HAL
open science

Phénotypage du diabète des patients hospitalisés pour Covid-19 au CHU d'Amiens : relation entre diabète de type 2 et pronostic de l'infection

Sébastien Jurion

▶ **To cite this version:**

Sébastien Jurion. Phénotypage du diabète des patients hospitalisés pour Covid-19 au CHU d'Amiens : relation entre diabète de type 2 et pronostic de l'infection. Endocrinologie et métabolisme. 2020. dumas-03225225

HAL Id: dumas-03225225

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03225225v1

Submitted on 12 May 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.

UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE

FACULTÉ DE MÉDECINE

2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

N°2020-212

Spécialité : Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition

PHÉNOTYPAGE DU DIABÈTE DES PATIENTS HOSPITALISÉS POUR COVID-19 AU CHU D'AMIENS : RELATION ENTRE DIABÈTE DE TYPE 2 ET PRONOSTIC DE L'INFECTION

Présentée et soutenue publiquement le 11/12/2020
Par Monsieur Sébastien JURION

JURY

Président : Monsieur le Professeur Jean-Daniel LALAU

Membres du jury :
Madame le Professeur Rachel DESAILLOUD
Madame le Docteur Ornella RAAD

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Abdallah AL-SALAMEH

Monsieur le Professeur Jean-Daniel LALAU

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (Nutrition)

Chef du Service Endocrinologie, maladies métaboliques et nutrition

Pôle « Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie » (D.R.I.M.E)

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider mon jury de thèse et de toute la bienveillance que vous m'avez accordé au cours de ces années d'internat. Merci pour vos cours « d'initiation à la nutrition ». J'aurai une pensée pour vous à chaque prescription de Metformine et de NPH.

Soyez assuré de mon profond respect.

Madame le Professeur Rachel DESAILLOUD

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques)

Je vous remercie pour votre enseignement, votre rigueur, vos conseils, votre investissement et votre gentillesse. Je vous remercie pour les staffs hôpital de jour et pour les cours de DES du mercredi après-midi. Vous me donnez l'envie d'en apprendre toujours davantage sur notre belle spécialité.

Soyez assurée de ma profonde gratitude.

Monsieur le Docteur Abdallah AL-SALAMEH

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Service d'Endocrinologie, Maladies Métaboliques et Nutrition

CHU Amiens Picardie – Site Nord

Je vous remercie de m'avoir proposé ce sujet de thèse et de m'avoir encadré. Je vous remercie pour vos explications, vos conseils, votre patience, votre simplicité, votre gentillesse et votre investissement. Je vous remercie pour les visites en hôpital de semaine et pour les vendredis après-midi bibliographies. Vous êtes une source d'inspiration.

Soyez assuré de ma profonde considération.

Madame le Docteur Ornella RAAD

Praticien Hospitalier contractuel

(Endocrinologie, Diabétologie, Nutrition et Maladies Métaboliques)

D'abord mon interne, puis ma cheffe (« la meilleure ! » haha) et maintenant une amie. Je te remercie pour ton écoute, ton aide, ton enseignement et pour ta gentillesse. Merci pour le stage au SSR de Corbie, pour les RCP de chirurgie bariatrique et dernièrement pour ce partenariat dans l'unité COVID-19.

À Estelle :

Toi qui partage ma vie depuis bientôt 11 ans, même si les dernières années ont été éprouvantes, tu as toujours été là pour me réconforter, me motiver et égayer mes journées. C'est en grande partie grâce à toi que cette thèse a vu le jour (coucou les tableaux et la mise en page) et je t'en remercie. Chaque jour tu fais mon bonheur, je t'aime.

À ma famille :

- À mes parents : merci pour votre soutien, pour l'amour que vous me portez et pour l'éducation que vous m'avez donné dont je suis fier. Vous m'avez transmis le goût d'aider les autres, me voilà soignant.
- À mon frère : merci de m'avoir expliqué comment utiliser Zotero ; sans ton aide je serai toujours en train d'écrire mes références bibliographiques haha. Merci de partager la plupart de mes passions, d'ailleurs il y en a une qu'il va falloir que l'on reprenne rapidement maintenant ! A Izia : bah ouais je te case là, dans la famille, ma pauvre, ouais ouais ouais (heureuse hein ?).
- À Sophie : toi qui nous as quitté trop tôt, toi qui était une si belle personne. Merci de m'avoir toujours encouragé dans ma carrière médicale et de m'avoir répété à plusieurs reprises que je serai un bon médecin. J'espère faire ta fierté de là où tu es.
- À Anne-Sophie, Jojo, Lyléa, Gauthier, Amandine et Mahé : ma belle-famille !! Merci pour votre soutien, merci pour ces moments passés en votre compagnie, je suis fier de vos p'tites familles et ne doutez pas que je vous aime.
- À mes grands-parents : quelle enfance grâce à vous ! quels grands-parents ! Papé, malheureusement tu n'as pas pu assister à ma thèse, mais je suis certain que là où tu te trouves, tu es fier de moi, toi qui m'as transmis l'amour des sciences. Papy, tu auras ta soutenance privée si tu le désires, promis !
- À Christine et Marc : merci pour ces vacances chez vous durant mon enfance, merci pour ce stage de médecine générale et pour m'avoir transmis le goût de la pratique libérale dans notre chère campagne. J'espère que l'on pourra vite fêter ça !
- À Quentin, Christophe, Valentine et Coline : merci pour tous ces moments, même si on s'est un peu perdus de vue ces dernières années à cause des études, je suis fier d'être votre cousin, à très bientôt pour de nouvelles aventures.
- À Stéphanie, Abdel, Léane et Laura : à très vite pour un prochain après-midi au soleil, il me tarde de vous raser au Mölkki à nouveau ! Bienvenue dans la famille à votre petit chat !
- À Arnaud : à quand la fin de ce foutu confinement, à quand notre prochaine randonnée?

- Et pour finir, au nouveau venu, Potter : oh alors toi, je suis certain qu'au moment où j'écris, tu es en train de faire des bêtises ! Pas manqué…

À ma seconde famille #Le Groupe :

- À Camille et Kévin : en pleine période de COVID-19, vous avez quand même réussi à nous offrir un merveilleux mariage. Camille, je me répète, tu es une magnifique mariée, j'en connais un qui a de la chance, et tu vas bientôt être un super médecin généraliste au franc-parler (enfin avant tu te trouveras dans le même état que moi actuellement haha) ! Kévin, je suis tellement fier d'être ton témoin, par contre va falloir reprendre nos anciennes habitudes parce que là tu travailles trop !
- À Juliette : tu as vu je te mets en plein milieu des couples comme d'habitude, toi notre partenaire de vacances, toi ma 2ème femme haha. Merci beaucoup pour le résumé en anglais, je n'imagine pas ce que ça aurait donné si je m'y étais collé !
- À Nadia et Walid : premiers à s'être marié, premiers à avoir un bébé ? #LeCoupleParfait ! Je postule d'avance pour être le parrain ! Nadia, j'attends toujours ta venue dans la « Seboubou salle » ! Walid, où es-tu encore ce soir ? Va peut-être falloir te connecter là !
- À Lulu et Olivier : tellement content que vous vous soyez trouvés ! Tellement content que tu nous sois revenu Olivier. Ça y est, je représente Abbeville city avec toi maintenant ! Bon et sinon, à quand votre départ du Square Friand ? Et à quand notre octogone Lulu ?

À mes collègues et chefs :

- Aux glandus : à Amina et Soumaya les deux ex-mamies commères au caractère de feu ; à Nacera et ses multiples casquettes (glandue, mamie, commère et meilleure cheffe n°2 ? haha), à Thomas le meilleur des papas (encore toutes mes félicitations bébé) toujours prêt à enseigner l'art d'utiliser le fibroscope, à Noémie la globetrotteuse toujours de bonne humeur, à Elsa et la cuite qui l'attend en pp (idem encore toutes mes félicitations), à Marvin le seul homme capable de s'endormir juste à côté de son PUPH qui fait cours, à Pauline mon asperger préférée, à Juliette portée disparue en RCV, à Edgardo le charmeur de caennaises, à Joe mon fidèle padawan (continue comme ça tu iras loin !), à Simon le lâcheur (je t'aime quand même t'inquiète) et à Caterina la plus douée des endocrinos italiennes. Allez, je n'oublie pas les trois petites dernières : Lise, Elisa et Chloé, j'espère que l'internat d'EDN vous plaira !

- À la team Beauvais : à mon Pierre et à notre exceptionnel duo d'avis spécialisé Biguanide et Glomérule, à Solène et ses photos sur la plage (dont je n'ai pas vu la couleur !) et à Laura la gériatre qui fait monter la température.
- À Iléana : félicitations pour ta 3ème future arrivée, merci pour ce stage à Corbie que je recommande à tous et très heureux d'avoir fait partie de la « Team Guerriers du Sud » avec toi !
- Aux cheffes de Beauvais : à Aurélie, Pelin et Claire ; super stage en votre compagnie que je recommande aussi à tous.
- Aux cheffes du CHU : Marine la spécialiste des pique-niques et goûters, attention à son coup de cravache et à ses crash-tests ; à Marie et sa double Levemir, qui arrive toujours à la même heure que moi et qui me pousse à progresser ; à Agnès et ses prélèvements « d'esquilles », toujours là pour nous sauver la mise en consultation pansement ; au Dr Fendri et à son enseignement « initiation aux nouvelles technologies du diabète ».
- Aux chefs de la RCV : à Anne-Lise, Morgane, Annabelle, Florent et Tarik qui m'ont fait découvrir et adorer l'ETP !
- À Stéphanie et Sarah : merci infiniment de me permettre d'effectuer ce stage unique à Abbeville, qui me conforte dans mon projet professionnel.
- Â Albane et Julie : deux des meilleures co-internes qui existent !

À ceux/celles que je n'oublierai jamais :

- À Mathilde : à celle qui a pris le plus de place en un minimum de temps, tu étais ma co-externe en Neurologie, tu es devenue l'une de mes meilleures amies ! Tu me manques tellement depuis ton départ pour Nice. Hâte de te revoir pendant les vacances de Noël et hâte que tu me fasses découvrir ta nouvelle vie l'année prochaine.
- À Raphaëlle : à ma meilleure élève, qui a plutôt intérêt à vite revenir dans la « Seboubou salle » une fois ce fichu confinement terminé.
- À Pauline : à la plus belle des Bordelaises, à la major de médecine, hâte de revenir te voir sur Bordeaux.
- À Marie : à mon amie portée disparue de façon intermittente depuis notre entrée à la Fac, et dire que tu pourrais faire partie du Groupe ! Tu me manques !
- À Tony et Louis : à mes deux meilleurs amis d'enfance, même si la vie a fait que nous ayons pris des chemins différents.
- À Sébastien : à mon politicien, au futur directeur d'hôpital, arrête un peu de faire semblant de travailler et ordonne la réouverture des restaurants pour pouvoir m'y inviter !

- À Siham : à ma meilleure partenaire d'externat, quelle idée que d'être partie à Paris, reviens vite dans la région que l'on monte notre maison de santé !
- À Mathilde alias « La Croqueuse » : merci pour ta folie et pour ta bonne humeur, merci pour ces après-midi et soirées, je te souhaite tout le bonheur que tu mérites dans ta nouvelle vie à la Réunion.
- À Eya : à la plus belle des Tunisiennes, à la meilleure obstétricienne, à mon amie au cœur sur la main, tu me manques !

Résumé

Contexte : De nombreuses études ont suggéré que le diabète était un facteur de risque de gravité et de mortalité de la COVID-19 chez les patients hospitalisés. L'objectif principal de ce travail était de phénotyper le diabète des patients, afin d'identifier les authentiques diabétiques de type 2 (DT2) ; puis d'évaluer les caractéristiques et les résultats face à l'infection de ces derniers par rapport aux non diabétiques.

Méthodes : Ont été inclus tous patients adultes consécutivement hospitalisés au CHU d'Amiens jusqu'au 29/04/2020 pour COVID-19. Le critère de jugement principal combiné comprenait l'admission en réanimation (USI) et le décès.

Résultats : 28% des 448 patients inclus étaient diabétiques (¾ de DT2, âge médian 69 ans, majorité d'hommes, HbA1C médiane 7.7%). Le DT2 n'était pas associé au critère combiné ou au décès malgré une durée d'hospitalisation significativement allongée. En revanche, il était associé à un risque accru d'admission en USI (OR 2.10 [1.08-4.08], p : 0.03), de développer une insuffisance rénale aigue et/ou un syndrome de détresse respiratoire aigüe. Le diabète du sujet âgé n'était pas associé à la mortalité ni à l'admission en USI mais le nombre de patients était faible. L'âge était associé positivement au décès et négativement à l'admission en USI.

Conclusion : Le DT2 touchait 21% des patients, n'était pas corrélé à la mortalité mais à un risque accru d'admission en USI et à une durée d'hospitalisation plus longue. Il apparaît essentiel de poursuivre les recherches visant à déterminer précisément les facteurs de risque de progression vers une infection plus grave chez les DT2.

Mots-clés : diabète de type 2, phénotype, COVID-19, syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, réanimation, mortalité

Abstract

Background : Numerous studies have suggested that diabetes is a risk factor for COVID-19 severity and mortality in hospitalized patients. The present study aimed to phenotype patients' diabetes in order to single out genuine patients with Type 2 Diabetes (T2D), and then assess the characteristics and outcomes of COVID-19 infection in those patients compared to non-diabetic ones.

Methodology : All adult patients hospitalized for COVID-19 at the University Hospital Center of Amiens until 29/04/2020 were included. The primary endpoint of the study was a composite of admission to Intensive Care Unit (ICU) and death.

Results : 28% of the 448 patients included were diabetic (¾ of T2D, median age 69 years, predominantly male, median HbA1C 7.7%). T2D was not associated with the composite endpoint or death despite a significantly lengthier hospitalization period. However, it was associated with an increased risk of ICU admission (OR 2.10 [1.08-4.08], p : 0.03), acute renal failure and/or acute respiratory distress syndrome. Diabetes in the elderly was not associated with mortality or ICU admission, but the number of patients was small. Age was positively associated with mortality and negatively associated with ICU admission.

Conclusion : T2D affected 21% of patients, was not correlated with mortality but with an increased risk of ICU admission and longer hospital stay. Further research is critical to determine the risk factors for progression to more severe COVID-19 infection in T2D patients.

Keywords : type 2 diabetes, phenotype, COVID-19, adult respiratory distress syndrome, intensive care unit, mortality

Table des matières

Résumé 10
Abstract 11
Table des matières 12
Glossaire et abréviations 14
Introduction 16
I. Le diabète sucré 16
1) Définition 16
2) Epidémiologie 16
3) Diagnostic 17
4) Classification actuelle 17
5) Vers de futurs systèmes de classification 20
6) Diabète et susceptibilité aux infections 21
II. La maladie à coronavirus 2019 22
1) Définition et épidémiologie 22
2) Physiopathologie 23
3) Clinique 24
4) Biologie et imagerie 24
5) Diagnostic et transmission 25
6) Principaux facteurs de risque identifiés (liste non exhaustive) 25
III. Diabète et COVID-19 27
1) Facteur de risque indépendant 27
2) Hypothèses pour expliquer la prévalence élevée de formes graves 28
3) Équilibre glycémique précédant l'admission 29
4) Glycémies à l'admission et variabilité durant le séjour 29
5) Impact des complications dégénératives préexistantes à l'infection 30
6) Les traitements du patient diabétique 30
7) Diabète et hypercoagulabilité 31
IV. Objectifs de la présente étude 31
Matériel et Méthodes 32
1) Population de l'étude 32
2) Recueil de données 32
3) Phénotypage du diabète des patients et constitution des groupes 33
4) Critère de jugement principal et critères secondaires 34

5) Analyses statistiques 34
Résultats 36
1) Caractéristiques des patients avec (DSA ou DT2) et sans diabète 36
2) Comparaison des deux groupes de diabète 39
3) Principaux résultats dans les 3 groupes 41
Discussion 50
1) Analyse des caractéristiques des patients avec et sans diabète 50
2) Comparaison des données des deux groupes de diabétiques 51
3) Analyse des principaux résultats dans les 3 groupes 52
4) Forces et limites de l'étude 54
5) Perspectives 55
Conclusion 56
Annexes 57
Bibliographie 59

Glossaire et abréviations

α : alpha
β : bêta
δ : delta
γ : gamma
Ac anti GAD : anticorps anti glutamate acide décarboxylase
Ac anti IA2 : anticorps anti tyrosine phosphatase
Ac anti ZnT8 : anticorps anti protéine transporteuse de zinc
ADA : association américaine du diabète
ADO : antidiabétiques oraux
aGLP-1 : analogues du glucose like peptide 1
ALAT : alanine aminotransférase
ARA2 : antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2
ARN : acide ribonucléique
ASAT : aspartate aminotransférase
AVC : accident vasculaire cérébral
BH : bilan hépatique
CDC : centre pour le contrôle et la prévention des maladies
CHU : centre hospitalo-universitaire
CNIL : commission nationale de l'informatique et des libertés
COVID-19 : maladie à coronavirus 2019
CPK-MB : créatine phosphokinase-myoglobine
CRP : protéine C réactive
DFG : débit de filtration glomérulaire
DRA : détresse respiratoire aiguë
DRCI : direction de recherche clinique et d'innovation
DREES : direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques
DSA : diabète du sujet âgé
DT1 : diabète de type 1
DT2 : diabète de type 2
ECA-2 : enzyme de conversion de l'angiotensine 2
EI : écart interquartile
FID : fédération internationale du diabète
GGT : gamma-glutamyl transpeptidase
GLOBOGAN : global cancer observatory
HbA1C : hémoglobine glyquée
HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale
HLA : complexe majeur d'histocompatibilité
HRs : hasards ratio
HTA : hypertension artérielle
IC : insuffisance cardiaque
ICA : anticorps anti ilots
IC 95% : intervalle de confiance à 95%
IDM : infarctus du myocarde
iDPP-4 : inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4
IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IL-6 : interleukine 6
IMC : indice de masse corporelle

IRA : insuffisance rénale aiguë
IRB : institutionnal review board
iSRAA : inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone
LADA : latent auto immune diabetes in adults
MCVC totale : maladie cardiovasculaire chronique totale
MDRD : modification of diet in renal disease
MERS-CoV : coronavirus du syndrome respiratoire du moyen orient
MODY : maturity onset diabetes of the young
MRC totale : maladie respiratoire chronique totale
MRéc : maladie rénale chronique
OMS : organisation mondiale de la santé
ORs : Odds ratio
RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction
SAOS : syndrome d'apnée obstructive du sommeil
SCA : syndrome coronarien aigu
Score IGSII : indice de gravité simplifié II
SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte
SFD : société francophone du diabète
SRAS-CoV : coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère
SRAS-CoV-2 : coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère
TNFα : facteur de nécrose tumorale alpha
TP : taux de prothrombine
USI : unité de soins intensifs (réanimation en France)
Vs : versus

Introduction

I. Le diabète sucré

1) Définition

Le terme de diabète sucré regroupe un ensemble de maladies métaboliques hétérogènes ayant en commun un défaut de sécrétion d'insuline (insulinopénie relative ou absolue) et/ou un défaut d'action de l'insuline (insulinorésistance). Il en résulte une hyperglycémie chronique qui va faire le lit des complications dégénératives ou chroniques du diabète : la micro/macro-angiopathie et la susceptibilité aux infections. En outre, des complications métaboliques aiguës peuvent révéler la maladie ou émailler son évolution. Elles sont au nombre de 2 : la cétoacidose et l'état hyperglycémique hyperosmolaire [2,4].

2) Epidémiologie

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), en 2019, le diabète sucré est présent dans toutes les populations et dans toutes les régions du monde, avec une prévalence estimée à 9.3% soit 463 millions de personnes. Le nombre de diabétiques est en constante augmentation. On l'estimait en 2014 à 422 millions d'adultes dans le monde[4]. La prévalence ajustée selon l'âge chez les adultes est passée de 4.7% en 1980 à 8.5% en 2014 ; la plus forte hausse étant enregistrée dans les pays à faibles et moyens revenus par rapport aux pays à revenus élevés[33]. En outre, la Fédération internationale du diabète (FID) estime que 1.1 million d'enfants et adolescents âgés de 14 à 19 ans sont atteints du diabète de type 1[34]. Sans intervention pour enrayer l'augmentation du nombre de diabétiques, il y aura environ 578 millions (soit une prévalence mondiale de 10.2%) de personnes atteintes en 2030 et 700 millions (10.9%) en 2045[32,34]. Autrement dit, un peu moins d'un demi-milliard de personnes vivent actuellement avec le diabète dans le monde et ce nombre devrait augmenter de 25% d'ici 2030 et de 51% d'ici 2045.

Le diabète est responsable de près de 4 millions de décès chaque année dans le monde[33].

La FID estimait en 2017 que les dépenses mondiales annuelles en matière de soins et de santé pour le diabète chez l'adulte s'élevaient à 850 milliards de dollars[34].

3) Diagnostic

- Critères diagnostics du diabète sucré selon l'Association américaine du diabète (ADA) 2020 (*cf. annexe n°1*) :

- Glycémie veineuse à jeun ≥ 1.26 g/L (7 mmol/L), contrôlée à 2 reprises. Le jeûne étant défini comme l'absence d'apport calorique pendant au moins 8h. **OU**
- Glycémie veineuse à 2h durant une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), selon la méthode de l'OMS, ≥ 2 g/L (11.1 mmol/L). **OU**
- Hémoglobine glyquée (HbA1C) ≥ 6.5% (48 mmol/moL), contrôlée à 2 reprises et réalisée dans un laboratoire utilisant une méthode certifiée. **OU**
- Glycémie veineuse ≥ 2 g/L (11.1 mmol/L) à tout moment de la journée, associée à une symptomatologie classique d'hyperglycémie.

- Critères diagnostics du diabète gestationnel selon l'ADA 2020 (*cf. annexe n°2*) :

- Glycémie veineuse à jeun ≥ 0.92 g/L (5.1 mmol/L), contrôlée à 2 reprises au cours de la grossesse. **OU**
- Glycémie veineuse à 1h durant une HGPO réalisée entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée (selon la méthode de l'OMS) ≥ 1.80 g/L (10.0 mmol/L). **OU**
- Glycémie veineuse à 2h durant une HGPO réalisée entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée (selon la méthode de l'OMS) ≥ 1.53 g/L (8.5 mmol/L).

- Critères diagnostics de l'hyperglycémie modérée à jeun (« pré-diabète ») selon l'ADA 2020 (*cf. annexe n°3*) :

- Glycémie veineuse à jeun comprise entre 1 (5.6 mmol/L) et 1.25 g/L (6.9 mmol/L). **OU**
- Glycémie veineuse à 2h durant une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), selon la méthode de l'OMS, comprise entre 1.40 (7.8 mmol/L) et 1.99 g/L (11 mmol/L), définissant l'intolérance aux hydrates de carbone. **OU**
- HbA1C entre 5.7 et 6.4% (entre 39 et 47 mmol/moL).

4) Classification actuelle

Il est maintenant généralement admis que la caractéristique sous-jacente commune à toutes les formes de diabète est le dysfonctionnement ou la destruction des cellules β-pancréatiques[4]. Divers facteurs génétiques et environnementaux peuvent favoriser la perte progressive de la masse et/ou de la fonction des cellules β, se manifestant cliniquement par une hyperglycémie[1].

Il existe 4 catégories générales de diabètes selon l'ADA en 2020[1,2,3,4] (*cf. annexe n°4*) :

A) Le diabète sucré de type 1 (DT1), représentant environ 5 à 10% des diabètes :

- Le diabète sucré de type 1a (ou « auto-immun ») :

- Survient plutôt avant 35 ans, début rapide ou explosif, symptomatologie bruyante, indice de masse corporelle (IMC) normal ou maigreur, hyperglycémie majeure avec cétose souvent présente, voire cétoacidose et absence de complication dégénérative au moment du diagnostic ;
- Dû à une destruction auto-immune à médiation cellulaire des cellules β des îlots de Langerhans, entraînant une insulinopénie absolue ;
- Positivité des anticorps anti-pancréas : anti-glutamate acide décarboxylase (GAD), anti-tyrosine phosphatase (IA2), anti-protéine transporteuse de zinc (ZnT8), anti-ilots (ICA) et anti-insuline ;
- Fortes associations HLA et lien avec les gènes DQA et DQB. Les allèles HLA-DR/DQ peuvent être soit prédisposants, soit protecteurs ;
- Facteurs favorisants environnementaux et génétiques encore mal définis ;
- Patients sujets à d'autres maladies auto-immunes telles que la thyroïdite d'Hashimoto, la maladie d'Addison, la maladie cœliaque, le vitiligo, la maladie de Biermer… ;
- Le taux de destruction des cellules β est très variable, rapide chez certains individus (principalement les nourrissons et les enfants) et lent chez d'autres (principalement les adultes) ;
- Forme dite « classique », et lente ou LADA (pas de critères bien définis mais souvent : positivité des auto-anticorps anti-pancréas, âge supérieur à 35 ans et absence de besoin d'insuline dans les 6 à 12 mois suivant le diagnostic).

- Le diabète sucré de type 1b ou « idiopathique » :

- Cadre nosologique mal défini, incluant les patients d'origine africaine ou asiatique présentant des cétoacidoses épisodiques en rapport avec un degré d'insulinopénie variable dans le temps ;
- Caractérisé par l'absence d'auto-anticorps anti-pancréas ;
- Cette forme de diabète est fortement héréditaire et n'est pas associée au HLA ;
- Le besoin absolu d'une thérapie de remplacement de l'insuline chez les patients atteints peut être intermittent.

B) Le diabète sucré de type 2 (DT2), représentant 90 à 95 % des diabètes :

- Survient plutôt après 35 ans, début lent et insidieux, symptomatologie pauvre ou absente, obésité et/ou surcharge adipeuse abdominale, hyperglycémie modérée avec

cétose le plus fréquemment absente et complications dégénératives souvent déjà présentes au moment du diagnostic ;

- Dû à une diminution progressive de la sécrétion d'insuline « insulinopénie relative » sur fond d'insulinorésistance (incapacité de l'insuline à obtenir une réponse maximale au niveau de ses organes cibles) ;
- Le risque d'en développer un augmente avec l'âge, l'obésité, la sédentarité et l'antécédent de diabète gestationnel ;
- Souvent associé à une forte prédisposition génétique ou à des antécédents familiaux au 1er degré ;
- Populations dans lesquelles la fréquence est la plus élevée : Amérindiens, Moyen-Orient et Asie du Sud.

C) Le diabète sucré gestationnel :

- Diabète diagnostiqué au cours de la grossesse selon les critères de l'ADA, n'ayant pas les critères diagnostics du diabète sucré et n'étant manifestement pas présent avant la gestation.

D) Types spécifiques de diabètes secondaires (liste non exhaustive) :

- Anomalies génétiques de la fonction des cellules β, diabètes monogéniques : MODY « Maturity-Onset Diabetes of the Young », mitochondrial, néonatal…
- Anomalies génétiques induisant une résistance à l'insuline, formes congénitales avec mutation du gène du récepteur à l'insuline : Lépréchaunisme, syndrome de Rabson-Mendenhall, insulinorésistance de type A, lipodystrophie généralisée congénitale…
- Autres syndromes génétiques parfois associés au diabète : Down (Trisomie 21), Klinefelter, Turner, Wolfram, Prader-Willi, ataxie de Friedreich, chorée de Huntington…
- Maladies du pancréas exocrine (insuffisance exocrine associée, glande pathologique à l'imagerie, absence d'auto-immunité anti-pancréas, perte à la fois des sécrétions d'insuline et de glucagon) : mucoviscidose, pancréatite aiguë ou chronique calcifiante, traumatisme, infection, pancréatectomie, néoplasie, hémochromatose…
- Endocrinopathies (souvent sur terrain prédisposé et résolutif généralement après ablation de la tumeur) : acromégalie, hypercortisolisme, phéochromocytome, glucagonome…

- Infections associées à une destruction des cellules β : rubéole congénitale, oreillons, cytomégalovirus, Epstein-Barr virus, coxsackievirus B4, adénovirus…
- Médicaments (pouvant favoriser l'apparition d'un diabète dans certaines conditions chez un sujet prédisposé) : glucocorticoïdes, immunosuppresseurs, immunothérapie (profil de DT1, forme fulminante, sous anticorps anti-CTLA4 et anti-PD1), antirétroviraux, interféron, pasiréotide®, diazoxide®, agonistes α & β-adrénergiques, hormones thyroïdiennes, neuroleptiques atypiques…
- Formes rares de diabète à médiation immunitaire : poly-endocrinopathie auto-immune de type 1, syndrome de l'homme raide, insulinorésistance de type B…

5) Vers de futurs systèmes de classification

Les diabètes sont des maladies hétérogènes dans lesquelles la présentation clinique et l'évolution de la maladie peuvent varier considérablement. Certains individus ne peuvent pas être clairement classés comme ayant un DT1, DT2 ou secondaire au moment du diagnostic. Bien que les difficultés à distinguer le type de diabète puissent survenir dans toutes les tranches d'âge au début de la maladie, le diagnostic devient plus évident avec le temps.

Il y a plusieurs raisons de revoir la classification du diabète :

- Les phénotypes du DT1 et du DT2 deviennent moins distincts avec une prévalence croissante de l'obésité à un jeune âge, une proportion relativement élevée de cas incidents de DT1 à l'âge adulte et l'apparition du DT2 chez les jeunes.
- Les progrès de la génétique moléculaire ont permis aux cliniciens d'identifier un nombre croissant de sous-types de diabète[4].
- Une classification affinée pourrait fournir un outil puissant pour individualiser le traitement et identifier les personnes présentant un risque accru de complications au moment du diagnostic, de la même manière que le diagnostic génétique du diabète monogénique guide les cliniciens vers un traitement optimal[5].
- La classification internationale n'a pas été beaucoup mise à jour au cours des 20 dernières années, malgré plusieurs appels de groupes d'experts pour la réviser afin de, notamment, sous-grouper le DT2[5].

C'est pourquoi des chercheurs suédois ont récemment proposé une nouvelle classification du diabète, basée sur une analyse en grappes guidée par les données de 6 variables couramment utilisées[5] :

- Groupe 1 étiqueté comme diabète auto-immun grave : maladie à début précoce, IMC relativement faible, mauvais contrôle métabolique, insulinopénie, anticorps anti-GAD positifs ;
- Groupe 2 étiqueté comme diabète insulino-déficitaire sévère : anticorps anti-GAD négatifs, mais par ailleurs similaire au groupe 1 ;
- Groupe 3 étiqueté comme diabète insulino-résistant sévère : caractérisé par une résistance à l'insuline et un IMC élevé ;
- Groupe 4 étiqueté comme diabète léger lié à l'obésité : caractérisé par l'obésité mais pas par une résistance à l'insuline ;
- Groupe 5 étiqueté comme diabète léger lié à l'âge : patients plus âgés, semblables à ceux du groupe 4 par ailleurs, mais avec des dérèglements métaboliques modestes, une HbA1C à l'objectif sans ou avec un traitement léger, IMC normal ou peu élevé, faible résistance à l'insuline, pas d'insulinopénie marquée et absence d'insulinothérapie.

6) Diabète et susceptibilité aux infections

Le lien entre le diabète et l'augmentation de la sensibilité aux infections (d'autant plus que celui-ci est déséquilibré) est accepté depuis longtemps[19,35,36]. En effet, l'hyperglycémie augmente la concentration de plusieurs sous-produits toxiques intracellulaires de la voie glycolytique, responsables d'une dysrégulation du système immunitaire[12,19]. Les preuves disponibles démontrent par ailleurs que les diabétiques sont plus exposés au risque de mortalité liée à l'infection[39]. Par exemple, le diabète a été associé à un mauvais pronostic et à une augmentation de la mortalité associée à la pneumonie[40].

Il a aussi été considéré comme un facteur de risque indépendant de complications et de décès lors de l'épidémie de coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV) de 2002-2003[83]. De même, la présence du diabète a triplé le risque d'hospitalisation et quadruplé le risque d'admission en unité de soins intensifs (USI, réanimation en France) lors de l'épidémie de grippe A (H1N1) en 2009[84]. Lors de la flambée épidémique de 2012 du coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV), le diabète était répandu dans près de 50% de la population infectée et il était reconnu comme un facteur aggravant. Le taux de mortalité chez les diabétiques atteints du MERS-CoV était de 35%[85].

Ce risque accru de présenter des complications liées aux infections virales a fait préconiser la vaccination contre la grippe saisonnière et le pneumocoque chez les diabétiques. Être vacciné

contre la grippe permettrait en effet de réduire le risque de se rendre à l'hôpital pour un accident vasculaire cérébral (AVC) de 30%, pour un syndrome coronarien aigu (SCA) de 22% et pour une pneumonie de 15%. La mortalité serait également réduite de 24%[71].

En cas d'infection aiguë, un état d'insulino-résistance s'installe et demande une adaptation du traitement antidiabétique, avec parfois nécessité d'un relais par insuline chez les patients habituellement traités par antidiabétiques oraux (ADO), ou d'une majoration de l'insulinothérapie préexistante[13,15]. Une infection va aussi être associée à un risque accru de décompensation cétoacidosique ou hypersomolaire[31].

II. La maladie à coronavirus 2019

1) Définition et épidémiologie

Les coronavirus sont des virus enveloppés non segmentés à ARN positif d'environ 30 kilobases, appartenant à la famille des Coronaviridae et à l'ordre des Nidovirales, largement distribués chez les humains et les autres mammifères[53,75]. Ils sont divisés en quatre genres : Alpha (α), Bêta (β), Gamma (γ) et Delta (δ) en fonction de leur structure génomique. Leur acide ribonucléique (ARN) simple brin code une volumineuse ARN polymérase et plusieurs protéines structurales dont une glycoprotéine de surface responsable de l'aspect en couronne du virus en microscopie électronique et permettant la liaison à un récepteur de l'hôte. Les coronavirus α et β n'infectent que les mammifères, et sont responsables par exemple du rhume et du croup[75].

Bien que la plupart des infections par les coronavirus humains soient bénignes, les épidémies des deux β-coronavirus, le SRAS-CoV et le MERS-CoV, ont provoqué plus de 10 000 cas cumulés au cours des deux dernières décennies, avec des taux de mortalité de 10% pour le SRAS-CoV et de 37% pour le MERS-CoV[54,55].

Début décembre 2019, les premiers cas de pneumonie d'origine inconnue ont été identifiés à Wuhan, la capitale de la province du Hubei en Chine. Une analyse approfondie du séquençage le 7 janvier 2020 par des scientifiques chinois à partir d'échantillons des voies respiratoires inférieures a révélé la présence d'un nouveau β-coronavirus qui a été baptisé coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2), présentant une similarité phylogénétique avec le SRAS-CoV[16,17,21].

Bien que l'épidémie ait probablement débuté par un événement de transmission zoonotique associé à un grand marché de fruits de mer qui faisait également le commerce d'animaux sauvages vivants, il est vite devenu évident qu'une transmission efficace de personne à personne

se produisait également, même par celles étant asymptomatiques[21]. Chez les personnes sensibles, ce virus provoque une maladie grave et souvent la mort par des lésions pulmonaires et systémiques.

En février 2020, l'OMS nomme la maladie qui en résulte COVID-19 (maladie à coronavirus 2019). Celle-ci s'est rapidement étendue de Wuhan à d'autres provinces de Chine puis au monde entier[20] ; si bien que le 11 mars 2020, l'OMS a déclaré que l'épidémie était une pandémie posant des défis uniques et devenant une urgence de santé publique de portée internationale[17,27].

Depuis le 15 mars 2020, la France est au stade 3 de l'épidémie ; la circulation du virus est active sur l'ensemble du territoire mais de manière hétérogène. Si les cas les plus graves de COVID-19 doivent être pris en charge en milieu hospitalier, la plupart des cas, sans gravité, peuvent être gérés de manière ambulatoire.

Au moment de la rédaction de ce travail, plus de 50 millions de personnes ont été infectées par le SRAS-CoV-2 dans le monde et plus de 1 millions 300 000 sont décédées de la COVID-19 qui en résulte. Actuellement, nous ne disposons ni d'un vaccin préventif, ni de thérapeutiques curatives reconnues efficaces, bien que des travaux soient en cours pour les développer[10].

2) Physiopathologie

Le cycle de vie du virus avec l'hôte se résume en 5 étapes : fixation, pénétration, biosynthèse, maturation et libération. Dès que ce premier se fixe aux récepteurs de l'hôte, il pénètre dans les cellules de ce dernier par endocytose ou par fusion des membranes. Une fois que le contenu viral est libéré à l'intérieur des cellules hôtes, l'ARN pénètre dans le noyau pour se répliquer. L'ARNm est ainsi utilisé pour fabriquer des protéines virales. De nouvelles particules virales sont alors obtenues puis libérées[75].

Le SRAS-CoV-2, comme le SRAS-CoV, utilise le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA-2) pour pénétrer dans les cellules cibles. L'ECA2 (glycoprotéine membranaire de type 1 qui agit en décomposant l'angiotensine II en angiotensine 1-7) est largement exprimée dans divers systèmes d'organes, y compris le système cardiovasculaire, les reins, les poumons, le système digestif, le cerveau… ; pouvant expliquer pourquoi certains patients atteints de COVID-19 sont morts de défaillance multi-viscérale[38]. L'entrée cellulaire du virus déclenche une réponse inflammatoire. S'ensuit un recrutement d'autres cellules inflammatoires, responsable d'une "tempête cytokinique" pouvant entraîner des lésions sévères, voire une défaillance de plusieurs organes, comme c'est le cas dans les formes graves[59].

Deux études récentes auraient mis en évidence une autre porte d'entrée pour le SRAS-CoV-2 dans les cellules humaines. En effet, il semble que la protéine S du virus reconnaisse aussi la neuropiline 1 (protéine transmembranaire) et s'y lie. L'infection des cellules par le coronavirus en serait alors facilitée. De quoi fournir potentiellement une nouvelle cible thérapeutique[92,93].

3) Clinique

Des symptômes liés à l'infection des voies respiratoires, notamment de la fièvre, une toux sèche et une dyspnée, ont été signalés dans la première série de cas à Wuhan ; et sont les symptômes les plus courants[16]. En outre, des céphalées, des vertiges, des myalgies, une asthénie marquée, une congestion nasale, des maux de gorge, des douleurs thoraciques, des vomissements et des diarrhées ont été observés. Bien que non décrits dans les premières études chinoises, des troubles de l'odorat et du goût (anosmie et agueusie) ont également été fréquemment constatés chez les patients atteints en Italie[76]. Chez la personne âgée, on retrouve souvent au premier plan la symptomatologie digestive, un syndrome confusionnel et des chutes répétées.

Le spectre clinique de l'infection par le SRAS-CoV-2 est large, englobant forme asymptomatique, pauci-symptomatique, pneumonie sans signe de gravité et grave (d'emblée ou secondairement, vers le 7ème jour le plus souvent) avec insuffisance respiratoire, voire décès[21,75]. Ainsi il a été rapporté dans les premières études chinoises que, dans 81% des cas l'infection sera jugée modérée, dans 14% des cas sévère, et dans 5% des cas critique[18,45]. Une infection grave peut précipiter un infarctus du myocarde (IDM), une myocardite, l'insuffisance cardiaque (IC), des arythmies ainsi qu'une détresse respiratoire aiguë (DRA)[47].

4) Biologie et imagerie

Une lymphocytopénie a été le plus fréquemment observée chez les patients atteints et a été corrélée au pronostic[17]. Dans les formes graves, le nombre de neutrophiles, les marqueurs inflammatoires (IL-6, CRP, ferritine…), les D-dimères, alanine/aspartate aminotransférase (ALAT/ASAT), troponine ultrasensible, créatine phosphokinase-myoglobine (CPK-MB), l'urée sanguine et le taux de créatinine sont généralement plus élevés ; avec une diminution supplémentaire du nombre de lymphocytes et du taux de prothrombine (TP)[76]. L'élévation de la CRP a été identifiée comme un facteur de risque de mortalité et l'hypo albuminémie comme un facteur de mauvais pronostic[8].

Le scanner thoracique initial doit être réalisé sans injection mais une injection est nécessaire en cas de suspicion d'embolie pulmonaire, dont la prévalence est assez élevée dans cette maladie. L'atteinte scanographique typique de la pneumonie à COVID-19 consiste en des plages de verre dépoli bilatérales, périphériques sous-pleurales, souvent postéro-basales. L'extension lésionnelle au scanner est corrélée à la sévérité clinique de la maladie et doit être mentionnée dans le compte-rendu d'examen. Si certains cas confirmés peuvent présenter des images normales au scanner, des anomalies ont également été identifiées avant le développement des symptômes chez certains patients[76].

5) Diagnostic et transmission

Bien que de nombreux tests de laboratoire aient été mis au point, la fluorescence en temps réel (RT-PCR) a été la méthode de diagnostic standard, en détectant l'acide nucléique positif du SRAS-CoV-2 sur un prélèvement nasopharyngé[76]. La sensibilité de ce test varie selon la qualité du prélèvement et sa précocité dans l'histoire naturelle de la maladie (l'excrétion virale est maximale au début de cette dernière).

Actuellement, on considère que le virus peut être transmis principalement par les gouttelettes, le contact direct et les aérosols.

Sur la base de la période d'incubation du SARS-CoV et du MERS-CoV, ainsi que des données d'observation, le centre américain pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) a estimé que les symptômes de la COVID-19 se développaient généralement dans les 2 à 14 jours suivant l'exposition, définissant la période d'incubation, avec une médiane de 4 à 4.9 jours.

Nous ne savons pas exactement combien de temps un individu atteint de COVID-19 reste contagieux. En effet, la période d'infectiosité est souvent évaluée indirectement par la détection de l'ARN viral à partir d'échantillons respiratoires. Cependant, ce dernier ne confirme pas nécessairement la présence d'un virus infectieux. Des charges virales plus élevées ont été détectées peu après l'apparition des symptômes, ce qui suggère que la transmission peut être plus probable aux premiers stades de l'infection. La durée de l'excrétion virale semble varier en fonction de la gravité de la maladie. Il a été constaté qu'environ 90% des patients présentant des symptômes légers avaient une PCR négative au 10ème jour suivant l'apparition des symptômes, alors que le test restait positif plus longtemps chez tous les cas graves[76].

6) Principaux facteurs de risque identifiés (liste non exhaustive)

La COVID-19 a donné lieu à des efforts de recherche mondiaux visant à identifier les personnes les plus susceptibles de développer une forme grave et de décéder. Les premières données ont montré que les personnes âgées étaient particulièrement vulnérables (notamment de sexe masculin), ainsi que celles souffrant de diabète sucré, de maladies cardiovasculaires (y compris l'hypertension), respiratoires, rénales ou de cancers. Étonnamment, l'IMC a rarement été mentionné parmi les facteurs de risque importants dans les premiers rapports en provenance de Chine, d'Italie ou des États-Unis. Par la suite, un nombre croissant d'études ont établi que l'obésité était aussi un important facteur de risque de gravité et de mortalité[9,10,25,57]. Dans l'étude CORONADO, le syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) apparaît comme un facteur de risque indépendant de mortalité[28]. La plupart des facteurs de risque identifiés ne sont pas modifiables au moment du diagnostic[73].

A) L'âge avancé :

C'est un des principaux facteurs de risque (voire le principal) indépendants de gravité et de mortalité, particulièrement à partir de 70 ans[7]. L'âge avancé est également associé à une fréquence accrue de comorbidités à risque, notamment d'hypertension et de diabète sucré en raison, respectivement, de la rigidification des artères et de la diminution de l'efficience métabolique. Les personnes plus âgées, tout comme les jeunes obèses, ont moins de réserve cardiorespiratoire pour faire face à la COVID-19. La sénescence immunitaire est bien connue, tout comme le concept d'inflammation, les deux pouvant influencer la dynamique virus-hôte et les résultats de l'infection chez les personnes âgées[24].

B) L'hypertension artérielle :

C'est la comorbidité la plus fréquente (50% des cas environ) chez les personnes ayant un pronostic plus défavorable[12], et c'est l'un des principaux facteurs de risque indépendants de gravité et de mortalité[7,27,91].

C) L'obésité :

Elle aggrave généralement l'évolution des maladies respiratoires infectieuses et a été décrite comme un facteur de prédisposition indépendant à l'infection pulmonaire H1N1 grave[63,66]. L'obésité est fréquente chez les patients atteints de COVID-19 : 40% des cas environ[22,91].

L'IMC est un déterminant important du volume pulmonaire, de la mécanique respiratoire et de l'oxygénation pendant la ventilation mécanique, en particulier en position couchée (l'obésité réduit le volume expiratoire forcé et la capacité vitale forcée). De plus, l'obésité abdominale est associée à une ventilation insuffisante de la base des poumons[67]. Par conséquent, les patients souffrant d'obésité sont exposés à un risque spécifique de défaillance ventilatoire et de

complications lors de ventilation. En cas d'obésité extrême, la prise en charge en réanimation, la ventilation, l'investigation radiologique et la rééducation, sont plus complexes[24,28].

En outre, les personnes obèses avec un excès de graisse ectopique ont une réponse immunitaire innée et adaptative altérée (déficit immunologique fonctionnel), caractérisée par un état d'inflammation chronique de faible intensité. Enfin, l'obésité est souvent associée à une inactivité physique qui entraîne une aggravation de l'insulinorésistance. Cette condition en soi entrave aussi la réponse immunitaire contre les agents microbiens[19,56,62,63].

Ainsi, l'obésité multiplie par trois environ le risque de faire une forme grave de COVID-19, ce qui entraîne un séjour hospitalier plus long[14,30,46,64]. Des études rapportent même que l'IMC augmenté, dès le stade du surpoids, est un facteur pronostique indépendant de sévérité (intubation trachéale)[28,30].

D) Le diabète sucré :

Le diabète est l'une des comorbidités les plus fréquemment signalées chez les patients atteints de COVID-19[8]. Selon la région du monde, 20 à 50% des patients hospitalisés infectés étaient diabétiques[23]. En outre, les diabétiques présentent une prévalence plus élevée d'hypertension et d'obésité, ainsi qu'une plus grande charge de morbidité cardiovasculaire que les personnes non diabétiques. C'est un des principaux facteurs de risque indépendants de gravité et de mortalité[28].

III. Diabète et COVID-19

1) Facteur de risque indépendant

Il n'y a pour l'instant aucune preuve que les diabétiques sont plus susceptibles d'être infectés que les non diabétiques[10,12]. En effet, la prévalence du diabète chez les personnes COVID-19 non hospitalisées est comparable à celle de la population générale[69]. Il est plus probable que le chevauchement du diabète avec les facteurs de disparités en matière de santé et d'inégalités historiques soient à l'origine de taux d'infection plus élevés[37]. En revanche, la prévalence des diabétiques hospitalisés dans les réanimations pour COVID-19 est deux à trois fois plus élevée que celle des non diabétiques[28,70,77,80].

Le diabète a été identifié comme un important facteur de risque indépendant de gravité et de mortalité chez les patients hospitalisés (2 fois plus de risques en moyenne)[6,11,23,79,81]. Ce risque indépendant est plus faible chez les patients âgés et hypertendus[26].

Les résultats d'une analyse nationale réalisée en Angleterre sur plus de 61 millions de personnes ont montré que les DT1 et DT2 étaient tous deux indépendamment associés à une augmentation significative (2 fois plus en moyenne) des risques de décès hospitaliers par la COVID-19[43]. 23 698 décès sont survenus pendant la période d'étude, dont un tiers de diabétiques. Il est à noter que l'association du DT2 avec la mortalité liée à la COVID-19 pourrait être sous-estimée puisque le résultat évalué dans cette étude était le décès en milieu hospitalier et que des analyses ont montré que plus de 70% des décès se sont produits dans des maisons de repos plutôt que dans les hôpitaux et n'étaient donc pas inclus dans l'ensemble des données analysées. Enfin, les auteurs reconnaissent que le fait de ne pas avoir pu s'ajuster à l'IMC, à l'HTA, aux maladies rénales et au tabagisme est susceptible d'être responsable d'un grand nombre de confusions résiduelles dans les associations décrites.

2) Hypothèses pour expliquer la prévalence élevée de formes graves

En général, les diabétiques courent un risque accru d'infections (*cf. chapitre correspondant*). Toutefois, la prévalence élevée du diabète dans les formes graves de COVID-19 pourrait refléter la prévalence accrue du DT2 chez les personnes âgées. En outre, il est associé chez ces dernières aux maladies cardiovasculaires, qui en soi pourrait aider à expliquer l'association avec les résultats défavorables face à l'infection.

<u>Il existe au moins deux mécanismes spécifiques qui pourraient jouer un rôle</u> :

Pour pénétrer dans ses cellules cibles, le virus détourne une voie endocrinienne qui joue un rôle crucial dans la régulation de la pression sanguine, du métabolisme et de l'inflammation : l'ECA2 a été identifiée comme un récepteur du coronavirus (*cf. chapitre correspondant*) et a des effets protecteurs principalement au niveau de l'inflammation (contrecarre les actions inflammatoires de l'angiotensine II). Il a été démontré qu'une hyperglycémie aiguë augmente l'expression de l'ECA2, ce qui pourrait faciliter l'entrée et donc la réplication du virus[87]. L'hyperglycémie chronique, quant à elle, est connue pour réguler cette expression à la baisse, rendant les cellules vulnérables à l'effet inflammatoire et nuisible du virus. En outre, l'expression de l'ECA2 sur les cellules β-pancréatiques pourrait avoir un effet direct sur leur fonction (des hyperglycémies persistantes 3 mois après la guérison d'une infection par le SRAS-CoV avaient été constatées chez certains patients). Bien que ces résultats n'aient pas été vérifiés chez l'homme, ils suggèrent que le diabète pourrait non seulement être un facteur de risque face à la COVID-19, mais aussi que l'infection pourrait induire l'apparition d'un diabète[24,29,59,60,86].

Le second mécanisme potentiel implique l'enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), couramment ciblée pharmacologiquement dans le DT2. Dans des études cellulaires, la DPP-4 a été identifiée comme un récepteur fonctionnel du MERS-CoV. Les anticorps dirigés contre la DPP-4 ont inhibé l'infection des cellules par le virus. Nous ignorons actuellement si ces mécanismes s'appliquent également à la COVID-19 et si le traitement du diabète par les inhibiteurs de la DPP-4 (iDPP-4) en pratique clinique influence l'évolution de l'infection ; mais, si ces hypothèses se confirment, l'utilisation de ces agents pourrait offrir des possibilités thérapeutiques pour le traitement de la maladie[61,74].

3) Équilibre glycémique précédant l'admission

Deux études britanniques ont rapporté que le diabète était indépendamment associé à un risque de décès plus élevé, qui augmenterait avec une HbA1c plus élevée. En effet, l'une d'elles montrait que le risque de mortalité à l'hôpital était plus élevé chez les diabétiques avec HbA1C ≥ 7.5 % versus (vs) < 7.5% et l'autre montrait que la mortalité était significativement plus élevée chez le DT2 avec HbA1C ≥ 7.6%[44,98]. Dans une autre étude, la qualité du contrôle antérieur n'a pas eu d'influence indépendante sur les résultats des diabétiques hospitalisés, mais nous ne savons toujours pas si un bon équilibre pourrait moduler le risque de COVID-19 chez les diabétiques non hospitalisés[28].

4) Glycémies à l'admission et variabilité durant le séjour

Des preuves de plus en plus nombreuses montrent qu'une hyperglycémie non contrôlée, même chez les non diabétiques, est un facteur de risque indépendant d'admission en réanimation, de gravité et de mortalité ; augmentant le risque de complications et la durée de séjour[11,13,41,42,52,72]. Il s'agit probablement d'un témoin de la sévérité précoce de l'infection, sans exclure la possibilité d'une atteinte directe des cellules β par le virus[28].

Les mécanismes possibles de cette mortalité accrue comprennent les modifications de la coagulation induites par l'hyperglycémie, l'aggravation de la dysfonction endothéliale et la surproduction de cytokines inflammatoires. En effet, une étude a démontré que les patients ont une production accrue d'interleukine 6 (IL-6), de facteur de nécrose tumorale α (TNF α) et de D-dimères suite à l'apparition d'une hyperglycémie ; et il est connu qu'une forme grave de COVID-19 est associée à une forte augmentation des taux plasmatiques d'IL-6 et de D-dimères[13,19]. Par ailleurs, en raison du stress induit par l'infection et de la gestion inappropriée de la glycémie pendant l'hospitalisation, les patients peuvent présenter une importante

variabilité glycémique. Il a été démontré que l'hypoglycémie potentialise la réaction immunitaire innée de l'hôte aux endotoxines en mobilisant les monocytes pro-inflammatoires, avec des conséquences négatives sur la mortalité cardiovasculaire[49]. En outre, l'hyperglycémie post-hypoglycémie est également un problème, conduisant à une augmentation de l'inflammation[50]. Enfin, il a été montré qu'un contrôle optimal de la glycémie était associé à une réduction significative des cytokines inflammatoires et du statut pro coagulant[13].

5) Impact des complications dégénératives préexistantes à l'infection

Les complications micro- (rénales) et macro-vasculaires du diabète augmentent également le risque de décès[28].

6) Les traitements du patient diabétique

La question de la gestion de la pression artérielle est liée à l'effet défavorable possible des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) chez les patients infectés, en particulier chez les diabétiques. Le problème a été soulevé par la preuve que, comme le SRAS-CoV-2 utilise le récepteur de l'ECA2 pour pénétrer dans les cellules hôtes et que les IEC et ARA2 peuvent augmenter l'ACE2 en particulier chez les diabétiques, ces médicaments pourraient potentiellement faciliter indirectement la pénétration du virus dans les cellules[38]. Le positionnement rapide de plusieurs sociétés scientifiques et de l'Agence Européenne des médicaments a apporté une précision très importante, en soulignant qu'aucune preuve n'était disponible pour justifier l'arrêt de l'utilisation de ces médicaments, dont il a été démontré qu'ils sauvent des millions de vies[12]. Par conséquent les données récentes qui montrent non seulement la sécurité de l'utilisation des IEC et des ARA2 dans le cadre de la COVID-19, mais aussi un bénéfice potentiel de ces médicaments, sont très pertinentes[48].

Dans l'étude CORONADO, les traitements à l'admission n'ont pas eu d'impact sur le pronostic futur de la maladie. Les données publiées sont rassurantes quant aux bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone et s'accordent avec les recommandations des sociétés savantes de poursuivre ces traitements. L'usage des iDPP-4 est neutre. Il y a eu moins de décès à J7 et J28 chez les patients traités par Metformine (résultats de Michelle Lally & al. vont dans le même sens)[99]. L'insuline est le médicament de référence en réanimation pour atteindre les objectifs glycémiques et réduire la mortalité des patients atteints de COVID-19[13,28,29].

7) Diabète et hypercoagulabilité

Les diabétiques sont plus sujets aux événements thrombotiques (d'autant plus qu'ils sont obèses par ailleurs), et il est maintenant connu que lors d'une infection par le SRAS-CoV-2, un événement thrombotique est une complication fréquente. Il convient également de mentionner qu'une bonne gestion de l'hyperglycémie, et notamment de la variabilité glycémique, peut réduire le risque d'événement thrombotique[24,51].

IV. Objectifs de la présente étude

L'objectif principal de ce travail était de phénotyper le diabète des patients hospitalisés consécutivement pour COVID-19 au CHU d'Amiens, afin d'identifier les authentiques diabétiques de type 2 ; puis d'évaluer les caractéristiques et les résultats face à l'infection de ces derniers par rapport aux non diabétiques de notre population d'étude.

Nous espérions ainsi affiner les résultats obtenus par Abdallah Al-Salameh & al. dans une étude récente[15], en partant de l'hypothèse que les diabétiques de type 2 sont les plus à risque face à l'infection au vu des comorbidités qui leur sont associées.

L'objectif secondaire était de comparer les caractéristiques et les résultats face à la COVID-19 des diabétiques de type 2 par rapport aux patients étiquetés comme ayant un « diabète du sujet âgé ».

Matériel et Méthodes

1) Population de l'étude

Nous avons repris une cohorte déjà constituée comprenant tous les patients adultes hospitalisés consécutivement au CHU d'Amiens (Amiens, France) pour une infection à SRAS-CoV-2 confirmée par le laboratoire. La COVID-19 a été définie par la détection de l'acide nucléique positif du SRAS-CoV-2 par RT-PCR sur un prélèvement nasopharyngé. Nous avons inclus tous les cas confirmés de COVID-19 jusqu'au 29 avril 2020.

Les critères d'inclusion étaient :

- Diagnostic d'infection par le SRAS-CoV-2 confirmé par RT-PCR ;
- Hospitalisation au CHU d'Amiens.

Les critères d'exclusion étaient :

- L'opposition passée ou présente par le patient ou son tuteur légal à la collecte de données ;
- L'admission en consultation externe (même pour les cas confirmés de COVID-19) ;
- Un âge civil inférieur à 18 ans.

2) Recueil de données

Nous avons collecté des données de manière rétrospective sur le logiciel « *Dx Care* » du centre hospitalo-universitaire (CHU) d'Amiens. Nous y retrouvons notamment des données portant sur la démographie, les antécédents personnels médicaux, l'antécédent de diabète (ainsi que son ancienneté), les facteurs de risque, la prise d'antidiabétiques (y compris les doses quotidiennes utilisées), la prise d'IEC ou d'ARA2, les principales données cliniques, les principaux résultats de laboratoire et d'imagerie ainsi que les observations des recueils médicaux électroniques de l'hôpital. Toutes les données ont été vérifiées à plusieurs reprises.

L'étude a été menée dans le respect des directives de bonnes pratiques et de la législation française sur la recherche clinique et la protection des données. Elle a été approuvée par le Comité local d'éthique de la recherche (IRB) et enregistrée auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL ; Paris, France ; référence PI2020_843_0051). En outre, notre travail a été déclaré à la direction de recherche clinique et d'innovation (DRCI) du CHU d'Amiens dans le cadre de la Commission de Recherche « hors Loi Jardé ». Bien que l'IRB ait

renoncé à l'exigence du consentement éclairé écrit, les patients qui ont exprimé leur opposition à la collecte de données ont été exclus. La confidentialité des patients a été protégée par l'attribution d'un identifiant anonyme à chaque participant inscrit. L'identifiant était attribué lors de l'extraction des données, et seules les données anonymes étaient analysées.

Il convient de noter qu'en raison de la conception rétrospective et observationnelle de l'étude et de l'inclusion de la cohorte entière de patients adultes admis consécutivement au CHU d'Amiens, il est probable que certains patients aient également été inclus dans d'autres études ; en particulier l'étude CORONADO (CORONAvirus disease 2019 and Diabetes Outcomes ; ClinicalTrials.gov identifier NCT04324736) et l'essai DISCOVERY (essais de traitements contre la COVID-19 chez des patients adultes hospitalisés ; ClinicalTrials.gov identifier NCT04315948).

3) Phénotypage du diabète des patients et constitution des groupes

La cohorte a tout d'abord été divisée en deux groupes, selon la présence ou l'absence de diabète. Le diabète a été défini comme un diabète déjà diagnostiqué, traité ou un niveau d'hémoglobine glyquée (HbA1c) ≥ 6,5% (48 mmol/moL) à l'admission.

Par la suite, nous nous sommes attelés plus précisément au phénotypage du diabète des patients de notre population d'étude. Au total, après analyse des dossiers et discussion en équipe, nous avons classé les patients dans 5 catégories différentes de diabète : diabète de type 1 (DT1), diabète de type 2 (DT2), diabète « du sujet âgé » (DSA), diabète gestationnel et diabète secondaire.

Les diagnostiques de DT1, diabète gestationnel et de diabète secondaire ont été posés facilement, en suivant les critères de l'ADA (*cf. chapitre correspondant dans l'Introduction*).

Nous avons défini arbitrairement le diabète « du sujet âgé » (en s'inspirant du « diabète léger lié à l'âge » de l'étude suédoise[5]) comme l'association de plusieurs critères parmi :

- Un âge civil de découverte du diabète ≥ 70 ans (critère obligatoire) ;
- Un diabète équilibré (défini comme une HbA1C et/ou des glycémies à l'objectif durant le séjour sans renforcement de la thérapeutique) sans traitement, ou avec un traitement antidiabétique « léger » (défini comme une monothérapie ou une bithérapie au maximum mais à posologie réduite) (critère obligatoire) ;
- L'absence d'insulinothérapie (critère obligatoire) ;
- Un IMC normal ou peu élevé (critère non obligatoire) ;

- Peu ou pas de comorbidités habituellement associées au DT2 comme l'HTA, le syndrome métabolique, le SAOS… (critère non obligatoire).

Enfin, nous avons étiqueté comme diabétiques de type 2 les patients restants et constitué trois groupes différents de diabète : le groupe DSA, le groupe DT2 et le groupe « autre type de diabète » (incluant DT1, diabète gestationnel et diabète secondaire).

4) Critère de jugement principal et critères secondaires

Afin de comparer les résultats entre les groupes d'étude (à savoir les patients COVID-19 avec DSA, ou DT2 ou non diabétiques), nous avons opté pour un critère de jugement principal combiné comprenant les évènements « admission en réanimation » et « décès ». Ces 2 derniers ont également été analysés séparément.

Les critères secondaires étaient l'apparition d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA ; selon la définition de Berlin) enregistré sur la note de sortie de réanimation, le syndrome coronarien aigu (SCA ; niveaux sériques de troponine ultrasensible Ic supérieurs au 99ème percentile, avec des anomalies d'apparition récente sur l'électrocardiogramme ou l'échocardiographie), l'insuffisance rénale aiguë (selon les recommandations Kidney Disease Improving Global Outcomes) enregistrée sur la note de sortie de réanimation, l'infection secondaire documentée et la durée totale d'hospitalisation. Le statut vital et l'apparition de résultats cliniques ont été vérifiés pour la dernière fois le 1er mai 2020 pour les patients qui étaient encore hospitalisés.

5) Analyses statistiques

Les données démographiques et les caractéristiques cliniques de base ont été exprimées en médiane [écart interquartile (EI)] pour les variables quantitatives et en fréquence (pourcentage) pour les variables qualitatives. Des comparaisons entre les groupes ont été effectuées avec un test de Kruskal-Wallis pour les variables numériques, et un test du X^2 de Pearson ou un test Exact de Fisher pour les variables catégorielles.

Les associations entre le diabète (DSA ou DT2) et le critère principal combiné et entre le diabète (DSA ou DT2) et l'admission en réanimation ont été évaluées dans une analyse de régression logistique. Les résultats ont été exprimés sous la forme d'un odd ratio (OR) [intervalle de confiance (IC) à 95%]. L'adéquation du modèle a été vérifiée à l'aide du test d'adéquation de Hosmer et Lemeshow. Les variables considérées dans le modèle multivarié étaient l'âge, le

sexe, la présence/l'absence d'HTA, la présence/l'absence de dyslipidémie, la présence/l'absence d'un tabagisme, la présence/l'absence de maladie cardiovasculaire chronique totale (MCVC totale : coronaropathie, accident vasculaire cérébral, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, arythmie, insuffisance cardiaque), la présence/l'absence d'obésité (IMC ≥ 30 kg/m²), la présence/l'absence de maladie respiratoire chronique totale (MRC totale : bronchopneumopathie chronique obstructive, syndrome d'apnée obstructive du sommeil), la présence/l'absence de maladie rénale chronique (MRéC), l'antécédent de cancer, un traitement par Metformine, sulfamides hypoglycémiants, glinides, iDPP-4, analogues du glucagon like peptide 1 (aGLP-1), insuline et enfin par IEC ou ARA2, la glycémie à l'admission, la numération des leucocytes et lymphocytes à l'admission, le taux de filtration glomérulaire à l'admission (DFG, estimé à l'aide de la formule MDRD), la protéine C réactive (CRP) à l'admission, et des résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique. Les tests de la fonction hépatique ont été classés en fonction du nombre d'anomalies. Lorsque les tests n'avaient pas été effectués à l'admission, la première évaluation à l'hôpital a été sélectionnée. Le taux d'albumine n'a pas été considéré dans le modèle comme variable car il entraînait alors une réduction trop importante du nombre de patients analysés dans chaque groupe. Les variables qui ont été associées ($p \leq 0.10$) aux principaux résultats de l'étude ont été testées dans le modèle multivarié. Le modèle final contenait le moins de variables indépendantes possibles en dehors de l'âge, du sexe et du statut diabétique.

L'association entre le diabète (DSA ou DT2) et le décès a été évaluée dans un modèle de Cox. Les patients qui n'avaient pas encore quitté l'hôpital au 1er mai 2020 se sont vus attribuer cette date comme celle de leur sortie. Les résultats ont été exprimés sous la forme d'un hazard ratio (HR) [intervalle de confiance à 95%]. Le modèle final de Cox a été testé pour vérifier l'hypothèse des risques proportionnels en traçant les résidus de Schoenfeld normalisés. Les variables prises en compte dans le modèle multivarié étaient les mêmes que celles utilisées dans la régression logistique. Enfin, nous avons réalisé une courbe de survie de Kaplan-Meier des 3 groupes.

Le seuil de significativité statistique a été fixé à $p < 0,05$ pour l'ensemble des analyses. Tous les tests statistiques ont été effectués avec le logiciel R (version 4.0.0, équipe centrale R, Fondation R pour l'informatique statistique, Vienne, Autriche). Le « survival package » a été utilisé pour le modèle de Cox et le « forestmodel package » a été utilisé pour générer des graphiques en forêt (forest plot) à partir des modèles de régression logistique et de Cox.

Résultats

1) Caractéristiques des patients avec (DSA ou DT2) et sans diabète

Jusqu'au 29 avril 2020 inclus, 448 patients ont été hospitalisés au CHU d'Amiens pour une infection à SRAS-CoV-2 confirmée par RT-PCR. Parmi eux, 127 étaient diabétiques (soit 28%) et donc 321 ne l'étaient pas (soit 72%).

Comme expliqué dans le chapitre précédent (*Matériel et Méthodes*), avoir après phénotypé le diabète des patients de notre population d'étude, nous avons constitué 3 groupes différents :

- Un groupe diabète de type 2 (DT2), incluant 93 patients soit près de ¾ des diabétiques et 21% de notre population totale d'étude ;
- Un groupe diabète « du sujet âgé » (DSA), incluant 25 patients soit 1/5ème des diabétiques et 5% de notre population totale d'étude ;
- Un groupe « autre type de diabète », incluant 9 patients soit 7% des diabétiques et 2% de notre population totale d'étude. On y retrouvait 2 diabètes de type 1, 1 diabète gestationnel, 4 diabètes post-transplantation rénale, 1 diabète secondaire à une pancréatectomie et 1 autre sur adénocarcinome du pancréas. Nous avons choisi d'exclure ces 9 patients du reste de l'étude au vu du faible effectif.

Les caractéristiques de base des patients avec (DSA ou DT2) et sans diabète (ND) sont résumées dans le TABLEAU N°1.

Les patients du groupe DSA étaient significativement plus âgés, avec un âge médian de 82 ans versus 72 et 69 ans respectivement pour les ND et DT2.

Il y avait 64% d'hommes dans le groupe DT2, 52% dans le groupe ND et 48% dans le groupe DSA.

Les DT2 présentaient un IMC médian de 28.4 kg/m² significativement plus élevé que les ND et DSA (27.1 kg/m²).

On dénombrait davantage d'obèses dans le groupe DT2 (39%) que dans les groupes ND (28%) et DSA (20%), et ce de façon significative.

Trop de données manquaient concernant l'histoire du tabagisme.

On retrouvait significativement plus d'HTA et de dyslipidémie associées chez les DSA et DT2 en comparaison des ND : respectivement 92 et 77% d'HTA versus 52%, 56 et 54% de dyslipidémie versus 26%.

Il y avait significativement plus de pathologies cardiovasculaires chroniques chez les DSA (72%) que chez les DT2 (37%) et les ND (32%).

Les ND étaient significativement moins touchés par les pathologies rénales chroniques que les DT2 et DSA, respectivement 10% versus 22 et 36%.

On retrouvait une maladie respiratoire chronique et/ou un cancer chez 10 à 15% des patients en moyenne dans les 3 groupes.

Les ND et DSA présentaient significativement plus de fièvre que les DT2, respectivement 69 et 72% versus 53%.

Environ 45% des patients rapportaient une toux sèche dans les 3 groupes.

Les DT2 étaient davantage traités par IEC mais de façon non significative et par ARA2 de façon significative par rapport aux ND et DSA.

Enfin, à l'admission, la glycémie était significativement plus élevée chez les DT2 par rapport aux DSA et ND, le DFG significativement plus élevé chez les ND que chez les DT2 et DSA, les valeurs médianes du TP et du taux de leucocytes étaient dans les normes du laboratoire dans les 3 groupes, la CRP était davantage élevée chez les DT2 et l'albuminémie plus basse mais de façon non significative. Il n'a pas été retrouvé de différences significatives entre les 3 groupes quant aux anomalies du bilan hépatique (BH).

TABLEAU N°1 – Caractéristiques des patients avec (DSA ou DT2) et sans diabète

	ND (N=321)		DSA (N=25)		DT2 (N=93)			
CARACTÉRISTIQUES	*Médiane [EI] ou n (%)*	*DM*	*Médiane [EI] ou n (%)*	*DM*	*Médiane [EI] ou n (%)*	*DM*	*Valeur de p*	*Test*
Âge (années)	72 [59-84]		82 [75-88]		69 [63-81]		**<0,001**	Kruskal-Wallis
Hommes (sexe)	168 (52,3)		12 (48)		60 (64,5)		0,09	X^2 de Pearson
IMC (kg/m²)	27,1 [22,6-32]	79	27,1 [25,9-30,7]	7	28,4 [25,4-32,6]	12	**0,041**	Kruskal-Wallis
Classe d'IMC								
< 18,5	18 (5,6)	79	0 (0)	7	1 (1,1)	12	**0,019**	Exact de Fisher
18,5 – 24,9	78 (24,3)		3 (12)		19 (20,4)			
25 – 29,9	57 (17,8)		10 (40)		25 (26,9)			
≥ 30	89 (27,7)		5 (20)		36 (38,7)			
Histoire du tabagisme								
Jamais	138 (43)	104	14 (56)	8	39 (41,9)	29	0,6	Exact de Fisher
Tabagisme sevré	65 (20,2)		3 (12)		22 (23,7)			
Tabagisme actif	14 (4,4)		0 (0)		3 (3,2)			
HTA	167 (52)		23 (92)		72 (77,4)		**<0,001**	X^2 de Pearson
Dyslipidémie	83 (25,9)	1	14 (56)		50 (53,8)		**<0,001**	X^2 de Pearson
MCVC totale	101 (31,5)		18 (72)		34 (36,6)		**<0,001**	X^2 de Pearson
MRC totale	44 (13,7)		4 (16)		11 (11,8)		0,8	Exact de Fisher
MRéC	33 (10,3)		9 (36)		20 (21,5)		**<0,001**	Exact de Fisher
Cancers	52 (16,2)		3 (12)		14 (15,1)		0,92	Exact de Fisher
Principaux symptômes COVID-19								
Toux	154 (48)	7	11 (44)		44 (47,3)	1	0,88	X^2 de Pearson
Fièvre	221 (68,8)	7	18 (72)		49 (52,7)	1	**0,008**	
iSRAA								
IEC	55 (17,1)	1	4 (16)		25 (26,9)		0,12	Exact de Fisher
ARA2	36 (11,2)	1	2 (8)		20 (21,5)		**0,035**	
Principaux résultats de laboratoire								
Glycémie (mmol/L)	6,25 [5,6-7,3]	29	7 [6,5-9,1]	5	8,5 [6,8-12,3]	5	**<0,001**	Kruskal-Wallis
DFG (ml/min/1,73m²)	85 [60-111]	4	67,5 [42,5-85,3]	1	75 [54-95]		**<0,001**	
Leucocytes (par mm³)	6,4 [4,8-9,2]	5	6,5 [5,3-7,7]	1	6,8 [5,5-9,3]		0,49	
Lymphocytes (par mm³)	0,8 [0,6-1,2]	5	1 [0,7-1,2]	1	0,9 [0,6-1,4]		0,67	
CRP (mg/L)	87 [35,8-152,4]	5	58,7 [24,1-152,2]	1	91,3 [38,5-170,4]	1	0,48	
TP (%)	77 [68,3-87]	35	70,5 [59-82,8]	5	76 [66-85]	6	0,13	
Albumine (g/L)	26,5 [22,6-30,3]	113	28,5 [20,8-33,2]	10	25,9 [20,8-30,3]	23	0,5	
Anomalies du BH 0 1 2 3	 98 (30,5) 89 (27,7) 76 (23,7) 58 (18,1)		 16 (64) 4 (16) 4 (16) 1 (4)		 33 (35,5) 24 (25,8) 24 (25,8) 12 (12,9)		0,058	Exact de Fisher

Note : les valeurs en gras représentent les valeurs p statistiquement significatives.

Abréviations : ND *(non diabétique)* – DSA *(diabète du sujet âgé)* – DT2 *(diabète de type 2)* – EI *(écart interquartile)* – n (%) *(nombre en pourcentage)* – DM *(données manquantes)* – IMC *(indice de masse corporelle)* – HTA *(hypertension artérielle)* – MCVC totale *(maladie cardiovasculaire chronique)* – MRC totale *(maladie respiratoire chronique)* – MRéC *(maladie rénale chronique)* – iSRAA *(inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone)* – IEC *(inhibiteurs de l'enzyme de conversion)* – ARA2 *(antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2)* – DFG *(débit de filtration glomérulaire estimé selon MDRD)* – TP *(taux de prothrombine)* – CRP *(protéine C réactive)* – anomalies du BH *(nombre d'anomalies du bilan hépatique : ASAT/ALAT/GGT > à la norme)* – ASAT *(aspartate aminotransférase)* – ALAT *(alanine aminotransférase)* – GGT *(gamma-glutamyltranspeptidase)*.

2) Comparaison des deux groupes de diabète

Le taux médian d'HbA1C était de 6.4% pour les DSA, soit moins élevé que celui des DT2 à 7.7% (*cf. TABLEAU N°2*).

La durée médiane d'ancienneté du diabète était de 4 années pour le groupe DSA et de 4.5 années pour le groupe DT2.

On ne retrouvait pas d'insulinothérapie et pas plus de 2 classes d'antidiabétiques dans le groupe DSA. Un tiers des DSA n'avaient pas d'antidiabétique, deux tiers étaient traités par une monothérapie et un seul patient avait une bithérapie à posologie réduite. Le DSA était traité par Metformine dans près d'un cas sur deux et par iDPP-4 dans 8% des cas.

Les diabétiques de type 2 étaient majoritairement (35.5% des cas) traités par une bithérapie, 14% ne prenaient aucun antidiabétique et moins de 5% avaient une quadrithérapie. Le DT2 était traité par Metformine dans deux tiers des cas, insuline dans un tiers des cas, iDPP-4 dans ¼ des cas, Glinides/Sulfamides hypoglycémiants dans 1/6ème des cas et par aGLP-1 dans moins d'un dixième des cas.

TABLEAU N°2 – Comparaison des deux groupes de diabète sans analyses statistiques

	DSA (N=25)		**DT2 (N=93)**	
DONNÉES	*Médiane [EI] ou n (%)*	*DM*	*Médiane [EI] ou n (%)*	*DM*
HbA1C (%)	6,4 [6,1-6,5]	12	7,7 [6,6-8,4]	40
Ancienneté du diabète (années)	4 [2,75-6,5]	5	4,5 [2-12,25]	33
Classes d'antidiabétiques				
Metformine	11 (44)		63 (67,7)	
iDPP-4	2 (8)		26 (28)	
aGLP-1	1 (4)		8 (8,6)	
Sulfamides hypoglycémiants	1 (4)		14 (15,1)	
Glinides	1 (4)		15 (16,1)	
Insuline	0 (0)		31 (33,3)	
Nombre d'antidiabétiques				
0	9 (36)		13 (14)	
1	15 (60)		27 (29)	
2	1 (4)		33 (35,5)	
3	0 (0)		16 (17,2)	
4	0 (0)		4 (4,3)	

Abréviations : DSA *(diabète du sujet âgé)* – DT2 *(diabète de type 2)* – EI *(écart interquartile)* – n (%) *(nombre en pourcentage)* – DM *(données manquantes)* – HbA1C *(hémoglobine glyquée)* – iDPP-4 *(inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4)* – aGLP-1 *(analogues du glucagon-like peptide-1).*

3) Principaux résultats dans les 3 groupes

Sur la période d'étude, on a retrouvé le critère de jugement principal combiné chez 134 ND (42%), 9 DSA (36%) et 43 DT2 (46%) ; sans différence significative entre les 3 groupes (*cf. TABLEAU N°3*).

Les DT2 entraient significativement plus en réanimation que les ND et DSA, respectivement 38% versus 24 et 16%.

La mortalité était en moyenne de 23% sans différence significative entre les 3 groupes.

Les diabétiques de type 2 avaient statistiquement plus de risques de développer une IRA et/ou un SDRA que les ND et DSA, respectivement 38% versus 20 et 16% pour l'IRA et 30% versus 17 et 12% pour le SDRA.

Les groupes ne différaient pas de façon significative en termes de risques de présenter un SCA ou une infection secondaire.

En revanche, la durée totale d'hospitalisation était significativement allongée dans le groupe DT2 par rapport aux groupes DSA et ND ; +2 jours par rapport aux DSA et +4 jours par rapport aux ND, pour une durée médiane de séjour de 15 jours dans le groupe DT2.

Enfin, il n'a pas été retrouvé de différences statistiquement significatives entre les 3 groupes quant au score « Indice de Gravité Simplifié 2 » (IGSII) à l'admission en réanimation.

TABLEAU N°3 – Principaux résultats dans les trois groupes

	ND (N=321)		DSA (N=25)		DT2 (N=93)			
RÉSULTATS	*Médiane [EI] ou n (%)*	*DM*	*Médiane [EI] ou n (%)*	*DM*	*Médiane [EI] ou n (%)*	*DM*	*Valeur de p*	*Test*
Résultats principaux								
Critère de jugement principal combiné	134 (41,7)		9 (36)		43 (46,2)		0,6	X^2 de Pearson
Décès	74 (23,1)		6 (24)		20 (21,5)		0,94	
Admission en USI	77 (24)		4 (16)		35 (37,6)		**0,015**	
Résultats secondaires								
IRA	65 (20,2)	1	4 (16)		35 (37,6)		**0,002**	X^2 de Pearson
SDRA	54 (16,8)		3 (12)		28 (30,1)		**0,015**	Exact de Fisher
SCA	28 (8,7)	1	2 (8)		10 (10,8)		0,87	Exact de Fisher
Infections secondaires documentées	77 (24)	2	4 (16)		27 (29)		0,37	X^2 de Pearson
Durée totale d'hospitalisation (jours)	11 [7-19]		13 [8-29]		15 [8-27]		**0,019**	Kruskal-Wallis

Notes :
‣ les valeurs en gras représentent les valeurs p statistiquement significatives.

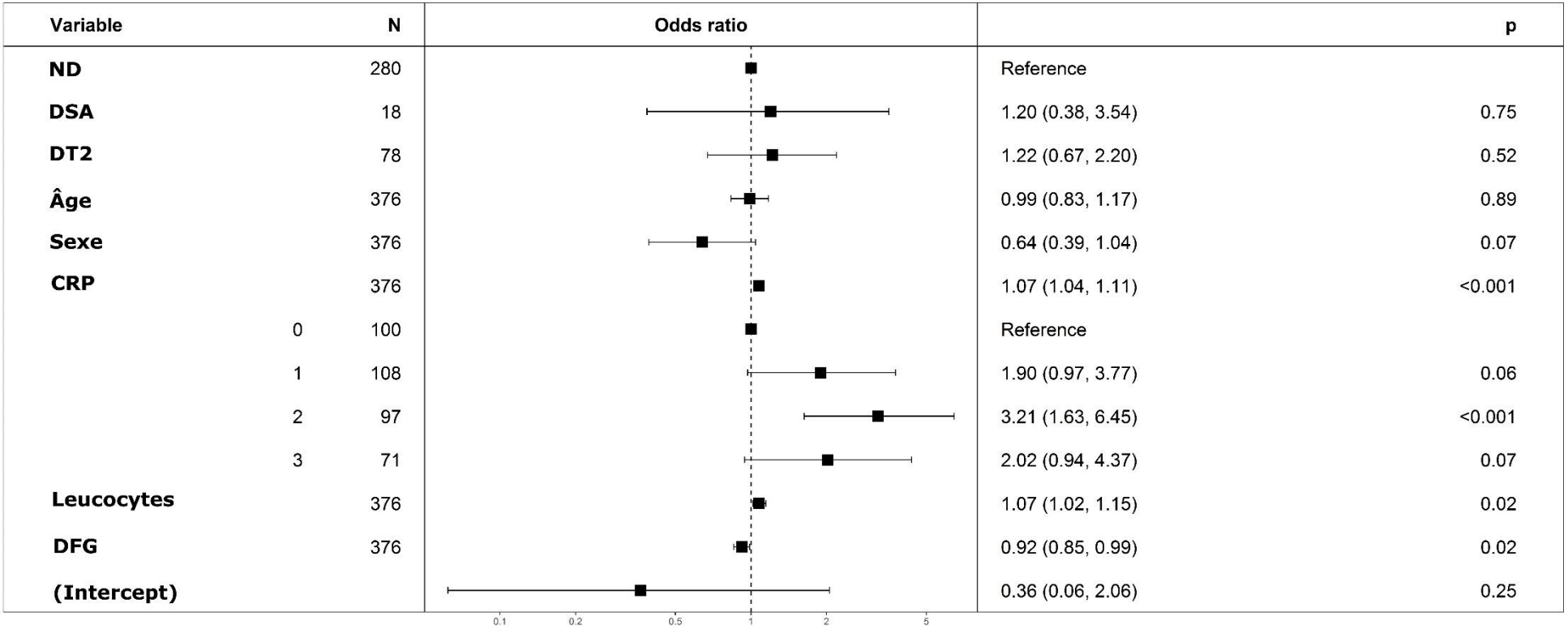
Abréviations : ND *(non diabétique)* – DSA *(diabète du sujet âgé)* – DT2 *(diabète de type 2)* – EI *(écart interquartile)* – n (%) *(nombre en pourcentage)* – DM *(données manquantes)* – USI *(réanimation)* – IRA *(insuffisance rénale aiguë)* – SDRA *(syndrome de détresse respiratoire aiguë)* – SCA *(syndrome coronarien aigu)*.

Le diabète (DSA ou DT2) n'était pas statistiquement associé au critère de jugement principal dans l'analyse uni- ou multivariée (*cf. Figure N°1*).

En revanche l'élévation de la CRP par tranche de 10 mg/L (OR 1.07 [1.04-1.11], p : < 0.001), les perturbations du bilan hépatique ((2 anomalies du BH (OR 3.21 [1.63-6.45], p : < 0.001)) et l'hyperleucocytose (OR 1.07 [1.02-1.15], p : 0.02) étaient des facteurs de risque significatifs.

Le DFG était quant à lui associé à un risque plus faible, d'autant qu'il était élevé par tranche de 10 ml/min/1.73 m² (OR 0.92 [0.85-0.99], p : 0.02).

Figure n°1 – Facteurs associés au critère de jugement principal combiné (décès ou admission en réanimation) dans une analyse de régression logistique multivariée



Diabète (DSA ou DT2 ; ND étant la référence) – âge (par tranche de dix années) – sexe (femme vs homme) – CRP à l'admission (par tranche de 10 mg/L) – BH (1, 2 ou 3 anomalies ; 0 étant la référence) – Leucocytes – DFG (selon MDRD par tranche de 10 ml/min/1,73 m^2).
Les ORs [IC 95%] ont été obtenus par des régressions logistiques multivariées.
À noter, les ORs [IC 95%], p. obtenus par des régressions logistiques univariées :

- Groupe DSA : OR 0,78 [0,32-1,8], p : 0,58.
- Groupe DT2 : OR 1,20 [0,75-1,91], p : 0,44.

Abréviations : ND *(non diabétique)* – DSA *(diabète du sujet âgé)* – DT2 *(diabète de type 2)* – DFG *(débit de filtration glomérulaire estimé selon MDRD)* – CRP *(protéine C réactive)* – anomalies du BH *(nombre d'anomalies du bilan hépatique : ASAT/ALAT/GGT > à la norme)* – ASAT *(aspartate aminotransférase)* – ALAT *(alanine aminotransférase)* – GGT *(gamma-glutamyltranspeptidase)* – ORs [IC 95%] *(odds ratio avec intervalle de confiance à 95%)*.

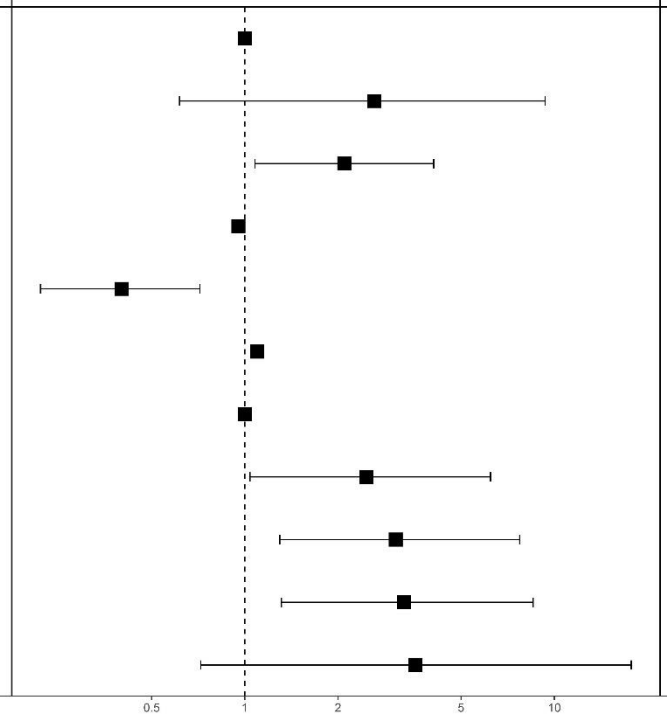
Le DT2 était statistiquement associé à l'admission en réanimation dans le modèle univarié (OR 1.91 [1.16-3.12], p : 0.0097), et le restait en analyse multivariée (OR 2.10 [1.08-4.08], p : 0.03) ; comme le montre la *Figure N°2*.

Par ailleurs, l'élévation de la CRP par tranche de 10 mg/L (OR 1.10 [1.06-1.13], p : < 0.001) et les perturbations du bilan hépatique ((1 anomalie du BH (OR 2.47 [1.04-6.22], p : 0.046), 2 anomalies du BH (OR 3.07 [1.3-7.73], p : 0.01) et 3 anomalies du BH (OR 3.27 [1.31-8.55], p : 0.01)) étaient des facteurs prédisposants.

L'âge avancé par année (OR 0.95 [0.93-0.97], p : < 0.001) et le sexe féminin (OR 0.40 [0.22-0.72], p : 0.002) étaient quant à eux associés à un risque plus faible.

Figure n°2 – Facteurs associés à l'admission en réanimation dans une analyse de régression logistique multivariée

Variable		N	Odds ratio	p
ND		281	Reference	
DSA		18	2.62 (0.62, 9.35)	0.158
DT2		78	2.10 (1.08, 4.08)	0.029
Âge		377	0.95 (0.93, 0.97)	<0.001
Sexe		377	0.40 (0.22, 0.72)	0.002
CRP		377	1.10 (1.06, 1.13)	<0.001
BH	0	100	Reference	
	1	109	2.47 (1.04, 6.22)	0.046
	2	97	3.07 (1.30, 7.73)	0.013
	3	71	3.27 (1.31, 8.55)	0.013
(Intercept)			3.56 (0.72, 17.74)	0.119



Diabète (DSA ou DT2 ; ND étant la référence) – âge (par années) – sexe (femme vs homme) – CRP à l'admission (par tranche de 10 mg/L) – BH (1, 2 ou 3 anomalies ; 0 étant la référence).
Les ORs [IC 95%] ont été obtenus par des régressions logistiques multivariées.
À noter, les ORs [IC 95%], p. obtenus par des régressions logistiques univariées :

- Groupe DSA : OR 0,6 [0,17-1,64], p : 0,37.
- Groupe DT2 : **OR 1,91 [1,16-3,12], p : 0,0097**.

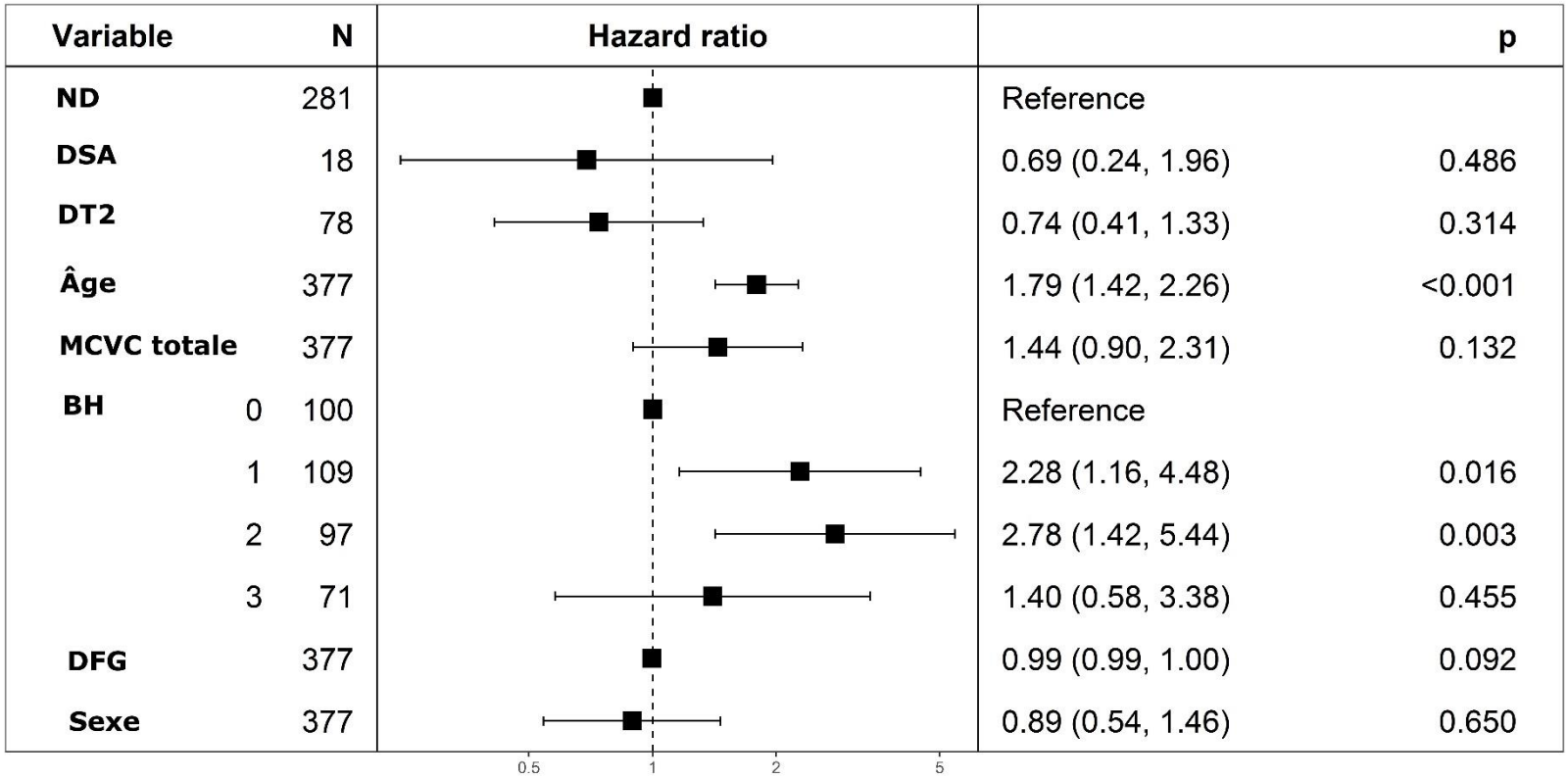
Abréviations : ND *(non diabétique)* – DSA *(diabète du sujet âgé)* – DT2 *(diabète de type 2)* – CRP *(protéine C réactive)* – anomalies du BH *(nombre d'anomalies du bilan hépatique : ASAT/ALAT/GGT > à la norme)* – ASAT *(aspartate aminotransférase)* – ALAT *(alanine aminotransférase)* – GGT *(gamma-glutamyltranspeptidase)* – ORs [IC 95%] *(odds ratio avec intervalle de confiance à 95%).*

Le diabète (DSA ou DT2) n'était pas statistiquement associé au décès dans l'analyse uni- ou multivariée (*cf. Figure N°3*).

En revanche, l'âge avancé par tranche de 10 années (HR 1.79 [1.42-2.26], p : < 0.001) et les perturbations du bilan hépatique ((1 anomalie du BH (HR 2.28 [1.16-4.48], p : 0.02) et 2 anomalies du BH (HR 2.78 [1.42-5.44], p : 0.003)) étaient des facteurs de risque significatifs.

Enfin, les courbes de survie du modèle multivarié (stratifié par la présence d'un DSA/d'un DT2/l'absence de diabète) sont présentées sur la *Figure N°4*.

Figure n°3 – Facteurs associés au décès dans une analyse de COX multivariée

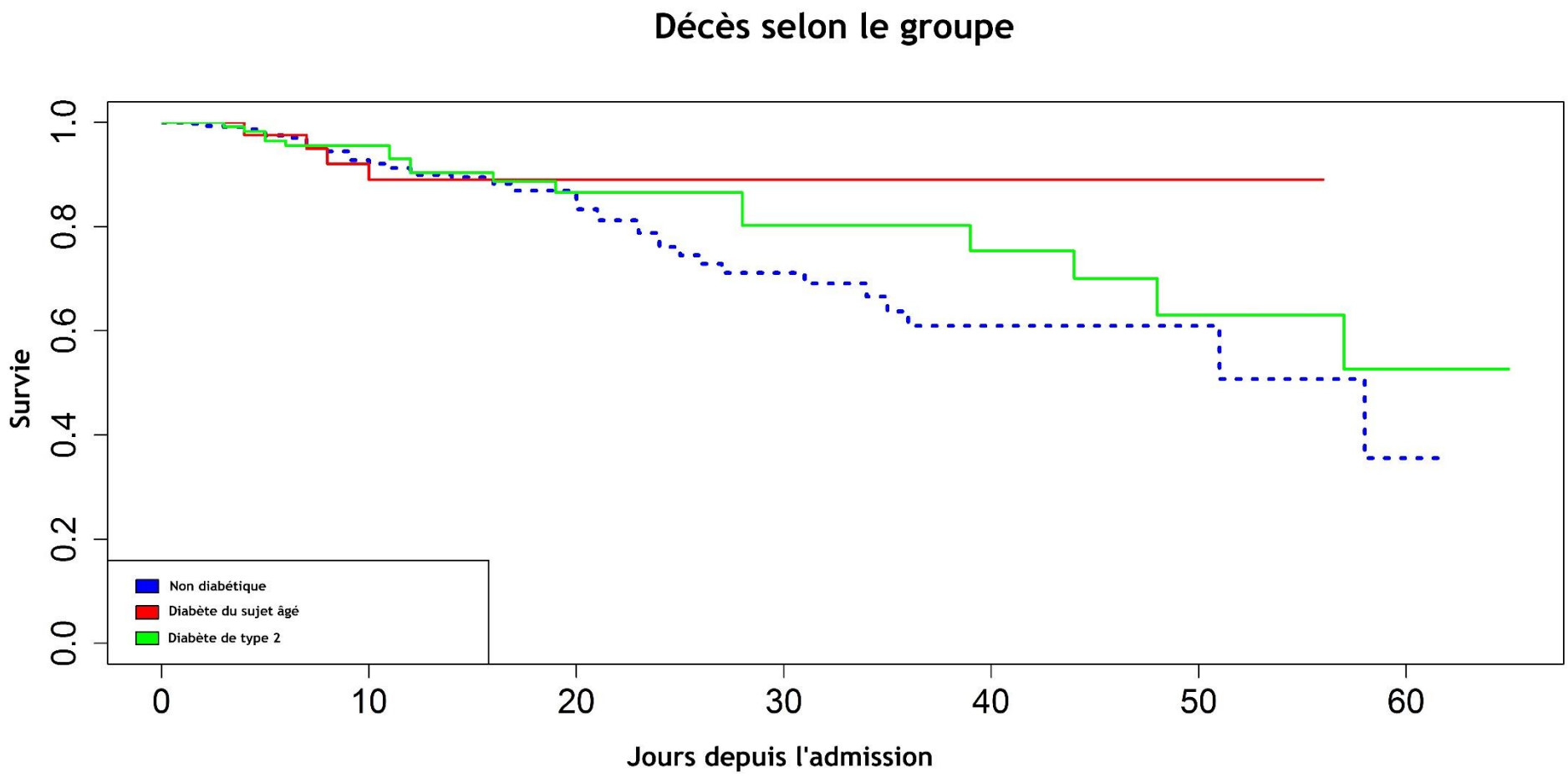


Diabète (DSA ou DT2 ; ND étant la référence) – âge (par tranche de dix années) – sexe (femme vs homme) – BH (1, 2 ou 3 anomalies ; 0 étant la référence) – MCVC totale (oui, non) – DFG (selon MDRD par tranche de 10 ml/min/1,73 m^2).
Les HRs [IC 95%] ont été obtenus par des analyses de COX multivariées.
À noter, les HRs [IC 95%], p. obtenus par des analyses de COX univariées :

- Groupe DSA : HR 0,85 [0,37-1,95], p : 0,7.
- Groupe DT2 : HR 0,67 [0,41-1,11], p : 0,12.

Abréviations : ND *(non diabétique)* – DSA *(diabète du sujet âgé)* – DT2 *(diabète de type 2)* – anomalies du BH *(nombre d'anomalies du bilan hépatique : ASAT/ALAT/GGT > à la norme)* – ASAT *(aspartate aminotransférase)* – ALAT *(alanine aminotransférase)* – GGT *(gamma-glutamyltranspeptidase)* – HRs [IC 95%] *(hazards ratio avec intervalle de confiance à 95%)* – DFG *(débit de filtration glomérulaire estimé selon MDRD)* – MCVC totale *(maladie cardiovasculaire chronique)*.

Figure n°4 – Courbe de survie de Kaplan-Meier des trois groupes



Discussion

1) Analyse des caractéristiques des patients avec et sans diabète

28% des patients hospitalisés au CHU d'Amiens pour COVID-19 jusqu'au 29 avril 2020 inclus étaient diabétiques et, parmi eux, près des ¾ avaient un DT2. Cette proportion est nettement plus élevée que ne l'était la prévalence du diabète en Picardie jusqu'en 2016 d'après les données françaises de santé publique (5.5% en 2012 et 5.8% en 2016)[97]. En revanche, elle est concordante avec les données de la littérature ayant montré que le diabète est l'une des comorbidités les plus fréquemment retrouvées chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19[8]. En effet, selon la région du monde, 20 à 50% des patients hospitalisés infectés étaient diabétiques[23]. Nos résultats confirment que le diabète de type 2 est l'une des principales comorbidités retrouvées chez les patients admis en réanimation (38% du nombre total d'admissions dans notre population d'étude). Afin de mettre cela en lumière, il est intéressant de rapporter qu'une méta-analyse chinoise retrouvait une prévalence combinée du diabète de 9% chez les patients atteints de COVID-19, avec une hétérogénéité évidente en fonction de la gravité de l'infection (7 à 17%). La prévalence du diabète en cas de forme sévère était significativement plus élevée qu'en cas de forme modérée avec un OR à 2,49[70,80]. Données confortées par celles des Centres pour le contrôle et la prévention des maladies aux Etats-Unis qui ont constaté une prévalence du diabète variant de 6 à 32% en fonction de la sévérité de l'infection et donc de l'indication ou non à une hospitalisation. Ainsi, chez les personnes non hospitalisées, elle était comparable à celle de la population générale[69].

L'âge des DT2 est relativement similaire à celui des ND avec une médiane à 70 ans, allant aussi dans le sens des données de la littérature ayant montré, particulièrement à partir de 70 ans justement, qu'il était l'un des principaux (voir le principal) facteurs de risque indépendants de gravité et donc d'hospitalisation[7].

Nous n'avons pas retrouvé de différences significatives entre les groupes en termes de sexe mais les patients de notre cohorte étaient en majorité des hommes, notamment dans le groupe DT2 (65%) ; ceci n'est pas étonnant puisque l'on sait bien maintenant que le sexe masculin est un facteur de vulnérabilité face à l'infection.

Comme on pouvait s'y attendre, nos données retrouvent que les DT2 ont un IMC significativement plus élevé et notamment sont plus obèses que les ND. La prévalence de

l'obésité dans notre population allait de 20 à 39% selon le groupe, confirmant sa proportion élevée chez les patients atteints de COVID-19 retrouvée dans d'autres études[22,91].

Il est établi que les diabétiques (notamment de type 2) souffrent davantage d'hypertension et de dyslipidémie par rapport aux non diabétiques, et que l'HTA est l'une des comorbidités les plus fréquemment retrouvées dans la COVID-19 ; c'est aussi le cas dans notre étude et nous avons même retrouvé que cette dernière était présente chez plus de ¾ de nos DT2. Plus d'un diabétique de type 2 sur deux souffre également de dyslipidémie dans notre travail.

Il y avait significativement plus de pathologies cardiovasculaires chroniques chez les DSA que chez les ND, pouvant aisément être expliqué par l'association de l'âge avancé et de la fréquence plus élevée de facteurs de risque cardiovasculaires chez ces premiers. En revanche, il est étonnant que la prévalence de pathologies cardiovasculaires soit quasiment similaire chez les DT2 et les ND de notre groupe d'étude.

Dans notre travail, les ND étaient significativement moins touchés par la maladie rénale chronique que les DT2 et avaient donc un DFG significativement plus élevé ; or il est admis que la première cause d'insuffisance rénale terminale dans les pays occidentaux n'est autre que la néphropathie diabétique. Les DT2 étaient davantage traités par IEC mais de façon non significative et par ARA2 de façon significative, à mettre en lien avec l'utilisation à visée néphroprotectrice des bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone chez ces patients.

10 à 15% des patients de notre cohorte avaient un antécédent de cancer ; ce qui est en accord avec l'observatoire mondial du cancer (GLOBOGAN pour Global Cancer Observatory) qui estimait en 2018 qu'au cours de leur vie, 1 homme sur 5 et 1 femme sur 6 développeraient un cancer. Par ailleurs, 10 à 15% des patients souffraient d'une maladie respiratoire chronique obstructive ; la prévalence française de cette pathologie étant relativement similaire[100].

Nous avons relevé que deux tiers et ½ des patients présentaient respectivement de la fièvre et une toux sèche ; ces deux symptômes étant les plus couramment observés lors d'une infection à SARS-CoV-2[16].

Enfin, par définition, la glycémie à l'admission a été retrouvée significativement plus élevée chez les DT2. Nous n'avons en revanche pas retrouvé de différences significatives entre les groupes sur les autres principaux résultats de laboratoire.

2) Comparaison des données des deux groupes de diabétiques

Nous avons volontairement décidé de ne pas réaliser d'analyses statistiques de ces données au vu du faible effectif de DSA.

On peut tout de même relever que le taux médian d'HbA1C était par définition plus bas pour les DSA que pour les DT2. A 7.7% pour les diabétiques de type 2, il augmenterait le risque de mortalité intra-hospitalière par rapport à un taux < 7.6% selon deux études britaniques[44].

La durée médiane d'ancienneté du diabète était de 4 années pour les DSA contre 4.5 années pour les DT2 mais avec une hétérogénéité plus importante.

Comme on pouvait s'y attendre, nos données retrouvent que les DSA sont significativement plus âgés que les DT2, que les DT2 ont un IMC significativement plus élevé et notamment sont plus obèses que les DSA.

Par ailleurs, on ne retrouvait pas d'insulinothérapie et pas plus de deux classes d'antidiabétiques chez les DSA. Un tiers n'avait pas d'antidiabétique et deux tiers une monothérapie. Le DSA était traité par Metformine dans près d'un cas sur deux et par iDPP-4 dans 8% des cas, et ce de façon adaptée aux recommandations actuelles de traitement pour cette catégorie de patients.

Les diabétiques de type 2 étaient majoritairement (35.5% des cas) traités par une bithérapie, 14% ne prenaient aucun antidiabétique et moins de 5% avaient une quadrithérapie. Les DT2 prenaient de la Metformine dans deux tiers des cas, de l'insuline dans un tiers des cas, des iDPP-4 dans ¼ des cas, des Glinides/Sulfamides hypoglycémiants dans 1/6ème des cas et des aGLP-1 dans moins d'un dixième des cas. Ainsi, en dépit des recommandations actuelles de la SFD qui préconisent l'utilisation des aGLP-1 dès le stade de bithérapie chez le DT2 notamment en cas d'obésité et/ou de prévention cardiovasculaire secondaire ; à peine 9% des patients de ce groupe en bénéficiaient alors que, rappelons-le, plus d'un patient sur deux avait au moins une bithérapie. Deux des explications possibles seraient que : très peu de diabétiques de notre cohorte bénéficiaient d'un suivi diabétologique spécialisé ; les aGLP-1 pourraient être protecteurs d'une forme sévère de COVID-19, puisque de la même manière dans CORONADO, moins de 10% des 2500 diabétiques étaient traités par aGLP-1.

3) Analyse des principaux résultats dans les 3 groupes

En opposition à la majorité des données de la littérature, le diabète de type 2 n'était pas associé dans notre étude à un risque accru de mortalité ; Qiao Shi & al. avaient obtenu les mêmes résultats après ajustement sur une cohorte de plus de 1500 patients infectés[7]. Environ un cinquième des patients hospitalisés pour COVID-19 sont décédés sans différence

statistiquement significative entre les groupes dans notre travail. Ce taux de mortalité intra hospitalière est similaire à celui qui a été annoncé par la Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques (DREES), en France, pour la période allant du 1er mars au 15 juin 2020[94].

Comme l'expliquaient Abdallah Al Salameh & al., dans notre population d'étude, les décès concernaient principalement (dans 75% des cas environ, indépendamment du statut diabétique) les patients hospitalisés en dehors de la réanimation, qui étaient considérablement plus âgés que ceux qui y étaient hospitalisés ; suggérant que les patients âgés y étaient moins admis. Hypothèse confirmée par nos analyses multivariées, ayant montré que l'âge était associé positivement au décès avec un HR de 1.79 [1.42-2.26], p : < 0.001 (par tranche de 10 années) et négativement à l'admission en réanimation avec un OR de 0.95 [0.93-0.97], p : < 0.001 (par année).

En revanche, à l'instar des données de la littérature, le risque d'admission en réanimation était significativement plus élevé chez les DT2 que chez les ND/DSA. Cela concernait plus d'un tiers des DT2 de notre cohorte. En analyse univariée, comme en multivariée, il y était associé positivement avec un OR aux alentours de 2. Le sexe féminin était, quant à lui, associé à un risque plus faible avec un OR à 0.40 [0.22-0.72], p : 0.002.

Or, il n'a pas été retrouvé de différences statistiquement significatives entre les trois groupes quant au score IGSII à l'admission en réanimation. Il faudrait cependant être prudent quant à l'interprétation de ces résultats au vu du faible nombre de données à analyser dans les trois groupes.

Par ailleurs, les DT2 avaient statistiquement plus de risques de développer une IRA et/ou un SDRA que les ND/DSA. Ces deux évènements ont intéressé un tiers des patients de ce groupe. Ceci est concordant avec les données de la littérature. Nous avions annoncé que les diabétiques souffraient davantage de maladie rénale chronique dans notre étude, les rendant ainsi plus sujets à une aggravation aigue. En outre, comme mentionné dans l'introduction, le diabète est un facteur de risque de pneumonie grave[40] et le DT2 est associé à une prévalence plus élevée d'obésité, connue pour accroître le risque de faire une forme grave de COVID-19[14,30,46,64].

La durée totale d'hospitalisation était significativement allongée chez les DT2 (durée médiane de 15 jours), responsable d'une augmentation du coût du séjour, à rattacher probablement à la quantité plus élevée d'admissions en réanimation dans ce groupe. Parmi 90 800 patients hospitalisés (hospitalisation conventionnelle ou réanimation) en France entre le 1er mars et le

15 juin 2020, la durée médiane de séjour était de 20 jours en cas de passage en réanimation et de 8 jours sans y être passé[94].

Nous n'avons pas retrouvé d'association statistique entre le DSA et l'admission en réanimation ou le décès, probablement parce que le nombre de patients présents dans ce groupe d'étude était trop faible et parce que comme nous l'avons mentionné plus haut, l'âge avancé était corrélé négativement à l'entrée en réanimation.

L'élévation de la CRP (par tranche de 10 mg/L) était associée positivement dans notre étude au critère combiné et à l'admission en réanimation avec un OR à 1.10 environ, comme le signalaient déjà Yuchen Chen & al[8]. En revanche, nous n'avons retrouvé aucune association statistique entre la glycémie à l'entrée et la mortalité hospitalière dans notre étude, contrairement à Yuchen Chen & al[8].

Enfin, les anomalies du bilan hépatique sont ressorties comme un important facteur de risque d'admission en réanimation et de décès dans notre travail avec respectivement un OR et un HR aux alentours de 3. Plusieurs études avaient déjà rapporté les mêmes résultats[95,96].

4) Forces et limites de l'étude

Parmi les forces de notre étude, on peut citer :

- Notre population d'étude parait être représentative de la population générale de notre région infectée par le SRAS-CoV-2 puisque nous avons inclus tous les patients adultes hospitalisés consécutivement au CHU d'Amiens pour une infection confirmée par RT-PCR ;
- Le fait qu'elle soit monocentrique puisque les critères d'hospitalisation en unité conventionnelle ou en réanimation étaient standardisés et ainsi en majorité homogènes ;
- Le fait d'avoir phénotypé le type de diabète des patients inclus puisqu'il a permis d'identifier les authentiques DT2 et ainsi d'affiner les résultats, nous sommes semble-t-il les seuls à l'avoir réalisé jusqu'alors dans la COVID-19 par ailleurs ;
- Nous avons limité au maximum le nombre d'erreurs dans le recueil de données en les faisant vérifier à plusieurs reprises par des médecins formés.

Parmi les limites de notre étude, on peut citer :

- Son caractère rétrospectif ;
- Le nombre important de données manquantes pour des variables essentielles telles que l'HbA1C, l'IMC, l'histoire du tabagisme, l'albuminémie… ;

- Nous n’avons pas pu tenir compte du tour de taille puisque ce dernier n’est pas mesuré de façon systématique en hospitalisation conventionnelle et encore moins en réanimation ;
- L’association entre des variables ne signifie pas forcément qu’un lien de causalité existe, et à contrario, l’absence d’association statistique n’exclut pas la pertinence d’un bon jugement clinique (DT2 et mortalité face à la COVID-19) ;
- Malgré nos analyses multivariées, des facteurs de confusion résiduels ne peuvent être exclus ;
- Nous manquons probablement de puissance pour certaines analyses, mais la conception de notre étude ne nous a pas permis de calculer le nombre de sujets nécessaires à inclure afin que celle-ci soit suffisante.

Il est donc important de rappeler que nos résultats doivent être considérés comme étant uniquement indicatifs.

5) Perspectives

Il est possible, malheureusement, que l'humanité devra faire face à des phases récurrentes d'infection par le SRAS-CoV-2 à l'avenir. Le diabète sucré de type 2 est un défi dans ce contexte pandémique puisqu’il augmente la gravité de la maladie, en particulier lorsque des comorbidités cardiovasculaires y sont associées.

Ainsi, tout comme une classification affinée du diabète (notamment du « DT2 actuel ») pourrait fournir un outil puissant pour individualiser le traitement et identifier les personnes présentant un risque accru de complications au moment du diagnostic dans cette population hétérogène, il est d'un intérêt majeur de continuer à déterminer les facteurs de risque de progression vers une forme de COVID-19 plus grave et potentiellement mortelle chez les diabétiques.

Dès lors, certaines actions devraient probablement en découler afin de protéger au mieux cette population à risques.

Enfin, certains biomarqueurs à l’admission tels que la CRP ou encore les anomalies du bilan hépatique, semblent pertinents pour la détection précoce d’une infection grave et d’autres tels que la glycémie et l’albuminémie à l’admission ainsi que leur cinétique au cours du séjour méritent d’être davantage étudiés.

Conclusion

La présente étude a révélé que 28% des patients hospitalisés au CHU d'Amiens pour COVID-19 jusqu'au 29 avril 2020 inclus étaient diabétiques et que, parmi eux, près des ¾ avaient un DT2, un âge médian de 69 ans et étaient en majorité des hommes. Leur taux médian d'HbA1C était de 7.7%.

À l'instar des données de la littérature, le risque d'admission en réanimation était significativement plus élevé chez les DT2 et cela concernait plus d'un tiers d'entre eux.

À contrario, le DT2 n'était pas associé à notre critère de jugement principal ni à un risque accru de décès, et ce malgré une durée totale d'hospitalisation significativement allongée. Le taux de mortalité hospitalière de la COVID-19 au CHU d'Amiens était de 23% environ durant la période d'étude.

Par ailleurs, les DT2 avaient statistiquement plus de risques de développer une insuffisance rénale aiguë et/ou un syndrome de détresse respiratoire aigu de l'adulte que les ND.

Nous n'avons pas retrouvé d'association statistique entre le DSA et l'admission en réanimation ou le décès, mais l'effectif de ce groupe était faible.

L'âge était associé positivement au décès et négativement à l'admission en réanimation. Le sexe féminin était quant à lui associé à un moindre risque d'entrée en réanimation.

Des critères biologiques à l'admission tels que la CRP ou les perturbations du bilan hépatique ont émergé comme facteurs associés à la gravité de la COVID-19.

Au vu de ces résultats, il apparaît essentiel de poursuivre les recherches visant à déterminer précisément les facteurs de risque de progression vers une forme de COVID-19 plus grave et potentiellement mortelle chez les DT2, afin d'au mieux pouvoir la prévenir, sinon d'adapter notre prise en charge dans l'attente de thérapeutiques curatrices reconnues efficaces.

Annexes

Annexe n°1 :

Table 2.2—Criteria for the diagnosis of diabetes

FPG ≥126 mg/dL (7.0 mmol/L). Fasting is defined as no caloric intake for at least 8 h.*

OR

2-h PG ≥200 mg/dL (11.1 mmol/L) during OGTT. The test should be performed as described by the WHO, using a glucose load containing the equivalent of 75 g anhydrous glucose dissolved in water.*

OR

A1C ≥6.5% (48 mmol/mol). The test should be performed in a laboratory using a method that is NGSP certified and standardized to the DCCT assay.*

OR

In a patient with classic symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis, a random plasma glucose ≥200 mg/dL (11.1 mmol/L).

DCCT, Diabetes Control and Complications Trial; FPG, fasting plasma glucose; OGTT, oral glucose tolerance test; WHO, World Health Organization; 2-h PG, 2-h plasma glucose. *In the absence of unequivocal hyperglycemia, diagnosis requires two abnormal test results from the same sample or in two separate test samples.

Annexe n°2 :

Table 4—Screening for and diagnosis of GDM

"One-step" (IADPSG consensus)

Perform a 75-g OGTT, with plasma glucose measurement fasting and at 1 and 2 h, at 24–28 weeks of gestation in women not previously diagnosed with overt diabetes.

The OGTT should be performed in the morning after an overnight fast of at least 8 h.

The diagnosis of GDM is made when any of the following plasma glucose values are exceeded:

- Fasting: ≥92 mg/dL (5.1 mmol/L)
- 1 h: ≥180 mg/dL (10.0 mmol/L)
- 2 h: ≥153 mg/dL (8.5 mmol/L)

Annexe n°3 :

Table 2.5—Criteria defining prediabetes*

FPG 100 mg/dL (5.6 mmol/L) to 125 mg/dL (6.9 mmol/L) (IFG)

OR

2-h PG during 75-g OGTT 140 mg/dL (7.8 mmol/L) to 199 mg/dL (11.0 mmol/L) (IGT)

OR

A1C 5.7–6.4% (39–47 mmol/mol)

FPG, fasting plasma glucose; IFG, impaired fasting glucose; IGT, impaired glucose tolerance; OGTT, oral glucose tolerance test; 2-h PG, 2-h plasma glucose. *For all three tests, risk is continuous, extending below the lower limit of the range and becoming disproportionately greater at the higher end of the range.

Annexe n°4 :

Table 1—Etiologic classification of diabetes mellitus

I. Type 1 diabetes (β-cell destruction, usually leading to absolute insulin deficiency)
   A. Immune mediated
   B. Idiopathic
II. Type 2 diabetes (may range from predominantly insulin resistance with relative insulin deficiency to a predominantly secretory defect with insulin resistance)
III. Other specific types
   A. Genetic defects of β-cell function
      1. MODY 3 (Chromosome 12, HNF-1α)
      2. MODY 1 (Chromosome 20, HNF-4α)
      3. MODY 2 (Chromosome 7, glucokinase)
      4. Other very rare forms of MODY (e.g., MODY 4: Chromosome 13, insulin promoter factor-1; MODY 6: Chromosome 2, *NeuroD1*; MODY 7: Chromosome 9, carboxyl ester lipase)
      5. Transient neonatal diabetes (most commonly ZAC/HYAMI imprinting defect on 6q24)
      6. Permanent neonatal diabetes (most commonly KCNJ11 gene encoding Kir6.2 subunit of β-cell K_{ATP} channel)
      7. Mitochondrial DNA
      8. Others
   B. Genetic defects in insulin action
      1. Type A insulin resistance
      2. Leprechaunism
      3. Rabson-Mendenhall syndrome
      4. Lipoatrophic diabetes
      5. Others
   C. Diseases of the exocrine pancreas
      1. Pancreatitis
      2. Trauma/pancreatectomy
      3. Neoplasia
      4. Cystic fibrosis
      5. Hemochromatosis
      6. Fibrocalculous pancreatopathy
      7. Others
   D. Endocrinopathies
      1. Acromegaly
      2. Cushing's syndrome
      3. Glucagonoma
      4. Pheochromocytoma
      5. Hyperthyroidism
      6. Somatostatinoma
      7. Aldosteronoma
      8. Others
   E. Drug or chemical induced
      1. Vacor
      2. Pentamidine
      3. Nicotinic acid
      4. Glucocorticoids
      5. Thyroid hormone
      6. Diazoxide
      7. β-Adrenergic agonists
      8. Thiazides
      9. Dilantin
      10. γ-Interferon
      11. Others
   F. Infections
      1. Congenital rubella
      2. Cytomegalovirus
      3. Others
   G. Uncommon forms of immune-mediated diabetes
      1. Stiff-man syndrome
      2. Anti-insulin receptor antibodies
      3. Others
   H. Other genetic syndromes sometimes associated with diabetes
      1. Down syndrome
      2. Klinefelter syndrome
      3. Turner syndrome
      4. Wolfram syndrome
      5. Friedreich ataxia
      6. Huntington chorea
      7. Laurence-Moon-Biedl syndrome
      8. Myotonic dystrophy
      9. Porphyria
      10. Prader-Willi syndrome
      11. Others
IV. Gestational diabetes mellitus

Patients with any form of diabetes may require insulin treatment at some stage of their disease. Such use of insulin does not, of itself, classify the patient.

Bibliographie

1. ADA. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes : Standards of Medical Care in Diabetes—2020. Diabetes Care. 1 janv 2020 ;43 (Supplement 1) : S14-31.
2. ADA. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 1 janv 2014 ;37 (Supplement 1) : S81-90.
3. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc. déc 2019;127(S 01):S1-7.
4. World Health Organization. (2019). Classification of diabetes mellitus. World Health Organization. https://apps.who.int/iris/handle/10665/325182. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
5. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. Lancet Diabetes Endocrinol. 1 mai 2018;6(5):361-9.
6. Selvin E, Juraschek SP. Diabetes Epidemiology in the COVID-19 Pandemic. Diabetes Care. 1 août 2020;43(8):1690-4.
7. Shi Q, Zhang X, Jiang F, Zhang X, Hu N, Bimu C, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality of COVID-19 Patients With Diabetes in Wuhan, China: A Two-Center, Retrospective Study. Diabetes Care. 1 juill 2020;43(7):1382-91.
8. Chen Y, Yang D, Cheng B, Chen J, Peng A, Yang C, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Diabetes and COVID-19 in Association With Glucose-Lowering Medication. Diabetes Care. 1 juill 2020;43(7):1399-407.
9. Hartmann-Boyce J, Morris E, Goyder C, Kinton J, Perring J, Nunan D, et al. Diabetes and COVID-19: Risks, Management, and Learnings From Other National Disasters. Diabetes Care. 1 août 2020;43(8):1695-703.
10. Riddle MC, Buse JB, Franks PW, Knowler WC, Ratner RE, Selvin E, et al. COVID-19 in People With Diabetes: Urgently Needed Lessons From Early Reports. Diabetes Care. 1 juill 2020;43(7):1378-81.
11. Hamdy O, Gabbay RA. Early Observation and Mitigation of Challenges in Diabetes Management of COVID-19 Patients in Critical Care Units. Diabetes Care. 1 août 2020;43(8):e81-2.
12. Ceriello A, Standl E, Catrinoiu D, Itzhak B, Lalic NM, Rahelic D, et al. Issues of Cardiovascular Risk Management in People With Diabetes in the COVID-19 Era. Diabetes Care [Internet]. 12 mai 2020 [cité 23 nov 2020]; Disponible sur: https://care.diabetesjournals.org/content/early/2020/05/12/dc20-0941
13. Sardu C, D'Onofrio N, Balestrieri ML, Barbieri M, Rizzo MR, Messina V, et al. Outcomes in Patients With Hyperglycemia Affected by COVID-19: Can We Do More on Glycemic Control? Diabetes Care. 1 juill 2020;43(7):1408-15.
14. Gao F, Zheng KI, Wang X-B, Sun Q-F, Pan K-H, Wang T-Y, et al. Obesity Is a Risk Factor for Greater COVID-19 Severity. Diabetes Care. 1 juill 2020;43(7):e72-4.
15. Al-Salameh A, Lanoix J-P, Bennis Y, Andrejak C, Brochot E, Deschasse G, et al. Characteristics and outcomes of COVID-19 in hospitalized patients with and without diabetes. Diabetes Metab Res Rev [Internet]. 18 août 2020 [cité 23 nov 2020]; Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmrr.3388

16. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet. 15 févr 2020;395(10223):497-506.
17. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med [Internet]. 28 févr 2020 [cité 23 nov 2020]; Disponible sur: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2002032
18. 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. 07 2020;323(13):1239-42.
19. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. Diabetes Metab Res Rev. 31 mars 2020;e3319.
20. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med. 1 mai 2020;8(5):475-81.
21. 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 Lond Engl. 28 2020;395(10229):1054-62.
22. 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. 26 2020;323(20):2052-9.
23. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. Lancet Diabetes Endocrinol. 1 juin 2020;8(6):546-50.
24. Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. Circulation. 07 2020;142(1):4-6.
25. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. BMJ. 22 mai 2020;369:m1985.
26. 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. août 2020;14(4):395-403.
27. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. JAMA. 28 2020;323(16):1574-81.
28. Scheen AJ, Marre M, Thivolet C. Prognostic factors in patients with diabetes hospitalized for COVID-19: Findings from the CORONADO study and other recent reports. Diabetes Metab. sept 2020;46(4):265-71.
29. Drucker DJ. Coronavirus Infections and Type 2 Diabetes-Shared Pathways with Therapeutic Implications. Endocr Rev. 01 2020;41(3).
30. 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. Obes Silver Spring Md. 2020;28(7):1195-9.

31. Netgen. Diabète et infection à COVID-19 [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 23 nov 2020]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/RMS/2020/RMS-N-692/Diabete-et-infection-a-COVID-19
32. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Res Clin Pract. nov 2019;157:107843.
33. World Health Organization. (2016). Global report on diabetes. World Health Organization. https://apps.who.int/iris/handle/10665/204871
34. IDF Diabetes Atlas, Eighth edition 2017. https://diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/8/IDF_DA_8e-EN-final.pdf
35. Carey IM, Critchley JA, DeWilde S, Harris T, Hosking FJ, Cook DG. Risk of Infection in Type 1 and Type 2 Diabetes Compared With the General Population: A Matched Cohort Study. Diabetes Care. 2018;41(3):513-21.
36. Abu-Ashour W, Twells LK, Valcour JE, Gamble J-M. Diabetes and the occurrence of infection in primary care: a matched cohort study. BMC Infect Dis. 05 2018;18(1):67.
37. Cleveland Manchanda E, Couillard C, Sivashanker K. Inequity in Crisis Standards of Care. N Engl J Med. 23 juill 2020;383(4):e16.
38. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. Nat Med. août 2005;11(8):875-9.
39. Bertoni AG, Saydah S, Brancati FL. Diabetes and the risk of infection-related mortality in the U.S. Diabetes Care. juin 2001;24(6):1044-9.
40. Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, Lervang H-H, Schønheyder HC, Sørensen HT. Type 2 diabetes and pneumonia outcomes: a population-based cohort study. Diabetes Care. sept 2007;30(9):2251-7.
41. Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. J Diabetes Sci Technol. juill 2020;14(4):813-21.
42. 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.
43. Barron E, Bakhai C, Kar P, Weaver A, Bradley D, Ismail H, et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(10):813-22.
44. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. Nature. 2020;584(7821):430-6.
45. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi. 10 févr 2020;41(2):145-51.
46. Cai Q, Chen F, Wang T, Luo F, Liu X, Wu Q, et al. Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China. Diabetes Care. 1 juill 2020;43(7):1392-8.
47. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. JAMA Cardiol. 01 2020;5(7):831-40.

48. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin J-J, Xie J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. Circ Res. 05 2020;126(12):1671-81.
49. Iqbal A, Prince LR, Novodvorsky P, Bernjak A, Thomas MR, Birch L, et al. Effect of Hypoglycemia on Inflammatory Responses and the Response to Low-Dose Endotoxemia in Humans. J Clin Endocrinol Metab. 01 2019;104(4):1187-99.
50. Ceriello A, Novials A, Ortega E, La Sala L, Pujadas G, Testa R, et al. Evidence that hyperglycemia after recovery from hypoglycemia worsens endothelial function and increases oxidative stress and inflammation in healthy control subjects and subjects with type 1 diabetes. Diabetes. nov 2012;61(11):2993-7.
51. Ceriello A. Coagulation activation in diabetes mellitus: the role of hyperglycaemia and therapeutic prospects. Diabetologia. nov 1993;36(11):1119-25.
52. Tiwari S, Pratyush DD, Gahlot A, Singh SK. Sepsis in diabetes: A bad duo. Diabetes Metab Syndr. déc 2011;5(4):222-7.
53. Clinical Virology, 4th Edition | Wiley [Internet]. Wiley.com. [cité 23 nov 2020]. Disponible sur: https://www.wiley.com/en-us/Clinical+Virology%2C+4th+Edition-p-9781683673163
54. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. N Engl J Med. 15 mai 2003;348(20):1953-66.
55. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. N Engl J Med. 8 nov 2012;367(19):1814-20.
56. Meshkani R, Vakili S. Tissue resident macrophages: Key players in the pathogenesis of type 2 diabetes and its complications. Clin Chim Acta Int J Clin Chem. 1 nov 2016;462:77-89.
57. Chen Y, Gong X, Wang L, Guo J. Effects of hypertension, diabetes and coronary heart disease on COVID-19 diseases severity: a systematic review and meta-analysis. medRxiv. 30 mars 2020;2020.03.25.20043133.
58. Xue T, Li Q, Zhang Q, Lin W, Wen J, Li L, et al. Blood glucose levels in elderly subjects with type 2 diabetes during COVID-19 outbreak: a retrospective study in a single center. medRxiv. 2 avr 2020;2020.03.31.20048579.
59. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell. 16 2020;181(2):271-280.e8.
60. Yang J-K, Lin S-S, Ji X-J, Guo L-M. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. Acta Diabetol. 2010;47(3):193-9.
61. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role? Diabetes Res Clin Pract. 2020;162:108125.
62. Andersen CJ, Murphy KE, Fernandez ML. Impact of Obesity and Metabolic Syndrome on Immunity. Adv Nutr. 1 janv 2016;7(1):66-75.
63. Luzi L, Radaelli MG. Influenza and obesity: its odd relationship and the lessons for COVID-19 pandemic. Acta Diabetol. 5 avr 2020;1-6.
64. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, et al. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 28 2020;71(15):896-7.

65. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell. 16 2020;181(2):271-280.e8.
66. Van Kerkhove MD, Vandemaele KAH, Shinde V, Jaramillo-Gutierrez G, Koukounari A, Donnelly CA, et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. PLoS Med. juill 2011;8(7):e1001053.
67. Dixon AE, Peters U. The effect of obesity on lung function. Expert Rev Respir Med. 2018;12(9):755-67.
68. Huttunen R, Syrjänen J. Obesity and the risk and outcome of infection. Int J Obes 2005. mars 2013;37(3):333-40.
69. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 3 avr 2020;69(13):382-6.
70. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. J Endocrinol Invest. 28 mars 2020;1-3.
71. Vamos EP, Pape UJ, Curcin V, Harris MJ, Valabhji J, Majeed A, et al. Effectiveness of the influenza vaccine in preventing admission to hospital and death in people with type 2 diabetes. CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can. 4 oct 2016;188(14):E342-51.
72. Coppelli A, Giannarelli R, Aragona M, Penno G, Falcone M, Tiseo G, et al. Hyperglycemia at Hospital Admission Is Associated With Severity of the Prognosis in Patients Hospitalized for COVID-19: The Pisa COVID-19 Study. Diabetes Care. 2020;43(10):2345-8.
73. Riddle MC. Diabetes and COVID-19: Moving From News to Knowledge and a Glucose Hypothesis. Diabetes Care. 2020;43(10):2336-8.
74. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. Diabetes Metab Syndr. août 2020;14(4):303-10.
75. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. Clin Immunol Orlando Fla. juin 2020;215:108427.
76. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. Diabetes Res Clin Pract. avr 2020;162:108142.
77. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V, et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. Diabetes Metab Syndr. août 2020;14(4):535-45.
78. Desai R, Singh S, Parekh T, Sachdeva S, Sachdeva R, Kumar G. COVID-19 and diabetes mellitus: A need for prudence in elderly patients from a pooled analysis. Diabetes Metab Syndr. août 2020;14(4):683-5.
79. Mantovani A, Byrne CD, Zheng M-H, Targher G. Diabetes as a risk factor for greater COVID-19 severity and in-hospital death: A meta-analysis of observational studies. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 24 juill 2020;30(8):1236-48.
80. Wang X, Wang S, Sun L, Qin G. Prevalence of diabetes mellitus in 2019 novel coronavirus: A meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. juin 2020;164:108200.
81. Pinto LC, Bertoluci MC. Type 2 diabetes as a major risk factor for COVID-19 severity: a meta-analysis. Arch Endocrinol Metab. juin 2020;64(3):199-200.
82. Akbar DH. Bacterial pneumonia: comparison between diabetics and non-diabetics. Acta Diabetol. 2001;38(2):77-82.

83. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, Yuan SY, Fu HJ, Wu BY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. Diabet Med J Br Diabet Assoc. juin 2006;23(6):623-8.
84. Allard R, Leclerc P, Tremblay C, Tannenbaum T-N. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection. Diabetes Care. juill 2010;33(7):1491-3.
85. Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. août 2016;49:129-33.
86. Rao S, Lau A, So H-C. Exploring diseases/traits and blood proteins causally related to expression of ACE2, the putative receptor of SARS-CoV-2: A Mendelian Randomization analysis highlights tentative relevance of diabetes-related traits. medRxiv. 12 mai 2020;2020.03.04.20031237.
87. Fernandez C, Rysä J, Almgren P, Nilsson J, Engström G, Orho-Melander M, et al. Plasma levels of the proprotein convertase furin and incidence of diabetes and mortality. J Intern Med. oct 2018;284(4):377-87.
88. Chinese Clinical Trial Registry. A multicenter, randomized controlled trial for the efficacy and safety of tocilizumab in the treatment of new coronavirus pneumonia (COVID-19). 2020. http://www.chictr.org.cn/%0Dshowprojen. aspx?proj¼49409. [Accessed 6 March 2020].
89. Vankadari N, Wilce JA. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. Emerg Microbes Infect. 2020;9(1):601-4.
90. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. Clin Res Cardiol. 11 mars 2020;1-8.
91. Garg S. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2020 [cité 23 nov 2020];69. Disponible sur: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6915e3.htm
92. Daly JL, Simonetti B, Klein K, Chen K-E, Williamson MK, Antón-Plágaro C, et al. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. Science. 2020;861-5.
93. Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, Djannatian M, Franz J, Kuivanen S, et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. Science. 13 nov 2020;370(6518):856-60.
94. Courtejoie N, Dubost CL, Les Dossiers de la Drees, N°67.octobre 2020, Parcours hospitalier des patients atteints de la Covid-19 lors de la première vague de l'épidémie. https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dd67.pdf
95. Chaibi S, Boussier J, Hajj WE, Abitbol Y, Taieb S, Horaist C, et al. Liver function test abnormalities are associated with a poorer prognosis in Covid-19 patients: Results of a French cohort. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 19 oct 2020;
96. Medetalibeyoglu A, Catma Y, Senkal N, Ormeci A, Cavus B, Kose M, et al. The effect of liver test abnormalities on the prognosis of COVID-19. Ann Hepatol. déc 2020;19(6):614-21.
97. Données épidémiologiques sur le diabète en régions [Internet]. [cité 29 nov 2020]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/diabete/donnees-epidemiologiques-sur-le-diabete-en-regions
98. Holman N, Knighton P, Kar P, O'Keefe J, Curley M, Weaver A, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 1 oct 2020;8(10):823-33.

99. Lally M, Tsoukas P, Halladay C, O'Neill E, Gravenstein S, Rudolph JL. Metformin Is Associated With Decreased 30-Day Mortality Among Nursing Home Residents Infected With SARS-CoV2. J Am Med Dir Assoc. 26 oct 2020.
100. BPCO et insuffisance respiratoire chronique [Internet]. [cité 29 nov 2020]. Disponible sur : https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/bpco-et-insuffisance-respiratoire-chronique