

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
UNIVERSITE de TLEMCCEN  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de  
l'Univers  
Département de Biologie



MÉMOIRE

Présenté par

**Merad Boudia Djamilia & Amrani Soulef**

En vue de l'obtention du  
Diplôme de MASTER

**En Sciences Biologique spécialité : Infectiologie**

**Thème :**

**Contribution à la recherche d'éventuelles  
relations bidirectionnelles entre le diabète sucré et  
la covid-19**

Soutenu le 25 juin 2022, devant le jury composé de :

<b>Président</b>	Mr MOUSSOUNI Abdellatif	MRA	Université de Tlemcen
<b>Encadrante</b>	Mme MEDJDOUB Houria	MCB	Université de Tlemcen
<b>Examinatrice</b>	Mme GHALEM Meriem	MCA	Université de Tlemcen
<b>Examinatrice</b>	Mme ABI AYED Fatima	MCB	Université de Tlemcen

**Année universitaire 2021/2022**

## ملخص

يعد مرض السكري من أهم الأمراض المصاحبة لشدة العدوى التي تسببها متلازمة الجهاز التنفسي الحادة الوخيمة فيروس كورونا 2 (SARS-CoV-2). معدل انتشار مرضى السكري في المستشفى في وحدات العناية المركزة لكوفيد-19 أعلى بمرتين إلى ثلاث مرات من ذلك الذي لوحظ في المرضى غير المصابين بمرض السكر ، ويزداد خطر التقدم إلى المرحلة الحرجة أو المميتة للحالة من ثلاث إلى أربع مرات في مرضى السكري . قد تفسر عدة آليات سبب كون مرض السكري عامل خطر للإصابة بكوفيد-19 الشديد ، ويرتبط بعضها ارتباطاً جوهرياً بمرض السكري (مثل ارتفاع السكر في الدم) ويرتبط البعض الآخر بضعف المناعة والسمنة وارتفاع ضغط الدم.

يُعتقد أن الإصابة بفيروس SARS-CoV-2 تؤدي إلى انخفاض في التعبير الغشائي عن الإنزيم المحول للأنجيوتنسين 2 (ACE2) ، مما يؤدي إلى انخفاض إفراز الأنسولين وتفاقم عدم فعالية الأنسولين.

يبدو التحكم في نسبة السكر في الدم لتقليل خطر الإصابة بكوفيد-19 أمراً مهماً وصعباً، لكنه يظل الخيار الأفضل للعلاج المضاد لمرض السكري، حتى لو تم تشجيع علاج الأنسولين لمرضى السكري من النوع 2 المصابين بكوفيد-19 منذ لحظة دخول المستشفى.

لا تزال هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات ، وخاصة الدراسات السريرية ، لتحسين رعاية وتوقعات هؤلاء المرضى المعرضين لمخاطر عالية جداً.

**الكلمات المفتاحية:** داء السكري ، كوفيد-19 ، سارس-كوف-2 ، إنزيم ACE2 ، السمنة ، معدل الوفيات ، الأنسولين ، التحكم في نسبة السكر في الدم

## Résumé

Le diabète est l'une des comorbidités les plus importantes liées à la gravité de l'infection causée par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2). La prévalence des patients diabétiques hospitalisés en unité de soins intensifs pour COVID-19 est deux à trois fois plus élevée que celle observée chez les patients non diabétiques et le risque d'évolution vers une forme critique ou mortelle de l'affection est multiplié par 3 à 4 chez les patients diabétiques. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer pourquoi le diabète constitue un facteur de risque de forme sévère de la COVID-19, certains sont liés intrinsèquement au diabète (comme l'hyperglycémie) et d'autres sont associés à la dysfonction immunitaire, l'obésité et l'hypertension artérielle.

L'infection par le SARS-CoV-2 induirait une réduction de l'expression membranaire de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), engendrant une diminution de la sécrétion d'insuline et une aggravation de l'insulinorésistance.

Optimiser le contrôle glycémique pour réduire le risque de COVID-19 sévère semble important et difficile, mais ça reste le meilleur choix de traitement antidiabétique, même si le traitement par insuline chez les patients diabétiques de type 2 atteints de COVID-19 est encouragé dès l'admission à l'hôpital.

De nouvelles études, en particulier sur le plan clinique, demeurent indispensables pour améliorer la prise en charge et le pronostic de ces patients à très haut risque.

**Mots clés :** Diabète sucré, COVID-19, Sars-CoV-2, ACE2, Obésité, Mortalité, Insuline, Contrôle glycémique

## **Abstract**

Diabetes is one of the most important comorbidities associated with the severity of infection caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The prevalence of diabetic patients hospitalized in intensive care units for COVID-19 is two to three times higher than that observed in nondiabetic patients, and the risk of progression to a critical or fatal form of the condition is increased three to four times in diabetic patients. Several mechanisms may explain why diabetes is a risk factor for severe COVID-19, some are intrinsically related to diabetes (such as hyperglycemia) and others are associated with immune dysfunction, obesity, and hypertension.

Infection with SARS-CoV-2 is thought to induce a reduction in membrane expression of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), resulting in decreased insulin secretion and worsening insulin resistance.

Optimizing glycemic control to reduce the risk of severe COVID-19 seems important and difficult, but it remains the best choice of antidiabetic treatment, even if insulin treatment in type 2 diabetic patients with COVID-19 is encouraged from the moment of hospital admission.

Further studies, especially clinical ones, are still needed to improve the management and prognosis of these very high-risk patients.

**Key words:** Diabetes mellitus, COVID-19, SARS-CoV-2, ACE2, Obesity, Mortality, Insulin, Glycemic control

## Remerciements

Avant toute chose nous remercions Dieu, tout puissant, pour toute la patience avec laquelle il nous a bénies pendant toutes ces années de recherche et d'étude, pour la détermination qu'il nous a accordé et guidé dans le bon chemin.

Nous tenons à remercier vivement notre encadrante **MEDJDOUB Houria** «maitre de conférences B» au département de biologie, faculté des sciences de la nature et de la vie, université Abou Bekr Belkaid Tlemcen pour les efforts qu'elle a déployé pour que ce travail soit élaboré, pour son encadrement, son orientation, qui nous ont permis d'avoir une approche objective de notre projet de mémoire. Nous vous serons toujours reconnaissantes d'avoir accepté de nous encadrer et d'avoir dirigé ce travail avec beaucoup de rigueur scientifique, de compétence et d'enthousiasme.

Nous exprimons notre gratitude à Mr **MOUSSOUNI Abdelatif**, Maitre de Recherche « A » Etablissement de rattachement : CNRPAH Centre national de recherches préhistoriques, anthropologiques et historiques (station de Tlemcen). Nous vous remercions de l'honneur que vous aviez fait en acceptant de présider le jury de cette thèse. Nous sommes aussi très reconnaissantes pour votre contribution à notre formation et recherche scientifique. Nous apprécions vos compétences pédagogiques, votre sens du devoir et vos conseils avisés. Vos qualités humaines et professionnelles sont pour nous un modèle à suivre.

Nos vifs remerciements s'adressent à :

**Mme GHALEM Meriem**, maitre de conférences A au département de biologie, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie sciences de la terre et de l'univers- Université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen, d'avoir bien voulu faire part du jury. Nous vous remercions pour le temps consacré à la lecture et à l'évaluation du manuscrit.

**Mme ABI AYED Fatima** maitre de conférences B au département de biologie, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie sciences de la terre et de l'univers- Université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen. Nous vous remercions pour l'honneur que vous aviez fait de bien vouloir faire partie des jurys autant qu'examinatrice, nous tenons à vous exprimer tout notre respect et notre estime.

A tous nos enseignants et professeurs qui n'ont pas hésité à partager leurs connaissances et savoir avec nous tous le long de notre cursus universitaire.

## *Dédicace*

*A mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études,  
La femme que j'aime le plus dans ce monde... A la plus belle des femmes ... A toi maman... Zineb... mes mots ne pourront jamais te remercier assez.*

*A celui qui n'a jamais cessé de me soutenir... celui qui a un jour portée cette petite écolière sur ces épaules et depuis je ne suis jamais redescendus... A celui qui n'a jamais arrêté de me bercer de ses mains tendres... A toi qui entends mes désirs les plus silencieux... toi qui n'a jamais douté de ma réussite... je te remercie pour ta confiance... ta générosité... tes sacrifices... toutes ces années de don ont enfin rencontré fin.. A mon très cher papa... Baderadine... que j'aime si fort... je ne pourrais jamais te remercier tes sacrifices pour nous.*

*A mes chers frères, Alaa, Youcef et Sofiane pour leur appui et leur encouragement,*

*A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire,*

*Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible,*

*Merci d'être toujours là pour moi.*

***Soulef***

## **Dédicace**

### **A mes chers parents :**

*Pour leur patience, leur soutien, les sacrifices et tous les efforts consentis pour mon éducation et ma formation. Je tiens à vous témoigner ma reconnaissance, mon amour et mon affection.*

### **A ma grande sœur de cœur, Sarah**

*En témoignage de notre amour inconditionnel et de l'attachement qui nous unit, je ne pense pas que j'aurai pu aller aussi loin sans ton soutien, tes conseils, ta générosité et tes encouragements réconfortants m'ont été très précieux et m'ont permis de réaliser ce travail dans de bonnes conditions. Tu as toujours été là, dans les hauts et les bas, tu as toujours cru en moi. Je réalise en écrivant ceci de la chance que j'aie de t'avoir à mes côtés. J'espère de tout cœur que l'avenir sera meilleur ; pour toi ainsi pour ta petite famille. Que Dieu protège tes 2 petites filles Lilya et Sophia*

### **A ma cousine Hindou chérie**

*En souvenir des bons moments passés ensemble et pour les fous-rires que nous nous somme tapés, pour les aventures de fous que nous avons vécues et pour toutes celles qui nous attende....*

### **A mon cousin Mehdi ForX**

*Je te remercie infiniment de m'avoir appris à conduire, sans toi je n'aurai pas eu le courage, merci pour tous les moments de joie que nous avons pu partager, tu as coloré ma vie de bonheur.*

### **A mon Cousin Miko et sa femme Manel**

*Merci d'être une deuxième famille pour moi, merci pour votre présence, merci d'avoir toujours penser à moi et merci pour les beaux moments passés ensemble. Vous êtes la lumière qui a éclairé mes journées. Que dieu vous garde unis pour toujours.*

**A mes frères ; Ayoub & Hichem** *en témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès tout au long de votre vie.*

***A mes chers collègues :***

***Kouki, Manel, Lamia, Yesmine, Louli, Feryel, Wiem, Kamel, Soufiane,  
Rania, Imed, Anis, Abedilah, Oussama, N.B***

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées. En témoignage des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble .*

***A Tous mes cousins et cousines paternelle et maternelle :***

***Warda, Sanaa, Sarra, Ines, Mimi, Karim***

*En témoignage de l'attachement,  
De l'amour et de l'affection que je porte pour vous,  
Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de réussite.*

*J'adresse mes profonds remerciements à une personne très particulière à mes yeux qui m'a toujours soutenue pendant tout mon cursus universitaire, qui a alléger mes soucis et mes problèmes, ton aide et ton encouragement m'ont toujours été d'un grand secours A toi S.K*

***A toute l'équipe ARDENTIS***

***Ilyes, Yasmine et Rania.S***

*Je vous remercie pour tous vos encouragements et votre soutien ; merci pour les bons moments qu'on a passés ensemble.  
Je vous dédie ce travail comme témoignage de mon profond respect.*

*Sans oublier ma Tchita qui m'accompagnais pendant mes nuits de révisions, qui été à mes côtés pendant mes moments de faiblesse et chagrin ! Je t'aime petit chaton*

***Djamila***



## *Liste des abréviations*

**ACD** : Acidocétose diabétique

**ACE2** : Enzyme de conversion de l'angiotensine 2

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**ARN** : Acide ribonucléique

**COV** : Variantes préoccupantes

**COVID-19** : Coronavirus Disease 2019

**DG** : Diabète gestationnel.

**DT2** : Diabète sucré 2.

**HbA1c** : L'hémoglobine glyquée.

**Hcov** : Coronavirus humain

**MERS-CoV** : Middle East respiratory syndrome-related coronavirus

**MODY** : Maturity onset diabete of the young

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.

**SARS** : Syndrome respiratoire aigu sévère SARS-CoV-2

**SARS-CoV-1** : Severe acute respiratory syndrome coronavirus 1

**SDRA** : Syndrome de détresse respiratoire aigu

## *Liste des figures*

Figure 1 : L'évolution de la propagation du COVID-19 dans le monde (Singh et al., 2020). ..	8
Figure 2 : Répartition géographique des cas de COVID-19 en Algérie (Le 13 août 2020) (Radwan, 2020).....	9
Figure 3 : Structure schématisée du SARS-CoV-2 (Sophie, 2020) .....	11
Figure 4 : les symptômes fréquents et moins fréquents du COVID 19 (Schiller & al., 2020)	12
Figure 5 : Intrication des anomalies liées à l'obésité et à la COVID-19 conduisant à une maladie plus sévère avec un pronostic péjoratif (Simonnet et al., 2020) .....	15

## *Liste des tableaux*

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques des patients diabétiques (Lounici et al., 2021) .....	18
Tableau 2 : Traitements des patients diabétiques (Lounici et al., 2021).....	19

# Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des Tableaux

**INTRODUCTION..... 1**

## **Chapitre 01 : Diabète sucré**

<b>1</b>	<b>Définition du diabète.....</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Les différents types de diabète .....</b>	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Diabète de type 1 .....</b>	<b>3</b>
<b>2.2</b>	<b>Diabète de type 2 .....</b>	<b>3</b>
<b>2.3</b>	<b>Diabète gestationnel .....</b>	<b>4</b>
<b>2.4</b>	<b>Diabètes secondaires .....</b>	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>Complications du diabète sucré.....</b>	<b>4</b>
<b>3.1</b>	<b>Complications aiguës .....</b>	<b>4</b>
3.1.1	Coma hyperosmolaire.....	4
3.1.2	Hypoglycémie .....	4
<b>3.2</b>	<b>Complications chroniques .....</b>	<b>5</b>
3.2.1	Rétinopathie diabétique.....	5
3.2.2	Néphropathie diabétique .....	5
<b>4</b>	<b>Traitement .....</b>	<b>5</b>
<b>4.1</b>	<b>Traitement du diabète de type 1 .....</b>	<b>5</b>
•	L'insulinothérapie fonctionnelle.....	5
<b>4.2</b>	<b>Traitement de diabète de type 2 .....</b>	<b>6</b>

## **Chapitre 02 : Covid-19**

<b>1</b>	<b>Définition.....</b>	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>Origine du nom covid-19 .....</b>	<b>7</b>
<b>3</b>	<b>Historique.....</b>	<b>7</b>
<b>4</b>	<b>Epidémiologie dans le monde .....</b>	<b>8</b>
<b>5</b>	<b>Epidémiologie en Algérie.....</b>	<b>8</b>
<b>6</b>	<b>L'agent pathogène.....</b>	<b>9</b>
<b>6.1</b>	<b>Définition .....</b>	<b>9</b>
<b>6.2</b>	<b>La structure du SARS-CoV-2 .....</b>	<b>10</b>
<b>7</b>	<b>Symptômes et manifestations cliniques.....</b>	<b>11</b>
<b>8</b>	<b>Mode d'action.....</b>	<b>12</b>

<b>9</b>	<b>Traitement .....</b>	<b>13</b>
	<b>Chapitre 03 : Méthodologie (Relation entre Covid-19 et diabète)</b>	
<b>1</b>	<b>Le diabète, principale comorbidité de la COVID-19.....</b>	<b>14</b>
<b>2</b>	<b>Les Facteurs de risque liés aux diabétiques atteints au covid-19 .....</b>	<b>14</b>
<b>2.1</b>	<b>L'obésité.....</b>	<b>14</b>
<b>2.2</b>	<b>L'âge avancé.....</b>	<b>15</b>
<b>3</b>	<b>Contrôle glycémique.....</b>	<b>15</b>
<b>4</b>	<b>Travaux réalisés au CHU Tlemcen .....</b>	<b>16</b>
<b>5</b>	<b>Résultats .....</b>	<b>18</b>
<b>5.1</b>	<b>Résultat 1 .....</b>	<b>18</b>
<b>5.2</b>	<b>Résultat 02 .....</b>	<b>19</b>
	<b>Discussion.....</b>	<b>20</b>
	<b>Conclusion générale .....</b>	<b>21</b>

---

# Introduction

---

La pandémie actuelle de Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) causée par le nouveau coronavirus SARS-CoV-2 affecte la vie quotidienne des individus dans le monde entier depuis le début de l'année 2020 (**Davenne et al., 2020**). A côté de l'âge avancé, l'obésité et le sexe masculin, différentes conditions médicales préexistantes telles que l'hypertension artérielle, les maladies cardiovasculaires, le diabète ou l'atteinte de la fonction rénale, peuvent développer un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), un choc, des manifestations thromboemboliques, une défaillance multiple d'organes et risque de décès (**Petrilli et al., 2019**).

L'hyperglycémie s'est avéré être un facteur indépendant de morbidité et de mortalité chez les patients atteints des dernières infections à coronavirus, telles que le syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-1) en 2003, et le syndrome respiratoire du Moyen- Orient (MERS-CoV) en 2012 (**Vogel et al., 2020**)

Dans le contexte actuel, la COVID-19 a également un impact considérable sur la population diabétique. Les données émergentes ont constaté un risque significativement accru de formes graves associées au diabète nécessitant une admission aux soins intensifs voire le recours à la ventilation mécanique (**Yang et al., 2006**).

Plusieurs revues systématiques et méta-analyses sur le diabète et le pronostic COVID-19 ont observé un risque de mortalité environ deux à trois fois plus élevé dû au COVID-19 pour les personnes diabétiques par rapport aux personnes non diabétiques (**Guo et al., 2021**).

Il est important de préciser que cette population présentant des complications sévères est souvent âgée et souffre d'autres comorbidités majeures, souvent sur le plan métabolique et cardiovasculaire. De plus, les patients diabétiques constituent une population très hétérogène, en termes de type de diabète, durée de la maladie, qualité de contrôle glycémique, présence de complications diabétiques, et traitement antidiabétique utilisé. En réalité, peu d'études ont analysé le risque associé à la présence d'un diabète après ajustement sur les autres comorbidités, et notamment sur la présence d'une obésité (**Palaiodimos et al., 2020**).

D'autre part, la COVID-19 péjore l'équilibre glycémique et favorise la survenue de complications métaboliques telles que l'acidocétose. Certaines observations ont montré que la covid-19 était aussi capable de faire apparaître un diabète chez des patients sains (**Coomes et al., 2020**).

Suite à cette infection des adaptations avec le traitement antidiabétique sont requises, d'un point de vue moléculaire l'interaction entre ces deux maladies va faire à ce que le diabète facilite la pénétration du SARS-Cov-2 à l'intérieur des cellules hôtes par

l'intermédiaire de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, le stress oxydatif augmente la pathogénicité du virus (**Yaribeygi *et al.*, 2019**).

Notre travail met l'accent sur la prévalence de l'atteinte par le SARS-CoV-2 chez les personnes diabétiques, présentant des formes graves ainsi que l'impact du diabète sur la progression et le pronostic de l'infection. Pour cela, nous avons examinés deux travaux réalisés par une équipe de chercheurs appartenant à l'hôpital universitaire de Tlemcen publiés en mai 2021.

Les mécanismes de l'aggravation de l'infection chez les patients COVID-19 associés à un diabète seront décrits tout en faisant le point sur la relation entre le diabète et la COVID-19 selon les informations disponibles à ce jour.

Ce travail vise également à discuter les considérations pharmaco thérapeutiques pour la gestion du diabète chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19.

---

# **Chapitre 1**

## **Diabète sucré**

---



## 1 Définition du diabète sucré

Le diabète est la maladie métabolique la plus fréquente chez l'Homme. Il s'agit d'un syndrome chronique caractérisé par des concentrations de glucose sanguin supérieures à la normale (0,70 à 1,18 g/L) et est associé à une résistance à l'insuline et/ou à une réduction de l'insuline. Plus précisément, selon les critères définis par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) en 1997, le diabète est confirmé lorsque la glycémie à jeune dépasse souvent 1,26 g/L, soit 7 Mmol/L ou dans certains pays, lorsque l'hémoglobine glyquée (HbA1c) supérieure à 6,5 % (**Cheisson et al., 2017**).

Le diabète sucré est une maladie causée par un trouble de la sécrétion d'insuline ; l'action de l'insuline ou les deux paramètres simultanément (**Harreiter et al., 2019**).

La maladie s'accompagne souvent d'une soif anormale, d'une bouche sèche, de mictions fréquentes, d'un manque d'énergie indiqué par la fatigue, d'infections récurrentes, de troubles visuels et de difficultés de circulation (**Dayeh et al., 2015**).

## 2 Les différents types de diabète

### 2.1 Diabète de type 1

Il s'agit d'un diabète sucré insulino-dépendant caractérisé par une carence sévère en insuline entraînant une acidocétose, le coma et la mort sans traitement. Elle touche principalement les jeunes adultes et est la maladie chronique la plus fréquente chez les enfants. Il représente 5 à 10 % des cas de diabète (**Wélmeau et al., 2014**).

Le diabète de type 1 survient après la destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans par des processus auto-immuns associés à un fond génétiquement prédisposé (**Orban et al., 2006**).

### 2.2 Diabète de type 2

Occupe bien 90% des formes diagnostiquées du diabète. Ses principaux facteurs de risques sont l'obésité et l'âge. La quantité insuffisante d'insuline produite par le corps ne pourra pas répondre aux besoins accrus de l'organisme par l'augmentation de la résistance à l'insuline comme le foie, les muscles et le tissu adipeux. L'insulinopénie provoquée est avant tout la conséquence de l'incapacité des cellules  $\beta$  à affecter la sécrétion de l'insuline suite à l'augmentation du glucose. Dans la hiérarchie de la maladie la sensibilité de l'insuline est perdue relativement ou totalement pour ensuite subir le dysfonctionnement des cellules  $\beta$  pancréatiques. Ce défaut fonctionnel est ensuite complété par la chute de la masse totale des cellules  $\beta$  participant ainsi au développement de la maladie. En effet le DT2 est associé à 65% à la masse totale des cellules  $\beta$  (**Fuili et al., 2005**).

## **2.3 Diabète gestationnel**

L'OMS a défini le diabète gestationnel (DG) comme étant un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quels que soient le traitement nécessaire et l'évolution dans le postpartum. Mondialement le taux du DG est compris entre 2 à 6 %, chiffre qui ne cesse d'augmenter (**Vrieze et al., 2012**).

Il s'agit d'une intransigeance au glucose lequel se incontestable durant la maternité seul essai pour saccharine avec la 26<sup>ème</sup> et la 28<sup>ème</sup> semaine soit le pourcentage pour glycémie souffrant 0,92g/L traduit l'atteinte du DG (**Aboyans et al., 2010**)

## **2.4 Diabètes secondaires**

Le diabète MODY est la forme la plus réponde du diabète secondaire. Il très hétérogène et constitue la forme la plus fréquente des diabètes monogéniques. Sa distribution est mondiale. Le MODY est un diabète de transmission autosomique dominante, non insulinodépendant, non cétonique et survient à un âge précoce (en général avant 25 ans) (**Souhaïra et al., 2011**).

# **3 Complications du diabète sucré**

## **3.1 Complications aiguës**

### **3.1.1 Coma hyperosmolaire**

Le coma hyperosmolaire est marqué par une hyperglycémie sévère sans cétose, accompagnée

d'une déshydratation importante. C'est une forme grave de décompensation du diabète de type 2, touchant plus particulièrement le sujet âgé diabétique (**Constans, 2005**).

### **3.1.2 Hypoglycémie**

C'est une urgence médicale chez tout patient diabétique. On parle d'hypoglycémie lorsque la valeur de la glycémie est inférieure ou égale à 0,6 g/L (soit 3,3 Mmol/L), associée à une des manifestations cliniques évocatrices (**Cryer et al., 2003**).

Parmi les nombreuses causes d'hypoglycémie, nous avons trouvé l'insulinothérapie, résultat d'un surdosage ou d'une mauvaise injection d'insuline, effort physique anormal, consommation de quantités inappropriées de glucides, traitement antidiabétiques oraux (sulfamides, glinides) en cas de surdosage, ou effets indésirables qui aggravent l'insuffisance rénale ou hépatique, ou d'autres avec des sulfamides, des antagonistes de la vitamine K ou médicaments anti-inflammatoires (**Masson et al., 2021**)

## **3.2 Complications chroniques**

### **3.2.1 Rétinopathie diabétique**

La rétinopathie diabétique désigne une microangiopathie avec atteinte des vaisseaux capillaires rétiniens. C'est la première cause de cécité chez les sujets de moins de 60 ans dans la plupart des pays développés (Sinclair, 2006).

La rétinopathie demeure silencieuse pendant plusieurs années, elle se développe sans que le malade ne remarque pendant longtemps aucun symptôme, puis devient symptomatique lors de l'apparition des complications (Schlienger *et al.*, 2013).

### **3.2.2 Néphropathie diabétique**

La néphropathie diabétique est une atteinte rénale associée à une protéinurie permanente. Elle comporte un double risque : insuffisance rénale terminale et décès cardiovasculaire, et est donc la complication microangiopathique la plus grave du diabète. Elle touche à la fois le diabète de type 1 et de type 2, et son évolution est sensiblement différente : la néphropathie diabétique de type 1 entraîne d'abord une insuffisance rénale, tandis que la néphropathie diabétique de type 2 a un pronostic cardiovasculaire plus sombre. Le traitement de la néphropathie diabétique est complexe, dans le but de prévenir les complications et d'en limiter la progression (Maugendre *et al.*, 2019).

## **4 Traitement**

### **4.1 Traitement du diabète de type 1**

#### **❖ L'insulinothérapie fonctionnelle**

Le traitement du diabète type 1 repose sur l'injection sous-cutanée d'insuline dans l'objectif de compenser le manque d'insuline dans l'organisme. Avec l'apparition des aiguilles fine, des stylos et des lecteurs glycémique le contrôle du diabète se fait beaucoup plus facilement. Il y'a quelques années la survenue d'un analogue rapide (action quasiment immédiate et de courte durée) puis d'analogues d'action ultra lente (actifs pendant environ 24 heures et assurent la présence permanente d'insuline dans le sang tout au long de la journée) a donné une nouvelle ère à l'intensification du traitement par l'insuline suivant un schéma dit « basal bolus » qui vise à faire reproduire la sécrétion insuliniques physiologique et ce en s'injectant un analogue d'insuline (Wang *et al.*, 2008).

## **4.2 Traitement de diabète de type 2**

Le DT2 se caractérise par une perte progressive de la sécrétion d'insuline d'où la nécessité de la prise de l'insuline exogène à action prolongée. En plus de l'insuline, il existe d'autres médicaments qualifiés comme antidiabétiques oraux (ADO) dont :

- Sulfonylurées hypoglycémiantes, Glinide : Agit sur les cellules  $\beta$ .
- La metformine : A une action sur la production hépatique du glucose.
- Les inhibiteurs des  $\alpha$  glucosidases intestinale : agissent sur la digestion des glucides.  
Thiazolidinediones ou glita-zones : Sont responsables de l'insulino sensibilité  
(Weekers *et al.*, 2005)

---

# **Chapitre II : Covid-19**

---

## **1 Définition**

Covid-19 est une maladie provoquée par un virus de la famille des Coronaviridae, le SARS-CoV-2. Elle a été identifiée pour la première fois en décembre 2019 lors d'une enquête sur une épidémie à Wuhan en Chine, et s'est rapidement propagé à travers le monde pour devenir une urgence de santé publique à portée internationale causée par un coronavirus.

C'est une maladie respiratoire pouvant être mortelle chez les patients fragilisés par l'âge ou une autre maladie chronique, certains d'entre eux évoluent vers une maladie plus systémique et un dysfonctionnement des organes. Elle se transmet par contact rapproché avec des personnes infectées. La maladie pourrait aussi être transmise par des patients asymptomatiques (**Kannan *et al.*, 2020**).

## **2 Origine du nom covid-19**

Initialement nommée 19-nCoV, le 11 février 2020, la maladie a été renommée COVID-19 par l'OMS et fait référence à « Coronavirus Disease 2019 : "Co" pour "corona", "vi" pour "virus" "D" pour "disease" ("maladie" en anglais) et 19 pour l'année de son apparition : 2019 (**Boopathi *et al.*, 2020**).

## **3 Historique**

L'épicentre de cette nouvelle épidémie a commencé sur un marché de fruits de mer à Wuhan., les quatre premiers cas d'un syndrome respiratoire aigu d'étiologie inconnue ont été signalés le 29 décembre 2019, ces personnes avaient visité ce marché quelques jours avant l'infection. Le 1er janvier 2020, Les autorités ont rapidement décidé de le fermer (**Bonny *et al.*, 2020**).

Le premier patient chinois a été hospitalisé d'urgence ; son test PCR a révélé que l'échantillon appartenait à la famille des bêta coronavirus. Une analyse plus approfondie a prouvé que le nouveau coronavirus était identique à la souche coronavirus de la chauve-souris (**Kumar *et al.*, 2020**).

Le 30 janvier 2020, l'OMS a officiellement déclaré l'infection une urgence de la santé publique de portée internationale (**Greef *et al.*, 2020**).

Le 11 février 2020 l'OMS a annoncé la maladie causée par le SARS-CoV-2 en tant que maladie à COVID-19 (**Ciotti *et al.*, 2019**).

Le 11 mars 2020, L'OMS a déclaré officiellement cette maladie comme étant une

pandémie (Charfi, 2020).

A ce jour, l'origine du virus n'est pas encore identifiée mais une origine zoonotique est fortement suspectée. Le virus le plus proche du SARS-CoV-2 est un virus de chauve-souris avec une forte homologie génomique de 98 %, et les pangolins sont suspectés d'être des hôtes intermédiaires (Bonny *et al.*, 2020).

#### 4 Epidémiologie dans le monde

L'épidémie du Covid-19 s'est rapidement propagée en juste quelques semaines à l'ensemble de la Chine, ville de 11 millions d'habitants où elle a été rapidement maîtrisée grâce aux mesures de la santé publique.

L'épidémie s'étend rapidement à travers le monde au début de l'année 2020. Le 25 février, le nombre de personnes diagnostiquées positifs confirmés à l'étranger dépassait pour la première fois le nombre de diagnostics en Chine. Il existe alors 98 cas en dehors de Chine, 18 pays sont concernés. Six semaines plus tard, 114 pays touchés et 118 000 cas confirmés avec plus de 4000 décès (figure 1) (Zhou *et al.*, 2020).

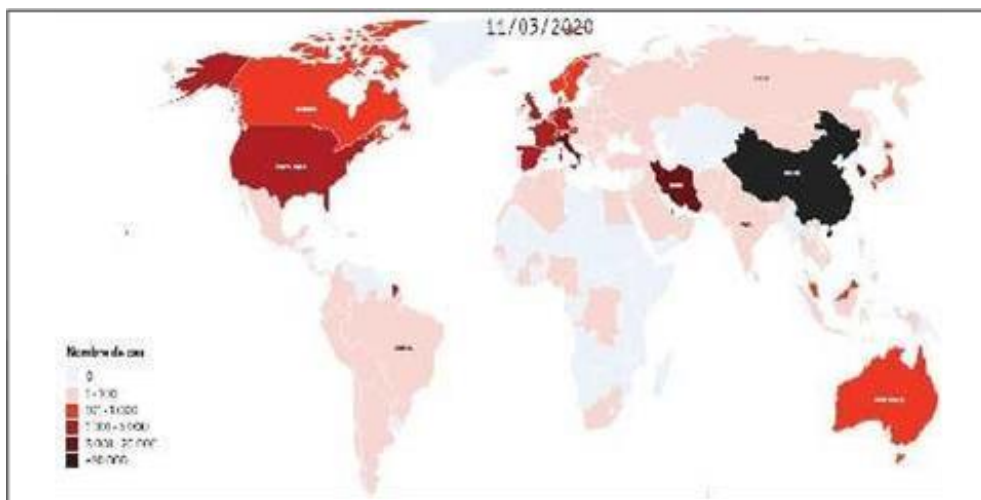


Figure 1 : L'évolution de la propagation du COVID-19 dans le monde (Singh *et al.*, 2020).

Selon les statistiques de l'université Johns Hopkins du 31 octobre 2021, la pandémie du Coronavirus a enregistré 246.71 millions cas dont 5 millions morts à travers le monde. Le virus est actuellement présent dans plus de 180 pays sur cinq continents (Faucher *et al.*, 2021)

#### 5 Epidémiologie en Algérie

Comme les autres continents et régions, l'Afrique n'a pas échappé à cette maladie pandémique. Le premier cas a été signalé le 14 février en Égypte. Depuis, plus de 1,2 millions

de cas et plus de 28 000 décès ont été signalés en Afrique (Aljofan *et al.*, 2020)

L'Algérie (deuxième pays touché en Afrique), le premier cas a été déclaré le 25 février 2020, il s'agit d'un ressortissant italien, travaillant dans un champ pétrolier à Ouargla (région sud), venant de la Lombardie, une des régions d'Italie les plus touchées par la pandémie. Depuis le premier cas ; il compte actuellement 42 619 cas, ce qui en fait l'un des pays les plus touchés en Afrique avec l'Égypte, le Nigéria, le Maroc et l'Afrique du Sud et Ghana. Il est également le troisième pays en termes de décès avec un nombre de 1 465 après l'Afrique du Sud (13 308) et l'Égypte (5 298) (Alshammari *et al.*, 2020)

C'est le 56ème pays touché dans le monde et le 6ème en Afrique ; Le plus grand nombre de décès a été signalé dans les départements d'Alger (234), de Blida (147) et de Sétif (120). Ce chiffre traduit une mortalité nationale d'environ 32 millions de personnes où le taux le plus élevé a été observé dans la capitale (Aljofan *et al.*, 2020).

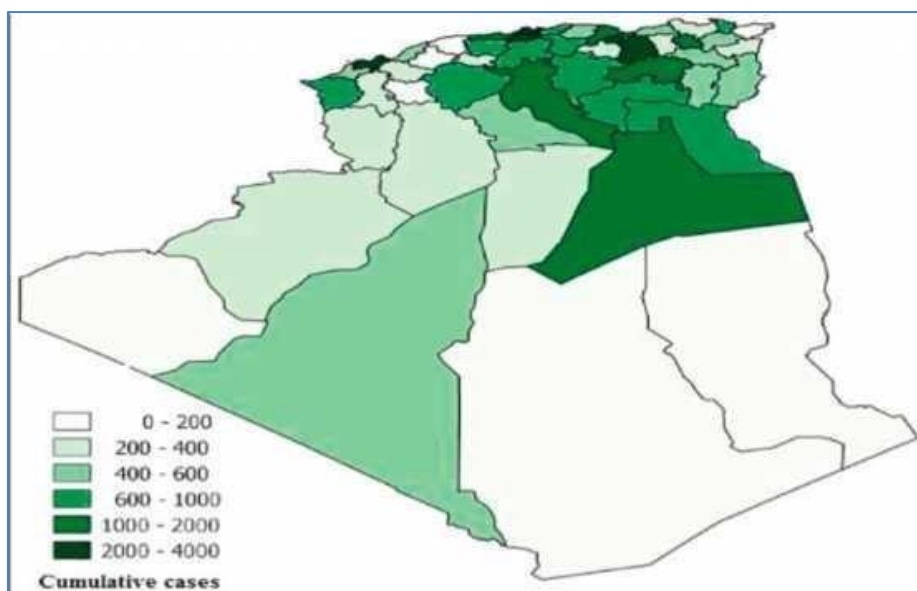


Figure 2 : Répartition géographique des cas de COVID-19 en Algérie (Le 13 août 2020) (Radwan, 2020).

## 6 L'agent pathogène

### 6.1 Définition

Le 7 janvier 2020, l'analyse moléculaire a montré que l'agent pathogène était un nouveau coronavirus, ce virus est officiellement reconnu comme étant apparenté au coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV) (Astrid *et al.*, 2020).

Les Coronavirus sont des virus à ARN et contiennent les plus grands génomes de tous les virus à ARN. Ils appartiennent à la sous-famille des *Orthocoronavirinae* dans la famille des



*Coronaviridae* de l'ordre des *Nidovirales*, et cette sous-famille comprend quatre genres :  $\alpha$ -*coronavirus*,  $\beta$ -*coronavirus*,  $\gamma$ -*coronavirus* et  $\delta$ -*coronavirus*. Le SARS-CoV-2 appartient à la famille des coronavirus, du genre :  $\beta$ -*coronavirus*. (Xu *et al.*, 2020).

## **6.2 La structure du SARS-CoV-2**

Le SARS-CoV-2 contient la plus grande taille de génome parmi tous les virus à ARN allant de 26,4 à 31,7 kb (Helmy *et al.*, 2020).

Il possède une nucléocapside hélicoïdale, formée de la protéine de capsid (N) associée à l'ARN viral. Elle est entourée par une enveloppe phospholipidique qui contient les glycoprotéines de surface (S, HE, M et E). Par conséquent, le SARS-CoV-2 est connu comme un virus enveloppé, qui utilise les lipides de la cellule hôte lorsqu'il bourgeonne pour former un nouveau virion (Schoeman *et al.*, 2019)

- La glycoprotéine de surface (S), responsable de la reconnaissance des récepteurs des cellules hôtes.
- Les protéines membranaires (M), responsables de la mise en forme des virions.
- Les protéines d'enveloppe (E), responsables de l'assemblage et de la libération des virions.
- Les protéines de la nucléocapside (N) sont impliquées dans l'empaquetage du génome de l'ARN et des virions et jouent un rôle dans la pathogénicité en tant qu'inhibiteur de l'interféron (IFN).

Les protéines de surface, en particulier les protéines S donnent l'apparence d'une couronne entourant la particule virale et donnent au virus son nom commun: coronavirus (Floy *et al.*, 2020)

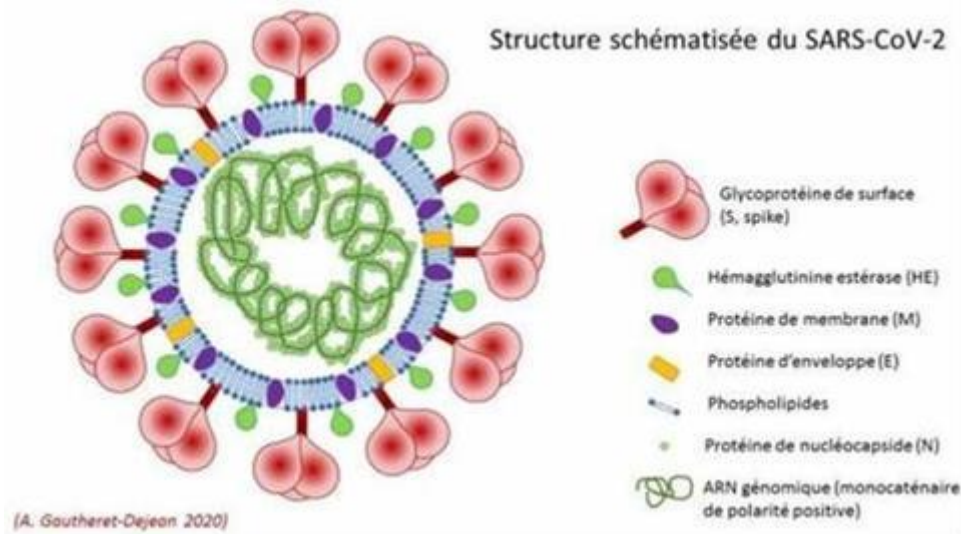
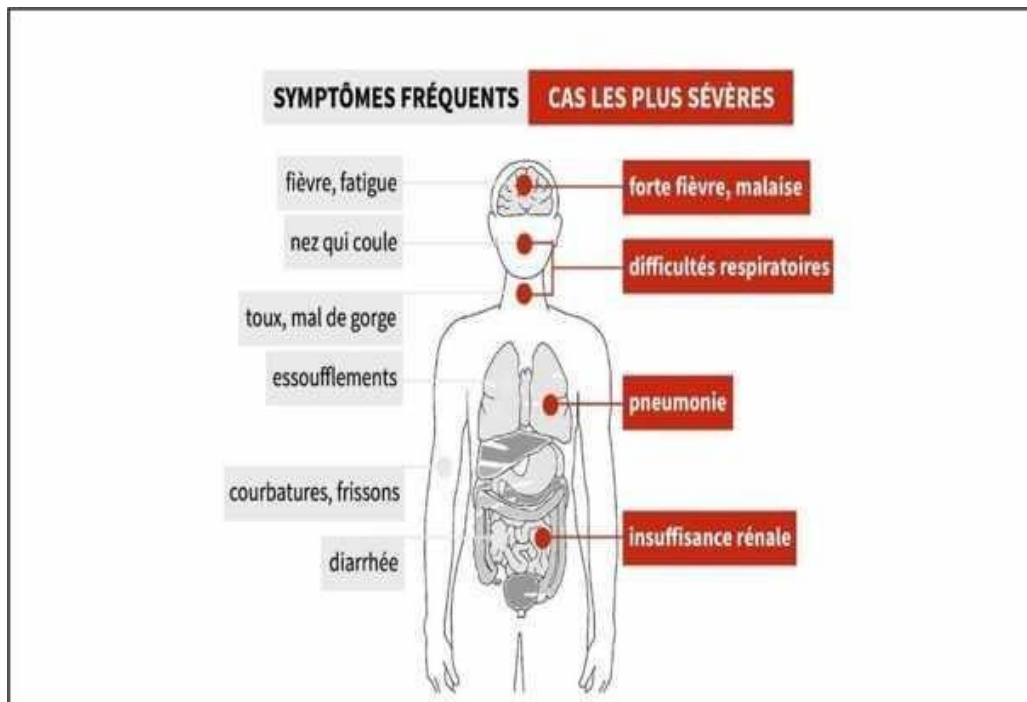


Figure 3 : Structure schématisée du SARS-CoV-2 (Sophie, 2020)

## 7 Symptômes et manifestations cliniques

Les patients atteints de COVID-19 ont une maladie respiratoire légère à sévère. Les symptômes les plus courants sont la fièvre, la toux sèche et la fatigue. D'autres symptômes moins fréquents peuvent également apparaître chez certaines personnes, comme des courbatures, une congestion nasale, des maux de tête, une conjonctivite, des maux de gorge, une diarrhée, une perte du goût ou de l'odorat, une éruption cutanée. Ces symptômes sont généralement bénins et apparaissent de manière progressive. Certaines personnes, bien qu'infectées, ne présentent que des symptômes très discrets. Environ 80 % des patients guérissent sans qu'il soit nécessaire de les hospitaliser. Environ une personne sur cinq infectée par la maladie présente des symptômes graves, notamment des difficultés respiratoires (Jin *et al.*, 2020)

Les symptômes peuvent prendre entre 2 et 14 jours pour apparaître (7 jours en moyenne). Une personne est contagieuse 2 à 3 jours après l'exposition, même si elle ne présente aucun symptôme (Simonnet *et al.*, 2020)



**Figure 4 : les symptômes fréquents et moins fréquents du COVID 19 (Schiller & al., 2020)**

## 8 Mode d'action

Le SARS-CoV-2 infecte principalement les cellules épithéliales bronchiques ciliées et les pneumocytes de type II, où il se lie au récepteur de surface, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), par l'intermédiaire de la glycoprotéine S située à sa surface. Lorsque la glycoprotéine S se lie à l'ACE2, le clivage de la protéine trimère S est déclenché par la protéase transmembranaire sérine 2 associée à la surface cellulaire (TMPRSS2) et la cathepsine. La glycoprotéine S comprend deux sous-unités, S1 et S2. La sous-unité S1 détermine la gamme d'hôtes et le tropisme cellulaire et facilite l'attachement viral aux cellules cibles. La sous-unité S2 est une unité qui intervient dans la fusion des membranes virales et cellulaires, assurant l'entrée virale par endocytose. L'affinité entre les protéines de surface du virus et ses récepteurs est une étape cruciale pour l'entrée virale. Comprendre le mécanisme du SARS-CoV-2 pourrait fournir plus d'informations sur la transmission virale et révéler des cibles thérapeutiques. Une étude récente a montré que l'affinité entre la glycoprotéine S du SARS-CoV-2 et l'efficacité de liaison de l'ACE2 est 10 à 20 fois plus élevée que celle du SARS-CoV, ce qui pourrait expliquer la capacité hautement infectieuse du SARS-CoV-2 (Chan *et al.*, 2020)

## 9 Traitement

Il n'existe actuellement aucun traitement capable d'éradiquer le virus contre la COVID-19. Le traitement est initialement basé sur la prévention de la contamination. La majorité des symptômes sont traitables et une prise en charge médicale rapide peut atténuer les risques. Plusieurs essais cliniques sont en cours de réalisation afin d'évaluer de potentiels traitements thérapeutiques pour la COVID-19. 80 % des patients guérissent spontanément, sans avoir besoin de traitement spécifique. Les cas les plus graves sont pris en charge dans des unités de soins intensifs à l'hôpital où ils font l'objet d'une surveillance stricte (**Lefeuve et al., 2020**)

Actuellement, différents médicaments sont utilisés en Algérie. Le Protocole thérapeutique comprend :

- La chloroquine (500 mg en deux prises par jour pendant dix jours) Peut être prescrit à long terme, c'est donc le premier choix pour traiter la COVID-19 (**Addi et al., 2020**)
- L'azithromycine (500 mg le premier jour puis 250 mg / jour du deuxième au 7e jour). Ce traitement est destiné aux patients n'ayant suivi aucun autre traitement contre le coronavirus.
- Corticoïdes pour les cas sévères (Dexaméthasone). Les patients hospitalisées et qui ont besoin d'assistance respiratoire peuvent être traitées avec de la dexaméthasone.
- L'utilisation des anticoagulants dans les cas sévères sous forme injectable (Lovenox 4000UI)

Des antibiotiques en cas de surinfection bactérienne (amoxicilline, moxifloxacine ou lévofloxacine) (**El Kahkahi et al., 2020**)

Les vaccins anti-covid ont sauvé des millions de vies dans le monde, grâce à leur capacité à amorcer le système immunitaire pour reconnaître et combattre le virus, une deuxième infection par le même agent pathogène sera donc directement reconnue et détruite (**Aljofan et al., 2020**)

À la mi-février 2021, 7 vaccins différents ont été conçus et sont disponibles pour une utilisation mondiale, avec 200 autres vaccins candidats encore en développement et 60 autres en développement clinique (**OMS, 2021**).

---

# **Chapitre III : Méthodologie (Relation entre covid-19 et diabète)**

---

## **1 Le diabète, principale comorbidité de la COVID-19**

Les données épidémiologiques disponibles montrent que les patients âgés et ceux connus pour des maladies chroniques, telles que le diabète, hypertension, maladies coronariennes, maladies cérébrovasculaires, semblent être plus à risque d'atteinte sévère du COVID-19. On note, 12 à 22 % diabétiques parmi les patients atteints (**Alanagreh et al., 2020**)

Le diabète est l'une des comorbidités le plus fréquemment rapportées chez les patients atteints de COVID-19. Selon les données actuelles, il paraît comme un facteur de risque d'évolution vers des formes sévères et critiques de COVID-19. Ces dernières requièrent une admission aux soins intensifs voire le recours à la ventilation mécanique invasive et peuvent mener au décès (**Yang et al., 2020**).

## **2 Les Facteurs de risque liés aux diabétiques atteints au covid-19**

### **2.1 L'obésité**

L'obésité est le principal facteur de risque de survenue du diabète de type 2, est également plus fréquente chez les patients atteints de formes critiques requérant un support ventilatoire invasif. D'autre part, le COVID-19 péjore l'équilibre glycémique et favorise la survenue de complications métaboliques telles que l'acidocétose. En raison du risque d'acidose lactique et d'acidocétose, la metformine et les inhibiteurs des SGLT2 seront interrompus dans les formes sévères de COVID-19 (**Palaiodimos et al., 2020**).

Des effets négatifs de l'obésité sur la sévérité du COVID-19 et le besoin de ventilation mécanique ont été rapportés indépendamment de la présence de diabète. Par ailleurs, l'étude nationale multicentrique française "Coronavirus SARS-CoV-2 and Diabetes Outcomes" (CORONADO) a confirmé le rôle délétère de l'obésité voire du surpoids comme facteur létal chez un grand nombre de patients diabétiques COVID-19 (principalement DT2) (**Chauhan et al., 2020**).

Les patients obèses ont une mécanique respiratoire altérée en raison d'une diminution de la force des muscles respiratoires, d'une diminution du volume pulmonaire, d'une résistance accrue des voies respiratoires et d'un échange de gaz altéré (**MPareek et al., 2020**).

L'obésité favorise également la survenue de maladies athéromateuses et d'insuffisance cardiaque et il a été démontré que les patients avec pathologies cardiovasculaires préalables ont plus de risque d'évoluer vers un état critique ou fatal en cas d'infection par SARS-CoV-2.

Il est difficile de distinguer les effets de l'obésité sur la gravité de l'infection par le SRAS-CoV-2 et le statut diabétique lui-même chez les patients atteints de diabète de type 2 (**Lauer et al., 2020**).

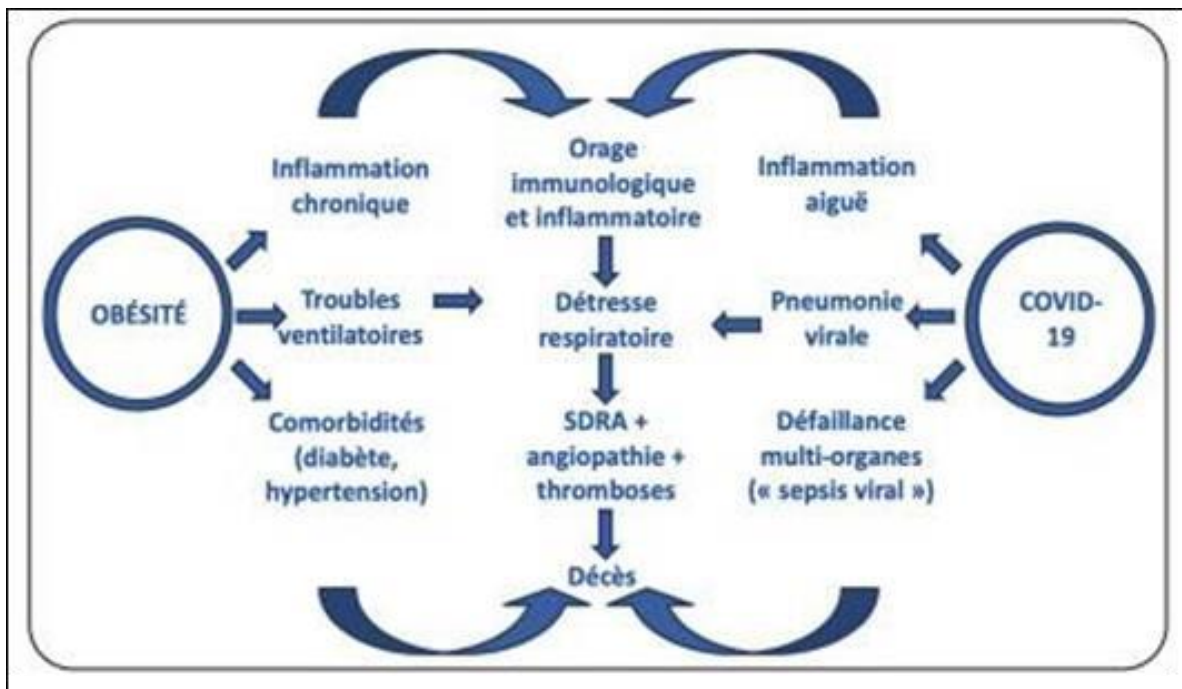


Figure 5 : Intrication des anomalies liées à l'obésité et à la COVID-19 conduisant à une maladie plus sévère avec un pronostic péjoratif (Simonnet et al., 2020)

## 2.2 L'âge avancé

Toutes les formes de diabète augmentent le risque d'infections graves. Cela est dû à une altération de la phagocytose, de la chimiotaxie des neutrophiles et de l'immunité à médiation cellulaire due à des erreurs innées de l'immunité. Cependant, la prévalence plus élevée du diabète dans les cas graves de COVID-19 peut indiquer une prévalence plus élevée du diabète de type 2 chez les personnes âgées.

Le vieillissement affaiblit le système immunitaire de différentes manières, à savoir la dérégulation de l'hématopoïèse liée à l'âge, essentielle à la reconstitution des cellules immunitaires tout au long de la vie, la dégénérescence du thymus qui ralentit la production de lymphocytes T naïfs et la régulation de l'immunité innée et adaptative liées à l'âge. De plus, le diabète chez les personnes âgées est associé aux maladies cardiovasculaires, ce qui pourrait aider à expliquer l'association avec des issues fatales dans la COVID-19 (Bornstein et al., 2020).

## 3 Contrôle glycémique

Tous les patients diabétiques atteints de la COVID-19 nécessitent un suivi très régulier de leur glycémie. En effet, la COVID-19 constitue une double menace pour l'équilibre glycémique. D'une part, par la survenue d'hyperglycémies majeures, confirmées par le risque

accru de développer des épisodes d'acidocétose diabétique et d'autre part, par la survenue fréquente d'hypoglycémies, en relation avec un apport alimentaire réduit (**Adhikari et al., 2020**).

Un contrôle glycémique optimal représente un objectif important dans la prise en charge de ces patients. Le choix du traitement du patient DT2 s'est considérablement étoffé ces dernières années et des nouvelles recommandations ont été proposées (**Yang et al., 2020**).

#### **4 Travaux réalisés au CHU Tlemcen**

Une équipe de médecins hospitalo-universitaire ont initié un travail prospectif observationnel qui a pour objectifs de ressortir les données cliniques des patients diabétiques hospitalisés pour Covid-19 au CHU de Tlemcen du 1er avril 2020 au 31 Mars 2021, secondairement d'identifier les paramètres propres au diabétique qui sont associés à la mortalité.

Par la suite, nous allons résumer les résultats de cette équipe publiés en deux articles (**Lounici et al., 2021**).

Le diagnostic du diabète est établi sur la déclaration du patient et le traitement en cours et la glycémie veineuse. Le bilan du diabète se fait sur la base des documents médicaux. Le diagnostic de la Covid-19 est suspecté sur la clinique selon les critères de l'OMS 2020 (Fièvre + toux ou dyspnée), et confirmé par un scanner thoracique sur les lésions radiologiques typiques ou par un test RT-PCR sur un prélèvement nasal.

Un bilan biologique est systématique incluant une glycémie, créatinine, plasmatique, transaminases, LDH, une numération sanguine, hémostase, et CRP (**Lounici et al., 2021**).





Disponible en ligne sur

ASJP

<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/588>



ARTICLE ORIGINAL

## Particularités cliniques des patients diabétiques hospitalisés pour Covid-19 sur une période d'une année

Clinical features of diabetic patients hospitalized for Covid-19 over a period of one year

Ali LOUNICI<sup>1</sup>, Abdelghani BENMEKKI<sup>1</sup>, Amina GHENOU<sup>1</sup>, Selma TAHIR<sup>1</sup>, Amel BELMIMOUNE<sup>1</sup>, Soumia ZINI<sup>1</sup>, Ahmed Ismail DIB<sup>1</sup>, Nawel BRIKCI NIGASSA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Laboratory of Research on Diabetes, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University Aboubekr Belkaid, Tlemcen, Algeria

<sup>2</sup> Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, University Aboubekr Belkaid, Tlemcen, Algeria

Article reçu le 01-05-2021; accepté le 02-05-2021



Available online

<https://www.atrss.dz/ajhs>



Article Original

## Prévalence et létalité du diabète chez les patients hospitalisés pour Covid-19 dans la wilaya de Tlemcen : Analyse des facteurs associés à la mortalité

*Prevalence and lethality of diabetes in patients hospitalised for Covid-19 in Tlemcen : Analysis of associated factors with mortality*

LOUNICI Ali <sup>1</sup>, BENMEKKI Abdelghani <sup>1</sup>, ZIANE Benattou <sup>2</sup>, BRIKCI NIGASSA Nawel <sup>3</sup>, MEGUENNI Kaouel <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Laboratory of Research on Diabetes, Department of Internal Medicine, University Aboubekr Belkaid, Tlemcen, Algeria

<sup>2</sup> Laboratory of Research on Diabetes, Department of Pneumology, University Aboubekr Belkaid, Tlemcen, Algeria

<sup>3</sup> Department of Biochemistry, University Aboubekr Belkaid, Tlemcen, Algeria

<sup>4</sup> Department of Epidemiology, University Aboubekr Belkaid, Tlemcen, Algeria

## 5 Résultats

### 5.1 Résultat 1

**Tableau 1 : Caractéristiques cliniques des patients diabétiques (Lounici et al., 2021)**

Variabiles	Données disponibles	Effectif (%) ou Valeur avec écart type
Hommes /Femmes	163	106/57 (65/35)
Age (années)	159	63 ± 12 (33-93)
Diabète de Type 2	149	143 (96)
Diabète "découvert"	163	14 (8,6)
Durée du diabète (années)	142	9 ± 8
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	100	29 ± 5
Obésité	100	38 (38)
Antécédents Hypoglycémie	98	27 (27)
HTA	151	79 (52)
Dyslipidémie	150	40 (26)
Ancien fumeur sévère	146	36 (25)
Tabagisme actif	149	6 (4)
Complications microvasculaires	110	27 (25)
Rétinopathie	114	26 (23)
Rétinopathie sévère (Laser)	101	12 (12)
Neuropathie diabétique	91	10 (11)
Complications macrovasculaires	102	18 (18)
Coronaropathie	101	16 (16)
AVC	105	4 (4)
Insuffisance cardiaque	94	7 (7,5)
Antécédents d'ulcération du pied	88	3 (3)

Entre le 1er Avril et le 31 octobre 2020, 4537 patients ont été hospitalisés pour Covid-19 au niveau de la structure dédiée du CHU Tlemcen. Nous avons recensé 390 diabétiques.

D'après le tableau 1, l'âge moyen est de 63 ans. Le type 2 est retrouvé chez 143 patients (96%). La durée moyenne de l'évolution du diabète est de 9 ans. Le diabète était découvert chez 14 patients (8,6%). Concernant les facteurs de risque vasculaire associés, on retrouve une hypertension artérielle dans 52% des cas, une dyslipidémie dans 26%, et une obésité dans 38% des cas. Le tabagisme actif est retrouvé dans 4% et l'antécédent de tabagisme sévère dans 25% des cas.

**5.2 Résultat 02**

**Tableau 2 : Traitements des patients diabétiques (Lounici et al., 2021)**

<b>Variables</b>	<b>Données disponibles</b>	<b>Effectif (%)</b>
Metformine	146	107 (73)
Sulfamides	138	51 (37)
Insuline	139	53 (38)
Diurétiques thiazidiques	113	13 (11,5)
Bétabloquants	112	13 (12)
BSRA	114	32 (28)
ARA	114	19 (17)
IEC	114	13 (11)
Inhibiteurs calciques	108	9 (8)
Aspirine	112	17 (15)
Statines	112	16 (14)
Fibrates	111	4 (4)
Herbes médicinales	106	25 (24)

Les traitements antidiabétiques comprennent la Metformine dans 73%, les sulfamides dans 37%, et l'insuline dans 38% des cas. Les traitements de l'hypertension artérielle comprennent les bloqueurs du système rénine angiotensine (BSRA) dans 28%, incluant les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) dans 11%, et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) dans 17%. Les autres classes incluant les diurétiques thiazidiques dans 11,5%, les bétabloquants dans 12% et les inhibiteurs calciques dans 8%, l'aspirine dans 15% et Les herbes médicinales sont consommées dans 25% des cas.

---

# Discussion

---

Ce travail a analysé les diabétiques hospitalisés pour une infection par la COVID-19 sur une période longue d'une année. Il a mis en évidence l'augmentation de la mortalité de chez les diabétiques.

Dans notre cohorte actuelle, les patients diabétiques hospitalisés pour infection au SARS-Cov2-19, sont surtout des patients âgés, de sexe masculin, ayant un diabète ancien, non équilibré et des comorbidités. Ils ont souvent une glycémie élevée à l'admission et des besoins en insuline augmentés. Ils présentent des formes plutôt sévères avec une mortalité hospitalière plus élevée.

L'utilisation préalable de l'insuline a un effet défavorable, alors que l'utilisation de la metformine avait un effet favorable sur le pronostic.

Lounici et son équipe pense que ce n'est pas le traitement, en soi, qui est associé au pronostic du COVID-19, mais plutôt qu'il représente un indicateur de la gravité du diabète. Il faut noter que certains facteurs comme l'ancienneté du diabète, l'utilisation de l'insuline et les complications vasculaires sont des indicateurs potentiels d'une évolution plus progressive du diabète.

Après ajustement sur les maladies cardio-vasculaire, le risque de mortalité est de 1,8 fois pour le diabète de type 2 et de 2 fois pour le diabète de type 1 par rapport aux non diabétiques.

Le risque de décès pour le diabète, ajusté en fonction de l'âge et du sexe, était de 1,4 comparé au risque chez les personnes non diabétiques. Le risque était de 2,4 pour le diabète de type 1 et de 1,4 pour le diabète de type 2.

Parmi les 5 classes d'antihypertenseurs, seule la classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) est associée avec la mortalité dans notre étude.

Des associations avec la mortalité liées à la COVID-19 ont été retrouvées dans l'étude nationale anglaise à savoir : l'âge, le sexe, la durée du diabète, le statut socio-économique, la maladie cardiovasculaire antérieure, le statut rénal, la pression artérielle et le contrôle glycémique (**Holman *et al.*, 2020**)

---

# Conclusion générale

---

## *Conclusion générale*

---

Notre travail a permis de connaître la prévalence et la létalité du diabète dans la wilaya de Tlemcen. Nous avons pu mettre en évidence qu'un antécédent macrovasculaire et la prise d'IEC augmentent le risque de mortalité chez les diabétiques.

Dans notre cohorte de patients diabétiques infectés par le SARS-Cov-2, sont surtout des patients âgés de sexe masculin ayant un diabète ancien, non équilibré et des comorbidités.

Parmi les patients diabétiques hospitalisés; nous avons relevé 115 décès ce qui nous donne un taux de mortalité de 9,2% chez les diabétiques atteints du SARS-COV-2.

D'après les données analysées jusqu'à présent, il est évident que l'hyperglycémie constitue un facteur de risque indépendant, qui entrave les réponses immunitaires et stimule les états inflammatoires et procoagulants. Le degré de contrôle glycémique antérieur et le niveau de la glycémie à l'admission sont proportionnellement liés à la gravité de la maladie et aux risques de formes très graves et aux décès.

La présentation clinique de la COVID-19 chez des patients diabétiques montre une symptomatologie plus fruste avec un risque accru de syndrome de détresse respiratoire, des complications d'insuffisance multi viscérale avec des anomalies biologiques nécessitant une admission en réanimation, avec des taux de mortalité élevés.

Les raisons de la susceptibilité des patients diabétiques à la COVID-19 sont nombreuses et reflètent la physiopathologie complexe du diabète et de l'infection au SARS-CoV-2. L'inflammation chronique, l'altération de la réponse immunitaire, l'expression de l'ACE2, et les dommages pancréatiques directs potentiels du SARS-CoV-2 pourraient être parmi les mécanismes sous-jacents de l'association entre le diabète et la COVID-19.

L'infection par le SARS-CoV-2 peut déclencher l'éclosion d'un nouveau diabète. Il est donc de la plus haute importance de discuter des objectifs glycémiques optimaux et des considérations pharmaceutiques pour la gestion du diabète chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19.

---

# **Références Bibliographiques**

---



1. Aboyans, I. Desormais, P. Lacroix, J. Salazar, M. H. Criqui, et M. Laskar, « The General Prognosis of Patients With Peripheral Arterial Disease Differs According to the Disease Localization », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 55, no 9, p. 898-903, mars 2010, doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.055.
2. Addi, A. Benksim, M. Amine, et M. Cherkaoui, « COVID-19 outbreak and perspective in Morocco. *Electron J Gen Med.* 2020; 17 (4): em204 », 2020.
3. Adhikari et al., « Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review », *Infect. Dis. Poverty*, vol. 9, n° 1, p. 1-12, 2020.
4. Alanagreh, F. Alzoughool, et M. Atoum, « The human coronavirus disease COVID-19: its origin, characteristics, and insights into potential drugs and its mechanisms », *Pathogens*, vol. 9, n° 5, p. 331, 2020.
5. Aljofan M, Gaipov A. COVID-19 Treatment: The Race Against Time. *Electron J Gen Med.* 2020;17(6):em227.
6. Aljofan M, Gaipov A. COVID-19 Treatment: The Race Against Time. *Electron J Gen Med.* 2020;17(6):em227
7. Alshammari TM, Altebainawi AF, Alenzi KA. Importance of early precautionary actions in avoiding the spread of COVID-19: Saudi Arabia as an Example. *Saudi Pharmaceutical Journal* 28 (2020) 898–902.
8. Astrid Vabret, Meriadeg Ar Gouilh, C. S. G. of the International, « The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 », *Nat. Microbiol.*, vol. 5, no 4, p. 536, 2020.
9. Bonny, V., Maillard, A., Mousseaux, C., Plaçais, L. et Richier, Q. (2020). COVID-19 : Physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *La Revue De Médecine Interne*.
10. Boopathi, A. B. Poma, et P. Kolandaivel, « Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment », *J. Biomol. Struct. Dyn.*, p. 1-10, avr. 2020, doi: 10.1080/07391102.2020.1758788.
11. Chan J. F.-W. et al., « Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-PCR assay validated in vitro and with clinical specimens », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 58, n° 5, 2020.
12. Charfi M.R. (2020) Covid-19 : Première pandémie grave du 21ème siècle. *La Tunisie Médicale*. 98: 255-257.
13. Chauhan, S. Soni, A. Gupta, et U. Jain, « New and developing diagnostic platforms for

- COVID-19: A systematic review », *Expert Rev. Mol. Diagn.*, vol. 20, n° 9, p. 971-983, sept.2020, doi: 10.1080/14737159.2020.1816466.
14. Cheisson G., Jacqueminet S., Cosson E. Ichai C., Leguerrier A., Nicolescu-Catargi B., Ouattara A., Tauveron I., Valensi P., Benhamou D. (2017). *Texte 1 : rappels sur l'hyperglycémie*. *Anesthésie & Réanimation*, Volume 3, Issue 3, P 212-217.
  15. Ciotti M., Angeletti S., Minieri M., Giovannetti M., Benvenuto D., Pascarella S., Sagnelli C., Bianchi M., Bernardini S., Ciccozzi M. (2019). COVID-19 outbreak : an overview. *Chemotherapy*. 64: 215-223.
  16. Constans, « Diabetic hyperosmolarity: a consequence of loss of autonomy », *Diabetes Metab.*, vol. 31, p. 5S62-5S66, déc. 2005, doi: 10.1016/S1262-3636(05)73653-3.
  17. Coomes, E. and Haghbayan, H., 2020. Interleukin-6 in Covid-19 : A systematic review and meta-analysis. *Reviews in Medical Virology*, 30(6), p.1-9.
  18. Cryer, S. N. Davis, et H. Shamoon, « Hypoglycemia in Diabetes », *Diabetes Care*, vol. 26, no 6, p. 1902-1912, juin 2003, doi: 10.2337/diacare.26.6.1902.
  19. Davenne E, Giot JB, Huynen P. Coronavirus et COVID- 19 : le point sur une pandémie galopante. *Rev Med Liege* 2020;**75**:218-25.
  20. Dayeh T, Ling C. Does epigenetic dysregulation of pancreatic islets contribute to impaired insulin secretion and type 2 diabetes? *Biochem Cell Biol Biochim Biol Cell* 2015;93:511-21.
  21. El Kahkahi, M. Moustaine, M. Hafidi, R. Zouhair, et R. Errakhi, « Coronavirus disease (COVID-19) in Morocco: situation update and proposed remedial measures », *Germs*, vol.10, n° 2, p. 129, 2020.
  22. Faucher, M, Chevrier, A, Gagnon, C, Béland A, Corbeil J. P . la propagation de la COVID-19 à travers le monde (2021, mars 27).
  23. Floy.A. Rabi, M. S. Al Zoubi, G. A. Kasasbeh, D. M. Salameh, et A. D. Al-Nasser, « SARS- CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far », *Pathogens*, vol. 9, n° 3, p.231, mars 2020, doi: 10.3390/pathogens9030231.
  24. FuiLi, W. Li, M. Farzan, et S. C. Harrison, « Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor », *Science*, vol. 309, n° 5742, p. 1864-1868, sept.2005, doi: 10.1126/science.1116480.
  25. Guo L, Shi Z, Zhang Y, Wang C, Do Vale Moreira NC, Zuo H, et al. Comorbid 2020.
  26. Harreiter, J., & Roden, M. (2019, mai). [Diabetes mellitus-Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019)]. Récupéré sur pubmed:
  27. Helmy, M. Fawzy, A. Elaswad, A. Sobieh, S. P. Kenney, et A. A. Shehata, « The

- COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control », *J. Clin. Med.*, vol. 9, n° 4, avr. 2020, doi: 10.3390/jcm9041225.
28. Holman N, Knighton P, Kar P, O’Keefe J, Curley M, Weaver A, et al. Risk factors for COVID-19- related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 Jan 15];8(10):823–33.
29. Jin et al., « Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms », *Gut*, vol.69, n° 6, p. 1002, juin 2020, doi: 10.1136/gutjnl-2020-320926.
30. Kannan, P. S. S. Ali, A. Sheeza, et K. Hemalatha, « COVID-19 (Novel Coronavirus 2019)- recent trends », *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, vol. 24, n° 4, p. 2006-2011, 2020.
31. Kumar, A., Saxena, I. K., Lee, G. G., Kashyap, A., & Jyothsna, G. (2020). *Comparing Proteomics of NCoV 19 and MERS Corona Virus. india : springer.*
32. Lauer , gihyt, lamins., « The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application », *Ann. Intern. Med.*, vol. 172, n° 9, p. 577-582, mai 2020, doi: 10.7326/M20-0504.
33. Lefeuvre C, Przyrowski É, Apaire-Marchais V. Aspects virologiques et diagnostic du coronavirus Sars-CoV-2 [Virological aspects and diagnosis of SARS-CoV-2 coronavirus]. *Actual Pharm.* 2020, 59(599), pp.18-23. n.d.
34. Masson, « Hypoglycémies de l’adulte », *EM-Consulte. adulte* (consulté le oct. 28, 2021).
35. Masson, « Urgences métaboliques du diabète sucré », *EM-Consulte. article/661148/urgences-metaboliques-du-diabete-sucre* (consulté le sept. 07, 2021).
36. Maugendre, D. Bardet, S, Rohmer, V, Stetieh, H, Marre, M, Limal, J.M, Charbonnel, B, Sai, P, Allannic, H. le Gofed *Dépistage des sujets à risque de diabète de type 1.2019*
37. Moutschen M, Scheen AJ, Lefebvre PJ. Impaired immune responses in diabetes mellitus :analysis of the factors and mechanisms involved. Relevance to the increased susceptibility of diabetic patients to specific infections. *Diabete Metab* 2005;**60**:541-4
38. MPareek et mopyy ;hygth., « Ethnicity and COVID-19: an urgent public health research priority », *TheLancet*, vol. 395, n° 10234, p. 1421-1422, 2020.
39. Orban, A. Ghaddab, O. Chatti, et C. Ichai, « Acidose lactique et metformine », *Ann. Fr.Anesth. Réanimation*, vol. 25, no 10, p. 1046-1052, oct. 2006, doi:

- 10.1016/j.annfar.2006.05.009.
40. Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism* 2020;108:154262.
41. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City : prospective cohort study. *BMJ* 2020;369:m1966.
42. Radwan G.N. Epidemiology of SARS-CoV-2 in Egypt. *East Mediterr Health J.* 2020;26:768–773.
43. Schiller et al., « Coronavirus disease (COVID-19): observations and lessons from primary medical care at a German community hospital », *J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect.*, vol. 10, n° 2, p. 81-87, 2020.
44. Schlienger, « Complications du diabète de type 2 », *Presse Médicale*, vol. 42, no 5, p.839-848, mai 2013, doi: 10.1016/j.lpm.2013.02.313.
45. Schoeman et B. C. Fielding, « Coronavirus envelope protein: current knowledge », *Virol.J.*, vol. 16, mai 2019, doi: 10.1186/s12985-019-1182-0.
46. Simonnet, Kimmi, Nouno « High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation », *Obes. Silver Spring Md*, vol. 28, n° 7, p. 1195-1199, juill. 2020, doi: 10.1002/oby.22831.
47. Sinclair, « Diabetic retinopathy: the unmet needs for screening and a review of potential solutions », *Expert Rev. Med. Devices*, vol. 3, no 3, p. 301-313, mai 2006, doi: 10.1586/17434440.3.3.301.
48. Singh AK, Singh R. Hyperglycemia without diabetes and new-onset diabetes are both associated with poorer outcomes in COVID- 19. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;167:108382. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ EvidenceBased Med* [Internet]. 2020 Sep 15 [cited 2021 May 1];0:bmjebm-2020-111536.
49. Sophie, « Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2 », p. 135, 2020.
50. Souhàira Ben Khelifa Ilhem Barboura Azza Dandana Selima Ferchichi Abdelhedi Miled Laboratoire de biochimie, CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie , 2011

51. Vogel ,Eric ;jean , « A prefusion SARS-CoV-2 spike RNA vaccine is highly immunogenic and prevents lung infection in non-human primates », bioRxiv, 2020.
52. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012;143:913-6.e7.
53. Wang, E. Kihl-Selstam, et J. W. Eriksson, « Ketoacidosis occurs in both Type 1 and Type 2 diabetes--a population-based study from Northern Sweden », *Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc.*, vol. 25, no 7, p. 867-870, juill. 2008, doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02461.x.
54. WEEKERS, J-M. KRZESINSKI 486 \_ La néphropathie diabétique ,*Rev Med Liege* 2005; 60 : 5-6 : 479-486
55. Xu et al., « Systematic comparison of two animal-to-human transmitted human coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV », *Viruses*, vol. 12, n° 2, p. 244, 2020.
56. Yang JK, Feng Y, Yuan MY. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med* 2006;**23**:23-8.
57. Yaribeygi H., Atkin S. L., and Sahebkar A. (2019). , “A review of th molecular mechanisms of hyperglycemia-induced free radi-cal generation leading to oxidative stress,” *Journal of Cellular Physiology*, vol. 234, no. 2, pp. 1300–1312,
58. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020, 579(7798), pp.270–273. n.d. 6. ,

---

# **Annexe**

---



Available online

<https://www.atrss.dz/ajhs>


## Article Original

# Prévalence et létalité du diabète chez les patients hospitalisés pour Covid-19 dans la wilaya de Tlemcen : Analyse des facteurs associés à la mortalité

*Prevalence and lethality of diabetes in patients hospitalised for Covid-19 in Tlemcen : Analysis of associated factors with mortality*

LOUNICI Ali <sup>1</sup>, BENMEKKI Abdelghani <sup>1</sup>, ZIANE Benattou <sup>2</sup>, BRIKCI NIGASSA Nawel <sup>3</sup>, MEGUENNI Kaouel <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Laboratory of Research on Diabetes, Department of Internal Medicine, University Aboubeker Belkaid, Tlemcen, Algeria

<sup>2</sup> Laboratory of Research on Diabetes, Department of Pneumology, University Aboubeker Belkaid, Tlemcen, Algeria

<sup>3</sup> Department of Biochemistry, University Aboubeker Belkaid, Tlemcen, Algeria

<sup>4</sup> Department of Epidemiology, University Aboubeker Belkaid, Tlemcen, Algeria

## RESUME

**OBJECTIFS :** Notre travail a pour objectifs de déterminer la prévalence et la létalité du diabète chez les patients hospitalisés pour Covid-19 dans la wilaya de Tlemcen, et d'identifier les paramètres propres au diabétique qui sont associés à la mortalité. **PATIENTS ET METHODES :** Etude prospective observationnelle incluant les patients adultes admis pour Covid-19 au CHU de Tlemcen du 1er avril au 31 octobre 2020. Les principales données cliniques incluant symptômes, comorbidités et paramètres de sévérité ont été recueillies sur une fiche clinique. Le diagnostic de Covid-19 a été suspecté sur la clinique et confirmé par scanner thoracique sur les lésions radiologiques typiques ou par test RT-PCR. Le diagnostic du diabète a été établi sur la déclaration du patient et le traitement en cours et la glycémie veineuse. Nous avons contacté les patients par téléphone et demandé l'envoi par internet des documents médicaux pour avoir un bilan du diabète avant le Covid. Le critère d'évaluation principal était la mortalité intra hospitalière. **RESULTATS :** parmi les 4537 patients hospitalisés pour Covid-19, nous avons recensé 390 diabétiques dont 164 ont été joignables. L'analyse a porté sur 163 patients dont 106 hommes. L'âge moyen était de 63 ans. Le type 2 a été retrouvé chez 96% des patients. La moyenne de la durée du diabète est de 9 ans. Le diabète a été découvert fortuitement chez 14 patients (8,6%). Les traitements antidiabétiques incluaient metformine (73%), sulfamides (37%) et insuline (38%). La prévalence du diabète déclaré était de 8,7%. La mortalité chez les diabétiques était de 9,2%. En analyse multivariée ajustée sur l'âge, le sexe et la durée du diabète, les variables associées au décès étaient : l'antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) ( $p = 0,02$ ) et la prise d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ( $p = 0,007$ ). **CONCLUSION :** Dans notre cohorte de patients infectés par la Covid-19, la prévalence et la mortalité du diabète étaient relativement élevées. L'antécédent d'AVC et la prise d'IEC étaient associés à la mortalité.

**Essai enregistré:** ClinicalTrials.gov / Identifiant: NCT04412746

**MOTS CLES:** Covid-19, Diabète, Mortalité, AVC, inhibiteur de l'enzyme de conversion



## ABSTRACT:

**OBJECTIVES :** The objectives of our study are to determine the prevalence and lethality of diabetes among patients hospitalized for Covid-19 in the province of Tlemcen and to identify the specific parameters to diabetics that are associated with mortality. **PATIENTS AND METHODS:** Prospective observational study including adult patients admitted for Covid-19 at academic Hospital of Tlemcen from April 1 to October 31, 2020. The main clinical data including symptoms, comorbidities and severity parameters were collected on a clinical file. The diagnosis of Covid-19 was suspected on the clinical presentation and confirmed by chest scanner on typical radiological lesions or by RT-PCR test. The diagnosis of diabetes was established on the statement of the patient and the current treatment and venous blood sugar. We contacted patients by phone and requested that medical documents be sent via the Internet to have an accurate diabetes assessment before the Covid. The primary endpoint is in-hospital mortality. **RESULTS:** 4537 patients were hospitalized for Covid-19. 390 diabetics identified of which 164 were reachable. The analysis included 163 patients, of whom 106 men. The average age is 63 years. Type 2 diabetes is found in 96%. The average duration of diabetes is 9 years. Diabetes was discovered in 14 patients (8.6%). Antidiabetic treatments included metformin (73%), sulfonyleures (37%) and insulin (38%). The prevalence of declared diabetes is 8.7%. Mortality among diabetics is 9.2%. Variables associated with death on multivariate analysis adjusted on age, sex and duration of diabetes, were history of stroke ( $p$ -value =0,02) and angiotensin-converting enzyme taking ( $p$ -value =0,007). **CONCLUSION:** In our cohort of patients infected with Covid-19, the prevalence and mortality of diabetes is relatively high. Stroke and angiotensin-converting enzyme were associated with mortality.

**Trial registration:** ClinicalTrials.gov/ Identifier: NCT04412746

**KEYWORDS:** Covid-19, Diabetes, Mortality, Stroke, Angiotensin-converting enzyme.

\* Corresponding author: Ali Lounici  
Tel.: +213-667-314-275; Fax: +213-434-174-57.  
E-mail Address: ali.lounici@univ-tlemcen.dz

Date de soumission : 22/11/2020  
Date de révision : 15/02/2021  
Date d'acceptation : 02/03/2021

DOI: 10.5281/zenodo.4657559

## Introduction

En décembre 2019, la ville de Wuhan, capitale de la province de Hubei en Chine, est devenue le centre d'une épidémie de pneumonie de cause inconnue. Le 07 janvier 2020, des scientifiques chinois ont isolé un nouveau coronavirus, nommé « SARS-CoV-2 »; auparavant connu sous le nom de « 2019-nCoV », qui a ensuite été désigné « COVID-19 » par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en février 2020. Cette pandémie exponentielle est responsable de pneumopathies sévères dans 15 à 20% des cas, de formes graves nécessitant une assistance respiratoire dans 5% des cas, et de mortalité dans 1 à 2% des cas [1].

L'Algérie, avec l'Égypte et l'Afrique du Sud sont les pays à haut risque de contamination par ce virus en raison des échanges commerciaux élevés avec les zones infectées en Chine [2]. Il a été démontré que certaines comorbidités sont fréquemment associées à la Covid-19 et constituent des facteurs de risque de sévérité de la maladie. En Chine, le taux de létalité global (TLG) était de 2,3%. Par contre, ce TLG était plus élevé en présence d'une comorbidité : maladie cardio-vasculaire (10,5%), diabète (7,3%), maladie respiratoire chronique

(6,3%), hypertension artérielle (6%), et cancer (5,6%) [3]. Dans une très large cohorte anglaise, les auteurs ont identifié les facteurs de risque cliniques associés au décès chez 5683 atteints de COVID-19. Après ajustement, le décès par COVID-19 était fortement associé au sexe masculin, à l'âge avancé, au diabète mal contrôlé, et à l'asthme sévère [4]. L'institut italien de la santé a montré dans une cohorte de 3200 patients décédés de COVID-19 que les facteurs associés sont l'hypertension artérielle (73,8%), le diabète (33,9%), les cardiopathies ischémiques (30,1%) et l'insuffisance rénale chronique (20%) [5].

Les données sur 7162 cas de COVID-19 aux États-Unis (CDC) suggèrent que le diabète est la comorbidité la plus fréquente. L'admission en soins intensifs était de 19% chez les diabétiques [6]. De plus, le réseau de surveillance (COVID-NET) a rapporté une prévalence du diabète de 28,3% chez les patients hospitalisés pour COVID19 aux États-Unis (7). Ces constatations et beaucoup d'articles récemment publiés dans le monde entier, démontrent bien que le diabète est désormais bien reconnue comme une comorbidité majeure fréquemment associée et aussi comme un facteur de risque de mauvais pronostic de l'infection par le



COVID-19 [8]. Pour ces raisons, nous avons initié un travail prospectif observationnel qui avait pour objectifs de : 1) déterminer la prévalence et la létalité du diabète chez les patients hospitalisés pour Covid-19 dans la wilaya de Tlemcen. 2) identifier les paramètres propres au diabétique qui sont associés à la mortalité.

---

## Matériels et Méthodes

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle incluant les patients adultes admis pour Covid-19 au CHU de Tlemcen du 1er avril au 31 octobre 2020. Les principales données cliniques incluant symptômes, comorbidités et paramètres de sévérité sont recueillis sur une fiche clinique.

L'adresse exacte de résidence est systématiquement notée avec le numéro de téléphone du patient. Le diagnostic de Covid-19 est suspecté sur la clinique selon les critères de l'OMS 2020 (Fièvre + toux ou dyspnée), et confirmé par un scanner thoracique sur les lésions radiologiques typiques ou par un test RT-PCR sur un prélèvement nasal.

Un bilan biologique est systématique incluant une glycémie, créatinine plasmatique, transaminases, LDH, une numération sanguine, hémostase, et CRP. Les critères de sévérité sont établis sur la saturation en oxygène « SpO<sub>2</sub> » et l'étendue de l'atteinte pulmonaire radiologique. Le traitement est adapté en fonction de la sévérité de la maladie, incluant oxygénothérapie, antibiotiques, anticoagulant et corticoïdes.

Le diagnostic du diabète est établi sur la déclaration du patient, le traitement en cours et la glycémie veineuse. Les autres comorbidités éventuellement associées sont recherchées systématiquement. Le bilan du diabète se fait sur la base des documents médicaux. Nous avons utilisé le contact par téléphone et l'envoi des documents par messagerie électronique. Les paramètres analysés liés au diabète incluant l'ancienneté, les traitements en cours, l'équilibre glycémique, niveau de gravité et fréquence des hypoglycémies, les facteurs de risque cardio-vasculaire associés, et les atteintes macro et micro vasculaires.

### Les critères d'inclusion

- Patients hospitalisés dans un établissement dédié à la prise en charge de la Covid-19 avec diagnostic de Covid-19 confirmé par scanner thoracique sur les lésions radiologiques typiques ou par test RT-PCR par prélèvement naso-pharyngé.
- Antécédent personnel de diabète ou présentant un diabète inaugural dès son admission ou au cours de son hospitalisation.

Les critères d'exclusion portent sur un l'âge inférieur à 16 ans et la grossesse. Le critère d'évaluation principal est la mortalité intra-hospitalière (primary outcome). L'analyse statistique est réalisée à l'aide du logiciel statistique Epi Info 7. Le test du Chi 2 a été utilisé pour comparer les fréquences. Le test de Student a été utilisé pour comparer les moyennes. L'analyse multivariée a été réalisée par la méthode de régression logistique. La variable dépendante est l'évènement décès.

Les variables indépendantes connues pour être cliniquement importantes (comme l'âge, le sexe et la durée du diabète) sont incluses comme variables « forcées » dans l'analyse multivariée. Les variables qui sont statistiquement associées dans l'analyse univariée (seuil de signification < 0,20) sont incluses dans l'analyse multivariée du modèle considéré. Toutes les covariables retenues sont introduites dans le modèle de régression initial. Nous avons utilisé la méthode « pas à pas descendante » pour l'inclusion et le retrait des variables. Les facteurs non statistiquement significatifs ( $p > 0,05$ ) sont retirés du modèle un par un avec une ré-estimation de toutes les variables du modèle après chaque étape.

L'élimination des variables (ou réinsertion) est arrêtée quand tous les facteurs restants sont significatifs au seuil de  $p < 0,05$ . Nous avons tenu compte du nombre de patients inclus dans le modèle mais surtout du nombre d'évènement décès qui ne doit pas être égal à « 0 » pour que la variable soit retenue.

---

## Résultats

Entre le 1<sup>er</sup> Avril et le 31 octobre 2020, 4537 patients ont été hospitalisés pour Covid-19 au niveau de la structure dédiée du CHU Tlemcen. Nous avons recensé 390 diabétiques. Nous avons pu contacter 164 patients car 226 n'ont pas répondu ou avaient un numéro de mobile inexact. Après exclusion d'un diabète gestationnel, nous avons retenu 163 patients (106 hommes et 57 femmes) ayant un minimum de données importantes qui sont déterminantes pour l'analyse. Ces informations sont illustrées dans la Figure 1 qui détaille l'organigramme de l'étude « Flow Chart ».

Les caractéristiques générales des patients par rapport à l'état du diabète figurent dans le tableau 1. L'âge moyen est de 63 ans. Le type 2 est retrouvé chez 143 patients (96%). La durée moyenne de l'évolution du diabète est de 9 ans. Le diabète était « découvert » chez 14 patients (8,6%). Concernant les facteurs de risque vasculaire associés, on retrouve une hypertension artérielle dans 52% des cas, une dyslipidémie dans 26%, et une obésité dans 38% des cas. Le tabagisme actif est retrouvé dans 4% et l'antécédent de tabagisme sevré dans 25%.

Les complications microvasculaires associées sont retrouvées globalement dans 25% incluant la rétinopathie dans 23%, dont 12% des rétinopathies ayant nécessité une électrocoagulation au laser. La neuropathie diabétique est retrouvée dans 14 % des cas.

Les complications macro vasculaires sont retrouvées globalement dans 18% incluant une coronaropathie dans 16%, un accident vasculaire cérébral dans 4%, une insuffisance cardiaque dans 7,5% et des antécédents de lésions du pied dans 3% des cas.

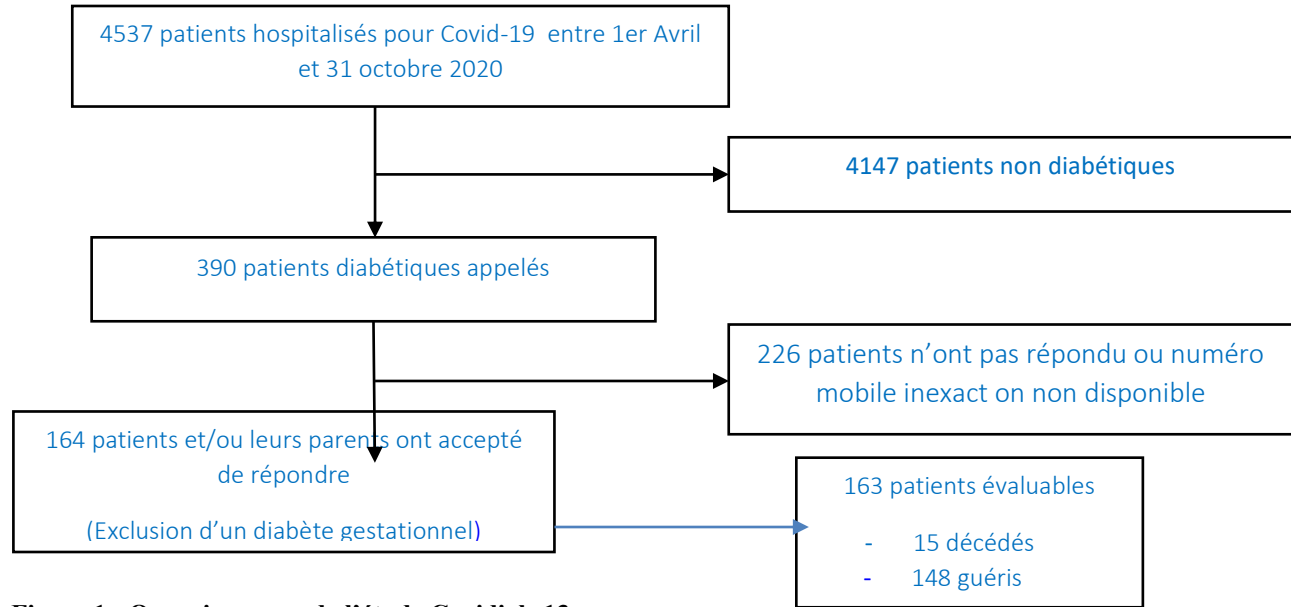


Figure 1 : Organigramme de l'étude Covidiab-13.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques des patients diabétiques.

Variables	Données disponibles	Effectif (%) ou Valeur avec écart type
Hommes /Femmes	163	106/57 (65/35)
Age (années)	159	63 ± 12 (33-93)
Diabète de Type 2	149	143 (96)
Diabète "découvert"	163	14 (8,6)
Durée du diabète (années)	142	9 ± 8
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	100	29 ± 5
Obésité	100	38 (38)
Antécédents Hypoglycémie	98	27 (27)
HTA	151	79 (52)
Dyslipidémie	150	40 (26)
Ancien fumeur sevré	146	36 (25)
Tabagisme actif	149	6 (4)
Complications microvasculaires	110	27 (25)
Rétinopathie	114	26 (23)
Rétinopathie sévère (Laser)	101	12 (12)
Neuropathie diabétique	91	10 (11)
Complications macrovasculaires	102	18 (18)
Coronaropathie	101	16 (16)
AVC	105	4 (4)
Insuffisance cardiaque	94	7 (7,5)
Antécédents d'ulcération du pied	88	3 (3)

IMC = index de masse corporelle, HTA = Hypertension artérielle, AVC= Accident vasculaire cérébral

Les traitements du diabète et des comorbidités figurent dans le tableau 2. Les traitements antidiabétiques comprennent la Metformine dans 73%, les sulfamides dans 37%, et l'insuline dans 38% des cas. Les traitements de l'hypertension artérielle comprennent les bloqueurs du système rénine angiotensine (BSRA) dans 28%, incluant les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) dans 11%, et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) dans 17%.

Les autres classes incluant les diurétiques thiazidiques dans 11,5%, les bêtabloquants dans 12% et les inhibiteurs calciques dans 8%. Les antiagrégants sont prescrits dans 18 % incluant aspirine dans 15% et clopidogrel dans 3%. Les hypolipémiants sont prescrits dans 20% des cas incluant les statines dans 16% et les fibrates dans 4%. Les herbes médicinales sont consommées dans 25% des cas.

#### Eléments cliniques et paracliniques de covid-19

Les caractéristiques cliniques liée à la Covid-19 à l'admission figurent dans le tableau 3.

Le délai entre l'apparition des symptômes de Covid-19 et l'hospitalisation est de 9 jours en moyenne.

**Tableau 2 : Traitements des patients diabétiques.**

Variables	Données disponibles	Effectif (%)
Metformine	146	107 (73)
Sulfamides	138	51 (37)
Insuline	139	53 (38)
Diurétiques thiazidiques	113	13 (11,5)
Bêtabloquants	112	13 (12)
BSRA	114	32 (28)
ARA	114	19 (17)
IEC	114	13 (11)
Inhibiteurs calciques	108	9 (8)
Aspirine	112	17 (15)
Statines	112	16 (14)
Fibrates	111	4 (4)
Herbes médicinales	106	25 (24)

BSRA= Bloqueurs du système rénine angiotensine, IEC = inhibiteurs de l'enzyme de conversion, ARA = antagonistes des récepteurs de l'angiotensine

Les symptômes les plus fréquents sont la fatigue, la fièvre, la toux et la dyspnée. La saturation était inférieure à 90% dans 49% des cas et inférieure à 94% chez 83% des patients évaluable. Sur le plan radiologique, le scanner thoracique sans injection est anormal chez tous les patients qui ont bénéficié d'un scanner. Les images en verre dépoli sont les plus fréquentes par rapport aux condensations pulmonaires et les opacités linéaires.

La classification selon la sévérité à l'admission qui combine la saturation d'oxygène et l'extension radiologique met en évidence une atteinte légère dans 23 %, une atteinte modérée dans 42% et une atteinte sévère dans 35% des cas. La RT-PCR a été positive chez 68% des patients qui ont eu un prélèvement (n=129).

**Tableau 3 : Caractéristiques cliniques liées à la Covid-19 à l'admission**

Variables	Données disponibles	Effectif (%) ou Valeur avec écart
Délai Symptômes-Admission (jours)	126	9 ± 5
Symptômes	155	
Fièvre		102(65)
Fatigue		121 (78)
Toux		86 (48)
Céphalées		55 (36)
Dyspnée		121 (78)
Rhinite		11 (7)
Pharyngite		14 (9)
Agueusie		40 (26)
Anosmie		40 (26)
Troubles digestifs		41 (26)
Saturation en oxygène (SpO2 en %)	96	87 ± 10
Volume de l'atteinte pulmonaire (%)	96	47 ± 20

Les paramètres biochimiques à l'admission sont détaillés dans le tableau 4. La glycémie moyenne à l'admission est de 2,24 g/l. La moyenne de l'hémoglobine est de 8%. Une insuffisance rénale avec un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 ml par minute est retrouvée chez 32% des patients.

**Tableau 4 : Caractéristiques biologiques liées à la Covid-19 à l'admission.**

Variabiles	Données disponibles	Valeur avec écart type
Glycémie (g/l)	104	2,24 ± 1,11
HbA1c (%)	40	8 ± 2
DFG (CKD-EPI) (ml/min)	73	78 ± 30
ALAT (UI/l)	90	39 ± 37
ASAT(UI/l)	88	42 ± 27

DFG= débit de filtration glomérulaire estimé par la formule CKD-EPI=

ChronicKidneyDiseaseEpidemiology collaboration, ALAT = alanine aminotransférase, ASAT = aspartate aminotransférase

La prévalence du diabète a été déterminée sur la base des données du service d'épidémiologie qui gère les statistiques de la wilaya de Tlemcen depuis le début de l'épidémie. Quatre mille cinq cents trente sept patients ont été hospitalisés pour Covid-19 durant 7 mois dont 390 diabétiques déclarés ; ce qui nous donne une prévalence globale du diabète de 8,7% chez les patients hospitalisés pour infection liée à la Covid-19.

La mortalité intra hospitalière chez les diabétiques a été déterminée sur la base de nos données et en tenant compte du nombre de diabétiques retenu pour l'analyse à savoir 163 patients. Nous avons relevé 15 décès, ce qui nous donne un taux de mortalité de 9,2% chez les diabétiques.

L'analyse univariée a inclut 26 variables liées au diabète et 9 variables liées à l'infection par la Covid-19 (Supplément en annexe N°1). Les variables associées au décès en analyse univariée sont l'antécédent d'AVC (*p-value* = 0,03), la prise d'IEC (*p-value* =0,01) et la saturation en oxygène à l'admission (*p-value* =0,002).

En analyse multivariée, nous n'avons intégré que les variables liées au diabète. Après ajustement sur l'âge, le sexe et la durée du diabète, nous avons retrouvé que la prise d'IEC (Tableau 5), et l'antécédent d'AVC (Tableau 6) sont significativement associés à la mortalité. Nous avons présenté 2 tableaux séparés car l'introduction des 2 variables (IEC et AVC) en même temps après ajustement sur l'âge, le sexe et la durée du diabète fait chuter le nombre de patients inclus dans le modèle mais surtout réduit le nombre d'évènement décès à « 0 » pour la variable « AVC ».

**Tableau 5. Analyse multivariée ajustée sur l'âge, le sexe et l'ancienneté du diabète faisant ressortir la prise d'IEC (Cas inclus= 98)**

Variabiles	Odds Ratio	95% C.I.	P-Value
Age	1,01	0,92 - 1,10	0,8192
Sexe	1,37	0,12 - 14,89	0,7928
Ancienneté diabète	1,00	0,87 - 1,14	0,9427
IEC	<u>15,68</u>	<u>2,09 - 117,19</u>	<u>0,0073</u>

**Tableau 6. Analyse multivariée ajustée sur l'âge, le sexe et l'ancienneté du diabète faisant ressortir le paramètre AVC (Cas inclus= 96)**

Variabiles	Odds Ratio	95% C.I.	P-Value
Age	1,03	0,96 - 1,10	0,3334
Sexe	1,48	0,26 - 8,21	0,6497
Ancienneté diabète	0,96	0,84 - 1,09	0,5688
AVC	<u>19,37</u>	<u>1,45 - 258,79</u>	<u>0,0250</u>

## Discussion

Notre travail a mis en évidence l'augmentation de la prévalence et surtout de la mortalité de l'infection par la COVID-19 chez les diabétiques. Nous avons pris comme base de comparaison la Chine, où le taux de létalité global (TLG) était de 2,3% chez l'ensemble des patients hospitalisés pour COVID-19. Par contre, ce taux était plus élevé chez les diabétiques (7,3%) [3]. Les rapports préliminaires de la Chine, ont identifié le diabète comme étant lié à une augmentation de deux à trois fois du risque des formes graves chez les patients atteintes d'infection par le COVID-19 [9]. En Italie, 35% des patients décédés d'une infection à COVID-19 étaient diabétiques [10]. Aux États-Unis, 32% des patients admis aux soins intensifs étaient diabétiques [11]. Au Royaume-Uni, un tiers des décès hospitaliers liés à la COVID-19 dans les hôpitaux sont survenus chez les patients avec un diabète. Après ajustement sur les maladies cardio-vasculaire, le risque de mortalité est de 1,8 fois pour le diabète de type 2 et de 2 fois pour le diabète de type 1 par rapport aux non diabétiques [12].

Dans une étude de cohorte sur la population totale de l'Écosse, les auteurs ont comparé l'incidence cumulative de la COVID-19 fatale ou traitée en unité de soins intensifs, chez les personnes diabétiques et non diabétiques. Le risque de décès pour le diabète, ajusté en fonction de l'âge et du sexe, était de 1,4 comparé au risque chez les personnes non diabétiques. Le risque était de 2,4 pour le diabète de type 1 et de 1,4 pour le diabète de type 2 [13].

Dans notre série, on ne retrouve pas d'association entre l'hémoglobine glyquée (HbA1c) à l'admission et la mortalité sur la base des données disponibles. Une étude d'observation multicentrique française (CORONADO) portant sur 1317 personnes diabétiques hospitalisées pour COVID-19 entre le 10 et le 31 mars 2020 n'a trouvé aucune association significative entre l'HbA1c et le critère d'évaluation principal (Ventilation ou décès) [14]. En revanche, l'étude de cohorte anglaise retrouve une association indépendante entre le niveau de l'HbA1c à l'admission et la mortalité liée à la COVID-19, avec un rapport de risque ajusté de 2,19 pour le type 1 et de 1,62 pour le type 2 [15]. Dans l'étude Open SAFELY, des dossiers électroniques en soins primaires en Angleterre étaient liés à la certification de décès. Le risque ajusté en fonction de l'âge et du sexe pour le décès par COVID-19 associé au diabète était de 1,6 pour les personnes ayant une HbA1c inférieure à 7,5% et de 2,6 pour les personnes ayant une HbA1c supérieure à 7,5% [16]. Cette discordance peut être expliquée par le fait que la plupart des études se basent uniquement sur une seule valeur de l'HbA1c et en général celle de l'admission. Cette dernière ne reflète que l'équilibre glycémique des 3 derniers mois. L'idéal est d'avoir la moyenne de toutes les HbA1c pratiquées depuis le début du diabète, mais qui est difficilement réalisable en pratique. C'est uniquement de cette façon qu'on peut avoir avec précision l'état de l'équilibré du diabète mais surtout connaître l'effet de l'exposition au glucose (glucotoxicité). C'est la glycation des protéines et des lipides qui donne la formation de produits finaux de glycation avancée « Advanced Glycation End products (AGEs) ». L'accumulation des AGEs conduit à des lésions tissulaires et en particulier vasculaires dans le diabète. Ils sont impliqués dans la genèse des complications par l'activation de la signalisation intracellulaire et la production de cytokines pro coagulantes et pro inflammatoires [17]. Dans l'état actuel, le dosage plasmatique des AGEs et des récepteurs des AGEs (RAGEs) relève plutôt de la recherche.

Dans notre série, on ne retrouve pas d'association entre la glycémie à l'admission et la mortalité. Le niveau de la glycémie à l'admission a été clairement identifié comme un prédicteur significatif de l'issue défavorable d'une

infection par COVID-19. Une étude à Guangzhou (Chine) a observé qu'une glycémie à jeun élevée à l'admission était un facteur de risque important de forme grave de COVID-19. Une valeur de glycémie à jeun  $>1,13$  g/L étant un seuil optimal pour un mauvais pronostic dans les 30 jours suivant l'admission [18]. Dans une autre étude, des patients en état critique dont 82,9 % n'avaient pas d'antécédents de diabète ont enregistré un taux de glycémie significativement plus élevé à 1,34 g/L que les patients sans état critique à 1,03 g/L. Le taux de glycémie à l'admission était également associé positivement aux marqueurs inflammatoires et négativement à l'état immunitaire [19]. Une autre analyse rétrospective de Wuhan portant sur 605 patients hospitalisés sans diagnostic préalable de diabète, a révélé qu'un taux de glycémie  $>1,27$ g/L prédisait indépendamment la mortalité à 28 jours [20]. L'étude italienne Pisa COVID-19 a montré que l'hyperglycémie à l'admission est un facteur indépendant associé à un pronostic sévère chez 271 patients hospitalisés pour COVID-19 subdivisés en 3 catégories selon la glycémie à l'admission [21]. Dans l'étude CORONADO, malgré l'absence d'association avec l'HbA1c antérieure, la glycémie à l'admission était associée de manière significative à la nécessité d'une ventilation mécanique et/ou au décès dans les sept jours [14].

Bien que nous n'ayons pas évalué l'impact du contrôle glycémique à l'admission sur la mortalité, c'est une considération thérapeutique importante dans la gestion clinique pendant la maladie. Une étude américaine portant sur 1122 patients dans 88 hôpitaux a observé que les patients présentant une hyperglycémie mal contrôlée lors de leur admission avaient une durée de séjour nettement plus longue et un taux de mortalité quatre fois plus élevé [22]. De même, une étude multicentrique menée dans la province de Hubei en Chine, sur 952 patients atteints de DT2 préexistant et infectés par COVID-19 a révélé que, pendant l'hospitalisation, des niveaux de glycémie bien contrôlés étaient associés à une mortalité nettement inférieure à celle des personnes dont la glycémie était mal contrôlée [23]. L'étude de cohorte Ecossaise a montré que chez les diabétiques et après ajustement sur l'âge, le sexe, la durée et le type du diabète, les facteurs de risque de forme grave ou mortelle sont le sexe masculin, les antécédents récents d'hypoglycémie et d'acidocétose diabétique, la notion de tabagisme, le fait d'être exposé à plus de classes de médicaments, une rétinopathie, une fonction rénale réduite, et un mauvais contrôle glycémique [13]. Cette étude a également trouvé de fortes associations avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les inhibiteurs de la pompe à protons, qui font partie des médicaments les plus couramment utilisés en automédication. Dans notre travail, nous avons constaté que les

antidiabétiques, les antihypertenseurs, les statines et l'aspirine sont les médicaments les plus couramment prescrits chez le diabétique. La prise des herbes médicinales a été constatée chez un quart des patients mais sans impact sur la mortalité. Parmi les 5 classes d'antihypertenseurs, seule la classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) est associée avec la mortalité dans notre étude. Le fait de prendre des antihypertenseurs était associé à un risque plus faible dans l'étude Ecossaise [13], mais a un risque accru dans l'étude anglaise [24]. Parmi les classes d'antihypertenseurs spécifiques, les thiazidiques et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) présentaient un risque plus faible [13]. Au début de la pandémie en Mars 2020, une controverse est survenue sur l'utilisation des IEC et des ARA, après la découverte que le virus Covid-19 se lie au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE-2) pour entrer dans la cellule hôte. Il a été émis l'hypothèse que les IEC ou les ARA augmentent l'expression de l'ACE-2 et peuvent augmenter le risque de l'infection et la gravité de la Covid-19. Sur la base de ces hypothèses, Fang et al., avaient suggéré que les cliniciens devraient envisager de suspendre les IEC ou les ARA [25]. Mais trois grandes études observationnelles publiées en juin 2020, ont démontré que l'utilisation d'un IEC ou d'un ARA n'est pas associée au risque de formes sévères ou de décès chez les personnes infectées par la Covid-19 [26]. Par ailleurs, les sociétés scientifiques professionnelles et des experts avaient recommandé aux patients de ne pas interrompre le traitement par IEC ou ARA.

Des associations avec la mortalité liées à la COVID-19 ont été retrouvées dans l'étude nationale anglaise à savoir : l'âge, le sexe, la durée du diabète, le statut socio-économique, la maladie cardiovasculaire antérieure, le statut rénal, la pression artérielle et le contrôle glycémique [24]. Ce qui ressort de notre étude, est l'antécédent d'AVC qui est associée à la mortalité. Au-delà de l'âge, du sexe et de la durée du diabète, l'étude CORONADO retrouve que le facteur IMC est positivement et indépendamment associé au risque de décès ou d'intubation trachéale dans les 7 jours suivant l'admission [14].

L'association en forme de U avec l'IMC dans l'étude Anglaise [24] était plus forte que la relation en forme de J constatée dans l'étude Ecossaise [13]. Cette différence est probablement due au mélange différent des ethnies dans les études. Dans notre série, on ne retrouve pas d'association entre l'IMC ou l'obésité et la mortalité quelque soit la catégorie de la variable analysée (quantitative ou qualitative). Dans une étude observationnelle rétrospective réalisée à Marseille chez les patients diabétiques infectés par le Covid-19, les

auteurs retrouvent que les patients hospitalisés (n = 185) étaient plus âgés, obèses, sous insuline en comparaison aux patients non hospitalisés (n = 159) [27].

L'explication du mauvais pronostic chez les personnes atteintes de diabète est probablement multifactorielle, reflétant ainsi la nature syndromique du diabète. L'âge, le sexe, l'origine ethnique, les comorbidités telles que l'hypertension artérielle, l'obésité, les maladies cardiovasculaires, l'état pro-inflammatoire et un état pro-coagulant contribuent tous probablement à l'augmentation du risque de mortalité. En plus, l'infection provoquant un syndrome respiratoire aigu sévère elle-même pourrait représenter un facteur d'aggravation pour les personnes atteintes de diabète, car elle peut précipiter des complications métaboliques aiguës par des effets négatifs directs sur la fonction des cellules  $\beta$ . Ces effets sur la fonction des cellules  $\beta$  pourraient également entraîner une acidocétose diabétique chez les personnes atteintes de diabète, une hyperglycémie à l'hospitalisation chez les patients avec un diabète méconnu ou induire un nouveau diabète [28].

Un dernier point de notre étude est la constatation de 14 nouveaux cas de diabète découverts lors de l'hospitalisation pour covid-19. Il existe des données émergentes sur l'hypothèse d'un effet diabétogène potentiel de la Covid-19, au-delà de la réponse au stress bien reconnue associée à une maladie grave. Notre laboratoire de recherche sur le diabète participe à un consortium international COVIDIAB récemment formé pour l'inclusion de nouveaux cas de diabète lié à la Covid-19 [29]. Ce travail international va essayer de répondre aux questions suivantes : 1) Si les altérations du métabolisme du glucose persistent ou disparaissent lorsque l'infection disparaît. 2) S'agit-il d'un diabète classique de type 1 ou de type 2 ou d'un nouveau type de diabète ? 3) Ces patients restent-ils à risque plus élevé de diabète ou d'acidocétose diabétique ?

#### Limites de notre travail

Malgré la pression, la charge de travail et le risque de contamination, nos jeunes médecins résidents ont fait un travail remarquable dans la prise en charge des patients infectés par la Covid-19. Nous avons pu réaliser ce travail avec des données fiables. D'ailleurs, tous les travaux cliniques sur cette pandémie sont observationnels et se sont déroulés dans des conditions de travail très difficiles à l'échelle mondiale. Ceci dit, le problème des données manquantes cliniques et paracliniques du fait du contexte particulier a rendu complexe la tenue des dossiers. Le second point est le taux des non répondants (57%) mais c'est la réalité du terrain qu'il faut intégrer dans nos projets de recherche cliniques futures qui seront réalisés dans les conditions de pandémie.

---

## Conclusion

Notre travail a permis de connaître au moins la prévalence et la létalité du diabète dans la wilaya de Tlemcen. Nous avons pu mettre en évidence qu'un antécédent macro vasculaire et la prise d'IEC augmentent le risque de mortalité chez les diabétiques. D'après les données analysées jusqu'à présent, il est évident que l'hyperglycémie constitue à elle seule un facteur de risque indépendant, qui entrave les réponses immunitaires et stimule les états inflammatoires et pro-coagulants. Le degré de contrôle glycémique antérieur, et certainement le niveau de la glycémie à l'admission sont proportionnellement liés à la gravité de la maladie et aux risques de formes très graves et aux décès. L'optimisation du contrôle de la glycémie lors de l'admission a un sens clinique évident et il a été démontré qu'elle augmente la probabilité d'une issue favorable. Une prise en charge du diabète et des comorbidités est essentielle pour réduire les taux de morbidité et de mortalité.

---

## Conflits d'intérêt.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

---

## Remerciements

**Nous remercions vivement tous les médecins praticiens du service de médecine interne du CHU Tlemcen, ayant participé à la prise en charge des patients Covid-19 et à la collecte des données :**

**RESIDENTS en particulier qui ont fait un travail remarquable:**

Beghdadi Farah, Bouchenak Asma, Bensaoula Zaki, Mammad Salih, Chiali Sanaa, Boulenouar Tema, Dib Ismail, Maasri Mourad, Sabri Djamel, Azzouz Amal, Zaibak Imane

Zini Soumia, Ghennou Amina, Benabadi Samir, Tahir Selma, Aldafari Faiza, Belmimoune Manel, Cadi Fouzi, Merabet Selma, Miloud-Sifi Djamilia, Benhaddouche Farah, Benmostefa Meryem, Mah iDjaouida, Rais Ibtissem, Tchenar Sihem, Brahmi Yasmina, Bendjemai Hadjer, Abboud Imane, Amara Khawla, Baiche Farah, Benyahia Hamza, Malti Zineb, Meliani Faiza, Negadi Sarra Nor El Houda, Zatla Selma Chaima

**ASSISTANTES :**

Bensefia Amel, Bouabdellah Nesrine, Bestaoui Mohamed Hadi, Sendani Doha, Tabti Esma, Boudalia Lwiza, Cherif Benmoussa Fadia

**PERSONNEL PARAMEDICAL:**

Mr Bencherki Ahmed, Mr Touati Sid Ahmed et toutes les infirmières du service.

Tous dévoués et très bien organisés dans le roulement des gardes.

**LES CHEFS DE SERVICES DU CHU :** Pr Abiyad Chakib et Pr Bedjaoui Abidou (Chirurgie), Dr Bouselham Amaria (microbiologie), Bensenane Meriem (Radiologie), Pr Benchouk Samia (Infectiologie), Pr Taouli Katia (Hemobiologie)

---

## Financement

Ce travail est financé par le Fonds National de la Recherche de la Direction Générale de la Recherche Scientifique et du Développement Technologique (DGRST), Subvention n° 394/DGRST/2019.

---

## Références

1. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054–62.
2. Gilbert M, Pullano G, Pinotti F, Valdano E, Poletto C, Boëlle PY, et al. Preparedness and vulnerability of African countries against importations of COVID-19: a modelling study. *Lancet*. 2020 Mar 14;395(10227):871–7.
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;
4. Collaborative TO, Williamson E, Walker AJ, Bhaskaran KJ, Bacon S, Bates C, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. *medRxiv*. 2020 May 7;2020.05.06.20092999.
5. Giulia F. Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy Report based on available data on March 20 th , 2020. 2020 [cited 2020 Apr 9];4–8. Available from: [https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019\\_20\\_marzo\\_eng.pdf](https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_20_marzo_eng.pdf)
6. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 Apr 3 [cited 2020 Apr 4];69(13):382–6. Available from: [http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6913e2.htm?s\\_cid=mm6913e2\\_w](http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6913e2.htm?s_cid=mm6913e2_w)
7. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Erratum: Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 - COVID-NET, 14

- States, March 1-30, 2020 (MMWR. Morbidity and mortality weekly report) [Internet]. Vol. 69, MMWR. Morbidity and mortality weekly report. NLM (Medline); 2020 [cited 2020 May 23]. p. 458–64. Available from: [http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6915e3.htm?s\\_cid=mm6915e3\\_w](http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6915e3.htm?s_cid=mm6915e3_w)
8. Shaw K. The significance of hyperglycaemia and other comorbidities during the COVID-19 pandemic. *Pract Diabetes* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 14];37(5):157–69. Available from: <https://wchh.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/pdi.2291>
  9. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Apr 30 [cited 2021 Jan 14];382(18):1708–20. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002032>
  10. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2 [Internet]. Vol. 43, *Journal of Endocrinological Investigation*. Springer; 2020 [cited 2021 Jan 14]. p. 867–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32222956/>
  11. Chow N, Fleming-Dutra K, Gierke R, Hall A, Hughes M, Pilishvili T, et al. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 — United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 Apr 3 [cited 2021 Jan 14];69(13):382–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32240123/>
  12. Barron E, Bakhai C, Kar P, Weaver A, Bradley D, Ismail H, et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 Jan 14];8(10):813–22. Available from: [www.thelancet.com/](http://www.thelancet.com/)
  13. McGurnaghan SJ, Weir A, Bishop J, Kennedy S, Blackburn LAK, McAllister DA, et al. Risks of and risk factors for COVID-19 disease in people with diabetes: a cohort study of the total population of Scotland. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2020 Dec [cited 2021 Jan 15];0(0). Available from: [www.thelancet.com/diabetes-endocrinology](http://www.thelancet.com/diabetes-endocrinology) Published online
  14. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Jan 14];63(8):1500–15. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05180-x>
  15. Holman N, Knighton P, Kar P, O’Keefe J, Curley M, Weaver A, et al. Type 1 and Type 2 Diabetes and COVID-19 Related Mortality in England: A Cohort Study in People with Diabetes. *SSRN Electron J* [Internet]. 2020 Jun 20 [cited 2021 Jan 15]; Available from: <https://papers.ssrn.com/abstract=3605226>
  16. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* [Internet]. 2020 Aug 20 [cited 2021 Jan 15];584(7821):430–6. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>
  17. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced glycation end products and diabetic complications [Internet]. Vol. 18, *Korean Journal of Physiology and Pharmacology*. Korean Physiological Soc. and Korean Soc. of Pharmacology; 2014 [cited 2021 Feb 20]. p. 1–14. Available from: [/pmc/articles/PMC3951818/](http://pmc/articles/PMC3951818/)
  18. Zhang B, Liu S, Zhang L, Dong Y, Zhang S. Admission fasting blood glucose predicts 30-day poor outcome in patients hospitalized for COVID-19 pneumonia [Internet]. Vol. 22, *Diabetes, Obesity and Metabolism*. Blackwell Publishing Ltd; 2020 [cited 2021 Jan 15]. p. 1955–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7361510/>
  19. Liu Q, Chen H, Li J, Huang X, Lai L, Li S, et al. Fasting blood glucose predicts the occurrence of critical illness in COVID-19 patients: A multicenter retrospective cohort study [Internet]. Vol. 81, *Journal of Infection*. W.B. Saunders Ltd; 2020 [cited 2021 Jan 15]. p. e20–3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.07.006>
  20. Wang S, Ma P, Zhang S, Song S, Wang Z, Ma Y, et al. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study. *Diabetologia* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 Jan 15];63(10):2102–11. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05209-1>
  21. Coppelli A, Giannarelli R, Aragona M, Penno G, Falcone M, Tiseo G, et al. Hyperglycemia at hospital admission is associated with severity of the prognosis in patients hospitalized for COVID-19: The pisa COVID-19 study. *Diabetes Care* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 Jan 14];43(10):2345–8. Available from: <https://care.diabetesjournals.org/content/43/10/2345>
  22. Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol* [Internet].



- 2020 [cited 2021 Jan 15];14(4):813–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32389027/>
23. Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab* [Internet]. 2020 Jun 2 [cited 2021 Jan 15];31(6):1068-1077.e3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32369736/>
24. Holman N, Knighton P, Kar P, O’Keefe J, Curley M, Weaver A, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 Jan 15];8(10):823–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32798471/>
25. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Vol. 8, *The Lancet Respiratory Medicine*. Lancet Publishing Group; 2020. p. e21.
26. Jarcho JA, Ingelfinger JR, Hamel MB, D’Agostino RB, Harrington DP. Inhibitors of the Renin–Angiotensin–Aldosterone System and Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Jun 18 [cited 2021 Jan 30];382(25):2462–4. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2012924>
27. Lasbleiz A, Cariou B, Darmon P, Soghomonian A, Ancel P, Boullu S, et al. Phenotypic Characteristics and Development of a Hospitalization Prediction Risk Score for Outpatients with Diabetes and COVID-19: The DIABCOVID Study. *J Clin Med* [Internet]. 2020 Nov 20 [cited 2021 Jan 14];9(11):3726. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/11/3726>
28. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. Vol. 8, *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. Lancet Publishing Group; 2020. p. 782–92.
29. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH, et al. New-Onset Diabetes in Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Aug 20 [cited 2021 Jan 14];383(8):789–90. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2018688>

## SUPPLEMENT ANNEXE 1. ANALYSE UNIVARIEE

Tableau 1 : Analyse univariée des variables cliniques du diabète

Variables	Patients guéris (n=148)	Patients Décédés (n=15)	Ods ratio	Intervalle de confiance à 95% (OR)	Pvalue
Sexe masculin	65%	60%	0,78	0,26-2,33	0,66
Age (années)	62± 12	67± 10	1,03	0,98-1,08	0,18
Durée du diabète (année)	9,4 ± 7,7	9,2 ± 6,29	0,99	0,92- 1,07	0,94
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29± 5	27 ± 5	0,88	0,72-1,08	0,23
Obesity	38%	28%	0,63	0,11-3,44	0,59
Antecedents Hypoglycémie	27%	29%	1,05	0,19-5,79	0,95
HTA	52%	54%	1,06	0,34-3,34	0,90
Dyslipidémie	27%	23%	0,81	0,21-3,1	0,52
Tabagisme actif	4%	0%	NA	NA	0,92
Complications microvasculaires	25%	11%	0,36	0,04-3,02	0,44
Rétinopathie	24%	11%	0,4	0,04-3,35	0,68
Neuropathie périphérique	11%	12,5%	1,17	0,81-1,26	0,88
Coronaropathie	16%	11%	0,65	0,07-5,58	0,69
<b>AVC</b>	<b>2%</b>	<b>22%</b>	<b>13,42</b>	<b>1,63-110</b>	<b>0,03</b>
Antécédents ulcération pied	3,6%	0%	NA	NA	0,80

IMC = index de masse corporelle, AVC= Accident vasculaire cérébral, NA = non applicable

Tableau 2 : Analyse univariée des variables Traitements du diabète et des comorbidités

Variables	Patients guéris (n=148)	Patients décédés (n=15)	Odds Ratio	Intervalle de confiance à 95%	P value
Metformine	72%	82%	1,69	0,35-8,2	0,51
Sulfamides	37%	37,5%	1,02	0,23-4,4	0,97
Insuline	38%	37,5%	0,97	0,22-4,24	0,64
Diurétiques thiazidiques	12%	0%	NA	NA	0,80
Bétabloquants	11%	17%	1,56	0,16-14,56	0,53
ARA II	17%	0%	NA	NA	0,58
<b>IEC</b>	<b>9%</b>	<b>50%</b>	<b>9,8</b>	<b>1,74-55</b>	<b>0,01</b>
Inhibiteurs calciques	9%	0%	NA	NA	1
Aspirine	15%	17%	1,12	0,12-10,28	0,91
Statines	14%	14%	1	0,11-8,90	1
Herbes médicinales	23%	29%	1,32	0,24-7,27	0,66

BSRA= Bloqueurs du système rénine angiotensine, IEC = inhibiteurs de l'enzyme de conversion, ARA II= antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, NA = non applicable

**Tableau 3 : Analyse univariée des variables cliniques liées au Covid-19 à l'admission**

<b>Variables</b>	<b>Patients guéris (n=148)</b>	<b>Patients Décédés (n=15)</b>	<b>Pvalue</b>
Délai Symptômes-Admission	7,31 ± 5	6,33 ± 2,44	0,92
Saturation en Oxygène « SpO2 » (%)	89 ± 8	73 ± 14	0,0002
Volume pulmonaire atteint (%)	45 ± 20	61 ± 22	0,07

**Tableau 4 : Analyse univariée des variables biologiques liées au Covid-19 à l'admission**

<b>Variables</b>	<b>Patients guéris (n=148)</b>	<b>Patients Décédés (n=15)</b>	<b>Pvalue</b>
Glycémie (g/l)	2,36 ± 1,07	2,43 ± 0,98	0,85
HbA1c (%)	7,79 ± 2,03	10,2 ± 2,68	0,11
DFG (CKD-EPI) (ml/min)	79 ± 30	73 ± 35	0,61
DFG < 60 ml/mn	32%	29%	0,61
ALAT	39 ± 38	37 ± 20	0,88
ASAT	40 ± 21	67 ± 77	0,84

DFG= débit de filtration glomérulaire estimé par la formule CKD-EPI



Disponible en ligne sur

**ASJP**  
Algerian Scientific Journal Online

<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/588>



## ARTICLE ORIGINAL

# Particularités cliniques des patients diabétiques hospitalisés pour Covid-19 sur une période d'une année

Clinical features of diabetic patients hospitalized for Covid-19 over a period of one year

Ali LOUNICI<sup>1</sup>, Abdelghani BENMEKKI<sup>1</sup>, Amina GHENOU<sup>1</sup>, Selma TAHIR<sup>1</sup>, Amel BELMIMOUNE<sup>1</sup>, Soumia ZINI<sup>1</sup>, Ahmed Ismail DIB<sup>1</sup>, Nawel BRIKCI NIGASSA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Laboratory of Research on Diabetes, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University Aboubekr Belkaid, Tlemcen, Algeria

<sup>2</sup> Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, University Aboubekr Belkaid, Tlemcen, Algeria

Article reçu le 01-05-2021; accepté le 02-05-2021

### MOTS CLÉS

Covid-19,  
Diabète,  
Insulinothérapie,  
Sévérité

### Résumé

**OBJECTIFS :** L'objectif de notre travail est de ressortir les particularités des patients diabétiques hospitalisés pour Covid-19 dans la wilaya de Tlemcen  
**PATIENTS ET METHODES :** Étude prospective observationnelle incluant les patients diabétiques adultes admis pour Covid-19 au CHU de Tlemcen du 1er avril 2020 au 31 mars 2021. Les principales données cliniques incluant symptômes, comorbidités et paramètres de sévérité ont été recueillies sur une fiche clinique. Le diagnostic du Covid-19 a été suspecté sur la clinique et confirmé par scanner thoracique sur les lésions radiologiques typiques ou par test RT-PCR. Le diagnostic du diabète a été établi sur la déclaration du patient et le traitement en cours et la glycémie veineuse. Nous avons contacté les patients par téléphone et demandé l'envoi par internet des documents médicaux pour avoir un bilan du diabète précis avant le Covid. Les critères de sévérité sont établis sur la saturation en oxygène et l'étendue de l'atteinte pulmonaire radiologique.

**RESULTATS :** Nous avons colligé 207 diabétiques dont 135 hommes. L'âge moyen est 64 ans. Le type 2 est retrouvé chez 96%. La moyenne de la durée du diabète est de 10 ans. Le diabète a été découvert chez 42 patients (20%). Les traitements antidiabétiques incluant metformine (68%), sulfamides (36%) et insuline (42%). Les comorbidités associées : obésité (43%), hypertension (50%), dyslipidémie (22%), rétinopathie (22%), coronaropathie (16%) et accident vasculaire cérébral (4%). A l'admission un déséquilibre glycémique (> 2g/l) dans 60 %, nécessitant d'emblée une insulinothérapie ou augmentation des doses. 52 % ont une désaturation sévère. Une atteinte pulmonaire radiologique étendue dans 51%. Nous avons relevé 19 décès durant l'hospitalisation (10%).

**CONCLUSION :** Les patients diabétiques infectés par la Covid-19, sont surtout des hommes âgés ayant un diabète ancien, non équilibré et des comorbidités. Les besoins en insuline sont augmentés. Ils présentent des formes sévères avec une mortalité hospitalière plus élevée.

**Essai enregistré :** ClinicalTrials.gov / Identifiant : NCT04412746

© 2021 Revue Algérienne d'allergologie et d'immunologie clinique. Tous droits réservés.

## KEYWORDS

Covid-19,  
Diabetes,  
insulinotherapy,  
Severity

## Abstract

**OBJECTIVES :** The objective of our work is to highlight the particularities of diabetic patients hospitalized for Covid-19 in Tlemcen.

**PATIENTS AND METHODS:** Prospective observational study including adult patients admitted for Covid-19 at academic Hospital of Tlemcen from April 1 2020 to March 31, 2021. The main clinical data including symptoms, comorbidities and severity parameters were collected on a clinical file. The diagnosis of Covid-19 was suspected on the clinical presentation and confirmed by chest scanner on typical radiological lesions or by RT-PCR test. The diagnosis of diabetes was established on the statement of the patient and the current treatment and venous blood sugar. We contacted patients by phone and requested that medical documents be sent via the Internet to have an accurate diabetes assessment before the Covid. The severity criteria are established on the oxygen saturation and the extent of radiological pulmonary involvement.

**RESULTS:** The analysis included 207 diabetics, of whom 135 men. The average age is 64. Type 2 is found in 96%. The average duration of diabetes is 10 years. Diabetes was discovered in 42 patients (20%). Antidiabetic treatments including metformin (68%), sulfonamides (36%) and insulin (42%). Associated comorbidities: obesity (43%), hypertension (50%), dyslipidemia (22%), retinopathy (22%), coronary artery disease (16%) and stroke (4%). On admission, a glycemic imbalance ( $> 2g / l$ ) in 60%, requiring immediately insulin therapy or increased doses. 52% have severe desaturation. Extensive radiological pulmonary involvement in 51%. We noted 19 deaths during hospitalization (10%).

**CONCLUSION:** Diabetic patients infected with Covid-19 are elderly men with old diabetes and co-morbidities. Insulin requirements are increased. They present severe forms with higher hospital mortality.

**Trial registration:** ClinicalTrials.gov/ Identifier: NCT04412746

© 2021 Revue Algérienne d'allergologie et d'immunologie clinique. All rights reserved.

\* Auteur correspondant : ali.lounici@univ-tlemcen.dz (*A. Lounici*)

## Introduction

En décembre 2019, la ville de Wuhan, capitale de la province du Hubei en Chine, est devenue le centre d'une épidémie de pneumonie de cause inconnue. Le 7 janvier 2020, des scientifiques chinois avaient isolé un nouveau coronavirus, nommé « SARS-CoV-2 » ; auparavant connu sous le nom de « 2019-nCoV », qui a ensuite été désigné « COVID-19 » par l'OMS en février 2020. Cette pandémie exponentielle, qui a touché l'Algérie en mars 2020 est responsable de pneumopathies sévères, de formes graves nécessitant une assistance respiratoire et de mortalité (1).

Il a démontré que certaines comorbidités sont fréquemment associées au Covid-19 et constituent des facteurs de risque de sévérité de la maladie. Ces maladies concomitantes comprennent les maladies cardiovasculaires, les maladies respiratoires, l'hypertension, l'obésité et le diabète (2).

Plusieurs revues systématiques et méta-analyses sur le diabète et le pronostic COVID-19 ont observé un risque de mortalité environ deux à trois fois plus élevé dû au COVID-19 pour les personnes diabétiques par rapport aux personnes non diabétiques (3).

Ces constatations et beaucoup d'articles récemment publiés dans le monde entier, démontrent bien

que le diabète est désormais bien reconnue comme une comorbidité majeure fréquemment

Variables	Données disponibles	Effectif (%) ou Valeur avec écart type
Hommes	207	135 (65) /
Age (années)	204	64 ± 12,7
Diabète	208	42 (20)
Durée	154	10 ± 8
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	126	28 ± 4
>25		99 (79%)
>30		54 (43%)
HTA	193	97 (50)
Dyslipidémie	192	50 (26)
Rétinopathie	137	30 (22)
Coronaropath	122	19 (16)
AVC	113	5 (4)

**Tableau 1a : Caractéristiques cliniques**

associée et aussi comme un facteur de risque de mauvais pronostic de l'infection par le COVID-19 (4).

Pour ces raisons, on a initié un travail prospectif observationnel qui a pour objectifs de ressortir les particularités cliniques des patients diabétiques hospitalisés pour Covid-19 dans la wilaya de Tlemcen

et secondairement d'identifier les paramètres propres au diabétique qui sont associés à la mortalité.

Nous présenterons dans cet article que les résultats du premier objectif.

### Matériel et méthodes (ou Patients et méthodes)

C'est une étude prospective observationnelle incluant les patients diabétiques adultes admis pour Covid-19 au CHU de Tlemcen du 1er avril 2020 au 31 Mars 2021. Les principales données cliniques incluant symptômes, comorbidités et paramètres de sévérité sont recueillies sur une fiche clinique. L'adresse exacte de résidence est systématiquement notée avec le numéro de téléphone du patient. Le diagnostic du Covid-19 est suspecté sur la clinique selon les critères de l'OMS 2020 (Fièvre + toux ou dyspnée), et confirmé par un scanner thoracique sur les lésions radiologiques typiques ou par un test RT-PCR sur un prélèvement nasal. Un bilan biologique est systématique incluant une glycémie, créatinine plasmatique, transaminases, LDH, une numération sanguine, hémostase, et CRP. Les critères de

sévérité sont établis sur la saturation en oxygène « SpO<sub>2</sub> », et l'étendue de l'atteinte pulmonaire radiologique. Le traitement est adapté en fonction de la sévérité de la maladie, incluant oxygénothérapie, antibiotiques, anticoagulant et corticoïdes.

Le diagnostic du diabète est établi sur la déclaration du patient et le traitement en cours et la glycémie veineuse. Les autres comorbidités éventuellement associées sont recherchées systématiquement. Le bilan du diabète se fait sur la base des documents médicaux. Nous avons utilisé le contact par téléphone et l'envoi des documents par messagerie électronique. Les paramètres analysés liés au diabète incluant l'ancienneté, les traitements en cours, l'équilibre glycémique, niveau de gravité et fréquence des hypoglycémies, les facteurs de risque cardiovasculaire associés, et les atteintes macro vasculaire et micro vasculaire. La saisie des données a été réalisée avec Excel et l'analyse avec le logiciel Epi-info 7.

### Résultats

Entre le 1<sup>er</sup> Avril 2020 et le 31 mars 2020. Nous avons analysé les dossiers des patients diabétiques qui ont été hospitalisés pour Covid-19 au niveau de la structure dédiée du CHU Tlemcen. Nous avons retenu 207 patients (135 hommes et 72 femmes) ayant un minimum de données importantes qui sont déterminantes pour l'analyse. Nous avons relevé 19 décès durant l'hospitalisation (10%).

### Caractéristiques générales :

Les caractéristiques générales des patients par rapport à l'état du diabète figurent dans le tableau 1a. L'âge moyen est 64 ans. Le type 2 est retrouvé chez 200 patients (96%). La durée moyenne de l'évolution du diabète est de 10 ans. Le diabète était « découvert » chez 42 patients (20%). Concernant les facteurs de risque vasculaire associés, on retrouve une obésité dans 43%, une hypertension dans 50% et une dyslipidémie dans 26%. La rétinopathie est retrouvée dans 22%. Les complications macro vasculaires sont retrouvées globalement dans 18% incluant une coronaropathie dans 16%, un accident vasculaire cérébral dans 4%.

### Traitements avant admission

Les traitements du diabète et des comorbidités figurent dans le tableau 1b. Les traitements antidiabétiques comprennent la Metformine dans 68%, les sulfamides dans 36%, et l'insuline dans 42%. Les traitements de l'hypertension comprennent les bloqueurs du système rénine angiotensine (BSRA) dans 32%, incluant les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) dans 11%, et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) dans 17%. Les autres classes

incluant les diurétiques thiazidiques dans 10%, les bêtabloquants dans 11% et les inhibiteurs calciques dans 11%. L'aspirine dans 13%. Les statines dans 12% et les fibrates dans 5%. Les herbes médicinales sont consommées dans 19%.

**Tableau 1b : Traitements des patients diabétiques.**

Variables	Données disponibles	Effectif (%)
Metformine	169	115 (68)
Sulfamides	161	58 (36)
Insuline	161	67 (42)
Diurétiques	155	16 (10)
Bêtabloquants	155	17 (11)
BSRA	141	45 (32)
ARA	156	27 (17)
IEC	156	17 (11)
Inhibiteurs	151	16 (11)
Aspirine	154	20 (13)
Statines	153	19 (12)
Fibrates	153	8 (5)
Herbes	144	27 (19)

### Éléments cliniques et paracliniques du Covid-19

Les caractéristiques cliniques à l'admission liée à la Covid-19 figurent dans le tableau 2a.

Le délai entre l'apparition des symptômes du Covid-19 et l'hospitalisation est de 7 jours en moyenne.

Les symptômes les plus fréquents sont la fatigue, la fièvre, la toux et la dyspnée (voir le détail au tableau 2a). La saturation était inférieure à 90% dans 52% et inférieure à 94% dans 76% des patients évaluables. Sur le plan radiologique, le scanner thoracique sans injection est anormal chez tous les patients qui ont bénéficié d'un scanner. Les images en verre dépoli sont les plus fréquentes par rapport aux condensations pulmonaires et les opacités linéaires. Le volume de l'extension radiologique est supérieur à 50% chez 51% des patients. La RT-PCR a été positive chez 69% des patients qui ont eu un prélèvement (n=153).

**Tableau 2a : Caractéristiques cliniques liées au Covid-19 à l'admission.**

Variables	Données disponibles	Effectif (%) ou Valeur & ET
Délai Symptômes-Symptômes	134	7 ± 5
Fièvre		133 (67)
Toux		118 (60)
Dyspnée		117 (59)
Fatigue		159 (81)
Céphalées		80 (41)
Agueusie		52 (27)
Anosmie		54 (28)
Pharyngite		19 (10)
Troubles		52 (27)
Rhinite		13 (7)
SpO2 en %	130	86 ± 10
SpO2 en % <		99 (76%)
SpO2 en % <		68 (52%)
Volume Atteinte	90	45 ± 18
< 25 %		7 (8%)
25-50		37 (41%)
50-75		36 (40%)
> 75 %		10 (11%)

Les paramètres biochimiques à l'admission sont détaillés dans le tableau 2b. La glycémie moyenne à l'admission est 2,23g/l. 59 % des patients ont une glycémie supérieure à 2g/l, nécessitant une insulinothérapie ou une augmentation des doses. La moyenne de l'hémoglobine glyquée est de 8,2%. 80% ont un A1c supérieure à 7%. Une insuffisance rénale avec un débit de filtration glomérulaire inférieure à 60 ml par minute est retrouvée chez 29% des patients. Nous n'avons pas noté de perturbation majeure du bilan hépatique.

**Tableau 2b : Caractéristiques biologiques liées au Covid-19 à l'admission.**

Variables	Données disponibles	Valeur avec écart type
Glycémie	135	2,3 ± 1
>2g/l		80 (59%)
> 3g/l		35 (26%)
HbA1c (%)	64	8,2 ± 2,2
< 7%		14 (22%)
< 8%		36 (56%)
DFG (CKD-	132	75,6 ± 29
< 60 ml/mn		38 (29%)
ALAT (UI/l)	121	45,6 ± 44
ASAT(UI/l)	121	45,7 ± 44

## Discussion

Notre travail a analysé les diabétiques hospitalisés pour une infection par le COVID-19 sur une période longue d'une année. Il a mis en évidence l'augmentation de la mortalité de chez les diabétiques.

Nous avons déjà montré dans un travail antérieur, que la létalité du diabète liée à l'infection du Covid-19 était de 9,2% (5). Nous avons pris comme base de comparaison la Chine, où le taux de létalité global (TLG) était de 2,3% chez l'ensemble des patients hospitalisés par le COVID-19. Par contre, ce taux de TLG était plus élevé chez les diabétiques (7,3%) (6).

Dans notre cohorte actuelle, les patients diabétiques hospitalisés pour infection du Covid-19, sont surtout des patients âgés, de sexe masculin, ayant un diabète ancien, non équilibré et des comorbidités. Ils ont souvent une glycémie élevée à l'admission et des besoins en insuline augmentés. Ils présentent des formes plutôt sévères avec une mortalité hospitalière plus élevée.

Une méta-analyse très récente incluant 17 687 patients portant sur les associations entre les phénotypes des diabétiques et la gravité du COVID-19. Le sexe masculin, l'âge avancé et les comorbidités préexistantes (Maladie cardiovasculaire, Insuffisance rénale chronique et maladie pulmonaire obstructive chronique), glycémie élevée à l'admission ainsi que l'utilisation préalable de l'insuline, alors que

l'utilisation de la metformine avait un effet favorable sur le pronostic (7).

Par ailleurs, les facteurs de risque identifiés chez le diabétique sont similaires que ceux retrouvés dans la population générale à quelques exceptions près. On retrouve les paramètres cliniques à savoir l'âge avancé, sexe masculin, obésité, hypertension, maladies pulmonaires chroniques, MCV, cancer évolutif (8), et les paramètres biologiques comme la lymphopénie, élévation de la CRP, est des transaminases hépatiques (9).

## Facteurs spécifiques du diabète

L'utilisation préalable de l'insuline a un effet défavorable, alors que l'utilisation de la metformine avait un effet favorable sur le pronostic (10). Nous pensons que ce n'est pas le traitement, en soi, qui est associé au pronostic du COVID-19, mais plutôt qu'il représente un indicateur de la gravité du diabète.

Il faut noter que certains facteurs comme l'ancienneté du diabète, l'utilisation de l'insuline et les complications vasculaires sont des indicateurs potentiels d'une évolution plus progressive du diabète.

L'impact de la valeur de l'Hb A1c à l'admission sur le pronostic est discordant selon les études (10).

Cette discordance peut être expliquée par le fait que la plupart des études se basent uniquement sur une seule valeur de l'Hb A1c et en général celle de l'admission. Cette dernière ne reflète que le degré de contrôle glycémique des 3 derniers mois. C'est la durée et l'effet de l'exposition au glucose (glucotoxicité) qui est importante. C'est la glycation des protéines et des lipides qui donne la formation de produits finaux de glycation avancée « Advanced Glycation End products (AGEs) ». L'accumulation des AGE conduit à des lésions tissulaires et en particulier vasculaire dans le diabète. Ils sont impliqués dans la genèse des complications par l'activation de la signalisation intracellulaire et la production de cytokines pro coagulantes et pro inflammatoires (11).

Une glycémie plus élevée à l'admission était associée à un risque accru de décès et de gravité liés au COVID-19. Les associations les plus fortes ont été observées pour des taux de glycémie > 2 g/l (11 mmol / l) à l'admission et au décès. Avec chaque augmentation de 1 mmol / l de la glycémie à l'admission, le risque relatif de décès lié au COVID-19 et la gravité du COVID-19 augmentaient de 10% (10).

L'explication du mauvais pronostic chez les personnes atteintes de diabète est probablement multifactorielle, reflétant ainsi la nature syndromique du diabète. L'âge, le sexe, l'origine ethnique, les comorbidités telles que l'hypertension, l'obésité, les maladies cardiovasculaires, l'état pro-inflammatoire et un état pro-coagulant contribuent tous probablement



à l'augmentation du risque de mortalité. En plus, l'infection provoquant un syndrome respiratoire aigu sévère elle-même pourrait représenter un facteur d'aggravation pour les personnes atteintes de diabète, car elle peut précipiter des complications métaboliques aiguës par des effets négatifs directs sur la fonction des cellules  $\beta$ . Ces effets sur la fonction des cellules  $\beta$  pourraient également entraîner une acidocétose diabétique chez les personnes atteintes de diabète, une hyperglycémie à l'hospitalisation chez les patients avec un diabète méconnu ou induire un nouveau diabète (12). D'après les données analysées jusqu'à présent, il est évident que l'hyperglycémie constitue à elle seule un facteur de risque indépendant, qui entrave les réponses immunitaires et stimule les états inflammatoires et pro-coagulants.

Un dernier point de notre étude est la constatation de 42 nouveaux cas de diabète découverts lors de l'hospitalisation pour covid-19. Il existe des données émergentes sur l'hypothèse d'un effet diabéto-gène potentiel du Covid-19, au-delà de la réponse au stress bien reconnue associée à une maladie grave. Notre laboratoire de recherche sur le diabète participe à un consortium international COVIDIAB récemment formé pour l'inclusion de nouveaux cas de diabète lié au Covid-19 (13).

#### **Limites de notre travail**

##### **Points forts:**

Depuis un an, malgré la pression et la charge de travail et le risque de contamination, nos jeunes médecins résidents ont fait un travail remarquable dans la prise en charge des patients diabétiques infectés par le Covid-19. Nous avons pu réaliser ce travail avec des données fiables. D'ailleurs tous les travaux cliniques sur cette pandémie sont observationnels et se sont déroulés dans des conditions de travail très difficiles à l'échelle mondiale.

##### **Points faibles:**

Le problème des données manquantes cliniques et paracliniques du fait du contexte particulier rendant la tenue des dossiers très complexe. Pour cela nous n'avons pas pu analyser tous les diabétiques hospitalisés pour Covid-19. Un autre biais est que nous avons évalué que les patients diabétiques hospitalisés alors qu'une proportion inconnue de diabétiques ont été traités en ambulatoire pour des formes légères qui ne nécessitent pas d'hospitalisation.

## **Conclusion**

Dans notre cohorte de patients diabétiques infectés par la Covid-19, sont surtout des patients âgés de sexe masculin ayant un diabète ancien, non équilibré et des comorbidités. A l'admission, ils présentent une glycémie élevée à l'admission et des besoins en insuline augmentés. Ils présentent

des formes sévères avec une mortalité hospitalière plus élevée.

L'optimisation du contrôle de la glycémie lors de l'admission a un sens clinique évident et il a été démontré qu'elle augmente la probabilité d'une issue favorable. Une prise en charge du diabète et des comorbidités est essentielle pour réduire les taux de morbidité et de mortalité.

#### **Déclaration d'intérêts**

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

#### **Remerciements**

Nous remercions vivement tous les médecins praticiens du service de médecine interne du CHU Tlemcen, ayant participé à la prise en charge des patients Covid-19 et à la collecte des données :

**RESIDENTS** en particulier qui ont fait un travail remarquable:

Benmekki Abdelghani, Dib Ahmed Ismail, Zini Soumia, Ghennou Amina, Benabadji Samir, Tahir Selma, Alldafari Faiza, Belmimoune Manel, Cadi Fouzi, Merabet Selma, Miloud-Sifi Djamilia, Benhaddouche Farah, Benmostefa Meryem, Mahi Djaouida, Rais Ibtissem, Tchenar Sihem, Brahmi Yasmina, Abboud Imane, Amara Khawla, Baiche Farah, Benyahia Hamza, Malti Zineb, Meliani Faiza, Negadi Sarra Nor El Houda, Zatla Selma Chaima

##### **ASSISTANTES :**

Bensefia Amel, Bouabdellah Nesrine, Bestaoui Mohamed Hadi, Sendani Doha, Tabti Esmâ, Boudalia Lwiza, Cherif Benmoussa Fadia

##### **PERSONNEL PARAMEDICAL :**

Mr Bencherki Ahmed, Mr Touati Sid Ahmed et toutes les infirmières du service.

##### **LE DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE DE TLEMCCEN (Soutien logistique)**

Mr Berber Necib et ses collaborateurs : Pr Smahi Chemessedine, Pr Abi Ayad Chakib, Me Benabadji Aoula et Mr Benkhalidi Mohamed

#### **Financement**

Ce travail est financé par le Fonds National de la Recherche de la Direction Générale de la Recherche Scientifique et du Développement Technologique (DGRST), Subvention n° 394/DGRST/2019.

## **Références bibliographiques**

1. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054–62.
2. Nandy K, Salunke A, Pathak SK, Pandey A, Doctor C, Puj K, et al. Coronavirus disease

- (COVID-19): A systematic review and meta-analysis to evaluate the impact of various comorbidities on serious events. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020 Sep 1;14(5):1017-25.
3. Guo L, Shi Z, Zhang Y, Wang C, Do Vale Moreira NC, Zuo H, et al. Comorbid diabetes and the risk of disease severity or death among 8807 COVID-19 patients in China: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 May 1];166. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108346>
  4. Shaw K. The significance of hyperglycaemia and other comorbidities during the COVID-19 pandemic. *Pract Diabetes* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 14];37(5):157-69. Available from: <https://wchh.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/pdi.2291>
  5. Lounici A, Benmekki A, Ziane B, Brikci-Nigassa N, Meguenni K. Prevalence and lethality of diabetes in patients hospitalised for Covid-19 in Tlemcen: Analysis of associated factors with mortality. *Alger J Heal Sci* [Internet]. 2021 [cited 2021 May 1];3(2):9-21. Available from: <https://www.atrss.dz>
  6. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;
  7. Schlesinger S, Neuenschwander M, Lang A, Pafili K, Kuss O, Herder C, et al. Risk phenotypes of diabetes and association with COVID-19 severity and death: a living systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* [Internet]. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05458-8>
  8. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* [Internet]. 2020 Aug 20 [cited 2021 May 1];584(7821):430-6. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>
  9. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evidence-Based Med* [Internet]. 2020 Sep 15 [cited 2021 May 1];0:bmjebm-2020-111536. Available from: <http://ebm.bmj.com/>
  10. Schlesinger S, Neuenschwander M, Lang A, Pafili K, Kuss O, Herder C, et al. Risk Phenotypes of Diabetes and Association with COVID-19 Severity and Death – A Living Systematic Review and Meta-Analysis. *SSRN Electron J* [Internet]. 2020 Apr 28 [cited 2021 May 1];1-12. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00125-021-05458-8>
  11. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced glycation end products and diabetic complications [Internet]. Vol. 18, *Korean Journal of Physiology and Pharmacology*. Korean Physiological Soc. and Korean Soc. of Pharmacology; 2014 [cited 2021 Feb 20]. p. 1-14. Available from: [/pmc/articles/PMC3951818/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3951818/)
  12. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. Vol. 8, *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. Lancet Publishing Group; 2020. p. 782-92.
  13. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH, et al. New-Onset Diabetes in Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Aug 20 [cited 2021 Jan 14];383(8):789-90. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2018688>