

Caractéristiques cliniques et évolutives des patients diabétiques atteints de COVID-19 : une étude prospective

Clinical profile and evolution of diabetic patients with COVID-19: a prospective study

M.Lebdjiri¹, A. Mammeri¹, N.Aitsaid¹, S. Grine¹, I.Bradaia¹, L.Hadjene¹, N.Toudji¹, M.Ammi¹, O. Hocine¹, F.Hamrou¹, D.Tagzout¹, S.Driad¹, S.Gheddab¹, M.Meziani¹, Y.Benjama¹, H.Mansouri¹, W.Mobarki¹, M.Aouadi¹, A.Hamdi¹, R.Guergour¹, Merdaci¹, H.Bouaziz¹, H.Brahimi², A.Tebaibia¹

(1) Service de médecine interne, EPH ELBIAR.

(2) Institut National de Santé Publique (INSP)



RÉSUMÉ

INTRODUCTION

Le diabète est l'une des comorbidités les plus notées chez les patients atteints de COVID-19. Il apparaît comme un facteur de risque d'évolution vers des formes sévères, voir critiques de la maladie. Le but de notre étude est d'analyser les caractéristiques cliniques, et évolutives d'une cohorte de patient diabétiques infectés par le SARS CoV2.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Etude prospective, monocentrique, ayant inclus 1008 patients sur une période de six mois (Avril-Septembre 2020). Le diagnostic étant retenu sur un test RT-PCR positif et/ou des lésions à la TDM thoracique compatibles.

RÉSULTATS

Nous avons inclus 236 diabétiques (23%) avec un sex-ratio de 1.05 et un âge moyen de 63±12ans. Le diabète type I était rare (1%), et 4% des diabétiques de type II étaient méconnus. La présence de comorbidités était fréquente : HTA (63.6%), dyslipidémie (9.3%), cardiopathie ischémique (9.3%), arythmie cardiaque (4.2%) et insuffisance rénale chronique (5.1%). Nous avons noté l'existence d'une maladie respiratoire chronique dans 8% des cas, tandis que les cancers et les maladies inflammatoires chroniques étaient plus rares (0.8% dans chaque groupe). Les signes cliniques les plus fréquents étaient l'asthénie (77.5%), la toux sèche (62%), l'anorexie (39%) et les myalgies (35%). L'agueusie et l'anosmie étaient notées chez 35% et 26% des patients respectivement, tandis que la dyspnée était moins fréquente (20%). Une lymphopénie était retrouvée dans 56.7% des cas, une CRP élevée dans 36.9%, et une VS accélérée dans 47%. Une cytolysé hépatique était notée chez 62% des diabétiques. La moitié des patients avaient une PCR positive tandis que la TDM thoracique a objectivé une atteinte sévère dans 7.2% des cas. L'azithromycine et l'hydroxychloroquine ont été prescrits dans 90.5% et 70% des cas respectivement alors que le recours à la corticothérapie était plus rare (12.7%). La prescription d'un traitement anticoagulant était fréquente, à visée préventive (70%) ou curative (14.4%), alors que celle d'une oxygénothérapie l'était moins (9%). Certains patients ont développé une complication métabolique à type de déshydratation (4%), de cétose diabétique (2.5%) ou de coma hyperosmolaire (1.3%). L'évolution était favorable chez la plupart des patients (96.18%), nous avons noté 5 décès et 4 transferts en soins intensifs.

CONCLUSION

Nos patients diabétiques semblent être particulièrement vulnérables à l'infection COVID-19, avec un risque non négligeable de développer une forme sévère et des complications métaboliques. Le suivi de ces patients durant l'année qui suit leur hospitalisation fait l'objet d'un travail en cours.

MOTS CLÉS

COVID-19, diabète, prévalence, complications.

ABSTRACT

INTRODUCTION

Diabetes is one of the most noted comorbidities in patients with COVID-19. It appears to be a risk factor for progression to severe, even critical, forms of the disease. The aim of our study is to analyze the clinical and evolutionary characteristics of a cohort of diabetic patients infected with SARS CoV2.

METHOD

Prospective single-center study including 1008 patients over six-months (April-September 2020) based on clinical, radiological and/or immunological criteria.

RESULTS

We included 236 diabetics (23%) with a sex ratio of 1.05 and a mean age of 63 ± 12 years. Type I diabetes was rare (1%), and 4% of type II diabetics were unrecognized. The presence of comorbidities was frequent: hypertension (63.6%), dyslipidemia (9.3%), ischemic heart disease (9.3%), cardiac arrhythmia (4.2%) and chronic renal failure (5.1%). We noted chronic respiratory diseases in 8% of cases, while cancers and chronic inflammatory diseases were rarer (0.8% in each group). The most frequent clinical signs were asthenia (77.5%), dry cough (62%), anorexia (39%) and myalgia (35%). Ageusia and anosmia were noted in 35% and 26% of patients respectively, while dyspnea was less common (20%). Lymphopenia was found in 56.7% of cases, elevated CRP in 36.9%, and accelerated sedimentation rate in 47%. Hepatic cytolysis was noted in 62% of diabetics. Half of patients had a positive PCR while the thoracic CT revealed severe damage in 7.2% of cases. Azithromycin and hydroxychloroquine were prescribed in 90.5% and 70% of cases respectively, while the use of corticosteroid was rarer (12.7%). The prescription of anticoagulant treatment was frequent, for preventive (70%) or curative (14.4%), while that of oxygen was less (9%). Some patients developed metabolic complications such as dehydration (4%), diabetic ketosis (2.5%) or hyperosmolar coma (1.3%). The outcome was favorable in most patients (96.18%), we noted 5 deaths and 4 transfers to intensive care.

CONCLUSION

Our diabetic patients seem to be particularly vulnerable to COVID-19 infection, with a significant risk of developing a severe form and metabolic complications. The follow-up of these patients during the year following their hospitalization is the subject of a work in progress.

KEYWORDS

COVID-19, diabetes, prevalence, complications.

I- INTRODUCTION

La COVID-19 est une pandémie mondiale qui ne provoque chez la plupart des personnes infectées qu'une forme clinique asymptomatique ou des symptômes bénins^[1] alors que les personnes avec des comorbidités, tel que le diabète, sont plus à risque de mauvais pronostic et développent plus fréquemment une forme grave^[2-3].

À l'échelle mondiale, la prévalence du diabète parmi les patients atteints de COVID19 est estimée à environ 10%^[4-5], ce qui rend le diabète une comorbidité fréquente et souligne l'importance d'un bon contrôle glycémique des patients diabétiques durant cette pandémie, afin de réduire le risque d'infection COVID-19 et la gravité de la maladie^[6-7].

Le but de notre étude est d'analyser les caractéristiques cliniques, radiologiques et évolutives de patients diabétiques atteints de COVID-19.

II- PATIENTS ET MÉTHODE

POPULATION D'ÉTUDE

Il s'agit d'une étude descriptive de type prospectif, monocentrique, réalisée à l'hôpital d'El Biar à Alger. Nous avons inclus sur une période de six mois (Avril- Septembre 2020), 1008 patients parmi lesquels 236 patients étaient diabétiques. Le sexe, l'âge, les antécédents, les signes cliniques, les données de l'examen physique ainsi que les données des examens complémentaires ont été analysés.

CRITÈRES D'INCLUSION

Nous avons inclus tous les patients adultes diabétiques, chez qui le diagnostic positif de COVID-19 était confirmé par un test RT-PCR (Reverse transcription polymerase chain reaction) positif et/ou une sérologie (IgM, IgG) positive et/ou des lésions à la TDM thoracique compatibles avec l'infection, hospitalisés ou traités à domicile. Les femmes enceintes et les enfants n'ont pas été pris en charge.

DONNÉES CLINIQUES

Les comorbidités existantes associées au diabète (hypertension artérielle, dyslipidémie, cardiopathie, maladies respiratoires, maladies rénales, maladies inflammatoires chronique, et cancer), ainsi que les manifestations cliniques (signes généraux, troubles respiratoires et troubles digestifs.) ont été recueillis par un questionnaire préétabli. La température, la fréquence respiratoire, la fréquence cardiaque et la saturation en oxygène en air ambiant étaient mesurées systématiquement. Le test sérologique rapide de l'infection COVID-19 et la mise en évidence du matériel génomique du SARS-CoV2 par la RT-PCR se faisaient à l'inclusion, si possible, chez tous les patients.

TEST RT-PCR ET TESTS SÉROLOGIQUES DE L'INFECTION COVID-19

Des prélèvements nasopharyngés étaient prélevés à l'admission au niveau du service de médecine interne dédié à la prise en charge des patients suspects de COVID-19. La mise en évidence du matériel génomique du coronavirus était réalisée au niveau de l'institut Pasteur d'Alger par la PCR en temps réel (RT-PCR, méthode de référence du diagnostic moléculaire du SARS-CoV-2)^[8]. Le test sérologique de l'infection COVID-19 permet une détection qualitative des IgG et/ou des IgM dans le sang total en 10 à 15 minutes avec une sensibilité de 88,66% et une spécificité de 90,63% ; l'utilisation simultanée de la PCR et des tests sérologiques permet un diagnostic aux différents stades de la pathologie^[8-9].

PARAMÈTRES BIOLOGIQUES

Un bilan biologique comportant : une numération formule sanguine (NFS), une CRP (C réactive protein), une vitesse de sédimentation (VS), une créatininémie, un ionogramme et un bilan hépatique, était systématiquement demandé, parfois complété par un taux des D-dimères, un taux des LDH (lactates déshydrogénases), et un dosage de ferritinémie en fonction de l'état clinique du patient.

DONNÉES TOMODENSITOMÉTRIQUES (TDM)

La TDM thoracique sans injection de produit de contraste, en présence de signe d'appel respiratoire, était l'examen clé du diagnostic de l'infection COVID, elle permettait de mettre en évidence : des opacités en verre dépoli (multifocales, bilatérales, et asymétriques), qui évoluent secondairement vers un aspect de « crazy paving », et des aspects de condensation parenchymateuses [10]. Ces atteintes radiologiques ont été classées en minime (atteinte < 10%), légère (atteinte de 10-25%), modérée (atteinte de 25-50%), sévère (atteinte de 50-70%), et critique (>70%) en fonction de l'étendue de la lésion^[11].

TRAITEMENT

Après avoir réalisé un bilan pré-thérapeutique (NFS, bilan rénal, bilan hépatique) et un ECG, l'association azithromycine et hydroxychloroquine était prescrite en absence de contre-indication chez tous les patients ; le recours à une céphalosporine de troisième génération (C3G) était réservé aux cas de surinfection, et la corticothérapie en association avec l'oxygénothérapie en présence de complication respiratoire. L'indication de l'héparinothérapie et sa posologie étaient discutées en fonction de la sévérité de la maladie et de la présence ou non de facteurs de risque thrombo-embolique.

ANALYSE STATISTIQUE

Les données quantitatives étaient exprimées par leurs moyennes ± écart-types alors que les données qualitatives étaient exprimées par leur fréquences (%). Toutes les analyses ont été réalisées avec un risque d'erreur α =5%, un test de significativité $p<0.05$ et un intervalle de confiance (IC) de 95% en utilisant le logiciel SPSS 21.0.

III- RÉSULTATS

Au total 1008 patients ont été inclus dont 236 (23.4%) diabétiques, 119 hommes et 117 femmes ayant un âge moyen de 63±12 ans, tous âgés de plus de 30ans et 58% au-delà de 60 ans (Tableau 1). Le diabète de type 2 était majoritaire (99%) dont 4% de cas méconnus. Les patients étaient traités par antidiabétiques oraux dans 62,8% des cas, associés à l'insuline dans 28% des cas, ou par insuline seule dans 11% des cas. Plus de 80% des patients avait au moins une comorbidité, représentée principalement par l'hypertension artérielle (63,6%) suivie de la dyslipidémie et de la cardiopathie ischémique (9,3% chacune) de façon significativement plus élevée que chez les non diabétiques (Tableau 2).

La symptomatologie clinique était dominée par l'asthénie (77,5%) et la toux sèche (62,3%), les manifestations digestives étaient représentées par les diarrhées (29,7%), les nausées (14%) et les douleurs abdominales (9%), tandis que l'anosmie et l'agueusie étaient notées dans 25,8% et 34,7% des cas respectivement (Tableau 3).

Sur le plan biologique, la lymphopénie était présente chez 134 patients (56,7%), tandis que la thrombopénie était notée chez 9.3% des patients. La CRP était élevée dans 36.9% des cas et la VS était accélérée dans 47% des cas. Près de 65% des patients avaient une glycémie à jeun à l'inclusion supérieure à 1,26 g/l, une altération de la fonction rénale (clairance à la créatinine <60 ml/mn) chez 22.9 % des patients, tandis que l'hypokaliémie était moins fréquente (5.9%), une cytolyse hépatique chez 62% des diabétiques avant de débuter tout traitement (tableau 4).

La PCR était positive chez **135** diabétiques parmi 152 testés (89%) et le test sérologique rapide était positif chez 18 patients parmi 54 testés (33%). La TDM thoracique a confirmé le diagnostic de pneumonie COVID chez 220 patients (93,2 %) en objectivant des lésions minimales à modérées chez 205 patients et sévères chez 17 patients (tableau 5).

Concernant le traitement, l'azithromycine et l'hydroxychloroquine ont été prescrits dans 90.5% et 70% des cas respectivement et une céphalosporine de troisième génération était prescrite chez 59 patients pour traiter une surinfection bactérienne. La prescription d'un traitement anticoagulant était significativement plus fréquente chez les diabétiques, à visée préventive (68,2% vs 58,8%, $p=0.007$) ou curative (14,4% vs 6,2%, $p<10^{-3}$). Une corticothérapie était indiquée dans 12,7 % des cas (contre 7% chez les non diabétiques, $p=0.005$) alors que le recours à une oxygénothérapie n'était nécessaire que dans 9% des cas contre 5,2% chez les non diabétiques, $p=0.019$ (tableau 6). Les complications métaboliques n'étaient notées que chez 7.8% des patients à type de déshydratation (4%), cétose diabétique (2.5%) ou coma hyperosmolaire (1.3%). L'évolution était favorable chez la plupart des patients (96.18%), nous avons noté 5 décès et 4 transferts en service de réanimation.

Tableau 1 : Répartition des patients selon les tranches d'âge

	Diabétiques		Non diabétiques		Total	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
< 20 ans	0	0.0	10	1.3	10	1.0
20-29 ans	0	0.0	56	7.3	56	5.6
30-39 ans	9	3.8	134	17.4	143	14.2
40-49 ans	15	6.4	180	23.3	195	19.4
50-59 ans	75	31.8	174	22.6	249	24.7
60-69 ans	73	30.9	126	16.3	199	19.8
≥70 ans	64	27.1	91	11.8	155	15.4
Total	236	100,0	772	100,0	1008	100,0

Tableau 2 : Comorbidités par ordre de fréquence

	Diabétiques		Non diabétiques		P	Total	
	Effectif	%	Effectif	%		Effectif	%
HTA	150	63.6	161	20.9	<0.000	311	30.9
Dyslipidémie	22	9.3	14	1.8	<0.000	36	3.6
Coronaropathie	22	9.3	13	1.7	<0.000	35	3.5
M Rsc	19	8.1	40	5.2	0.100	59	5.9
MRC	12	5.1	12	1.6	0.002	24	2.4
Arythmie	10	4.2	13	1.7	0.022	23	2.3
MIC	2	0.8	18	2.3	0.065	20	2
Cancer	2	0.8	10	1.3	0.57	12	1.2
Total	236	100,0	772	100,0		1008	100,0

HTA: hypertension artérielle, MRSc: maladie respiratoire chronique, MRC : maladie rénale chronique, MIC : maladie inflammatoire chronique

Tableau 3 : Symptomatologie cliniques par ordre de fréquence

SYMPTÔMES	EFFECTIF	%
Asthénie	183	77.5
Toux	147	62.3
Anorexie	93	39.4
Myalgie	83	35.2
Agueusie	82	34.7
Céphalées	71	30.1
Diarrhées	70	29.7
Anosmie	61	25.8
Dyspnée	48	20.3
Irritation gorge	36	15.3
Douleurs thoraciques	35	14.8
Nausée	33	14.0
Douleurs abdominales	21	8,9
Vomissements	17	7,2
Dysphagie	04	1.7

PROFIL DES PATIENTS

Poids (Kg)	81±13
PAS (mmHg)	126±19
PAD (mmHg)	76±12
FC (b/mn)	87±17
FR (c/mn)	21±4
SaO2 (%)	96±4

IMC : indice de masse corporelle PAS : pression artérielle systolique
PAD : pression artérielle diastolique FC : fréquence cardiaque
FR : fréquence respiratoire SaO2 : saturation artérielle en oxygène

IV- DISCUSSION

Considérée comme une infection bénigne dans la plupart des cas, la COVID-19 peut évoluer vers une forme sévère, un syndrome de détresse respiratoire aiguë, ou une défaillance multiviscérale, ce qui fait d'elle une maladie potentiellement mortelle [12]. L'âge avancé, le sexe masculin, les comorbidités telles que les maladies cardiovasculaires, l'obésité et le diabète ont été identifiées comme facteurs de risque de gravité de la COVID-19 [13].

L'analyse des caractéristiques, cliniques, biologique et évolutives des patients diabétiques atteints de COVID-19 est nécessaire, afin d'identifier les facteurs pronostiques et les protocoles thérapeutiques de cette catégorie de patient.

D'après les données Chinoises et Italiennes [14-15-16], la prévalence des diabétiques parmi les patients atteints de COVID-19 peut être égale ou parfois même inférieure à celle de la population générale ; dans notre série le nombre de patients diabétiques représentait près du quart de la population incluse (23%), ce qui donne un chiffre plus élevé que la prévalence du diabète dans la population générale estimée à 14.4% [17]; le patient diabétique serait ainsi plus à risque de contracter la maladie qu'un non diabétique.

Les données de la littérature, ne font pas de distinction entre les deux types du diabète, elles s'intéressent essentiellement au diabète de type 2 en raison de sa forte prévalence. La prévalence masculine est plus importante [18] du fait de l'augmentation de l'incidence du diabète avec l'âge, cette donnée manque chez nos patients (sex-ratio=1) du fait d'un recrutement monocentrique.

Les diabétiques atteints de COVID-19 ne semblent pas avoir un profil clinico-biologique différent des autres catégories de patients ; la fièvre, la dyspnée et les troubles digestifs sont les maîtres symptômes [19]. Concernant nos malades, la symptomatologie à l'admission était dominée par la triade asthénie-fièvre-toux, une atteinte ORL, puis une sémiologie digestive variée, la dyspnée et les douleurs thoraciques étaient moins fréquentes.

La lymphopénie, l'hyperglycémie à jeun et la cytolysé hépatique étaient retrouvées chez plus de la moitié de nos patients, la lymphopénie étant

Tableau 4 : Anomalies biologiques

	DIABÉTIQUES		NON DIABÉTIQUES		P	TOTAL	
	Effectif	%	Effectif	%		Effectif	%
Hyperleucocytose	17	7.2	77	10	0.216	94	9.3
Lymphopénie	134	56.7	293	37.9	0.114	427	42.7
Thrombopénie	22	9.3	51	6.6	0.426	73	7.2
CRP (>6mg/l)	87	36.9	194	25.1	0.753	281	27.9
VS (>25mm)	111	47	431	55.8	0.163	542	53.8
GAJ >1.26	153	64.8	13	1.7	0.019	166	16.5
Hypokaliémie	14	5.9	59	7.6	0.426	73	7.2
ASAT>35	133	56.3	361	46.8	0.050	494	49
ALAT>35	147	62.3	400	51.8	0.036	547	54.3

CRP : C réactive protein, VS : vitesse de sédimentation, GAJ : glycémie à jeun,
ALAT : Alanine aminotransférase, ASAT : Aspartate aminotransférase

Tableau 5 : Anomalies à la TDM thoracique

	DIABÉTIQUES		NON DIABÉTIQUES		P	TOTAL	
	Effectif	%	Effectif	%		Effectif	%
TDM normale	8	3.4	47	6.1	0.323	57	5.7
Minimes <10%	66	28	204	26.4	0.749	270	26.8
Légères 10-25%	89	37.7	265	34.3	0.340	354	35.1
Modérées 25-50%	50	21.2	135	17.5	0.199	185	18.3
Sévères 50- 70%	16	6.7	40	5.18	0.773	56	5.5
Critique >70%	1	0.4	7	0.9	0.464	8	0.8

Tableau 6 : Moyens thérapeutiques

	DIABÉTIQUES		NON DIABÉTIQUES		P	TOTAL	
	Effectif	%	Effectif	%		Effectif	%
Azithromycine	225	95.3	699	90.5	0.003	924	91.7
Hydroxychloroquine	165	69.9	465	60.2	0.012	630	62.5
Corticoïdes	30	12.7	54	7	0.005	84	8.3
Isocoagulant	161	68.2	454	58.8	0.007	615	61
Hypocoagulant	34	14.4	48	6.2	<0.000	82	8.1
C3G	59	25	126	16.3	0.003	185	18.4
Oxygénothérapie	22	9.3	40	5.2	0.019	62	6.2

C3G : céphalosporine de troisième génération.

considérée dans plusieurs études [20] comme un paramètre de gravité et un facteur de risque de mortalité. L'hyperglycémie observée chez des patients atteints de COVID-19 est probablement en rapport avec une altération transitoire de la fonction des cellules des îlots pancréatiques [21], elle est associée d'une part à la réplication et la prolifération virale, et d'autre part au déséquilibre du contrôle glycémique et du besoin accrue en insuline provoqués par le virus [22]. Concernant la cytolysé hépatique, l'effet cytopathique directement provoqué par le virus n'a pas pu être établi, du fait de la fréquence de comorbidités chez les patients diabétiques et la polymédication et de la toxicité médicamenteuse. L'utilisation de médicaments potentiellement toxiques et le risque de développer une insuffisance hépatique aigue au cours de l'évolution de la COVID-19, impose une surveillance stricte de la fonction hépatique.

La survenue de formes sévères, notamment pulmonaires chez les patients diabétiques a été rapportée dans plusieurs études [23-24], probablement du fait de l'état proinflammatoire et prothrombotique plus marqué [25], du déséquilibre glycémique et de l'existence de complications liées au diabète [26-27]. Ceci a été également observé dans notre série puisque le nombre de formes pulmonaires sévères chez les diabétiques était plus important que celui retrouvé chez les non diabétiques (7.2% vs 6.1%), de même pour le recours à l'oxygénothérapie (9.3% vs 5.2%, p=0.019) et à la corticothérapie (12.7% vs 7% , p=0.005) ;

Le nombre de complications métaboliques était également plus élevé (7.6 vs 2.4%, p<0.05).

Le patient diabétique atteint de COVID-19 est susceptible de développer un

état d'hypercoagulabilité, associé à une réponse inflammatoire accrue [28-29-30], considérés comme des facteurs de risque de sévérité qui justifient le traitement anticoagulant et le recours à la corticothérapie, chez nos patients diabétiques la prescription de ces derniers été plus fréquente par rapport aux non diabétiques. Les états d'hyperglycémie aggravés par cette corticothérapie, sont généralement traités efficacement avec de l'insuline. Grâce à son effet immunomodulateur et métabolique (augmenter la sécrétion endogène d'insuline), l'hydroxychloroquine faisait partie du protocole nationale du traitement de la COVID-19 appliqué dans notre service, et a été utilisé chez plus de 65% de nos patients avec succès.

Dans la littérature, le diabète est désigné comme le meilleur prédicteur de mortalité liée à la COVID-19 [31] surtout lorsqu'il est associé à d'autres comorbidités et à un âge avancé, faisant ainsi des diabétiques âgés une population à haut risque. Cette association a été établie chez nos patients, vu le nombre de décès parmi nos patients diabétiques par rapport au non diabétiques (2.1% versus 0.6%, $p=0.046$)

V- CONCLUSION

Cette étude nous a permis d'identifier le profil clinique et les caractéristiques évolutives des patients diabétiques atteints de COVID-19, et de faire le point sur les complications que peuvent présenter ces patients à court terme. Un accompagnement de ses patients diabétiques dans l'année qui suit leur hospitalisation serait essentiel afin de connaître leur évolution à long terme.

VI- RÉFÉRENCES

1. Pascarella G, Strumia A, Piliago C et al. COVID19 diagnosis and management: A comprehensive review. *J. Intern. Med.* 2020, 288, 192–206.
2. Xu L, Mao Y, Chen G et al. Risk factors for 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) patients progressing to critical illness: A systematic review and meta-analysis. *Aging* 2020, 12, 12410–12421.
3. Zaki N, Alashwal H, Ibrahim S et al. Association of hypertension, diabetes, stroke, cancer, kidney disease, and high-cholesterol with COVID-19 disease severity and fatality: A systematic review. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 2020, 14, 1133–1142.
4. Singh A.K, Gupta, R, Ghosh, A et al. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 2020, 14, 303–310.
5. Wang X, Wang S, Sun, L et al. Prevalence of diabetes mellitus in 2019 novel coronavirus: A meta-analysis. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020, 164, 108200.
6. Pal, R et Bhansali, A. COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: The conundrum. *Diabetes Res. Clin. Pr.* 2020, 162, 108132.
7. Wang A, Zhao W, Xu, Z et al. Timely blood glucose management for the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) is urgently needed. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020, 162, 108118.
8. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020 May 6. Epub 2020/05/07.
9. Pan Y, Li X, Yang G et al. Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID-19 patients. *J Infect.* 2020 Apr 10;81(1):e28-e32.
10. Fatima S, Ratnani I, Husain M, Surani S. Radiological findings in patients with COVID-19. *Cureus.* 2020;12(4):e7651.
11. A.Mahsouli, M.Grillo, N.Amini et al. Imagerie thoracique du COVID-19. *Louvain Med* 2020 mai-juin; 139 (05-06): 360-367.
12. Wu Z. et McGoogan J.M. 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.* 2020;323:1239–1242.

13. Zhou F, Yu T, Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054–1062. [Erratum in: *Lancet* 2020; 395:1038]
14. Wang L, Gao P, Zhang M, Huang Z, Zhang D, Deng Q, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013. *JAMA* 2017;317:2515–23.
15. Wang L, Gao P, Zhang M et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013. *JAMA* 2017;317:2515–23.
16. Longato E, Di Camillo B, Sparacino G et al. Diabetes diagnosis from administrative claims and estimation of the true prevalence of diabetes among 4.2 million individuals of the Veneto region (North East Italy). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020;30:84–91.
17. <https://www.afro.who.int/fr/media-centre/events/enquete-stepwise-algerie-2016-2017-meilleure-connaissance-du-profil-de-sante>
18. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA.* 2020;323(16):1574–81.
19. B.Cariou, P. Gourdy, S. Hadjadj et al. « Diabète et COVID-19 : les leçons de CORONADO » *Médecine des Maladies Métaboliques.* 2021 Feb ; 15(1) : 15–23
20. Guozhen Li, Qin Deng, Jiali Feng et al. Caractéristiques cliniques des patients diabétiques atteints de COVID-19. *J Diabetes Res.* 2020 Jul 16;2020:1652403. doi:10.1155/2020/1652403. eCollection 2020.
21. Ilias I, Zabulienne L. Hyperglycémie et la nouvelle infection Covid-19: mécanismes physiopathologiques possibles. *Hypothèses Med.* 2020; 139 : 109699.
22. Wu L, Girgis CM, Cheung NW. COVID-19 et diabète: les besoins en insuline correspondent à la gravité de la maladie chez les patients gravement malades. *Clin Endocrinol (Oxf)* . 2020; 93 : 390-393
23. Matsushita K, Ding N, Kou M, Hu X, Chen M, Gao Y, et al. The relationship of COVID-19 severity with cardiovascular disease and its traditional risk factors: A systematic review and meta analysis. *medRxiv* 2020. doi:10.1101/2020.04.05.20054155.
24. Liang W, Wei Jie G, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21(3):3357.
25. Guo W, Li M, Dong Y et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev* 2020;e3319. doi:10.1002/dmrr.3319
26. Societe francophone du diabete. *etude CORONADO: CORONAVIRUS disease 2019 and Diabetes Outcomes.* <https://www.sfdiabete.org/actualites/medical/etude-coronado-coronavirusdisease-2019-and-diabetes-outcomes>.
27. 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* 2020. doi:10.1001/jama.2020.2648.
28. Gupta R., Hussain A., Misra A. Diabète et COVID-19: preuves, état actuel et questions de recherche sans réponse. *Eur J Clin Nutr.* 2020 doi: 10.1038 / s41430-020-0652-1.
29. Huang I., Pranata R., Lim MA et al. Protéine C-réactive, procalcitonine, D-dimère et ferritine dans la maladie à coronavirus sévère-2019: une méta-analyse. *Ther Adv Respir Dis.* 2020; 14 doi: 10.1177 / 1753466620937175. 1753466620937175.
30. Wang Z., Du Z., Zhu F. L'hémoglobine glycosylée est associée à une inflammation systémique, une hypercoagulabilité et un pronostic des patients COVID-19. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020; 164 : 108214. doi: 10.1016 / j.diabres.2020.108214.
31. A.Pizzocaro, W.Vena, G.Rastrelli et al. Diabetes-is-most-important-cause-for-mortality-in-COVID-19-hospitalized-patients-Systematic-review-and meta-analysis: *Rev Endocr Metab Disord* 2021 06 22;22(2):275-296.