



HAL
open science

Association entre glycémie à l'admission et la sévérité de COVID-19 : données du CHU Amiens-Picardie

Marvin Tchuem Tchuente

► **To cite this version:**

Marvin Tchuem Tchuente. Association entre glycémie à l'admission et la sévérité de COVID-19 : données du CHU Amiens-Picardie. Endocrinologie et métabolisme. 2021. dumas-03245264

HAL Id: dumas-03245264

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03245264>

Submitted on 1 Jun 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.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE



FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2021



THESE POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

N°2021-30

Spécialité : Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition

**ASSOCIATION ENTRE GLYCEMIE A L'ADMISSION
ET LA SEVERITE DE COVID-19 :
DONNEES DU CHU AMIENS PICARDIE**

Présentée et soutenue publiquement le 22 avril 2021

Par Marvin TCHUEM TCHUENTÉ

Président du jury : **Monsieur le Professeur Jean-Daniel LALAU**

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMIT

Madame le Professeur Rachel DESAILLOUD

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)

Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Je vous remercie pour les connaissances que vous m'avez transmises, merci pour votre bienveillance et pour votre accueil.

Je vous prie de trouver ici l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMIT

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Maladies infectieuses et tropicales)

Responsable du service des maladies infectieuses et tropicales

Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie"

(D.R.I.M.E)

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant d'être membre de mon jury de thèse.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de ma reconnaissance.

Madame le Professeur Rachel DESAILLOUD

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques)

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Merci pour votre bienveillance, vos précieux conseils, votre gentillesse, les cours de DES et pour la richesse de votre enseignement.

Recevez ici l'expression de ma profonde considération.

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

Merci d'avoir accepté de m'encadrer dans ce travail de thèse.

Merci pour votre aide précieuse, la qualité de votre enseignement, votre patience, vos nombreux conseils, votre grande disponibilité et votre investissement.

Soyez assuré de mon admiration et de ma reconnaissance.

REMERCIEMENTS

A mes parents

Merci pour votre présence et votre amour. Pour les nombreux sacrifices que vous m'avez consentis ; pour l'éducation, le soutien et les encouragements que vous m'avez toujours apportés durant mes études. Vous m'avez appris le respect des autres.

A mes frères et sœurs

Pour toutes ces belles années partagées, à tous nos bons moments passés et à venir, recevez ici toute mon affection.

A mes grands-parents

Merci pour l'éducation et les nombreux conseils transmis notamment sur l'importance du travail. A toutes ces précieuses années passées ensemble.

A mes oncles et tantes

Un grand merci pour votre disponibilité, le soutien que vous m'avez apporté durant mes études.

A mes cousins et cousines

Merci pour ces bons moments et vacances passés ensemble, votre humour, votre fraîcheur et joie de vivre.

Merci aux plus grands pour leurs conseils et leurs idées.

A toute ma famille

A Damien Subtil

A Marie-Christine Fequant

Pour votre accueil toujours chaleureux.

Pour votre soutien dans mes études.

A tous mes amis

Pour les moments partagés ensemble et pour tous ceux à venir.

A tous mes collègues et chefs du CHU: Dr Vaidie pour son énergie et ses enseignements notamment sur le pied diabétique. Marine pour ses conseils, sa disponibilité et son humour. Nacera pour son aide et ses conseils. Dr Saraval et sa formation. Au Dr Fendri et son enseignement sur les nouvelles technologies du diabète.

A toute l'équipe paramédicale et leur accueil.

Aux chefs à Creil, Corbie et St-Quentin, merci pour votre participation à ma formation.

Aux chefs de néphrologie du CHU, merci pour votre accueil et votre enseignement.

A tous mes co-internes, merci pour les moments partagés ensemble. A mon voisin Edgardo et les travaux réalisés ensemble. A Sébastien, Elsa pour leur humour.

A tous les enseignants et médecins qui m'ont accueilli et formé au cours de mes études et stages hospitaliers. Sincères remerciements.

RESUME

Contexte : La glycémie est communément associée au risque de sévérité et mortalité de plusieurs affections notamment les infections. L'objectif principal de ce travail était d'évaluer l'association entre la glycémie à l'admission et la sévérité de COVID-19.

Méthodes : Dans cette étude rétrospective, nous avons inclus les patients adultes consécutivement hospitalisés au CHU d'Amiens jusqu'au 29 avril 2020 avec COVID-19. Le critère de jugement principal était l'admission en réanimation et/ou le décès. Les composants du critère principal ont été analysés séparément ainsi qu'un critère secondaire regroupant le décès et/ou l'intubation. Les analyses ont été stratifiées selon la présence/absence de diabète.

Résultats : Nous avons collecté des données cliniques et biologiques sur 448 patients, 191 ont été concernés par le critère principal. La glycémie à l'admission n'était pas associée significativement au critère principal ni à ces composants, en analyse multivariée chez les patients diabétiques traités (N=101) et non diabétiques (N=321). La glycémie n'était pas non plus associée au critère principal dans le groupe des patients non traités par antidiabétiques (non diabétiques + diabétiques non traités) mais elle était un facteur de risque indépendant de mortalité dans ce groupe (N=347) ; HR 1.15 [1.04-1.28] pour chaque 1 mmol/l de plus, $p=0.0086$.

Conclusion : La glycémie à l'admission n'était pas associée à la sévérité de COVID-19 chez les patients hospitalisés au CHU Amiens, mais était corrélée à la mortalité chez les patients non traités par antidiabétiques à l'admission.

Mots-clés : glycémie, COVID-19, sévérité, mortalité, réanimation

ABSTRACT

Background: Glycaemia is commonly associated with the risk of severity and mortality of many diseases especially infections. The aim of this study was to evaluate the association between blood glucose level on admission and the severity of COVID-19.

Methods: In this retrospective study, we included all adults patients consecutively hospitalized with COVID-19 at the Amiens University Hospital until 29/04/2020. The primary endpoint of the study was a composite of intensive care unit admission and/or death. Secondary endpoints included death, admission to the intensive care unit and a composite of death or intubation. Analyses were stratified according to the presence/absence of diabetes.

Results: We collected clinical and biologic data on 448 patients, 191 of them had the primary endpoint. Glycaemia on admission was not significantly associated with the primary endpoint in multivariate analyses among the treated diabetic population (N=101) and the non-diabetic population (N=321). Glycaemia on admission was not associated with the primary end point in the group of patients without diabetic treatment on admission (non-diabetic patients + non-treated diabetic patients) but it was an independent risk of mortality in this population (N=347); HR 1.15 [1.04-1.28] for each 1 mmol/l increase in glycaemia, p=0.0086.

Conclusions: Glycaemia on admission was not associated with the severity of COVID-19 in patients hospitalized at the Amiens University Hospital. But admission glycaemia was correlated with mortality among the patients without antidiabetic drugs. More studies are necessary in order to understand the role of glycaemia on admission in COVID-19 patients especially those without diabetes.

Keywords: glycaemia, COVID-19, severity, mortality, intensive care unit

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	6
RESUME	8
ABSTRACT.....	9
TABLE DES MATIERES	10
ABREVIATIONS.....	12
INTRODUCTION	13
I. Glycémie	13
1- Définition et rôle du glucose :.....	13
2- Physiologie et régulation :.....	13
a) La glycémie et ses variations.....	13
b) L'importance des hormones dans le contrôle du métabolisme glucidique	14
c) Régulation de l'homéostasie glucidique par le système nerveux	18
3- Physiopathologie et diabète.....	18
II. La maladie à coronavirus 2019	20
1- Définition et épidémiologie.....	20
2- Physiopathologie	21
3- Diagnostic.....	23
4- Comment la maladie évolue-t-elle ?.....	24
5- Facteurs de risque de développer une forme grave de la maladie.....	25
6- Prise en charge et traitement	25
III. Glycémie et COVID-19	27
1- Glycémie et infection	27
2- Hyperglycémie de stress.....	29
3- Glycémie et COVID-19	31

MATERIEL ET METHODES.....	32
1- Population de l'étude.....	32
2- Collection des données.....	32
3- Critères de jugement.....	33
4- Analyses Statistiques.....	33
RESULTATS	35
1- Caractéristiques de la population	35
2- Comparaison des résultats dans les trois 3 groupes	37
3- Association entre la glycémie à l'admission et les critères de jugement	39
DISCUSSION.....	45
1- Analyse des caractéristiques de la population.....	45
2- Analyse des résultats dans les groupes.....	45
3- Analyse des résultats de l'analyse multivariée.....	46
4- Forces et limites de l'étude.....	50
5- Perspectives et avenir	51
CONCLUSION.....	52
BIBLIOGRAPHIE.....	53

ABBREVIATIONS

β: bêta	IC : intervalle de confiance
AA : acides aminés	ICU: intensive care unit
ACE2 : enzyme de conversion de l'angiotensine 2	IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion
ACTH: adenocorticotropie hormone	IGF-1: Insulin-like growth factor
ADP: adénosine diphosphate	IMC: indice de masse corporelle
ALAT: alanine aminotransférase	MC : maladie cardiaque
ARA2: antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2	MCV : maladie cardio-vasculaire
ARN: acide nucléique	MERS: Middle East Respiratory Syndrome
ASAT : aspartate aminotransférase	NA: not available (pas de donnée)
ATP: adénosine triphosphate	OMS: organisation mondiale de la santé
AVC: accident vasculaire cérébral	OR: odds ratio
BPCO: broncho-pneumopathie chronique obstructive	PNN: polynucléaire neutrophile
CHU : centre hospitalo-universitaire	RR : risque relatif
CoV: coronavirus	RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction
COVID-19: COronaVirusDisease 2019	SAS : syndrome d'apnée du sommeil
CRB-65 : Score simplifié de sévérité de pneumopathie	SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë
CRP : protéine C réactive	SRAS: syndrome respiratoire aigu sévère
DFG : débit de filtration glomérulaire	TNFα : facteur de nécrose tumorale alpha
GGT : Gamma-glutamyl transferase	Vs : versus
GH : hormone de croissance	
GLUT : transporteur de glucose	
HbA1c : hémoglobine glyquée	
HR : hazard ratio	
HTA : hypertension artérielle	

INTRODUCTION

I. Glycémie

1- Définition et rôle du glucose :

La glycémie est la concentration plasmatique du glucose. La mesure de la glycémie se fait principalement en veineux (prise de sang), en capillaire (lecteur de glycémie et bandelettes) ou en interstitiel.

La glycémie normale est entre 0.70g/l et 1.10g/l à jeun. L'hypoglycémie $< 0.60\text{g/l}$ et l'hyperglycémie $> 1.10\text{g/l}$.

Le glucose joue un rôle important dans le métabolisme cellulaire. Il est nécessaire dans de nombreuses cellules pour les processus énergétiques, sa dégradation fournissant de l'énergie sous forme d'adénosine triphosphate (ATP). Il est également indispensable à la synthèse de constituants cellulaires importants, les macromolécules contenant des sucres comme les glycoprotéines.

2- Physiologie et régulation :

Le glucose est une petite molécule hydrophile qui circule librement dans le sang mais ne peut franchir la membrane plasmique de la cellule. En effet, celle-ci, constituée de lipides, est hydrophobe. L'entrée du glucose nécessite donc la présence de protéines spécifiques appelées transporteurs du glucose (GLUT).

La régulation de la glycémie est assurée grâce à un équilibre permanent entre différentes substances principalement hormonales.

a) La glycémie et ses variations

Le maintien de la glycémie est indispensable au métabolisme cellulaire¹, en particulier aux hématies qui consomment exclusivement du glucose pour leur métabolisme énergétique, mais aussi aux cellules nerveuses du cerveau. En effet, le système nerveux central ne peut survivre que quelques minutes en l'absence totale de glucose, car le cerveau ne peut ni synthétiser ni stocker la quantité de glucose nécessaire pour son fonctionnement.

La glycémie est sujette à de nombreuses variations : physiologiquement elle peut augmenter jusqu'à une valeur de 1,4 g/L en phase d'absorption intestinale (la première heure après le repas), on parle alors de glycémie post-prandiale. Les valeurs de la glycémie reviennent à la normale en moyenne deux heures après le repas. À l'inverse, en période interprandiale, de jeûne prolongé ou d'activité physique intense, l'organisme doit faire face à une baisse de la glycémie, qui peut alors passer en dessous de 1 g/L.

Le glucose sanguin peut provenir de trois origines :

- du glucose alimentaire, exogène, par l'ingestion d'aliments ou de boissons sucrés riches en sucres rapides ou de la digestion des glucides lents, tels que l'amidon ;

- des réserves mobilisables de glucose sous la forme de glycogène, ce dernier étant présent en abondance dans les muscles et le foie. L'hydrolyse du glycogène (glycogénolyse) des muscles produit du glucose dans les cellules musculaires. Ce glucose, réservé à une utilisation interne à la cellule, n'est pas libéré dans la circulation sanguine, et n'influence donc pas la glycémie. En revanche, le glycogène hydrolysé dans les cellules hépatiques est libéré dans la circulation sanguine et participe à la glycémie ;

- de la gluconéogenèse qui transforme les autres substrats énergétiques tels que les acides aminés provenant du catabolisme des protéines, pour synthétiser du glucose.

L'homéostasie glucidique dépend ainsi d'un équilibre dynamique entre les apports de glucose et le captage du glucose par les cellules. Le captage du glucose est essentiellement l'utilisation du glucose par les tissus.

b) L'importance des hormones dans le contrôle du métabolisme glucidique

Plusieurs systèmes hormonaux participent au maintien de la glycémie entre 0,60 et 0,90 g/l (3,3 à 5,0 mmol/l) à jeun et 1,20 à 1,40 g/l (6,7 à 7,7 mmol/l) après les repas².

Les principales hormones qui ont un effet significatif sur la glycémie sont :

- l'insuline, principal facteur hypoglycémiant, dont la concentration s'élève après le repas et diminue pendant le jeûne

- les facteurs de croissance apparentés à l'insuline, IGF-1 et IGF-2, dont l'effet hypoglycémiant n'est significatif que pour des concentrations très fortes, pharmacologiques ou tumorales

-les hormones dites de contre-régulation, qui ont un effet hyperglycémiant : le glucagon, l'hormone de croissance (GH), les catécholamines, le cortisol ; plus accessoirement, la somatostatine capable de bloquer la sécrétion d'insuline mais dans une moindre mesure.

b-1) L'insuline est une hormone protéique constituée de 2 chaînes polypeptidiques (chaîne A de 21 AA et chaîne B de 30AA) reliées entre elles par 2 ponts disulfures et 1 pont disulfure intrachaine dans la chaîne A. Elle est produite par les cellules bêta (β) des îlots de Langerhans du pancréas. L'insuline est considérée comme la principale hormone pancréatique permettant de réguler finement la glycémie.

A la surface des cellules β pancréatiques est exprimé un transporteur au glucose non insulino-dépendant : glucose transporteur GLUT2 (découvert chez la souris³). Ce transporteur permet le transfert facilité du glucose depuis le compartiment sanguin vers l'intérieur de la cellule β . C'est la détection directe du glucose par le pancréas qui conduira à une augmentation de la sécrétion calcium-dépendante de l'insuline. La première étape consiste en la métabolisation du glucose entrant afin d'augmenter le rapport ATP/ADP. Le taux élevé d'ATP intracellulaire entraînera la fermeture du canal K^+ sensible à l'ATP par fixation de l'ATP sur la protéine Kir 6.2⁴. La résultante est une dépolarisation membranaire de la cellule β suivie par l'ouverture de canaux Ca^{2+} voltage-dépendants⁵. L'augmentation intracellulaire de calcium conduira à l'exocytose des vésicules contenant l'insuline par l'intermédiaire du complexe SNARE⁶.

Ainsi, en cas d'élévation de la glycémie, un enchaînement de mécanismes est mis en œuvre pour la diminuer. Les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas sont en effet sensibles à l'élévation de ce paramètre, qui provoque la libération d'insuline.

Les effets de l'insuline (hormone de l'anabolisme) sur le métabolisme sont:

- l'augmentation de la pénétration cellulaire du glucose. L'insuline favorise la pénétration du glucose dans toutes les cellules de l'organisme en augmentant la perméabilité de leur membrane plasmique. Cet effet, très rapide, est surtout ressenti dans les tissus adipeux et musculaire. Le mécanisme d'entrée du glucose dans les cellules fait intervenir un transporteur de type GLUT. Il existe au moins cinq types de GLUT, selon leur structure, leur localisation et leur affinité pour le glucose ; les deux principaux sont GLUT2 et GLUT4 : *GLUT2 est localisé dans l'intestin, le foie, le rein et les cellules β du pancréas ; il possède une activité proportionnelle à la quantité de glucose présente dans le sang et signale toute

modification de la glycémie aux cellules β du pancréas

*GLUT4 est le transporteur le plus efficace ; localisé dans les muscles, le cœur et le tissu adipeux, il possède une faculté de déplacement entre l'intérieur et la surface de la cellule, qui en fait le principal transporteur recruté par l'insuline.

Une fois dans la cellule, le glucose est rapidement phosphorylé et peut être utilisé par le métabolisme, qui dépend du type cellulaire. Si plusieurs enzymes influencent les entrées et les sorties de glucose, les cellules du foie sont les seules à contenir de la glucokinase, les autres cellules phosphorylent le glucose grâce à l'hexokinase. Ces deux enzymes ont des cinétiques différentes, responsables des diverses modalités de captation du glucose par les cellules :

*le fonctionnement de l'hexokinase est inhibé par le produit de la réaction : elle ne peut donc phosphoryler qu'une quantité restreinte de glucose, ce qui limite l'entrée du glucose aux besoins de la cellule ;

*à l'inverse, la glucokinase n'est pas inhibée par le produit de la réaction, ce qui entraîne une entrée de glucose proportionnelle à la quantité circulant, indépendante des besoins de la cellule hépatique. Cette caractéristique importante est mise à profit en phase postprandiale, où la glucokinase est impliquée de façon spécifique dans l'entrée du glucose dans le foie. La membrane plasmique étant imperméable au produit de phosphorylation (glucose 6 phosphate), le glucose est ainsi piégé dans la cellule.

- l'utilisation métabolique du glucose.

L'insuline agit sur le métabolisme des glucides en favorisant la mise en réserve de glucose sous forme de glycogène dans le foie, par amplification de la glycogénèse et inhibition de la néoglucogénèse.

L'insuline agit sur le métabolisme des lipides en diminuant leur utilisation comme substrat énergétique et en favorisant la synthèse d'acides gras à partir du glucose. Elle stimule la lipogénèse dans les tissus adipeux et hépatique à partir du glucose et inhibe la lipase, responsable de la mobilisation des acides gras.

L'insuline agit sur le métabolisme des protides en favorisant l'entrée de certains acides aminés dans la cellule, en même temps que l'entrée du glucose. Elle stimule la synthèse de protéines en activant la transcription et la traduction, et diminue parallèlement la dégradation des protéines, et notamment leur utilisation pour la néoglucogénèse.

b-2) Le glucagon est une hormone peptidique composée d'une chaîne de 29AA. Le glucagon est sécrété par les cellules alpha (α) des îlots de Langerhans.

En cas de baisse de la glycémie, l'organisme met en œuvre des voies métaboliques hyperglycémiantes permettant de faire augmenter la concentration de glucose dans le sang : la glycogénolyse et la néoglucogenèse.

Au cours du jeûne, les cellules α des îlots de Langerhans du pancréas sécrètent progressivement du glucagon, qui agit surtout au niveau du foie pour activer la glycogénolyse et la libération du glucose dans le sang.

Le glucagon active la lipase du tissu adipeux et inhibe la synthèse hépatique de triglycérides, augmentant ainsi la quantité d'acides gras libres dans le sang. Il active également la gluconéogenèse à partir des acides aminés catabolisés dans le foie.

b-3) Autres hormones hyperglycémiantes

Alors que l'insuline est quasiment la seule hormone hypoglycémiante de l'organisme (outre les somatomédines, hormones hépatocytaires), il existe de nombreuses hormones hyperglycémiantes :

- Adrénaline : en condition physiologique, le rôle des catécholamines, dans l'homéostasie glucidique, est de maintenir un flux de substrats énergétiques dans les organes. L'hypoglycémie consécutive à un effort ou à un stress provoque la sécrétion rapide d'adrénaline par les glandes médullosurrénales. Cette hormone stimule la glycogénolyse dans les cellules hépatiques et musculaires, et la lipolyse dans les cellules hépatiques et adipeuses. Elle agit surtout au niveau du muscle pour activer la voie anaérobie (créatine- phosphate), puis la glycogénolyse musculaire. L'adrénaline agit aussi sur le tissu adipeux pour activer l'hydrolyse des graisses de réserve, c'est-à-dire la lipolyse périphérique en acides gras circulants, qui seront captés par les cellules musculaires, notamment les cardiomyocytes pour alimenter le métabolisme énergétique et épargner le glucose.

- Cortisol : les glucocorticoïdes sont sécrétés au niveau de la glande surrénale au cours du stress. Le cortisol est sécrété en cas de jeûne prolongé, sous le contrôle de l'ACTH (adencorticotropique hormone) libérée par l'antéhypophyse. Le cortisol stimule les enzymes permettant le catabolisme des protéines des muscles, les protéases intracellulaires, la transamination des acides aminés et les enzymes propres de la néoglucogenèse dans le foie. Le cortisol a une action globalement

hyperglycémiant. Outre les effets stimulateurs de la production endogène de glucose, il a été montré *in vitro* sur les cellules β pancréatiques que les glucocorticoïdes inhibaient l'insulinosécrétion⁷. Au niveau musculaire, il est impliqué dans l'installation de l'insulinorésistance avec augmentation de la glycogénolyse⁸.

- L'hormone de croissance (growth hormone, GH) est une hormone sécrétée par l'antéhypophyse. Outre son effet sur la croissance et la multiplication cellulaires, elle diminue l'entrée du glucose dans les cellules et son utilisation ; la GH augmente le stockage du glucose sous forme de glycogène. Elle diminue la sensibilité des récepteurs à l'insuline et peut favoriser par ce biais l'apparition d'un diabète.

- Les hormones thyroïdiennes T3 et T4, sécrétées par la thyroïde, sont également pourvues de propriétés hyperglycémiantes. Elles stimulent plusieurs voies du métabolisme des glucides, à commencer par l'absorption intestinale, la néoglucogenèse, la glycogénolyse⁹.

c) Régulation de l'homéostasie glucidique par le système nerveux

Les cellules β pancréatiques sont également sous le contrôle de stimuli neuronaux, notamment par les voies sympathique et parasympathique.

3- Physiopathologie et diabète

Pour rappel, les critères diagnostiques (OMS,1999) du diabète et des troubles de gluco-régulation :

-diabète : glycémie à jeun $\geq 1.26\text{g/l}$ (7.0mmol/l) ou glycémie $\geq 2.00\text{ g/l}$ (11.1mmol /l) à 2h de l'HGPO

-intolérance au glucose : glycémie à jeun $< 1.26\text{g/l}$ (7.0mmol/l) et entre $1.40\text{-}1.99\text{g/l}$ ($7.8\text{-}11\text{mmol/l}$) à 2h de l'HGPO

-hyperglycémie modérée à jeun : glycémie à jeun entre 1.1 et 1.25g/l ($6.1\text{-}6.9\text{mmol/l}$) et à 2h de l'HGPO $< 1.40\text{ g/l}$ (7.8mmol/l)

Le diabète sucré est un groupe de maladies caractérisé par un état chronique d'hyperglycémie. Cette maladie provient d'une absence ou quasi-absence d'insuline ou d'une diminution de la

réponse des tissus cibles à cette hormone. Les 2 principaux types de diabète se distinguent par leurs mécanismes physiopathologiques :

a) Le diabète de type 1

Il est dû à une destruction auto-immune (insulite) des cellules β pancréatiques entraînant une carence en insuline. L'insulite correspond à l'accumulation progressive de macrophages et de lymphocytes T et B au niveau des îlots de Langerhans, entraînant la destruction des cellules β .

Le diabète apparaît dès lors qu'il ne reste plus que 10 à 20% de la masse β initiale. Il en résulte une insulino-pénie absolue.

b) Le diabète de type 2

Il est lié à une association variable et complexe entre déficit de l'insulinosécrétion et insulino-résistance. De plus, ce diabète implique des facteurs génétiques et environnementaux.

Elle est liée à une anomalie de la réponse insulinosécrétoire au glucose et à la baisse de la sensibilité tissulaire aux effets de l'insuline au niveau des muscles, du tissu adipeux et du foie. Il en résulte une insulino-pénie relative, responsable d'une hyperglycémie chronique.

c) Le traitement

Le traitement du diabète de type 1 consiste en des injections d'insuline à vie, aidé par un régime sans excès de glucides. La prise en charge du diabète de type 2 est basée sur une escalade thérapeutique allant d'un mode de vie sain avec activité physique correcte et alimentation équilibrée, des biguanides insulino-sensibilisants, des sulfamides insulino-sécréteurs jusqu'à l'insulinothérapie. Sa prévention passe essentiellement par le respect d'une hygiène alimentaire impliquant le maintien d'un poids normal, un régime équilibré sans excès de glucides surtout à absorption rapide (sucres), qui sont susceptibles de dérégler la sécrétion d'insuline par des variations trop importantes et trop rapides de la glycémie.

II. La maladie à coronavirus 2019

1- Définition et épidémiologie

La maladie à coronavirus 2019 ou COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019) est une pneumopathie virale due au virus SARS-CoV-2 responsable en 2020 d'une pandémie donnant lieu à une crise sanitaire et économique sans précédent. Le 11 mars 2020, l'OMS déclarera la maladie COVID-19 comme pandémie¹⁰.

Le SARS-CoV-2 appartient à la famille des coronavirus (CoV), dénomination liée à la « couronne » que forment certaines protéines à la surface de ces virus. Il a été identifié pour la première fois à Wuhan en Chine, en décembre 2019¹¹. Plusieurs coronavirus¹² sont déjà connus pour être capables d'infecter les humains : quatre coronavirus saisonniers responsables de symptômes hivernaux sans gravité (rhumes), le SARS-CoV responsable du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) et le MERS-CoV responsable d'une atteinte respiratoire potentiellement sévère (Middle East Respiratory Syndrome). Le SARS-CoV-2 est le septième coronavirus pathogène pour l'Homme.

SARS-CoV-2 est un virus à ARN enveloppé, dont le génome (30 kilobases) code pour 15 gènes dont 4 correspondant à des protéines de structure¹³ : une protéine de surface (protéine Spike ou S), une protéine de membrane (M), une protéine d'enveloppe (E) et une protéine de nucléocapside (N).

Ce génome présente 79% d'homologie avec le SARS-CoV et 52% d'homologie avec le MERS-CoV. Le coronavirus dont il est le plus proche phylogénétiquement est RaTG13-CoV, un coronavirus qui infecte les chauves-souris (96% d'homologie).

L'origine du SARS-CoV-2 n'est pas totalement élucidée. Particulièrement fréquents chez certains animaux, les coronavirus ne franchissent qu'épisodiquement la barrière d'espèces pour infecter l'Homme. Il existe cependant des exceptions, comme le SARS-CoV qui a été accidentellement transmis à l'Homme via la consommation de civettes masquées et le MERS-CoV via les dromadaires.

Le SARS-CoV-2 est génétiquement plus proche des virus infectant les chauves-souris que du MERS-CoV ou du SARS-CoV. Mais, jusqu'à présent, aucune transmission virale directe n'a été décrite entre cette espèce et l'humain. C'est pourquoi les chercheurs estiment probable que la

transmission à l'Homme a eu lieu par le biais d'une espèce hôte intermédiaire. Le pangolin a été initialement identifié comme porteur d'un coronavirus proche du SARS-CoV-2, toutefois plusieurs éléments laissent douter de cette possibilité, notamment parce que les séquences génétiques du virus responsable de l'épidémie actuelle et celles du coronavirus qui infecte le pangolin conservent des différences significatives.

Restent deux hypothèses :

- le virus aurait été transmis de la chauve-souris à l'Homme via une espèce animale non encore identifiée ;
- le virus aurait circulé depuis plusieurs années chez l'Homme, à bas bruit, jusqu'à ce qu'une mutation récente l'ait rendu plus virulent et pathogène.

Aucune donnée ne va dans le sens d'un échappement accidentel du virus depuis un laboratoire.

Au moment de la rédaction de ce travail, nous dénombrons dans le monde plus de 119 millions de cas de COVID-19 dont plus de 2.46 millions de décès¹⁴.

2- Physiopathologie

a) Transmission :

Le SARS-COV-2 se transmet depuis une personne infectée vers une personne non infectée par deux voies principales :

- le contact direct avec la personne infectée ou une surface qu'elle a contaminée ;
- la transmission aérienne (ou aéroportée) du virus via des gouttelettes ou un aérosol émis par la personne infectée.

Le virus est rarement présent dans le sang, le sperme, les sécrétions vaginales, les urines ou les selles. En réalité, cette situation concernerait essentiellement des personnes qui ont développé une forme grave de la maladie.

b) Quand est-on contagieux ?

Il se déroule en moyenne 5 à 8 jours entre l'infection par le virus et la possibilité de le transmettre à un tiers, que l'on développe des symptômes ou non. Le risque de transmission est maximal à l'apparition de ces symptômes (lorsqu'on en a), mais il débute en moyenne 2 à 3 jours avant. Ce risque diminue ensuite progressivement à partir du 7^e jour suivant l'apparition des

symptômes. Il devient limité au-delà de 10 jours et exceptionnel après 14 jours. Mais ces durées ne sont que des moyennes : plus les symptômes sont sévères et persistent, plus la possibilité de transmettre le virus se prolonge.

c) Comment l'infection par le virus se déroule-t-elle ?

Le virus pénètre dans l'organisme via les voies aériennes, depuis le nez et la bouche. Une partie de sa protéine de surface (la région RBD de la protéine S) se fixe au récepteur ACE2 exprimé à la surface des cellules qui tapissent les voies respiratoires. Une autre protéine cellulaire (TMPRSS2) permet ensuite au virus de pénétrer dans la cellule. Une fois à l'intérieur, il utilise la machinerie cellulaire de l'hôte pour s'y multiplier. De nouveaux virions se forment et vont infecter de nouvelles cellules.

Ainsi, l'affinité de la liaison entre la protéine S et le récepteur ACE2 détermine le niveau de la réplication virale et la sévérité de la maladie. Bloquer expérimentalement le récepteur ACE2 ou TMPRSS2 permet d'empêcher le virus de pénétrer dans les cellules et se répliquer.

Le récepteur ACE2 est présent à la surface d'autres cellules que celles du tissu respiratoire, comme au niveau du système digestif, du pancréas, du cœur ou des vaisseaux sanguins... Ceci explique vraisemblablement l'existence de symptômes extra-pulmonaires. Mais le mécanisme par lequel les récepteurs ACE2 sont activés au niveau de ces organes reste à déterminer.

d) Comment notre organisme réagit-il à cette infection ?

L'infection déclenche rapidement la production de molécules impliquées dans l'inflammation, un moyen naturel de lutte contre les infections : des cytokines (IL-6, IL-8, IL-10...) et d'autres médiateurs (TNF-alpha). Ces molécules exercent une action antivirale locale et attirent des cellules immunitaires capables d'éliminer les cellules infectées (monocytes, macrophages, lymphocytes T).

Si cette réponse initiale est inefficace, la production des cytokines devient anormale et engendre un phénomène hyper-inflammatoire : cet événement, appelé « orage cytokinique », survient souvent autour du 8e jour suivant le début des symptômes. Il induit une réponse immunitaire incontrôlée dont les conséquences peuvent mettre en jeu le pronostic vital et imposer une admission en réanimation.

3- Diagnostic

a) Clinique/symptômes :

La façon dont se manifeste la COVID-19 est très hétérogène et une part non négligeable des personnes qui sont infectées ne développent pas de symptômes. Il est difficile d'évaluer exactement cette proportion, puisque, par définition, aucun signe clinique ne permet de les identifier. Néanmoins, la littérature internationale suggère qu'ils représentent entre 20 et 50% des patients infectés.

Chez les autres, la nature et la sévérité des symptômes sont variables. Les manifestations les plus fréquemment citées par les patients, quel que soit leur âge, sont les signes classiques d'infection respiratoire : fièvre et toux. L'infection peut aussi provoquer une accumulation de liquide dans les bronchioles et engendrer une gêne respiratoire (dyspnée).

D'autres symptômes peuvent accompagner ou remplacer ces symptômes, de façon moins systématique : douleurs musculaires (myalgies), maux de tête (céphalées), maux de gorge, congestion nasale, nausées, vomissements, diarrhées...

La survenue brutale d'une perte de goût (agueusie) ou d'odorat (anosmie) en l'absence de rhinite peut aussi être un signe de COVID-19.

Sur le plan dermatologique, certaines personnes développent un érythème (rougeur) ou une éruption, et plus rarement des engelures notamment au niveau des orteils.

b) Biologie :

-Les tests virologiques (RT-PCR) permettent de déterminer si une personne est porteuse du virus au moment du test grâce à un prélèvement par voie nasale ou salivaire.

-Les tests antigéniques rapides constituent un outil supplémentaire pour réduire les chaînes de transmission virale. Ils viennent en complément des tests RT-PCR nasopharyngés qui restent la technique de référence pour la détection de l'infection à la COVID-19. Ce test antigénique détermine si la personne est infectée au moment du test et est prioritairement réservé aux personnes symptomatiques.

-Les tests sérologiques permettent de rechercher si une personne a développé une réaction immunitaire (anticorps) après avoir été en contact avec le virus.

c) Imagerie

Le scanner thoracique sans injection s'est imposé comme l'examen d'imagerie pulmonaire de première intention en cas de diagnostic suspecté ou confirmé de COVID-19, chez les patients présentant des signes de mauvaise tolérance respiratoire (dyspnée ou désaturation).

En présence de comorbidités (telles qu'une HTA, une obésité, un diabète ou une immunodépression), les indications du scanner à la phase initiale peuvent être un peu plus larges, mais il ne doit pas être systématique en l'absence de signes de mauvaise tolérance respiratoire. La RT-PCR reste le test diagnostique de référence de COVID-19.

Certaines images sont très évocatrices de COVID-19 : plages de verre dépoli, qui correspondent à une augmentation modérée de la densité du parenchyme pulmonaire secondaire à l'œdème, bilatérales et multifocales, plutôt périphériques et plutôt dans les régions inférieures et postérieures. En contexte épidémique, elles signent quasiment le diagnostic. Elles peuvent parfois être atypiques, unilatérales, centrales ou siégeant au niveau des sommets. Il peut aussi y avoir une pathologie pulmonaire sous-jacente (broncho-pneumopathie chronique obstructive, fibrose), rendant plus complexe l'analyse sémiologique.

4- Comment la maladie évolue-t-elle ?

Dans 80% des cas environ, les symptômes restent légers ou modérés et disparaissent après 5 à 14 jours. Chez certains, la gêne respiratoire liée à l'accumulation de liquide dans les bronchioles peut conduire à un manque d'oxygénation du sang et nécessiter une hospitalisation.

La plupart des formes graves se développent dans la deuxième semaine suivant l'apparition des symptômes, lorsque le syndrome hyper-inflammatoire survient dans la continuité de l'accumulation de liquide dans les voies respiratoires. Celui-ci peut conduire à une insuffisance respiratoire, voire à un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) imposant l'admission en réanimation.

D'autres complications potentiellement graves peuvent aussi apparaître, comme une insuffisance rénale, des troubles du rythme cardiaque, des événements thromboemboliques, des surinfections bactériennes ou une septicémie.

Le taux de létalité de la maladie est très difficile à évaluer étant donné le nombre important de cas asymptomatiques.

5- Facteurs de risque de développer une forme grave de la maladie

L'analyse des données épidémiologiques¹⁴ montre que l'âge (plus de 65 ans) et le sexe (masculin) favorisent le développement d'une forme grave de la maladie. Elle montre aussi que les personnes souffrant de certaines pathologies ont plus de risque de développer une forme grave de COVID-19. Il s'agit principalement de:

- pathologies cardiovasculaires (hypertension artérielle compliquée, antécédents d'AVC ou de chirurgie cardiaque...);
- diabète mal équilibré ou compliqué ;
- pathologies chroniques respiratoires (asthme sévère ou mal contrôlé, BPCO...);
- insuffisance rénale (sujets en dialyse) ;
- obésité (IMC supérieur à 30 kg/m²).

D'autres pathologies ou situations représenteraient aussi un risque présumé : immunodépression (liée à un médicament, à un cancer, au VIH...), cirrhose avancée, syndrome drépanocytaire majeur, grossesse (troisième trimestre).

En cas de patients à risque de forme grave, une surveillance rapprochée s'impose.

En France, du 1er mars 2020 au 09 février 2021¹⁵, parmi les 320180 patients ayant été hospitalisés pour COVID-19 : l'âge médian des patients était de 73 ans et 53 % étaient des hommes. Parmi l'ensemble des patients hospitalisés, moins de 5 % avaient moins de 44 ans, 15% de 45 à 64 ans, 21 % de 65 à 74 ans et 59 % avaient plus de 75 ans. Les personnes de 64 ans et plus représentaient plus de 80 % des personnes hospitalisées. Parmi les patients décédés: 75 % étaient âgés de 75 ans et plus, et 58 % étaient des hommes

6- Prise en charge et traitement

Les patients infectés par la COVID-19 bénéficient aujourd'hui de traitements surtout symptomatiques. Une prophylaxie thromboembolique est réalisée chez les patients à risque (alitement prolongé) ou sous oxygénothérapie.

Il n'existe pas encore de traitement spécifique efficace, validé et approuvé contre le virus.

L'antibiothérapie n'est pas systématique (indiquée en cas de co-infections bactériennes).

Pas de traitement antiviral validé pour le moment (recherche clinique en cours).

Seuls les corticoïdes¹⁶ (dexaméthasone,...) ont prouvé avec certitude qu'ils réduisaient la mortalité (environ 30% dans les formes graves de COVID-19). Cependant, il est possible que l'association de plusieurs molécules permette d'obtenir des résultats plus convaincants qu'avec des monothérapies. Les recherches se poursuivent donc.

III. Glycémie et COVID-19

1- Glycémie et infection

L'hyperglycémie est un problème courant retrouvé chez les patients hospitalisés, surtout ceux dans un état grave et chez les diabétiques.

Pendant longtemps l'hyperglycémie a été considérée comme une réponse normale de l'organisme à une infection : l'excès de glucose serait nécessaire pour suppléer les organes en énergie. Par la suite, plusieurs études ont démontré qu'une hyperglycémie non contrôlée était associée à un risque plus important de complications infectieuses. Des études ont notamment montré qu'une insulinothérapie intensive avec un objectif de glycémie entre 0.8 et 1.1 g/dl avait un important bénéfice en réduisant significativement les complications et la mortalité d'une infection. Dans ce sens, il a été documenté que les patients diabétiques (qui présentent le plus souvent des glycémies élevées) sont plus vulnérables aux différentes infections et le contrôle de la glycémie est important pour la prise en charge de l'infection^{17 18 19}. Il apparaît ainsi tout à fait raisonnable de considérer que l'hyperglycémie interfère avec les mécanismes de défense de l'organisme contre les différents pathogènes²⁰.

De nombreuses études rétrospectives ont montré qu'un diabète préexistant ou une altération des glycémies sont associés à une plus grande durée d'hospitalisation et une surmortalité des infections notamment les pneumonies communautaires.

Cependant étant donné l'association entre diabète et risque cardiovasculaire qui contribue à une plus grande vulnérabilité aux infections, une étude allemande¹⁷ s'est posé la question d'un lien entre la glycémie à l'entrée et la mortalité chez des patients admis pour pneumopathie communautaire. Résultats: la mortalité à J28, J90 et J180 était plus élevée chez les diabétiques ; les glycémies élevées étaient associées à une mortalité accrue comparativement à des glycémies inférieures à 6 mmol/l chez tous les patients et les non diabétiques (pas de différence significative chez les diabétiques). Les résultats suggéraient que des glycémies élevées ainsi qu'un diabète préexistant avaient un impact important sur la mortalité en cas de pneumonie modérée (score de sévérité CRB-65 \leq 2) – mais pas en cas de pneumonies sévères. Cette mortalité était d'autant plus importante que la glycémie à l'entrée était élevée (OR 1.56 [1.22-

2.01] pour des glycémies entre 6 et 10.99 mmol/L et OR 2.37 [1.62-3.46] pour les glycémies \geq 14mmol/L).

En outre, on peut citer une étude américaine²¹ prospective qui a eu pour double objectif de :

- examiner l'association entre mauvais contrôle glycémique et risque de pneumonie chez les diabétiques
- examiner l'association entre hyperglycémie et sévérité de l'infection chez les non-diabétiques et diabétiques.

Les conclusions étaient similaires à la précédente étude : l'hyperglycémie à l'admission chez des patients hospitalisés pour pneumopathie à pneumocoque était associée à une sévérité et mortalité plus élevée chez les non diabétiques surtout pour des glycémies $> 1.8\text{g/l}$. En contraste, chez les diabétiques les taux de glycémies n'avaient aucune influence sur le risque d'admission en soins intensifs et la mortalité.

Explication plausible suggérée par les auteurs : la défense de l'organisme contre une infection bactérienne dépend essentiellement du rôle des polynucléaires neutrophiles. Des glycémies élevées réduisent la capacité des polynucléaires neutrophiles à migrer dans la zone d'inflammation, d'adhérer, ingérer les particules, générer une oxydation et détruire les bactéries²².

Par ailleurs, quelques études ont démontré que l'hyperglycémie était un facteur de risque de morbidité et mortalité chez des patients atteints de SARS²³ et MERS²⁴.

2- Hyperglycémie de stress

L'hyperglycémie de stress est une hyperglycémie qui se résout spontanément après un épisode d'affection aiguë.

Une revue²⁵ s'est intéressée à des essais randomisés analysant le contrôle glycémique chez des patients hospitalisés : de nombreuses études ont conclu que les patients présentant une hyperglycémie de stress alors qu'ils ne sont pas diabétiques auront des complications plus graves que les diabétiques. L'hyperglycémie de stress était ici définie comme toute glycémie > 6.9 mmol/l à jeun pendant le séjour (ou une glycémie aléatoire > 11.1 mmol/l) et qui se normalisait après ; une définition plus large incluait tout déséquilibre glycémique inhabituel chez des patients avec un diabète préexistant équilibré, HbA1c < 7%.

L'hyperglycémie de stress est causée par un mécanisme incluant catécholamines, GH, cortisol et cytokines. Ceci est à l'origine d'une insulino-résistance et d'une production excessive de glucose au niveau hépatique. La sécrétion hépatique notamment par néoglucogenèse (via glucagon, adrénaline et cortisol) est le principal facteur de cette hyperglycémie.

L'insulino-résistance associée à l'affection aiguë est caractérisée par une incapacité de l'organisme à freiner la sécrétion hépatique de glucose. En périphérie, l'insulino-résistance est liée à 2 éléments :

- le défaut de signal du récepteur de l'insuline et du transporteur du glucose GLUT-4 réduisant l'absorption du glucose régulée par l'insuline
- une réduction de la synthèse musculaire de glycogène

De plus, l'excès de cortisol et l'adrénaline réduisent également l'absorption de glucose au niveau de la cellule. Les cytokines telles que TNF α et l'interleukine 1 inhibent le signal du récepteur à l'insuline. La sévérité de l'infection est associée à une élévation proportionnelle de la sécrétion de cytokines et de l'insulino-résistance.

L'hyperglycémie majore elle-aussi la réponse inflammatoire, oxydative et cytokinique conduisant à un cercle vicieux où l'hyperglycémie conduit elle-même à l'hyperglycémie. La correction de l'hyperglycémie conduit ainsi à une baisse voire normalisation de la réponse inflammatoire.

L'insulino-résistance entraîne un catabolisme avec notamment une lipolyse. Les acides gras circulants en excès majorent l'insulino-résistance en perturbant le signal de l'insuline au niveau

des tissus périphériques et la synthèse de glycogène. Cette lipotoxicité aggrave l'état inflammatoire parallèlement aux effets de la glucotoxicité.

Par conséquent, la glucotoxicité, la lipotoxicité et l'inflammation sont des composants clés de ce « syndrome exagéré d'insulinorésistance » lié à l'affection aiguë.

Quelques données²⁶ suggèrent que l'hyperglycémie chronique entretient un conditionnement cellulaire qui pourrait être protecteur en cas d'hyperglycémie de stress lors d'une affection grave. Un mécanisme de cet effet serait la régulation plutôt à la baisse des transporteurs de glucose (GLUT) dans les conditions d'hyperglycémie chronique par rapport aux conditions aiguës. GLUT1 et GLUT3 sont des transporteurs qui permettent l'entrée du glucose dans la cellule indépendamment de l'insuline. Plusieurs facteurs qui dérèglent ces transporteurs sont élaborés lors d'une affection aiguë sévère, permettant une entrée de glucose sans contrôle. Ainsi plusieurs tissus seront plus sujets à une toxicité accrue du glucose. Il se pourrait que les patients avec hyperglycémie chronique (diabète) soient capables de compenser cet effet en régularisant les transporteurs, mais ceci n'est pas vérifié.

Des fluctuations aiguës de la glycémie sont associées à la mortalité chez les patients indépendamment de la glycémie moyenne. Des fluctuations répétées induisent une dysfonction (apoptose) endothéliale et une réponse oxydative plus importantes comparativement à moins de variations glycémiques in vitro et chez des patients diabétiques ou non. Le stress oxydatif plus marqué lors d'une hyperglycémie aiguë (en contraste de l'hyperglycémie chronique du diabète) pourrait être un mécanisme plausible des complications plus importantes de l'hyperglycémie de stress.

3- Glycémie et COVID-19

La progression rapide de la pandémie a eu un impact significatif sur les systèmes de santé à travers le monde, avec des millions de cas et de décès. Cette surcharge des systèmes sanitaires étant aggravée par le fait que les patients sont à risque d'une détérioration rapide avec défaillance multi-organes et décès. Ainsi, il parut important de statuer du pronostic des patients le plus tôt possible afin d'agir rapidement dès le début de la prise en charge ; des paramètres permettant de stratifier le risque de sévérité ou mortalité s'avèrent donc nécessaires pour aider les médecins à anticiper et traiter de façon adéquate les patients, afin d'utiliser efficacement les moyens à disposition, déjà limités en ce temps de pandémie.

Plusieurs études^{27,28} se sont donc intéressées aux facteurs de risque possibles de morbi-mortalité de COVID-19.

Quelques données issues de cohortes ont suggéré qu'une glycémie élevée serait associée à un risque plus important de développer une forme sévère de COVID-19²⁹ notamment une étude italienne³⁰ qui conclut que l'hyperglycémie à l'admission est associée à une sévérité accrue de COVID-19.

La question que nous nous sommes posée ici est de savoir si la glycémie à l'admission est associée à la sévérité de COVID-19 chez des patients hospitalisés au CHU d'Amiens. La forme sévère étant définie comme une maladie COVID-19 conduisant à l'admission en réanimation et/ou décès.

MATERIEL ET METHODES

1- Population de l'étude

Nous avons réalisé une étude observationnelle sur une cohorte constituée au départ pour rechercher un impact d'un traitement préalable par Metformine sur le devenir de la maladie COVID-19.

La cohorte incluait tous les adultes hospitalisés consécutivement avec un diagnostic positif de COVID-19 au CHU d'Amiens Picardie (Amiens, France) entre le début de l'épidémie en fin février 2020 et le 29 avril 2020. Le diagnostic de COVID-19 était défini par la détection de l'acide nucléique (ARN) via RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé.

Les principaux critères d'inclusion étaient un diagnostic confirmé d'infection par le SARS-CoV2 et une hospitalisation au CHU d'Amiens.

Les principaux critères d'exclusion étaient une opposition à la collection de données exprimée par le patient ou sa personne de confiance, l'admission ambulatoire (urgences sans hospitalisation) et un âge inférieur à 18 ans.

2- Collection des données

Les différents médecins recueillaient les données sur les caractéristiques démographiques, les facteurs de risque, l'historique médical (notamment les antécédents médicaux ...), les médicaments utilisés (notamment les antidiabétiques et certains antihypertenseurs tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2)...), les résultats des examens biologiques à l'entrée, l'évolution clinique et les complications retrouvés dans les différents courriers médicaux informatisés.

Toutes les données étaient vérifiées plusieurs fois.

L'étude était conduite dans le respect des bonnes pratiques cliniques et de la législation française sur la recherche clinique et la protection des données. L'étude a été approuvée et enregistrée par la DRCI ; référence : PI2020_843_0051.

La confidentialité était protégée par l'assignement d'un identifiant numérique anonyme pour chaque patient inscrit. L'identifiant était attribué au moment de l'extraction des données et uniquement les données anonymes étaient analysées.

3- Critères de jugement

Pour évaluer l'association entre la glycémie à l'admission et la sévérité de COVID-19, le critère de jugement principal était le décès et/ou l'admission en réanimation.

Les critères secondaires étaient l'admission en réanimation, le décès et un critère composite regroupant le décès et/ou l'intubation.

4- Analyses Statistiques

Nous avons divisé la population en 3 groupes en fonction de la glycémie à l'admission, répartie en tertiles.

Les caractéristiques démographiques (âge, sexe, tabac..), les caractéristiques cliniques et biologiques (facteur de risque cardiovasculaire, cancer, antécédents médicaux, symptômes, traitement...) et les complications (SDRA, insuffisance rénale aigue, décès...) étaient exprimées en médiane et intervalle interquartile pour les variables quantitatives et en proportion (pourcentage) pour les variables catégorielles.

La comparaison des groupes est réalisée par le test Krustal-Wallis pour les variables quantitatives et le test de Chi-2 pour les variables catégorielles.

L'association entre glycémie à l'admission et le critère principal (décès ou admission en réanimation) était évaluée dans une analyse de régression logistique. Dans cette analyse la glycémie a été considérée comme variable quantitative. En effet, une analyse précise du rôle de la glycémie nécessite de séparer la population diabétique de la population non-diabétique. Or, les tertiles de glycémie dans les deux populations ne sont pas identiques ce qui rend difficile l'interprétation des résultats avec des valeurs (limites des tertiles) pour la population totale, des valeurs pour la population diabétique et des valeurs pour la population non diabétique. Ainsi nous avons pris le choix d'analyser la glycémie comme une variable quantitative exprimée en mmol/l.

Les résultats de la régression logistique sont exprimés en odds ratio (OR) [avec intervalle de confiance (IC) à 95%]. Pour la glycémie à l'admission cela correspond au risque relatif estimé pour une augmentation d'un mmol/l de glycémie à l'admission.

Les variables prises en compte dans le modèle multivarié étaient : le sexe, l'âge, la présence ou non d'une obésité, l'IMC, un antécédent ou non de maladie cardiaque (MC : coronaropathie, arythmie, insuffisance cardiaque), un antécédent de maladie cardio-vasculaire (MCV : maladie cardiaque, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire ou artériopathie des membres inférieurs), la protéine C réactive à l'admission (CRP), les anomalies de la fonction hépatique, le nombre de leucocytes à l'admission, la présence ou absence de BPCO ou syndrome d'apnée du sommeil, un antécédent de cancer, le traitement par ARA2, le débit de filtration glomérulaire (estimé par la formule MDRD) à l'admission en plus de la glycémie à l'admission.

Le bilan hépatique était catégorisé en fonction du nombre d'anomalies : 1, 2 ou 3 anomalies parmi ASAT, ALAT, GGT. Quand les données du bilan hépatique n'étaient pas disponibles à l'admission, les premières valeurs obtenues lors du séjour étaient prises en compte.

Les variables associées aux critères de jugement ($p < 0.10$) étaient étudiées dans le modèle multivarié.

Les associations entre la glycémie à l'admission et le critère secondaire admission en réanimation ou entre la glycémie à l'admission et le critère composite (décès et/ou intubation) ont été analysées de la même façon que l'analyse du critère principal.

L'association entre glycémie à l'admission et le décès a été évaluée dans un modèle de Cox. La date de sortie du 1^{er} mai 2020 était attribuée aux patients toujours hospitalisés après le 1^{er} mai 2020.

Le seuil de significativité statistique a été fixé à $p < 0.05$ pour toutes les analyses. Les tests statistiques furent effectués avec le logiciel R (*version 4.0.0, R Core Team, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria*).

RESULTATS

1- Caractéristiques de la population

Du début de la pandémie de COVID-19 au 29 avril 2020, 448 patients ont été hospitalisés au CHU d'Amiens pour une infection à SARS-CoV-2.

La cohorte a été divisée en 3 groupes en fonction de la glycémie à l'admission, répartie en tertile. 39 patients n'avaient pas de glycémie obtenue à l'admission. Nous avons ainsi obtenu 3 groupes :

- le premier groupe de 135 patients (glycémie strictement inférieure à 6 mmol/l)
- le deuxième groupe de 139 patients (glycémie entre 6 mmol/l et 7.4 mmol/l compris)
- le troisième groupe de 135 patients (glycémie supérieure à 7.4 mmol/l)

Le **Tableau 1** représente les caractéristiques des trois groupes à l'admission. Les 3 groupes étaient comparables en termes d'âge, de sexe, de classe d'IMC, de proportion de tabagiques, de comorbidités (sauf la maladie rénale chronique) et des symptômes à l'admission.

Nous avons 127 diabétiques dans l'échantillon. La proportion de diabétiques était bien plus importante dans le groupe 3 (52.6%) par rapport aux groupes 1 et 2 ($p < 0.001$). Les patients avaient un IMC médian significativement plus élevé dans les groupes 3 et 2 (28.7 et 28.4 respectivement contre 26.5 dans le groupe 1). Cependant, la proportion d'obèses (IMC > 30) n'était pas significativement différente entre les groupes (25.9% vs 36% vs 33.3%, $p = 0.24$).

Concernant les données biologiques à l'admission : le débit de filtration glomérulaire, le nombre de leucocytes, le nombre de lymphocytes, la CRP et la proportion de GGT anormales étaient significativement différents entre les groupes.

Au niveau du traitement, la proportion de patients avec des ARA2 dans leur traitement à l'admission était comparable entre les 3 groupes : 13.3%, 13.7% et 14.8% respectivement ($p = 0.94$). D'autre part, il y avait une proportion plus importante de patients avec IEC dans les groupes 3 et 2 par rapport au groupe 1, respectivement 27.4%, 18.7% et 10.4%, $p = 0.0018$.

TABLEAU 1. Caractéristiques des patients

Caractéristiques	1 ^{er} tertile (N=135)		2 ^e tertile (N=139)		3 ^e tertile (N=135)		Valeur de p	Test
	Médiane ou n (%)	NA	Médiane ou n (%)	NA	Médiane ou n (%)	NA		
Age (années)	74	0	71		69		0.67	Kruskal-wallis
Hommes	68 (50.4)	0	79 (56.8)	0	82 (60.7)		0.22	X ² de Pearson
IMC (kg/m ²)	26.53	31	28.4	32	28.69	27	0.0367	Kruskal-wallis
Classe IMC		25		25		10	0.24	X ² de Pearson
<30	71 (52.6)		64 (46.0)		66 (48.9)			
>30	35 (25.9)		50 (36)		45 (33.3)			
Tabac		44		41		40	0.66	X ² de Pearson
Non fumeur	61 (45.2)		59 (42.4)		60 (44.4)			
Ancien fumeur	25 (18.5)		35 (25.2)		28 (20.7)			
fumeur	5 (3.7)		4 (2.9)		7 (5.2)			
Comorbidités								
HTA	72 (53.3)		83 (59.7)		84 (62.2)		0.31	X ² de Pearson
Dyslipidémie	44 (32.6)	1	45 (32.4)		51 (37.8)		0.58	X ² de Pearson
MCV	31 (23)		36 (25.9)		29 (21.5)		0.68	X ² de Pearson
MC	28 (20.7)		30 (21.6)		26 (19.3)		0.89	X ² de Pearson
BPCO ou SAS	12 (8.9)		24 (17.3)		17 (12.6)		0.12	X ² de Pearson
MRC	13 (9.6)		16 (11.5)		28 (20.7)		0.018	X ² de Pearson
Cancer	23 (17)		23 (16.5)		21 (15.6)		0.94	X ² de Pearson
<i>Diabète</i>	22 (16.3)		24 (17.3)		71 (52.6)		<0.001	X ² de Pearson
Symptômes								
toux	58 (42.9)	2	76 (54.7)	3	63 (46.7)	2	0.12	X ² de Pearson
fièvre	91 (67.4)	2	91 (65.5)	3	83 (61.5)	2	0.56	X ² de Pearson
Données biologiques								
DFG(ml/min)	89		83.0		73.0		0.0037	Kruskal-wallis
Leucocytes(/mm ³)	6000	1	6100		8200		<0.001	Kruskal-wallis
Lymphocytes(/mm ³)	900	1	800		800		0.026	Kruskal-wallis
CRP(mg/l)	75.4		79.1		118.7	2	0.000645	Kruskal-wallis
GGT>N	50 (37.0)	13	61 (43.9)	15	69 (51.1)	18	0.0208	X ² de Pearson
ALAT>N	35 (25.9)	11	45 (32.4)	10	47 (34.8)	8	0.31	X ² de Pearson
ASAT>N	61 (45.2)	11	79 (56.8)	10	76 (56.3)	8	0.11	X ² de Pearson
Inhibiteurs du système rénine-angiotensine								
IEC	14 (10.4)	1	26 (18.7)		37 (27.4)		0.0018	X ² de Pearson
ARA2	18 (13.3)	1	19 (13.7)		20 (14.8)		0.94	X ² de Pearson

Abréviations : NA (pas de donnée) MCV(maladie cardiovasculaire) MC (maladie cardiaque) IMC(indice de masse corporelle) MRC(maladie rénale chronique) BPCO(bronchopneumopathie chronique obstructive) CRP(protéine C reactive) ALAT (alamine aminotransférase) ASAT(aspartate aminotransferase) GGT(gamma-glutamyltranspeptidase) IEC(inhibiteurs de l'enzyme de conversion) ARA2(antagonistes des récepteur de l'angiotensine 2) DFG (débit de filtration glomérulaire) HTA (hypertension artérielle)

2- Comparaison des résultats dans les trois 3 groupes

Le **Tableau 2** représente la survenue des événements cliniques pendant le séjour. L'événement décès ou admission en réa (critère de jugement principal) a concerné 191 patients dans la cohorte. La proportion était significativement différente entre les groupes : 32.6%, 47.5% et 51.8% respectivement ($p=0.00371$).

Le même résultat était obtenu pour le critère secondaire composite avec plus de patients intubés ou décédés dans les groupes 2 et 3 que dans le groupe 1, respectivement 43% et 40.3% contre 25.9% ($p=0.007$).

Au niveau du nombre de décès, pas de différence significative entre les 3 groupes.

Par contre, l'admission en réanimation était significativement ($p=0.01$) plus importante dans les groupes 3 et 2 que dans le groupe 1 (36.3% et 31.6% vs 20%). Les patients du groupes 2 (22.3%) et 3 (26.7%) avaient significativement plus de risque d'être intubés que ceux du groupe 1 (11.8%) $p=0.0082$.

La survenue d'une infection secondaire ou d'une atteinte cardiaque (troponines élevées) n'était pas significativement différente entre les groupes. La proportion de patients avec SDRA et insuffisance rénale aigüe étaient différentes entre les groupes.

Enfin, la durée de séjour ne différait pas significativement en fonction du groupe : médiane de 12 jours pour les groupes 1 et 2, 14 jours pour le groupe 3 ($p=0.29$).

TABLEAU 2. Principaux événements et indicateurs dans les 3 groupes

Evénements	1 ^{er} tertile (N=135)		2 ^e tertile (N=139)		3 ^e tertile (N=135)		Valeur de p	Test
	n (%)	NA	n (%)	NA	n (%)	NA		
Critère primaire= décès et/ou admission en réanimation	44 (32.6)	0	66 (47.5)		70 (51.8)		0.0037	X ² de Pearson
Décès ou intubation	35 (25.9)	2	56 (40.3)	3	58 (43)	2	0.0067	X ² de Pearson
Décès	24 (17.8)		35 (25.2)		31 (23)		0.32	X ² de Pearson
Admission en réanimation	27 (20.0)		44 (31.6)		49 (36.3)		0.0101	X ² de Pearson
Intubation	16 (11.8)	3	31 (22.3)	4	36 (26.7)	2	0.0082	X ² de Pearson
Insuffisance rénale aigue	24 (17.8)	1	36 (25.9)		45 (33.3)		0.015	X ² de Pearson
SDRA	16 (11.8)		34 (24.5)		38 (28.1)		0.0029	X ² de Pearson
Atteinte cardiaque	13 (9.6)	1	12 (8.6)		16 (11.8)		0.67	X ² de Pearson
Infection secondaire	35 (25.9)	1	32 (23.0)		40 (29.6)	1	0.44	X ² de Pearson
Durée de séjour (en jours)	12		12		14		0.29	Kruskal-wallis

Abréviations : NA (pas de donnée) SDRA (syndrome de détresse respiratoire aigue)

3- Association entre la glycémie à l'admission et les critères de jugement

Tout d'abord la glycémie à l'admission était associée à la survenue du critère principal dans la population totale en analyse univariée (OR 1.18 IC à 95% 1.09-1.28, $p < 0,0001$) mais ne l'était pas dans l'analyse multivariée (déjà rapporté³¹).

Pour compléter les analyses et évaluer la survenue des événements cliniques en fonction de la glycémie à l'admission, nous avons décidé de stratifier la population en fonction du statut diabétique : un sous-groupe de diabétiques (N=127 dont 101 diabétiques traités pharmacologiquement à l'entrée) et un sous-groupe de non diabétiques (N=321). Dans cette analyse, la glycémie à l'admission était modélisée comme une variable continue.

a) Dans le sous-groupe patients diabétiques traités (**Tableau 3**):

En analyse univariée, la glycémie à l'admission n'était pas associée au risque d'avoir le critère principal (OR 1.10, IC à 95% 1.00-1.23, $p=0.753$). La glycémie à l'admission n'était pas significativement associée au critère de jugement principal dans l'analyse multivariée (OR 0.997 [0.91-1.13], $p=0.95$). De même que le sexe et l'âge.

La CRP (OR 1.01 [1.003-1.01] pour chaque 1mg/l de plus, $p=0.014$) et un bilan hépatique perturbé (2 anomalies, OR 6.92 [1.65-35.4], $p=0.012$) étaient des facteurs de risque significatifs. La présence d'ARA2 dans le traitement (OR 0.16 [0.03-0.59], $p=0.01$) et un DFG plus élevé (OR 0.98 [0.96-0.997], pour chaque 1ml/min/1.73m² de plus, $p=0.02$) étaient associés à un risque plus faible.

Pas d'association significative entre le critère secondaire composite et la glycémie à l'admission ni en analyse univariée ni en analyse multivariée (OR 0.993 [0.88-1.08], $p=0.88$). Il n'avait pas non plus d'association avec l'admission en réanimation en analyse multivariée.

La glycémie à l'admission n'était pas statistiquement associée au décès ni dans l'analyse univariée ni dans l'analyse multivariée : HR 1.06 [0.98-1.16], $p=0.14$.

L'âge (HR 1.05 [1.002-1.10], $p=0.0408$), un antécédent de BPCO/SAS (HR 5.01 [1.60-15.66], $p=0.005$) et le DFG (HR 0.98 [0.97-0.99], $p=0.006$) étaient des facteurs de risque de mortalité significatifs.

TABEAU 3. Association avec les critères de jugement dans le sous-groupe de patients diabétiques traités pharmacologiquement à l'entrée (N=101)

Variables	Odds Ratio / HR	95% IC	Valeur de p
Association avec le critère principal			
CRP	1.01	1.003-1.02	0.0144
Anomalie du BH			
1	1.37	0.30-6.09	0.68
2	6.92	1.65-35.43	0.0121
3	3.09	0.41-24.72	0.27
Age	0.96	0.91-0.999	0.059
ARA2/IEC	0.155	0.03-0.59	0.0104
DFG	0.98	0.96-0.996	0.0207
Sexe	0.61	0.19-1.91	0.40
Glycémie	0.997	0.91-1.13	0.95
Association avec l'admission en réa			
Age	0.91	0.86-0.95	0.0001
CRP	1.01	1.004 -1.02	0.0014
Sexe	0.53	0.14 -1.80	0.314
Glycémie	0.99	0.90-1.14	0.90
Association avec le critère composite décès ou intubation			
CRP	1.014	1.00-1.024	0.0019
Age	0.999	0.95-1.05	0.972
DFG	0.969	0.95-0.99	0.0016
Sexe	0.709	0.197-2.43	0.586
Glycémie	0.993	0.88-1.08	0.88
Anomalies du BH			
1	0.98	0.21-4.39	0.098
2	7.20	1.74-35.5	0.0093
3	2.12	0.24-19.07	0.49
Association avec la mortalité (régression de Cox)			
Age	1.05	1.002 -1.10	0.0408
SAS ou BPCO	5.01	1.60 -15.6	0.0056
Sexe	1.236	0.39 -3.87	0.72
DFG	0.98	0.97-0.99	0.006
Glycémie	1.06	0.98-1.16	0.14

Abréviations : BH (bilan hépatique) CRP (protéine C réactive) BPCO (bronchopneumopathie chronique obstructive) SAS (syndrome d'apnée du sommeil) DFG (débit de filtration glomérulaire) IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion) ARA2 (antagonistes des récepteur de l'angiotensine 2)

b) Dans le sous-groupe patients non diabétiques (**Tableau 4**) :

La glycémie à l'admission était associée au critère principal en analyse univariée (OR 1.31 [1.12-1.55] pour chaque 1 mmol/l de plus, $p=0.0012$) mais pas en analyse multivariée: OR 1.14 [0.94-1.39], $p=0.18$.

Les facteurs de risque significatifs étaient la CRP (OR 1.008 [1.004-1.01] $p<0.001$), un antécédent de maladie cardiovasculaire (OR 2.23 [1.13-4.46] $p=0.02$) et l'obésité (OR 2.64 [1.39-5.08], $p=0.003$).

Pas d'association significative entre la glycémie à l'admission et le critère secondaire admission en réanimation en analyse multivariée ni entre la glycémie à l'admission et le critère secondaire composite (décès et/ou intubation).

Dans cette population, la glycémie à l'admission n'était pas non plus significativement associée au décès (HR 1.13 [0.99-1.29], $p=0.14$) ni en analyse univariée ni en analyse multivariée.

Par contre, l'âge (HR 1.07 [1.04-1.09], $p<0.0001$) et un antécédent de maladie cardiovasculaire (HR 1.81 [1.06-3.07], $p=0.02$) étaient des facteurs significatifs de mortalité.

Tableau 4. Association avec les critères de jugement dans le sous-groupe de patients non diabétiques (N=321)

Variables	Odds Ratio / HR	95% CI	Valeur de p
Association avec le critère principal			
CRP	1.007	1.004-1.01	< 0.0001
MCV	2.23	1.13-4.45	0.021
Age	1.004	0.98-1.02	0.66
Obésité	2.64	1.39-5.08	0.0031
Sexe	0.81	0.43-1.52	0.51
Glycémie	1.14	0.94-1.39	0.18
Association avec l'admission en réa			
CRP	1.007	1.003-1.01	0.00028
Age	0.971	0.95-0.99	0.0155
IMC	1.060	1.005-1.12	0.0325
Sexe	0.483	0.23-0.999	0.053
Cancer	0.306	0.079-0.94	0.056
Glycémie	0.974	0.77-1.21	0.819
Anomalies du BH			
1	4.38	1.39-16.2	0.016
2	3.22	0.98-12.2	0.064
3	3.75	1.14-14.26	0.038
Association avec le critère composite décès ou intubation			
CRP	1.01	1.002-1.01	0.0025
Leucocytes	1.185	1.07-1.32	0.00137
Age	1.05	1.02-1.08	< 0.0001
Obésité	3.77	1.86-7.88	0.000297
Sexe	0.56	0.75-1.19	0.0828
Glycémie	0.96	0.75-1.19	0.7229
Association avec la mortalité (régression de Cox) HR			
Age	1.06	1.04 -1.09	< 0.0001
MCV	1.81	1.06 -3.07	0.029
Sexe	0.66	0.37 -1.15	0.15
Glycémie	1.13	0.99-1.29	0.14

Abréviations : BH (bilan hépatique) CRP (protéine C reactive) MCV (maladie cardiovasculaire) IMC (indice de masse corporelle)

c) Dans le sous-groupe patients non traités (N=347) cf. **Tableau 5**

Dans une autre analyse, on a regroupé les patients diabétiques non traités à l'admission avec les patients non diabétiques pour ainsi analyser des glycémies « spontanées » non influencées par les traitements antidiabétiques. Ces patients non traités se rapprochent donc plus des patients non diabétiques.

Dans ce groupe, la glycémie à l'admission était associée au critère principal en analyse univariée (OR 1.34 [1.16-1.57], p=0.0001] mais n'était pas significativement associée au critère principal (OR 1.12 [0.94-1.34], p=0.21) en analyse multivariée.

La CRP, le nombre de leucocytes, l'obésité et l'antécédent de maladie cardiaque étaient des facteurs prédisposants.

Pas d'association significative entre la glycémie à l'admission et le critère secondaire composite ni avec le critère secondaire admission en réanimation.

La glycémie n'était pas associée au risque de décès en analyse univariée (HR 1,08 [0,97-1,20], p=0,15).

En revanche, dans ce groupe la glycémie à l'admission était significativement associée au risque de décès en analyse multivariée (HR 1.15 [1.04-1.28], **p=0.00856**).

L'âge était également un facteur de risque significatif.

Tableau 5. Association avec les critères de jugement dans le sous-groupe de patients non traités (N=347)

Variables	Odds Ratio / HR	95% CI	Valeur de p
Association avec le critère principal			
CRP	1.007	1.003-1.01	0.00032
Leucocytes	1.13	1.03-1.25	0.012
Age	1.007	0.99-1.03	0.50
MC	2.11	1.02-4.45	0.046
Obésité	2.72	1.44-5.20	0.0021
Sexe	0.75	0.41-1.39	0.37
Glycémie	1.12	0.94-1.34	0.21
Association avec l'admission en réa			
CRP	1.007	1.003-1.01	0.00017
Anomalies du BH			
1	4.143	1.43-13.51	0.012
2	3.027	1.008-10.11	0.057
3	3.109	1.01-10.52	0.054
Age	0.968	0.94-0.991	0.0063
IMC<25	-	-	-
Surpoids	3.15	1.25-8.36	0.017
Obésité	4.09	1.69-10.58	0.0024
Sexe	0.525	0.25-1.07	0.079
Glycémie	1.03	0.84-1.25	0.78
Association avec le critère composite décès ou intubation			
CRP	1.006	1.002-1.01	0.0028
Leucocytes	1.16	1.05-1.29	0.0032
Anomalies du BH			
1	2.87	1.19-7.24	0.021
2	2.24	0.91-5.72	0.084
3	2.49	0.93-6.93	0.073
Age	1.05	1.02-1.08	0.00014
Obésité	3.289	1.65-6.73	0.00086
Sexe	0.57	0.297-1.07	0.081
Glycémie	1.004	0.82-1.21	0.97
Association avec la mortalité (régression de Cox)			
Age	1.07	1.04 -1.099	<0.0001
MCV	1.61	0.96 -2.68	0.068
Sexe	0.65	0.37 -1.12	0.12
Glycémie	1.15	1.04-1.28	0.00856

Abréviations : BH (bilan hépatique) CRP (protéine C reactive) MCV (maladie cardiovasculaire) IMC (indice de masse corporelle) MC (maladie cardiaque)

DISCUSSION

1- Analyse des caractéristiques de la population

Pour les 448 patients hospitalisés, l'âge médian (similaire entre les groupes) était plutôt avancé, environ 70 ans, résultat en accord avec les données épidémiologiques¹⁵ suggérant que l'âge est le facteur de risque principal de sévérité (et donc d'hospitalisation) de COVID-19.

Les groupes étaient comparables en terme de sexe, avec en majorité des hommes, notamment dans le groupe avec les glycémies les plus élevées (60.7%).

28% des patients étaient diabétiques, dont la majorité de type 2 (3/4). Chiffre nettement plus élevé que la prévalence du diabète en France³² (5.2% de la population) et dans les Hauts-de-France (5.68%) en 2019. Ce résultat est en accord avec les données qui confirment que le diabète est l'une des principales comorbidités chez les patients hospitalisés pour COVID-19. Comme attendu, la proportion de diabétiques était plus élevée dans le groupe avec glycémie > 7.4mmol/l.

L'hypertension artérielle était la comorbidité la plus fréquente chez les patients (60% environ). La dyslipidémie et l'obésité étaient aussi fréquentes.

Cependant, le tabagisme actif était rare (4%) dans cet échantillon comparativement à la population générale (30.8% des adultes sont fumeurs quotidiens dans les Hauts-de-France³³).

2- Analyse des résultats dans les groupes

191 patients (42.6%) ont été concernés par le critère principal lors de l'hospitalisation. La proportion de patients décédés ou admis en réanimation était plus importante dans le groupe 3 (51.8%) suggérant que l'hyperglycémie est associée à un risque de sévérité plus important. La survenue des critères secondaires admission en réanimation et composite (décès ou intubation) était également plus fréquente dans les groupe 2 et 3.

Les patients avec glycémie à l'admission élevée (>7.4mmol/l) présentaient une proportion plus importante de SDRA et d'insuffisance rénale aigue mais pas de différence significative sur la survenue d'infection secondaire ou d'atteinte cardiaque.

Ces résultats suggèrent que les patients du groupe 3 avec glycémie supérieure à 7.4 mmol/l présentaient globalement un tableau plus sévère que les patients avec glycémie à l'admission moins élevées. Mais ce groupe présentait plus de diabétiques et des patients avec un débit de filtration glomérulaire moins élevé, comorbidités qui pourraient expliquer (surtout le diabète³⁴) à elles-seules une sévérité accrue de la maladie.

Paradoxalement, la mortalité et la durée de séjour n'était pas significativement différente entre les 3 groupes.

3- Analyse des résultats de l'analyse multivariée

La glycémie à l'admission n'était pas associée dans notre étude au risque de décès ou d'admission en réanimation (critère principal). Ceci quelque soit le statut du patient vis-à-vis du diabète. La glycémie à l'admission n'était pas non plus un facteur de risque significatif d'admission en réanimation ni de décès et/ou intubation.

Ce résultat suggère ainsi qu'une glycémie à l'admission plus élevée n'était pas liée à une sévérité accrue de COVID-19 chez les patients hospitalisés au CHU d'Amiens.

Ce résultat n'est pas en accord avec la majeure partie des données de la littérature³⁵.

En effet, une étude espagnole³⁶ de 11312 patients concluait que la glycémie à l'admission est un facteur indépendant de mortalité pendant l'hospitalisation pour COVID-19 quelque soit le statut diabétique. L'hyperglycémie mais pas le diabète³⁷ était associée indépendamment à la sévérité et la mortalité dans l'analyse multivariée.

Pour aller plus loin, les auteurs ont démontré que les patients avec hyperglycémie traités lors du séjour par insulinothérapie présentaient moins de risque de complications (le taux de IL-6 et de D-dimères était aussi abaissé) que les patients qui n'avaient pas reçu d'insuline. Ils concluent ainsi qu'un contrôle optimal de la glycémie durant l'hospitalisation réduisait la sévérité et la mortalité de COVID-19.

Sardu et al. ont montré par 2 études^{38,39} que :

-d'une part, chez les patients non diabétiques, une baisse de la glycémie dans les 24 premières heures était associée à un moindre risque de sévérité et mortalité à 28 jours.

-d'autre part, les patients avec hyperglycémie qui ont reçu une insulinothérapie présenteront

significativement moins d'événements (admission en réa, intubation ou décès) comparativement à ceux qui n'ont reçu aucun traitement par insuline (33% vs 80%, $p=0.03$).

La question est de savoir si l'hyperglycémie joue un rôle dans la physiopathologie de la maladie ou si c'est juste un « marqueur » de l'inflammation. En plus de la glycosylation des ACE2 et le processus inflammatoire, l'hypoxie présente chez les patients est accompagnée par un désordre du métabolisme du glucose. Sous ces conditions anaérobiques, le glucose fermente en lactates, qui ne produisent pas suffisamment d'ATP. L'hypoxie et la quantité limitée d'ATP entraîne une élévation de la lactatémie et du LDH.

Dans notre étude, la glycémie à l'admission était associée significativement au risque de décès dans le sous-groupe de 347 patients non traités par antidiabétiques à l'admission (diabétiques non traités et non diabétiques).

Cette association n'était pas retrouvée dans les 2 autres sous-groupes (321 non diabétiques et 101 diabétiques). Nous pensons que ce résultat observé dans le sous-groupe « non traité » peut s'expliquer par le nombre plus important de patients (+26) par rapport aux autres sous-groupes. Ceci suggère que la non-significativité des résultats observés précédemment pourrait être liée à un manque de puissance de l'étude.

D'ailleurs, l'étude de Wang et al.⁴⁰ avec un échantillon de taille plus importante (N=605 non diabétiques – âge médian de 59 ans) montrait que la glycémie à jeun à l'admission est un facteur pronostique significatif chez les patients non diabétiques (notamment pour une glycémie > 7 mmol/l); l'élévation de cette glycémie était aussi associée à un risque plus important de complications lors de l'hospitalisation.

Une revue⁴¹ et méta-analyse a résumé les données et études courantes sur le rôle de la glycémie à l'admission sur le pronostic des patients atteints de COVID-19 : une glycémie à jeun élevée à l'admission augmentait significativement la sévérité de la maladie COVID-19, cet effet étant plus marqué chez les non diabétiques (RR 1.75 [1.02-2.99]) par rapport aux diabétiques (RR 1.10 [1.03-1.17]). En analyse stratifiée sur le diabète, ce résultat n'était plus significatif chez les diabétiques mais restait robuste chez les non-diabétiques. L'élévation de LDH était aussi associée à la mortalité.

Il est à noter que la plupart des études se sont intéressées à la glycémie à jeun à l'admission (glycémie après 8h de jeun dans les 24 premières heures après l'admission). Les études qui se sont intéressées à la glycémie « random= à n'importe quel moment » à l'admission (comme notre étude) sont rares.

Une étude italienne⁴² de 271 patients (analysant la « random » glycémie à l'admission), obtenait comme résultats : après analyse multivariée, l'hyperglycémie à l'admission (>7.78mmol/l) était un facteur indépendant de mauvais pronostic de COVID-19 (HR 1.80 [1.03-3.15]) mais pas le diabète. 21% de l'échantillon était diabétique, 24% avait une hyperglycémie >7.78mmol/l.

Explications physiopathologiques : Le lien entre hyperglycémie et sévérité de COVID-19 serait bidirectionnel. L'infection serait à l'origine d'un stress responsable :

- d'une sécrétion des cytokines pro-inflammatoires induisant une insulino-résistance⁴³
- d'un relargage d'hormones qui perturbent la glycogénolyse³⁴ hépatique

De plus, comme précisé dans l'introduction, le SARS-CoV-2 se lie aux récepteurs ACE2, qui sont exprimés dans les cellules β du pancréas. Le virus pourrait entrer dans ces cellules et les détruire, conduisant à un déficit de l'insulinosécrétion (comme indiqué dans une étude⁴⁴ sur le SARS 1). Certaines études⁴⁴ ont même suggéré qu'une infection à SARS-CoV-1 pourrait être responsable d'un nouveau diabète. Ceci contribue à une hyperglycémie aiguë chez les patients.

Le mécanisme par lequel l'hyperglycémie détermine la progression de l'infection à SARS-CoV2 reste très peu exploré. L'hyperglycémie majorerait l'expression des récepteurs ACE2 et induit une glycosylation des ACE2, facilitant l'invasion⁴⁵ des cellules par SARS-CoV-2.

Une étude³⁰ a retrouvé que le déclin de la fonction respiratoire était le principal effet de l'hyperglycémie sur le pronostic de la maladie. De plus, l'hyperglycémie est connue pour générer une réponse oxydative, responsable d'une dysfonction endothéliale causant une « microangiopathie pulmonaire⁴⁶ ».

Lampasona et al.⁴⁷ suggéraient que l'inflammation et la coagulopathie pourraient être plus associées au pronostic que la perturbation de la réponse immunitaire (lymphocytes, anticorps). Ceci expliquerait le pronostic plus sévère retrouvé chez les patients non diabétiques avec hyperglycémie.

Ainsi il y aurait un lien direct entre le niveau de glycémie et la progression de la maladie.

Pendant longtemps, l'hyperglycémie à l'admission pendant les affections aiguës médicales ou chirurgicales a été une énigme. Certains ont considéré cette hyperglycémie comme « facteur » tandis que d'autres l'ont vu comme simple « marqueur ».

L'hyperglycémie à l'admission est attribuée à :

- une réponse physiologique aux hormones de stress (adrénaline et cortisol) relarguées pendant l'affection, cette sécrétion étant proportionnelle à la sévérité de l'affection

- une insulino-résistance due aux perturbations métaboliques liées à la sévérité de la maladie.

La réponse inflammatoire exacerbée induite par cette hyperglycémie de stress est responsable d'une dysfonction endothéliale et d'un stress oxydatif, qui induit un état prothrombotique responsable d'une atteinte cellulaire et tissulaire chez les patients en état critique.

Ainsi l'hyperglycémie à l'admission a souvent été associée à un pire pronostic durant des affections sévères^{48,49} et le syndrome coronarien aigu^{50,51}. Cet effet étant plus marqué chez les patients qui n'avaient aucun antécédent de diabète.

D'autre part, on retrouve dans notre étude que la CRP à l'admission était associée au critère primaire et aux critères secondaires dans tous les sous-groupes.

Une étude italienne²⁸ a montré un résultat similaire : âge, CRP, lactate, nombre de leucocytes, PNN, LDH, glycémie, urée et IL-6 étaient des variables prédictives d'une admission en soins intensifs (surtout LDH et lactates). Une méta-analyse d'études chinoises⁵² l'a également montré.

L'obésité est identifiée comme un important facteur de risque d'admission en réanimation ou de décès chez les patients non diabétiques (OR 2.64 [1.39-5.08], p=0.0031) et dans toute la cohorte⁵³. De nombreuses études^{54,55} sont en accord avec ce résultat.

Les résultats de l'étude montrent que l'âge est un facteur de risque de mortalité.

Paradoxalement, l'âge était associé à un risque plus faible d'admission en réanimation. Ceci peut s'expliquer par le fait que l'admission en réanimation était le plus souvent réservée aux patients les plus jeunes avec la meilleure espérance de vie (phénomène accentué par la crise sanitaire et la surcharge hospitalière). Ainsi nous n'avons pas retrouvé d'association significative entre l'âge et le critère principal (décès ou admission en réanimation).

Le sexe ne présentait aucune association significative avec la sévérité ou la mortalité de COVID-19 dans les 3 sous-groupes.

A noter que le traitement par ARA2 était un facteur de protection de décès ou d'admission en réanimation chez les patients diabétiques traités (OR 0.155 [0.03-0.59], $p=0.01$).

4- Forces et limites de l'étude

Les principales forces de notre étude :

- Nous avons inclus tous les patients adultes hospitalisés consécutivement au CHU d'Amiens pour une infection à SARS-Cov-2, ceci nous donne un échantillon plutôt représentatif de la population de la région
- Etude monocentrique, dans un seul hôpital, ainsi les critères et protocoles d'admission en hospitalisation ou en réanimation étaient globalement homogènes
- Toutes les données étaient vérifiées plusieurs fois, limitant les erreurs dans le recueil de données.

Les limites de l'étude :

- Le caractère de l'étude : rétrospectif, observationnel, qui implique que la causalité ne peut pas être déduite d'une association entre les variables, et l'absence d'une association statistiquement significative n'exclut pas la pertinence clinique.
- Le nombre de données manquantes concernant certaines variables telles que la glycémie à l'admission (39), l'IMC, l'HbA1c....
- Malgré les analyses multivariées, des facteurs de confusion résiduels ne peuvent être exclus
- Manque probable de puissance pour certaines analyses (comme nous montre le résultat dans le sous-groupe « non traités »). La nature observationnelle de l'étude ne nous a pas permis de définir au préalable le nombre de sujets à inclure pour une puissance statistique suffisante
- L'étude concerne uniquement les patients hospitalisés, la généralisation aux patients non hospitalisés avec affection modérée doit être vérifiée au préalable

5- Perspectives et avenir

La pandémie liée à COVID-19 a un impact négatif sur le monde, aussi bien sanitaire qu'économique. Des mesures efficaces doivent être prises pour minimiser cet impact et réduire la mortalité.

Au vu de tous ces résultats, nous recommandons de surveiller la glycémie dès l'admission et ensuite de l'équilibrer chez tous les patients hospitalisés en particulier chez les non diabétiques.

Concernant la prise en charge de l'hyperglycémie notamment l'insulinothérapie en soins intensifs et réanimation, il n'existe pas de protocole universel.

Sur ce point, les études diffèrent :

-une étude⁵⁶ de 2006 a montré qu'une insulinothérapie intensive chez des patients en unités de soins intensifs/réanimation réduisait la morbidité mais pas la mortalité.

-une autre étude⁵⁷ de 2009 concluait qu'un contrôle intensif de la glycémie augmente la mortalité chez les adultes en soins intensifs/réanimation, et qu'avoir un objectif glycémique plutôt autour de 10mmol/l réduirait cette mortalité.

-une étude plus récente (réalisé en unités de soins intensifs/réanimation médicales et chirurgicales) suggérait que l'objectif glycémique devrait être fixé entre 8 et 10 mmol/l, ce qui minore le risque d'hypoglycémie lié à une insulinothérapie trop intensive, tout en réduisant la morbi-mortalité liée à l'hyperglycémie.

Le contrôle glycémique et les objectifs du traitement doivent être personnalisés en fonction des comorbidités du patient (notamment cardiovasculaires).

Une consultation d'endocrinologie peut aider les équipes médicales dans la prise en charge de la glycémie.

Ces résultats montrent que la glycémie pourrait être considérée comme un moyen/paramètre simple et pratique de stratifier les patients en fonction du risque de morbi-mortalité, pour une prise en charge hiérarchisée et adaptée, particulièrement en ce temps de pandémie où les ressources médicales sont limitées.

CONCLUSION

Notre étude a suggéré que la glycémie à l'admission n'était pas associée au critère principal décès et/ou admission en réanimation. La glycémie à l'admission n'était pas non plus associée aux critères secondaires admission en réanimation et au critère composite (décès et/ou intubation).

Comme plusieurs études de la littérature, la glycémie à l'admission était ici associée à la mortalité des patients non traités par antidiabétiques à l'admission (non diabétiques et diabétiques non traités) hospitalisés pour COVID-19.

Ces résultats montrent que la glycémie pourrait être considérée comme un moyen/paramètre simple et pratique de stratifier les patients en fonction du risque de morbi-mortalité, pour une prise en charge hiérarchisée et adaptée, particulièrement en ce temps de pandémie où les ressources médicales sont limitées.

Nous recommandons donc de surveiller la glycémie dès l'admission et ensuite de l'équilibrer chez tous les patients hospitalisés en particulier chez les non diabétiques.

La question qui divise est celle de savoir si la glycémie est un « facteur » de sévérité ou plutôt un « marqueur » de sévérité de COVID-19.

Des études complémentaires semblent nécessaires pour déterminer le protocole d'insulinothérapie et les objectifs glycémiques à mettre en place pour améliorer le pronostic des patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Physiologie BTS Diététique - Partie 6 Chapitre 12 - Régulations et adaptations physiologiques.
2. SFE - Polycopié des enseignants. Accessed April 5, 2021. <http://sfendocrino.org/article/1022/item-238-ndash-ue-8-ndash-hypoglycemie>
3. Thorens B, Sarkar HK, Kaback HR, Lodish HF. Cloning and functional expression in bacteria of a novel glucose transporter present in liver, intestine, kidney, and beta-pancreatic islet cells. *Cell*. 1988;55(2):281-290. doi:10.1016/0092-8674(88)90051-7
4. Cook DL, Hales CN. Intracellular ATP directly blocks K⁺ channels in pancreatic B-cells. *Nature*. 1984;311(5983):271-273. doi:10.1038/311271a0
5. Satin LS, Tavalin SJ, Smolen PD. Inactivation of HIT cell Ca²⁺ current by a simulated burst of Ca²⁺ action potentials. *Biophys J*. 1994;66(1):141-148. doi:10.1016/S0006-3495(94)80759-3
6. Henquin JC. Triggering and amplifying pathways of regulation of insulin secretion by glucose. *Diabetes*. 2000;49(11):1751-1760. doi:10.2337/diabetes.49.11.1751
7. Lambillotte C, Gilon P, Henquin JC. Direct glucocorticoid inhibition of insulin secretion. An in vitro study of dexamethasone effects in mouse islets. *J Clin Invest*. 1997;99(3):414-423. doi:10.1172/JCI119175
8. Weinstein SP, Wilson CM, Pritsker A, Cushman SW. Dexamethasone inhibits insulin-stimulated recruitment of GLUT4 to the cell surface in rat skeletal muscle. *Metabolism*. 1998;47(1):3-6. doi:10.1016/s0026-0495(98)90184-6
9. Mouradian M, Abourizk N. Diabetes mellitus and thyroid disease. *Diabetes Care*. 1983;6(5):512-520. doi:10.2337/diacare.6.5.512
10. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report. Accessed March 26, 2021. <https://www.who.int/emergencies/diseases/%20novel-coronavirus-2019/situation-reports>
11. WHO (2020) Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Accessed March 26, 2021. <http://https://www.%20who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-jointmission-%20on-covid-19-final-report.pdf>
12. Segondy M. [Human coronaviruses]. *Rev Francoph Lab*. 2020;2020(526):32-39. doi:10.1016/S1773-035X(20)30311-7
13. Coronavirus et Covid-19 | Inserm - La science pour la santé. Accessed March 26, 2021. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov>

14. WHO (2020) Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Accessed March 26, 2021. <https://covid19.who.int/>
15. Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique hebdomadaire du 11 février 2021. Saint-Maurice: SPF; 2021. Accessed March 31, 2021. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-11-fevrier-2021>
16. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2020;324(13):1330-1341. doi:10.1001/jama.2020.17023
17. Lepper PM, Ott S, Nuesch E, et al. Serum glucose levels for predicting death in patients admitted to hospital for community acquired pneumonia: prospective cohort study. *BMJ*. 2012;344(may28 4):e3397-e3397. doi:10.1136/bmj.e3397
18. Ehrlich SF, Quesenberry CP, Van Den Eeden SK, Shan J, Ferrara A. Patients Diagnosed With Diabetes Are at Increased Risk for Asthma, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Pulmonary Fibrosis, and Pneumonia but Not Lung Cancer. *Diabetes Care*. 2010;33(1):55-60. doi:10.2337/dc09-0880
19. McAlister FA, Majumdar SR, Blitz S, Rowe BH, Romney J, Marrie TJ. The Relation Between Hyperglycemia and Outcomes in 2,471 Patients Admitted to the Hospital With Community-Acquired Pneumonia. *Diabetes Care*. 2005;28(4):810-815. doi:10.2337/diacare.28.4.810
20. Pearson-Stuttard J, Blundell S, Harris T, Cook DG, Critchley J. Diabetes and infection: assessing the association with glycaemic control in population-based studies. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2016;4(2):148-158. doi:10.1016/S2213-8587(15)00379-4
21. Rueda AM, Ormond M, Gore M, Matloobi M, Giordano TP, Musher DM. Hyperglycemia in diabetics and non-diabetics: Effect on the risk for and severity of pneumococcal pneumonia. *Journal of Infection*. 2010;60(2):99-105. doi:10.1016/j.jinf.2009.12.003
22. MacRury SM, Gemmell CG, Paterson KR, MacCuish AC. Changes in phagocytic function with glycaemic control in diabetic patients. *J Clin Pathol*. 1989;42(11):1143-1147. doi:10.1136/jcp.42.11.1143
23. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med*. 2006;23(6):623-628. doi:10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x
24. Alanazi KH, Abedi GR, Midgley CM, et al. Diabetes Mellitus, Hypertension, and Death among 32 Patients with MERS-CoV Infection, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(1):166-168. doi:10.3201/eid2601.190952
25. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser J-C. Stress hyperglycaemia. *Lancet*. 2009;373(9677):1798-1807. doi:10.1016/S0140-6736(09)60553-5

26. Cohen G, Riahi Y, Alpert E, Gruzman A, Sasson S. The roles of hyperglycaemia and oxidative stress in the rise and collapse of the natural protective mechanism against vascular endothelial cell dysfunction in diabetes. *Arch Physiol Biochem*. 2007;113(4-5):259-267. doi:10.1080/13813450701783513
27. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2020;57(6):389-399. doi:10.1080/10408363.2020.1770685
28. Carlino MV, Valenti N, Cesaro F, et al. Predictors of Intensive Care Unit admission in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Monaldi Arch Chest Dis*. 2020;90(3). doi:10.4081/monaldi.2020.1410
29. Bode B, Garrett V, Messler J, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(4):813-821. doi:10.1177/1932296820924469
30. Fadini GP, Morieri ML, Boscarì F, et al. Newly-diagnosed diabetes and admission hyperglycemia predict COVID-19 severity by aggravating respiratory deterioration. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;168:108374. doi:10.1016/j.diabres.2020.108374
31. Al-Salameh A, Lanoix J-P, Bennis Y, et al. Characteristics and outcomes of COVID-19 in hospitalized patients with and without diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2021;37(3):e3388. doi:10.1002/dmrr.3388
32. Prévalence et incidence du diabète (santepubliquefrance.fr). Accessed March 26, 2021. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/articles/prevalence-et-incidence-du-diabete>
33. Bulletin de santé publique tabac dans les Hauts-de-France. Février 2021. Accessed April 6, 2021. <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/317408/2911654>
34. Tavares de Oliveira AL, Souza Camilo LFL, Barros Viana GB, Braga LK, Gontijo Gomes CR. COVID-19 and diabetes: a review literature. *IPMRJ*. 2020;5(4):168-170. doi:10.15406/ipmrj.2020.05.00251
35. Singh AK, Singh R. At-admission hyperglycemia is consistently associated with poor prognosis and early intervention can improve outcomes in patients with COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14(6):1641-1644. doi:10.1016/j.dsx.2020.08.034
36. Carrasco-Sánchez FJ, López-Carmona MD, Martínez-Marcos FJ, et al. Admission hyperglycaemia as a predictor of mortality in patients hospitalized with COVID-19 regardless of diabetes status: data from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry. *Annals of Medicine*. 2021;53(1):103-116. doi:10.1080/07853890.2020.1836566
37. Wu J, Huang J, Zhu G, et al. Elevation of blood glucose level predicts worse outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1). doi:10.1136/bmjdr-2020-001476

38. Sardu C, D'Onofrio N, Balestrieri ML, et al. Hyperglycaemia on admission to hospital and COVID-19. *Diabetologia*. 2020;63(11):2486-2487. doi:10.1007/s00125-020-05216-2
39. Sardu C, D'Onofrio N, Balestrieri ML, et al. Outcomes in Patients With Hyperglycemia Affected by COVID-19: Can We Do More on Glycemic Control? *Dia Care*. 2020;43(7):1408-1415. doi:10.2337/dc20-0723
40. Wang S, Ma P, Zhang S, et al. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study. *Diabetologia*. 2020;63(10):2102-2111. doi:10.1007/s00125-020-05209-1
41. Lazarus G, Audrey J, Wangsaputra VK, Tamara A, Tahapary DL. High admission blood glucose independently predicts poor prognosis in COVID-19 patients: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2021;171:108561. doi:10.1016/j.diabres.2020.108561
42. Coppelli A, Giannarelli R, Aragona M, et al. Hyperglycemia at Hospital Admission Is Associated With Severity of the Prognosis in Patients Hospitalized for COVID-19: The Pisa COVID-19 Study. *Dia Care*. 2020;43(10):2345-2348. doi:10.2337/dc20-1380
43. Marik PE, Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Medicine*. 2004;30(5):748-756. doi:10.1007/s00134-004-2167-y
44. 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):193-199. doi:10.1007/s00592-009-0109-4
45. Ceriello A, De Nigris V, Prattichizzo F. Why is hyperglycaemia worsening COVID-19 and its prognosis? *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(10):1951-1952. doi:10.1111/dom.14098
46. Jagadapillai R, Rane M, Lin X, et al. Diabetic Microvascular Disease and Pulmonary Fibrosis: The Contribution of Platelets and Systemic Inflammation. *IJMS*. 2016;17(11):1853. doi:10.3390/ijms17111853
47. Lampasona V, Secchi M, Scavini M, et al. Antibody response to multiple antigens of SARS-CoV-2 in patients with diabetes: an observational cohort study. *Diabetologia*. 2020;63(12):2548-2558. doi:10.1007/s00125-020-05284-4
48. Whitcomb BW, Pradhan EK, Pittas AG, Roghmann M-C, Perencevich EN. Impact of admission hyperglycemia on hospital mortality in various intensive care unit populations. *Crit Care Med*. 2005;33(12):2772-2777. doi:10.1097/01.ccm.0000189741.44071.25
49. Falciglia M, Freyberg RW, Almenoff PL, D'Alessio DA, Render ML. Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis. *Crit Care Med*. 2009;37(12):3001-3009. doi:10.1097/CCM.0b013e3181b083f7
50. Angeli F, Verdecchia P, Karthikeyan G, et al. New-onset hyperglycemia and acute coronary syndrome: a systematic overview and meta-analysis. *Curr Diabetes Rev*. 2010;6(2):102-110. doi:10.2174/157339910790909413

51. Planer D, Witzendichler B, Guagliumi G, et al. Impact of hyperglycemia in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: the HORIZONS-AMI trial. *Int J Cardiol.* 2013;167(6):2572-2579. doi:10.1016/j.ijcard.2012.06.054
52. Ghahramani S, Tabrizi R, Lankarani KB, et al. Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2020;25(1):30. doi:10.1186/s40001-020-00432-3
53. Al-Salameh A, Lanoix J-P, Bennis Y, et al. The association between body mass index class and coronavirus disease 2019 outcomes. *Int J Obes (Lond).* 2021;45(3):700-705. doi:10.1038/s41366-020-00721-1
54. Yanai H. Metabolic Syndrome and COVID-19. *Cardiol Res.* 2020;11(6):360-365. doi:10.14740/cr1181
55. Yang J, Hu J, Zhu C. Obesity aggravates COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2021;93(1):257-261. doi:10.1002/jmv.26237
56. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU. *N Engl J Med.* 2006;354(5):449-461. doi:10.1056/NEJMoa052521
57. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1283-1297. doi:10.1056/NEJMoa0810625