that ACE inhibitors and/or ARBs or diuretics were more frequently seen among in- than among outpatients. Unsurprisingly, insulin treatment was associated with hospitalization (OR of 3.83), and hospitalized patients very frequently exhibited complications of diabetes (microvascular and macrovascular complications) compared to outpatients. This is in line with the latest recommendations of American Diabetes Association (ADA) and European Association for the Study of Diabetes (EASD) for the management of hyperglycemia in T2D [18], and suggests that hospitalized T2D patients displayed diabetes for a longer duration, or displayed a more advanced stage of their disease or comorbidities that prevented the continuation of other antidiabetic treatments.

We observed that COPD was more prevalent in inpatients compared to outpatients. However, COPD did not remain independently associated with hospitalization risk. Conversely, the CoViDiab I and II studies showed that COPD was significantly associated with a higher risk of both COVID-19 hospitalization and progression towards bad outcomes [19,20].

While it is well known that obesity is associated with the severity of COVID-19 [21], with a French study showing that 76% of patients admitted into the ICU for COVID-19 were at least overweight [22], we showed in our cohort that only BMI > 40 kg/m² was associated with the risk of hospitalization after adjustment for age, sex, insulin treatment and type of diabetes. In a recent systematic review of published data on obesity and COVID-19, a pooled analysis showed that individuals with obesity were more at risk of being COVID-19 positive, 113% more at risk of hospitalization ($p < 0.0001$), 74% more at risk for ICU admission, and 48% more ($p < 0.001$) at risk for mortality [23]. In our cohort, mean BMI was relatively high (29.5 ± 6.6 kg/m²) and did not differ between in- and outpatients, which probably accounts for the fact that only massive obesity predicted hospitalization risk.

An interesting finding of the DIABSTUDY was that most of the patients with T1D could be managed in an outpatient setting. It was already known that type 2 diabetes mellitus patients were at high risk of severe forms of COVID-19 [24], and a recent report from the COVID-19-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET) confirmed that hospitalization rates were three times higher in patients with diabetes [25]. However, very few studies have reported COVID-19 outcomes in type 1 diabetes [26]. In our cohort, 5.8% of patients were T1D, 90% were managed as outpatients, and only 10% needed hospitalization. All these T1D patients were younger (mean age 40.1 ± 15 vs. 63.5 ± 13 years) and thinner (mean BMI 25.5 ± 5 vs. 29.7 ± 7 kg/m²), but with poorer long-term glucose control (mean HbA1c $8.5 \pm 1.7\%$ vs. $7.6 \pm 1.7\%$) and with a longer diabetes duration (mean 14.8 ± 12 vs. 10.5 ± 8 years) than T2D. After adjustment for age and BMI, patients with T2D always had a much greater risk of being hospitalized, with an OR = 74, than T1D. This lower-than-expected prevalence of T1D among patients hospitalized for COVID-19 is consistent with the CORONADO study, which reported a prevalence of 2.1% of T1D hospitalized with COVID-19 [26], and a threefold lower risk of tracheal intubation and/or death by day 7 in T1D <55 years of age. Although these results need to be confirmed in dedicated T1D prospective studies, there seems to be a lower risk of hospitalization in patients with T1D, which could help clinicians triage patients with diabetes in general practice or emergency rooms.

The last component of our easy-to-use score was peripheral oxygen saturation in room air, which was independently associated with hospitalization, with an OR = 18 just after type of diabetes, and which prevailed over BMI in predicting hospitalization risk. It is now well accepted that hypoxia is significantly associated with mortality and severity in patients with COVID-19 [27,28], and cases having no or minimal symptoms, but with markedly reduced pulse oximetry readings, referred to as having “silent” hypoxia, have been shown to be associated with clinical deterioration [7]. In the

4C Mortality Score validated in 22,361 patients admitted to hospital, peripheral oxygen saturation in room air \geq or $<92\%$ discriminately predicted in-hospital mortality [29]. In a retrospective study including 140 patients with moderate to critical COVID-19-associated pneumonia requiring oxygen supplementation, SpO₂ below 90% was associated with mortality, with a hazard ratio of 47.4 [27]. However, 95% is the threshold defining normal saturation. This is consistent with the French public health authority (Haut Conseil de la santé publique, HSCP, France) recommendation for hospitalization in cases of pneumonia with peripheral oxygen saturation below 95%.

All these factors enabled us to build an easy-to-use score for predicting hospitalization if the score was above 27 with an AUC = 0.895, a good specificity of 89.2% and a sensitivity of 77.7%. A retrospective analysis using the DIAB score in patients of the DIABSTUDY, who had had an ambulatory visit before their hospitalization, showed that 9/13 patients (70%) could have been hospitalized earlier (DIAB score >27). This could have an impact on the triaging of patients with diabetes in an emergency setting, and if healthcare resources are limited.

Moreover, the diabscore was validated in two external cohort patients, one at a different time period of the epidemic (with less cases) and one in the whole multicentric CORONADO cohort that included more than 2000 patients. Despite the fact that these cohorts included only hospitalized patients, this demonstrated the robustness of the diabscore to predict hospitalization, and this was also true for death at day 28.

This study, however, has some limitations. Our cohort was small compared to the current databases on COVID-19. However, to our knowledge, it is so far the largest cohort with outpatients with diabetes. A second limitation is the large proportion of patients without available HbA1c (33%), which may have biased our results. This is nevertheless in line with the observation that only 55% of individuals with diabetes have had three or more HbA1c determinations in the previous year according to French national registry data [30]. Another limitation is the absence of any external validation of the score in an ambulatory setting, due to the scarcity of outpatient studies on COVID-19. Prediction models for the diagnosis and prognosis of COVID-19 have been evaluated in a recent systematic review and show a high risk of bias and probably optimistic performances [31]. Given this crucial limitation, we are open to sharing individual participant data to validate and perhaps build a new, more rigorous score. In our study, there was a majority of T2D, which could have biased our score involving the type of diabetes. Finally, the hospitalization of patients may have depended on the degree of saturation of the health system, and some patients who would have been hospitalized in another context may not have been because of an overload of reception capacities at this time. An Italian study showed that during the COVID-19 outbreak, calls for out-of-hospital emergency systems strongly increased (up to +440%) along with attendance in emergency care units [32]. However, the diabscore performed well in another period of the pandemic with a lower incidence of COVID-19 cases, highlighting its robustness for predicting hospitalization risk. Therefore, the major strength of this study is the access to outpatients, enabling us to identify the patients with diabetes at risk of severe forms of COVID-19 requiring hospitalization, but also those who can be reassured.

In conclusion, the DIABCOVID study uniquely reports the phenotypes of COVID-19 individuals with diabetes admitted to hospital or followed up in an ambulatory setting. Advanced age, insulin treatment, type 2 diabetes, presence of hypertension and low peripheral saturation were strongly associated with risk of hospitalization, and might require specific management. By contrast, patients with type 1 diabetes were less at risk of being hospitalized and could be reassured. All these findings could guide clinicians to best advise their patients and avoid a loss of chance, or prevent the overload of emergency care units.

Supplementary Materials: The following are available online at <http://www.mdpi.com/2077-0383/9/11/3726/s1>, Table S1: Main Characteristics of Patients with Diabetes Hospitalized in APHM during Summer 2020 (from 20 August 2020 to 20 September 2020) just before the Recrudescence of the Epidemic Second Wave).

Author Contributions: conceptualization, A.D. and B.G.; methodology, M.B., M.W. and N.R.; formal analysis, A.L. and M.B.; investigation, J.C.L., B.G., A.D., P.D., S.B. and A.S.; resources, F.R., M.H. and M.P.; data curation, F.R., M.H. and M.P.; writing—original draft preparation, A.L. and B.G.; writing—review and editing, B.C., P.G., P.C., J.C.L., A.S., P.D., A.D., B.G. and P.A.; supervision, B.G. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study received the following funding: the Fondation francophone de recherche sur le diabète (FFRD), supported by Novo Nordisk, M.S.D., Abbott, Allergan, AstraZeneca, Élivie, Fortil, Lifescan, Lilly, Nantes Métropole, N.H.C., Sanofi and FFD (Fédération française des diabétiques)—CORONADO initiative emergency grant, Société francophone du diabète (SFD)—CORONADO initiative emergency grant and Air Liquide Health Care international. All research facilities are thanked for providing research associates and research technicians for clinical investigations pro bono. The funders of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or drafting.

Acknowledgments: We thank all the medical staff involved in the diagnosis and treatment of patients with COVID-19, and all the general practitioners, specialists, pharmacists, and biological laboratories responsible for patients for providing additional medical information to investigators. We thank the Société francophone du diabète (SFD) and Société française d'endocrinologie (SFE) for disseminating the study design and organization, and the Fédération française des diabétiques (FFD) for participating in the study organization.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Guan, W.-J.; Ni, Z.-Y.; Hu, Y.; Liang, W.-H.; Ou, C.-Q.; He, J.-X.; Liu, L.; Shan, H.; Lei, C.-L.; Hui, D.S.C.; et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *382*, 1708–1720. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Zheng, Z.; Peng, F.; Xu, B.; Zhao, J.; Liu, H.; Peng, J.; Li, Q.; Jiang, C.; Zhou, Y.; Liu, S.; et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J. Infect.* **2020**, *81*, e16–e25. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Wu, Z.; McGoogan, J.M. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72,314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* **2020**. [[CrossRef](#)]
4. Huang, I.; Lim, M.A.; Pranata, R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia—A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab. Syndr.* **2020**, *14*, 395–403. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Muniyappa, R.; Gubbi, S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **2020**, *318*, E736–E741. [[CrossRef](#)]
6. Rello, J.; Storti, E.; Belliato, M.; Serrano, R. Clinical phenotypes of SARS-CoV-2: Implications for clinicians and researchers. *Eur. Respir. J.* **2020**, *55*. [[CrossRef](#)]
7. Wilkerson, R.G.; Adler, J.D.; Shah, N.G.; Brown, R. Silent hypoxia: A harbinger of clinical deterioration in patients with COVID-19. *Am. J. Emerg. Med.* **2020**. [[CrossRef](#)]
8. Cariou, B.; Hadjadj, S.; Wargny, M.; Pichelin, M.; Al-Salameh, A.; Allix, I.; Amadou, C.; Arnault, G.; Baudoux, F.; Bauduceau, B.; et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: The CORONADO study. *Diabetologia* **2020**, *63*, 1500–1515. [[CrossRef](#)]
9. Nguyen, D.T.; Graviss, E.A. Development and validation of a prognostic score to predict tuberculosis mortality. *J. Infect.* **2018**, *77*, 283–290. [[CrossRef](#)]
10. Logistf: Firth's Bias-Reduced Logistic Regression Version 1.24 from CRAN. Available online: <https://rdrr.io/cran/logistf/> (accessed on 21 September 2020).
11. Shabto, J.M.; Loerinc, L.; O'Keefe, G.A.; O'Keefe, J. Characteristics and outcomes of COVID-19 positive patients with diabetes managed as outpatients. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2020**, *164*, 108229. [[CrossRef](#)]
12. Rubino, F.; Amiel, S.A.; Zimmet, P.; Alberti, G.; Bornstein, S.; Eckel, R.H.; Mingrone, G.; Boehm, B.; Cooper, M.E.; Chai, Z.; et al. New-Onset Diabetes in Covid-19. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *383*, 789–790. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Zhu, L.; She, Z.-G.; Cheng, X.; Qin, J.-J.; Zhang, X.-J.; Cai, J.; Lei, F.; Wang, H.; Xie, J.; Wang, W.; et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* **2020**, *31*, 1068–1077.e3. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

14. Wu, C.; Chen, X.; Cai, Y.; Xia, J.; Zhou, X.; Xu, S.; Huang, H.; Zhang, L.; Zhou, X.; Du, C.; et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* **2020**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Zhou, F.; Yu, T.; Du, R.; Fan, G.; Liu, Y.; Liu, Z.; Xiang, J.; Wang, Y.; Song, B.; Gu, X.; et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet* **2020**, *395*, 1054–1062. [[CrossRef](#)]
16. Guan, W.-J.; Liang, W.-H.; Zhao, Y.; Liang, H.-R.; Chen, Z.-S.; Li, Y.-M.; Liu, X.-Q.; Chen, R.-C.; Tang, C.-L.; Wang, T.; et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: A nationwide analysis. *Eur. Respir. J.* **2020**, *55*. [[CrossRef](#)]
17. Richardson, S.; Hirsch, J.S.; Narasimhan, M.; Crawford, J.M.; McGinn, T.; Davidson, K.W.; The Northwell COVID-19 Research Consortium; Barnaby, D.P.; Becker, L.B.; Chelico, J.D.; et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* **2020**. [[CrossRef](#)]
18. Davies, M.J.; D'Alessio, D.A.; Fradkin, J.; Kernan, W.N.; Mathieu, C.; Mingrone, G.; Rossing, P.; Tsapas, A.; Wexler, D.J.; Buse, J.B. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* **2018**, *41*, 2669–2701. [[CrossRef](#)]
19. Maddaloni, E.; D'Onofrio, L.; Alessandri, F.; Mignogna, C.; Leto, G.; Coraggio, L.; Sterpetti, S.; Pascarella, G.; Mezzaroma, I.; Lichtner, M.; et al. Clinical features of patients with type 2 diabetes with and without Covid-19: A case control study (CoViDiab I). *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2020**, *169*, 108454. [[CrossRef](#)]
20. Maddaloni, E.; D'Onofrio, L.; Alessandri, F.; Mignogna, C.; Leto, G.; Pascarella, G.; Mezzaroma, I.; Lichtner, M.; Pozzilli, P.; Agrò, F.E.; et al. Cardiometabolic multimorbidity is associated with a worse Covid-19 prognosis than individual cardiometabolic risk factors: A multicentre retrospective study (CoViDiab II). *Cardiovasc. Diabetol.* **2020**, *19*, 164. [[CrossRef](#)]
21. Zhou, Y.; Chi, J.; Lv, W.; Wang, Y. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Diabetes Metab. Res. Rev.* **2020**. [[CrossRef](#)]
22. Simonnet, A.; Chetboun, M.; Poissy, J.; Raverdy, V.; Noulette, J.; Duhamel, A.; Labreuche, J.; Mathieu, D.; Pattou, F.; Jourdain, M.; et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity* **2020**, *28*, 1195–1199. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Popkin, B.M.; Du, S.; Green, W.D.; Beck, M.A.; Algaith, T.; Herbst, C.H.; Alsukait, R.F.; Alluhidan, M.; Alazemi, N.; Shekar, M. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes. Rev.* **2020**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Xu, Z.; Wang, Z.; Wang, S.; Ye, Y.; Luo, D.; Wan, L.; Yu, A.; Sun, L.; Tesfaye, S.; Meng, Q.; et al. The impact of type 2 diabetes and its management on the prognosis of patients with severe COVID-19. *J. Diabetes* **2020**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Ko, J.Y.; Danielson, M.L.; Town, M.; Derado, G.; Greenlund, K.J.; Daily Kirley, P.; Alden, N.B.; Yousey-Hindes, K.; Anderson, E.J.; Ryan, P.A.; et al. Risk Factors for COVID-19-associated hospitalization: COVID-19-Associated Hospitalization Surveillance Network and Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Clin. Infect. Dis.* **2020**. [[CrossRef](#)]
26. Wargny, M.; Gourdy, P.; Ludwig, L.; Seret-Bégué, D.; Bourron, O.; Darmon, P.; Amadou, C.; Pichelin, M.; Potier, L.; Thivolet, C.; et al. Type 1 Diabetes in People Hospitalized for COVID-19: New Insights from the CORONADO Study. *Diabetes Care* **2020**. [[CrossRef](#)]
27. Xie, J.; Covassin, N.; Fan, Z.; Singh, P.; Gao, W.; Li, G.; Kara, T.; Somers, V.K. Association between Hypoxemia and Mortality in Patients with COVID-19. *Mayo Clin. Proc.* **2020**, *95*, 1138–1147. [[CrossRef](#)]
28. Yan, Y.; Yang, Y.; Wang, F.; Ren, H.; Zhang, S.; Shi, X.; Yu, X.; Dong, K. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res. Care* **2020**, *8*. [[CrossRef](#)]
29. Knight, S.R.; Ho, A.; Pius, R.; Buchan, I.; Carson, G.; Drake, T.M.; Dunning, J.; Fairfield, C.J.; Gamble, C.; Green, C.A.; et al. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ* **2020**, *370*, m3339. [[CrossRef](#)]

30. SPF Le Poids du Diabète en France en 2016. Synthèse Epidémiologique. Available online: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/documents/rapport-synthese/le-poids-du-diabete-en-france-en-2016.-synthese-epidemiologique> (accessed on 25 August 2020).
31. Wynants, L.; Calster, B.V.; Collins, G.S.; Riley, R.D.; Heinze, G.; Schuit, E.; Bonten, M.M.J.; Damen, J.A.A.; Debray, T.P.A.; Vos, M.D.; et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: Systematic review and critical appraisal. *BMJ* **2020**, *369*. [[CrossRef](#)]
32. Perlini, S.; Canevari, F.; Cortesi, S.; Sgromo, V.; Brancaglione, A.; Contri, E.; Pettenazza, P.; Salinaro, F.; Speciale, F.; Sechi, G.; et al. Emergency Department and Out-of-Hospital Emergency System (112-AREU 118) integrated response to Coronavirus Disease 2019 in a Northern Italy centre. *Intern. Emerg. Med.* **2020**, *15*, 825–833. [[CrossRef](#)]

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.