كليـــــــة الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH
MARRAKECH
جامعة القاضي عياض
UNIVERSITÉ CADI AYYAD

Année 2022 Thèse N° 394

Diabète et COVID-19 : Expérience de l'hôpital militaire Avicenne

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29/12/2022

PAR

Mlle. Lamiae EL IDRISSI

Née le 23 Juillet 1997 à Kenitra

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Diabète-Covid-19-SARS-CoV2-Maroc-Diagnostic-Traitement-facteurs Pronostiques-Evolution

JURY

Mr. M. ZYANI Professeur de médecine interne.	PRESIDENT	
Mr. M. BADAOUI Professeur de médecine interne.	RAPPORTEUR	
Mr. H. QACIF Professeur de médecine interne.	JUGES	
Mr. A. BENJELLOUN HARZIMI Professeur de pneumologie.		
Mr. S. KADDOURI Professeur de médecine interne.		

بسم الله الرحمن الرحيم

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948

LISTE DES PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZIVice
doyen chargé de la pharmacie : Pr. Said ZOUHAIR
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anésthésie- reanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillofaciale	FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ADALI Imane	Psychiatrie	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - reanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
ALJ Soumaya	Radiologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMAL Said	Dermatologie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- Clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LAKMICHI MohamedAmine	Urologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladiesmétaboliques	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru

			maxillo faciale
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatologie)
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice etplastique	MARGAD Omar	Traumatologie –orthopédie
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino – Laryngologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUFID Kamal	Urologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOURRAHOUAT Aicha	Pédiatrie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NARJIS Youssef	Chirurgie générale
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	NIAMANE Radouane	Rhumatologie

CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	OUALI IDRISSI Mariem	Radiologie
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	OUBAHA Sofia	Physiologie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSI EL GANOUNI Najat	Radiologie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	QAMOUSS Youssef	Anésthésie- réanimation
DAHAMI Zakaria	Urologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino – Laryngologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- reanimation	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillofaciale	SORAA Nabila	Microbiologie – Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL IDRISSI SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie – virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladiesmétaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZYANI Mohammed	Médecine interne
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie-embyologie cytogénétique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive,santé publique et hygiène)	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie -Réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto- rhino- laryngologie	MESSAOUDI Redouane	Ophtalmologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice etPlastique
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
BELHADJ Ayoub	Anesthésie -Réanimation	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
CHRAA Mohamed	Physiologie	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice etplastique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie
Hammoune Nabil	Radiologie	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
ABDELFETTAH Youness	Rééducation etRéhabilitation Fonctionnelle	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire
FDIL Naima	Chimie de CoordinationBio-organique		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	PédoPsychiatrie	ELJAMILI Mohammed	Cardiologie
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABOUDOURIB Maryem	Dermatologie	EL-QADIRY Rabiy	Pédiatrie
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	FASSI FIHRI Mohamed jawad	Chirurgie générale
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	GEBRATI Lhoucine	Chimie physique
AHBALA Tariq	Chirurgie générale	HAJHOUJI Farouk	Neurochirurgie
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	HAJJI Fouad	Urologie
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AMINE Abdellah	cardiologie	HAZIME Raja	Immunologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	IDALENE Malika	Maladies infectieuses
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	JALLAL Hamid	Cardiologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chir maxillo faciale	KHALLIKANE Said	Anesthésie-réanimation

AZIZI Mounia	Néphrologie	LACHHAB Zineb	Pharmacognosie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAHMINI Widad	Pédiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAMRANI HANCHI Asmae	Microbiologie-virologie
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELLASRI Salah	Radiologie	MAOUJOUD Omar	Néphrologie
BENAMEUR Yassir	Médecine nucléaire	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
BENCHAFAI Ilias	Oto- rhino- laryngologie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENYASS Youssef	Traumatologie-orthopédie	MOULINE Souhail	Microbiologie-virologie
BENZALIM Meriam	Radiologie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BOUHAMIDI Ahmed	Dermatologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	RAGGABI Amine	Neurologie
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation
CHETTATI Mariam	Néphrologie	ROUKHSI Redouane	Radiologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	SALLAHI Hicham	Traumatologie-orthopédie

DOUIREK Fouzia	Anesthésie- réanimation	SAYAGH Sanae	Hématologie
DOULHOUSNE Hassan	Radiologie	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SBAI Asma	Informatique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordinationbio-organnique	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et decatastrophe
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SLIOUI Badr	Radiologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	WARDA Karima	Microbiologie
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	YAHYAOUI Hicham	Hématologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	YANISSE Siham	Pharmacie galénique
EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
EL KHASSOUI Amine	Chirurgiepédiatrique	ZIRAOUI Oualid	Chimie thérapeutique
ELATIQI Oumkeltoum	Chirurgieréparatrice et plastique	ZOUITA Btissam	Radiologie

LISTE ARRÉTÉÉ LE 26/09/2022

DÉDICACES

بسم الله الرحمن الرحيم

﴿ وَقُل رَّبِّ أَدْخِلْنِي مُدْخَلَ صِدْقٍ وَأَخْرِجْنِي مُخْرَجَ
صِدْقٍ وَاجْعَل لِّي مِن لَّدُنكَ سُلْطَانًا نَّصِيرًا ﴿٨٠﴾ ﴾

Ce moment est l'occasion d'adresser mes remerciements et ma reconnaissance,

Je dédie cette thèse…

A Allah

Créateur de la terre et des cieux, Tu as voulu et Tu as permis que ce jour arrive. Par Ta miséricorde, Ta bonté et Ta grâce Tu m'as assisté tout au long de ma vie. Je te prie d'accepter ce modeste travail en témoignage de ma reconnaissance et de ma foi.

A MES PARENTS

A qui je dois tout, puisse dieu vous garder toujours à mes côtés en bonne et parfaite santé...

A MA TRES CHERE ET ADORABLE MERE : SOUAD

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec la tendresse et l'affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes cotes pour me consoler quand il fallait. Merci pour tes sacrifices le long de ces années. Merci pour ta présence rassurante. Merci pour tout l'amour que tu procures à notre petite famille.

En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et profonde estime.

Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

Je t'aime Maman

A MON TRES CHER ET ADORABLE PERE : MOULAY AHMED

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soient-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Tu as été toujours à mes côtés dans les bons moments et dans les rudes épreuves, éclairant mon chemin par tes conseils et directives et me guidant pour ton savoir être dans le respect pur et simple de nos vieilles traditions.

Tu es l'investigateur de ma réussite, grâce à Dieu tes efforts se voient récompensés, reçois ce travail en témoignage de ma profonde reconnaissance et haute considération que mérite un grand pédagogue. Ce travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployés pour mon éducation et ma formation.

Puisse Dieu te prêter santé, longue vie et bonheur afin que je puisse te rendre une infime partie de ce que tu fais pour moi.

Je t'aime Papa

A MON TRES CHER FRERE : MOULAY DRISS

Te souviens-tu de nos premières batailles ? Des premiers cours de Maths que tu m'as enseignées au collège ?

A tous les moments d'enfance passés avec toi mon adorable frère, en gage de ma profonde estime pour l'aide que tu m'as apporté. Tu m'as soutenu, réconforté et encouragé durant toutes mes années d'études. Tu as toujours cherché mon plaisir et mon sourire dans les moments les plus difficiles de ma vie. Je te dédie ce travail en témoignage de tout ce que je ressens pour toi, qu'aucun mot ne le saurait exprimer. J'implore Dieu qu'il t'apporte tout le bonheur et toute la réussite et t'aide à réaliser tous tes rêves toi et ta femme.

J'espère que tu es fier de ta sœur et que tu trouveras dans cette thèse l'expression de mon affection pour toi.

Je t'aime….. Hahowaaa moulay driiiisss

A MON CERVEAU :

Tu es ce qu'il y a de mieux en moi mais aussi la cause de mes doutes et pensées négatives. Nous voici, nous avons réussi après toutes ces années à réaliser l'un de nos rêves, je t'ai dit que tout irait bien un jour.

Nous avons encore beaucoup d'années devant nous, sois gentil avec moi.

A MON CŒUR :

Merci d'avoir eu la foi quand j'étais aveuglé par les peurs et le doute. Ton intensité est ma force. S'il te plaît, reste aussi humain que tu l'es maintenant. Une âme guérisseuse est une âme qui ressent la douleur et la joie d'une manière humaine et brute.

A MA CHERE TANTE, MA DEUXIEME MERE : TOUTA

La plus douce des tantes, tu as toujours été une source de tendresse et d'amour infini. Merci pour tes prières à chaque fois que tu me vois ou tu écoutes ma voix. Je te dédie ce travail en espérant que Dieu le tout puissant te procure santé et longévité. Je ne trouverai jamais l'expression forte pour t'exprimer mon affection. Merci d'avoir toujours été présente et de m'avoir toujours aidé à faire face aux épreuves de la vie.

Je t'aime Touta

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS- PARENTS : DRISS DARKAOUI, FATNA DARKAOUI, MOULAY LARBI EL IDRISSI, ZINEB EL IDRISSI

J'aurais tellement aimé que vous soyez à mes côtés en ce jour, et que vous puissiez être fiers de moi. Vous êtes toujours présents dans mon esprit et dans mon cœur. En hommage à l'amour et l'affection que vous nous avez toujours apporté, je vous dédie cet humble travail. Que Dieu vous accueille dans son éternel paradis, et que vos âmes reposent en paix. Je vous aime.

J'aurai aimé pouvoir citer chacun par son nom, Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, et la reconnaissance sincère que j'ai pour vous. Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'offrez et votre bonté exceptionnelle. Que Dieu vous accorde santé, longue vie et beaucoup de bonheur

À MA SŒUR DE CŒUR HOUDA EL GARNI

Voilà déjà 7 ans qu'on se connait. Tu es ma confidente, ma complice, et la plus intime de mes amies. Aucune dédicace ne peut exprimer la profondeur des sentiments d'amour et d'attachement que j'éprouve à ton égard. Ma sœur chérie, tu es une âme pure, une personne unique, un petit trésor, une perle rare. Je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu as fait pour moi. Les mots m'échappent pour t'exprimer mon amour et mon estime envers toi. Tu as toujours été, et tu continues d'être une source d'inspiration pour moi. Ton caractère fort combiné à ta douceur ne fait que prouver l'unique personne que tu es. Merci pour nos petits moments de bonheur, merci pour nos fous rires, nos longues heures de discussion, et nos années de complémentarité. Que mon travail soit témoignage de mon grand amour et respect. Puisse dieu te protéger, garder et renforcer notre amour inconditionnel.

Ça fait du bieeeeen.

A MA TRES CHERE AMIE : HAJAR

En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux liens solides qui nous unissent. Un grand merci pour ton soutien, tes encouragements et ton aide. J'ai trouvé en toi le refuge de mes chagrins et mes secrets. Avec toute mon affection et estime, je te souhaite beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans ta vie professionnelle que privée. Je prie Dieu pour que notre amitié et fraternité soient éternelles.

A TOUTE MA FAMILLE (DARKAOUI, EL IDRISSI), MES TANTES, MES ONCLES, MES COUSINS ET COUSINES

Joutime ma chikha a amour

A MA TRES CHERE AMIE : SARA

Ma douce Sara Ton aide, ta générosité d'esprit, ton soutien ont été pour moi une source de courage et de confiance. Ma très chère amie merci de m'avoir aidé à avancer, merci d'être à mes côtés tout simplement. Qu'il me soit permis aujourd'hui de t'assurer mon profond amour et mon énorme reconnaissance. Que Dieu te protège et te procure bonheur et bonne santé et que notre amitié reste à jamais.

À MES AMIS(ES) ET COLLEGUES : NEHAD RANIB, KENZA BOUIKHSSAINE, CHAIMAE EL MOUTAOUAKKIL, ASMAE EL GASMI, SALMA EL BAHI, BAHIA EL HORRE, ADELMONIM DRIOUCH, IDRISS EHLALI, FADI MOUMEN, AYMEN, YOUSSEF…

Pour tous nos moments de folie, pour toutes les joies et les déceptions que nous avons traversées ensemble en médecine, pour tous les moments formidables qu'on a partagés…

A TOUS MES ENSEIGNANTS DU PRIMAIRE, SECONDAIRE, ET DE LA FACULTE DE MEDECINE DE MARRAKECH

Aucune dédicace ne saurait exprimer le respect que je vous apporte de même que ma reconnaissance pour tous les sacrifices consentis pour ma formation, mon instruction et mon bien être. Puisse Dieu tout puissant vous procurer santé, bonheur et longue vie.

A NOTRE MAITRE ET CO-RAPPORTEUR DE THESE PROFESSEUR Z. CHAHBI

PROFESSEUR ASSISTANT DE MEDECINE INTERNE DE L'HOPITAL MILITAIRE AVICENNE DE MARRAKECH

Je vous remercie infiniment pour votre précieuse collaboration à notre étude.

Vos hautes qualités humaines et professionnelles ainsi que votre sérieux ont toujours suscité notre profond respect. Veuillez trouver dans ce travail, les marques de notre profonde gratitude et l'expression d'une infinie reconnaissance.

A TOUS CEUX OU CELLES QUI ME SONT CHERS ET QUE J'AI OMIS INVOLONTAIREMENT DE CITER.

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail. À tous ceux qui ont cette pénible tache de soulager les gens et diminuer leurs souffrances.

REMERCIEMENTS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE PROFESSEUR M. ZYANI PROFESSEUR AGREGE ET CHEF DE SERVICE DE MEDECINE INTERNE A L'HOPITAL MILITAIRE AVICENNE DE MARRAKECH

Vous avez fait preuve d'une grande compréhension et d'une grande disponibilité. Nous sommes très reconnaissants de la gentillesse et l'amabilité avec laquelle vous avez accepté de juger et de présider ce travail de thèse.

Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués. Recevez cher maitre ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines. Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE PROFESSEUR M. BADAOUI PROFESSEUR AGREGE DE MEDECINE INTERNE DE L'HOPITAL MILITAIRE AVICENNE DE MARRAKECH

Nous vous remercions pour la gentillesse et la sympathie avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail. Vous nous avez toujours réservés le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles. Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçus en toute circonstance avec sourire et bienveillance. Les conseils fructueux que vous nous avez prodigués ont été très précieux, nous vous en remercions. Votre parcours professionnel, votre compétence incontestable, et vos qualités humaines font de vous un grand professeur et nous inspirent une grande admiration et haute considération.

Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THÈSE PROFESSEUR BENJELLOUN PROFESSEUR AGREGE DE PNEUMOLOGIE DE L'HOPITAL AVICENNE DE MARRAKECH

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour votre simplicité avec laquelle vous m'avez accueilli. Votre présence constitue pour moi un grand honneur. De votre enseignement brillant et précieux, je garderai les meilleurs souvenirs depuis mon passage en 3ème année dans votre service que je considère exceptionnel. Par votre modestie, vous m'avez montré la signification morale de notre profession. Je vous remercie de votre gentillesse. Qu'il me soit ainsi permis de vous présenter à travers ce travail le témoignage de mon grand respect et l'expression de ma profonde reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THÈSE PROFESSEUR H. QACIF PROFESSEUR AGREGE DE MEDECINE INTERNE DE L'HOPITAL MILITAIRE AVICENNE DE MARRAKECH

Nous vous remercions sincèrement de l'honneur que vous nous faites en siégeant dans notre jury. Nous vous remercions de votre Enseignement et nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Vous avez fait preuve d'une grande disponibilité et d'une grande gentillesse.

Veuillez accepter, chère maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THÈSE PROFESSEUR S. KADDOURI PROFESSEUR AGREGE DE MEDECINE INTERNE DE L'HOPITAL MILITAIRE AVICENNE DE MARRAKECH

Nous vous remercions d'avoir voulu répondre à notre souhait de vous avoir parmi nos membres de jury. En acceptant de juger notre travail, vous nous accordez un très grand honneur. Veuillez trouver, chère maître, dans ce travail, l'expression de notre profond respect.

ABRÉVIATIONS

Liste des abréviations :

ACE 2 : Angiotensin-converting enzyme 2

ADN : Acide désoxyribonucléique

ALAT : Alanine aminotransférase

ARN : Acide ribonucléique

ASAT : Aspartate aminotransférase

ATB : Antibiotique

ATCDs : Antécédents

BPM : Battements par minute

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

MMWR : Morbidity and Mortality Weekly Report

COVID-19 : Coronavirusdisease 19

CPA : Cellules présentatrices d'antigènes

Cpm : Cycles par minute

CRP : Protéine C réactive

DAMP : les modèles moléculaires associés aux dommages

HBPM : Héparine de bas poids moléculaire

IgA : Immunoglobulines A

IgG : Immunoglobulines G

IgM : Immunoglobulines M

LDH : Lactate déshydrogénase

Max : Maximum

MERS-COV : Middle East respiratory syndrome-related coronavirus

Min : Minimum

ND : Non disponible

NFS : Numération de la formule sanguine

OMS : Organisation mondiale de la santé

PAMP : Pathogen Associated Molecular Patterns

PCT : Procalcitonine

PID : Pneumopathie interstitielle diffuse

PNN : Polynucléaires neutrophiles

RTC : Complexe de réplication-transcription

RT-PCR : Reverse Transcription- Polymérase Chain Réaction

SpO2 : Saturation pulse en oxygène

SARS-COV-2 : severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

Sd : Syndrome

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë

TCA : Temps de céphaline activée

TDM : Tomodensitométrie

TMPRSS2 : Protéase transmembranaire à sérine 2

TP : Taux de prothrombine

TTT : Traitement

VLP : Virus-like particles

PLAN

INTRODUCTION 1
MATERIELS ET METHODES 4
RESULTATS 9
ETUDE DESCRIPTIVE 10
I. Profil épidémiologique 10
II. Profil clinique 16
III. Profil paraclinique 22
IV. Caractéristiques du diabète 25
V. Traitements administrés aux patients 27
VI. Profil Evolutif 29
ETUDE ANALYTIQUE 30
I. Facteurs démographiques 30
II. Antécédents 30
III. Statut vaccinal 31
IV. Signes cliniques 31
V. Bilan biologique 32
VI. PCR et TDM 33
VII. Traitement 33
VIII. Récapitulatif des facteurs pronostiques 34
DISCUSSION 35
GENERALITES SUR LA COVID-19 36
I. Agent pathogène 36
II. Epidémiologie 47
III. Physiopathologie 55
IV. Diagnostic de l'infection par le SARS-CoV-2 61
V. Traitement de la COVID-19 86
VI. Mesures de prévention de la COVID-19 97
GENERALITES SUR LE DIABETE 103
I. Définition et diagnostic 103
II. Prévalence du diabète au Maroc 105
III. Classification 106
IV. Complications du diabète 112
DISCUSSSION DES RESULTATS 118
I. Aspects épidémiologiques 118
II. Profil clinique 127
III. Profil paraclinique 129
IV. Caractéristiques du diabète 135
V. Traitement 137
VI. Evolution 135
VII. Pronostic 156
RECOMMANDATIONS 163
CONCLUSION 165

RESUMES 168
ANNEXES 176
BIBLIOGRAPHIE 182

INTRODUCTION

L'infection par le SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), nommée la COVID-19 (Coronavirus Disease 2019), est une maladie infectieuse apparue en décembre 2019 à Wuhan, Province du Hubei, en chine, elle est due à un coronavirus appartenant à la famille des coronaviridae, ordre nitrovidal et au sous groupe des bétacoronavirus, c'est un virus à ARN, dont la transmission est principalement respiratoire par gouttelettes , il atteint principalement le poumon, mais aussi le cœur, le rein, et d'autres organes exprimant le récepteur cellulaire ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine 2). (1)

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré le SARS-CoV-2 en tant que pandémie mondiale le 11 mars 2020. (1)

Une fois apparue, l'infection s'est propagée rapidement à l'échelle internationale et a eu des conséquences dévastatrices en produisant un grand nombre de personnes infectées et de décès ainsi qu'un impact négatif sur le plan socio-économique.

Quant au diabète, c'est une maladie chronique, insidieuse, plurifactorielle. Au Maroc c'est un problème majeur de santé publique.

Le patient diabétique présente un risque accru de développer certains types d'infections principalement bactériennes et fongiques. Lors de l'épidémie liée au Middle East Respiratory Syndrome-related Corona Virus (MERS-CoV), le diabète s'est révélé être un risque majeur de mortalité(2). Sans surprise dès lors, le diabète a rapidement été identifié comme une des comorbidités les plus prévalentes parmi les patients hospitalisés suite à la COVID-19.

Depuis l'émergence du SARS-Cov2, la compréhension des mécanismes physiopathologiques, des caractéristiques épidémiologiques, des aspects cliniques et paracliniques, et la mise en place de traitements et de vaccinations efficaces pour immuniser contre ce virus restent une préoccupation mondiale.

Cette pandémie a soulevé des questions sur le risque de maladies chroniques. Parmi eux, le diabète ; l'une des comorbidités les plus fréquemment signalées chez les patients atteints de COVID-19.

Durant la période de la 2ème vague de l'épidémie au Maroc, les services de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech étaient dirigés pour assurer la prise en charge des patients atteints de la COVID-19 et justifiant une hospitalisation.

Les objectifs de notre étude sont :

- Définir le profil clinique, paraclinique, thérapeutique et évolutif de l'association diabète et COVID-19.
- Identifier les facteurs de risque associés au décès de ces patients à travers une étude analytique
- Proposer des recommandations pour la prise en charge des patients diabétiques atteints de la COVID-19

MATERIELS ET METHODES

I. Type, lieu et période de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective à visée descriptive et analytique portant sur 72 patients diabétiques atteints de la COVID-19 hospitalisés à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, durant une période de 4 mois entre juin 2021et septembre 2021 correspondant au 2ème pic mortel de la COVID-19 au Maroc.

II. Population cible et échantillon

1. Critères d'inclusion :

Les patients inclus dans notre étude ont été hospitalisés à l'hôpital Militaire Avicenne ayant comme diagnostic principal une infection à SARS-COV-2 associée à un diabète ancien ou de découverte récente au moment de l'infection. Le diagnostic était confirmé par la détection du génome viral du SARS-COV-2 dans les voies aériennes supérieures (nasopharynx ou l'oropharynx) par technique de RT-PCR et/ou des images radiologiques évocatrice de l'infection COVID-19.

2. Critères d'exclusion :

- L'absence d'infection diagnostiquée à SARS-COV-2.
- Les patients non diabétiques hospitalisés.
- Tout malade qui ne vérifiant pas les conditions susmentionnées.

III. Objectifs de l'étude :

a) Objectif général : Etudier le profil épidémiologique, clinique, paraclinique, thérapeutique et évolutif des patients diabétiques atteints de la COVID-19.

b) Objectif secondaire : Préciser les facteurs pronostiques.

IV. Recueil des données :

Pour l'analyse des dossiers, nous avons établi une fiche d'exploitation (annexe1).

Les sources des différentes données recueillies sur les fiches d'exploitation sont les observations cliniques et les résultats des explorations paracliniques.

1. Paramètres anamnestiques :

- Âge.
- Sexe.
- Secteur d'hospitalisation.
- Antécédents préexistants.
- Statut vaccinal.
- Date du diagnostic.

2. Paramètres cliniques :

- Constantes cliniques
- Signes généraux (fièvre ...)
- Symptomatologie respiratoire.
- Symptomatologie digestive.
- Symptomatologie neurosensorielle…

3. Paramètres paracliniques :

Bilan biologique : Bilan sanguin standard à l'admission des malades comportant : RT-PCR, Protéine C-Réactive (CRP), procalcitonine, transaminases hépatiques, fonction rénale (Urée et créatinine), lactate déshydrogénase (LDH), ionogramme sanguin, glycémie à jeun, Hba1C et ferritinémie.

Bilan radiologique : Résultats de la tomodensitométrie (TDM) thoracique (L'extension des lésions radiologiques) :

- Une atteinte minime (10%)
- Une atteinte modérée (10-25%)
- Une atteinte étendue (25-50%)
- Une atteinte sévère (50-75%)
- Une atteinte critique (>75%)

4. Paramètres thérapeutiques :

Les modalités de prise en charge thérapeutique instaurées chez les patients.

5. Paramètres évolutifs : L'évolution clinique des patients

V. Saisie et analyse des données :

- L'analyse statistique des données a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS (Statistical package for the social sciences) version 21.
- La saisie des textes, des tableaux et des graphiques a été faites sur le logiciel Microsoft 2019.
- Les variables qualitatives sont exprimées en pourcentages.

- -Les variables quantitatives sont exprimées en moyennes avec des limites (écart-type).
- Une analyse univariée faisant appel au test de Khi2 et de Student. Le seuil de signification a été fixé à 5% (< 0.05).

VI. Ethique :

Respect de l'anonymat des patients inclus dans notre étude

RESULTATS

ETUDE DESCRIPTIVE

I. Profil épidémiologique :

1. Prévalence de l'association diabète à la COVID-19

Au total, notre étude a inclus 72 patients d'association COVID-19 et diabète parmi 192 cas d'infection Covid19 au sein de l'Hôpital Militaire Avicenne.

La prévalence moyenne du diabète préexistant chez les patients hospitalisés pour COVID-19 atteignait 37, 5%.

2. Age

L'âge moyen de nos patients était de 67,49 ± 10,41 ans [Min = 35 ; Max = 88 ans].

3. Sexe

Le sexe masculin était prédominant (45 patients soit 62,5% Vs 27 patientes soit 37,5%), avec un Sex-ratio H/F = 1,7

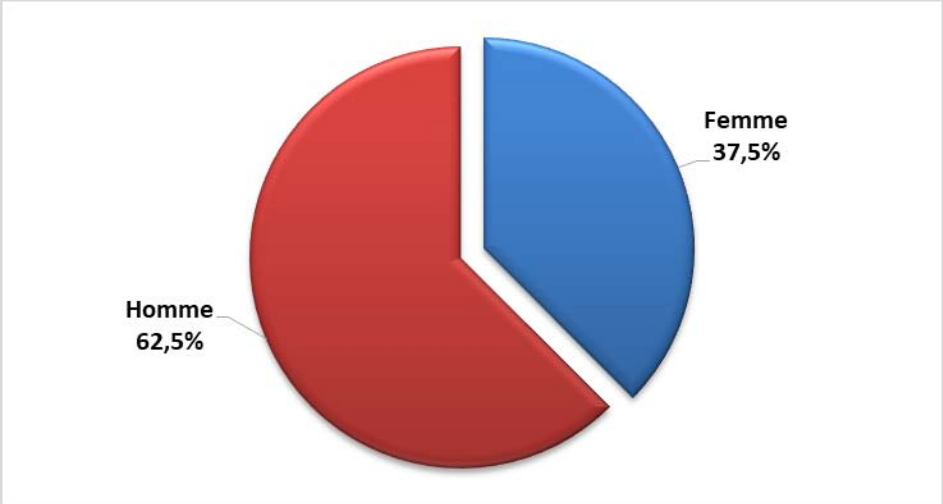


Figure 1 : Répartition des patients en fonction du sexe

4. Secteur d'hospitalisation

La Figure 2 présente la répartition des patients en fonction de leur secteur d'hospitalisation. On constate que 7 patients soit 9,7% étaient hospitalisés en réanimation.

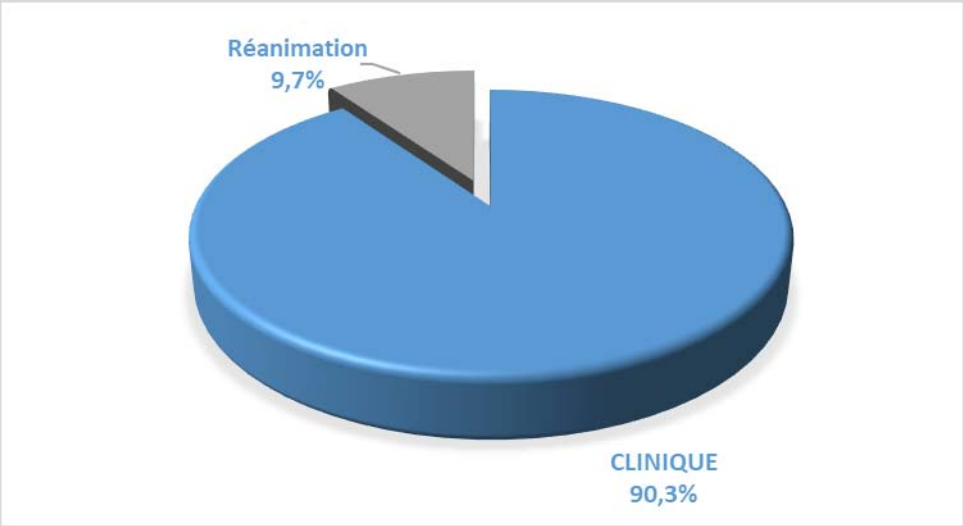


Figure 2: Répartition des patients en fonction de leur secteur d'hospitalisation

5. Antécédents

5.1 Cancer

On note que 4 patients soit 5,6% avaient un antécédent personnel du cancer

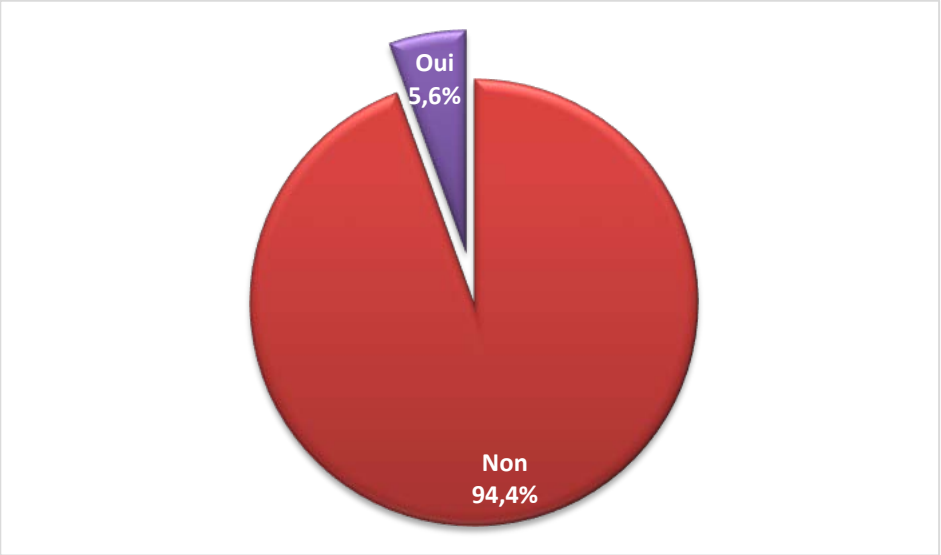


Figure 3 : Répartition des patients en fonction d'un antécédent du cancer

5.2 HTA

L'HTA était présente chez 32 patients soit 44,4%.

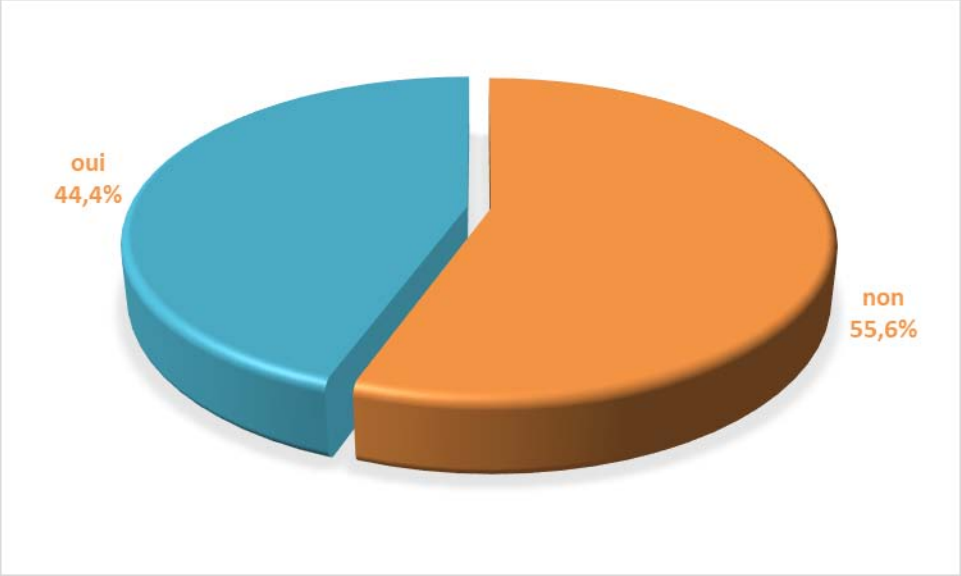


Figure 4 : Répartition des patients en fonction d'un antécédent d'HTA

5.3 Cardiopathie

Presque le 1/5 (13 patients soit 18,1%) avaient un antécédent de Cardiopathie

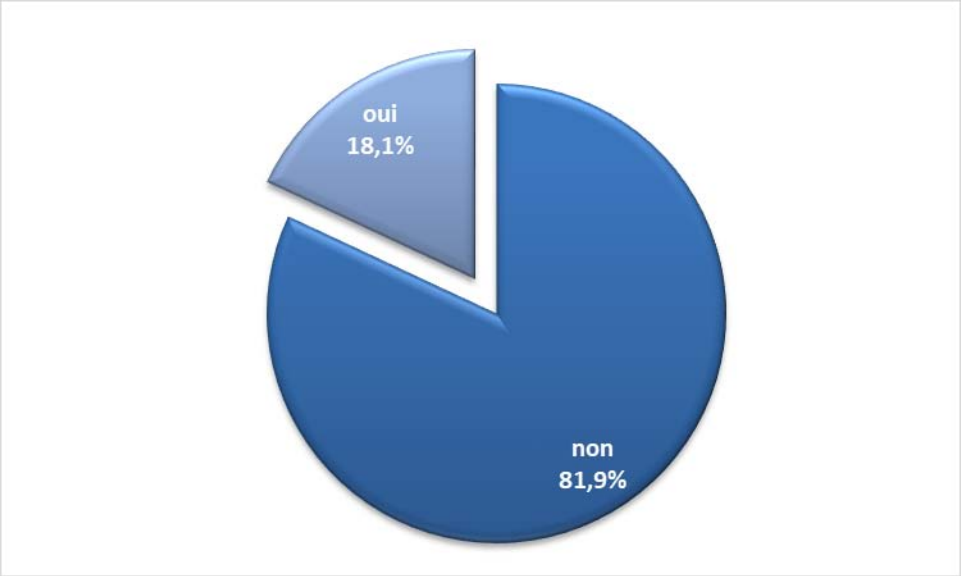


Figure 5 : Répartition des patients en fonction d'un antécédent de Cardiopathie

5.4 4.6) Obésité

La majorité des patients (61 soit 84,7%) n'étaient pas obèses, alors que 11 soit 15,3% avaient une obésité.

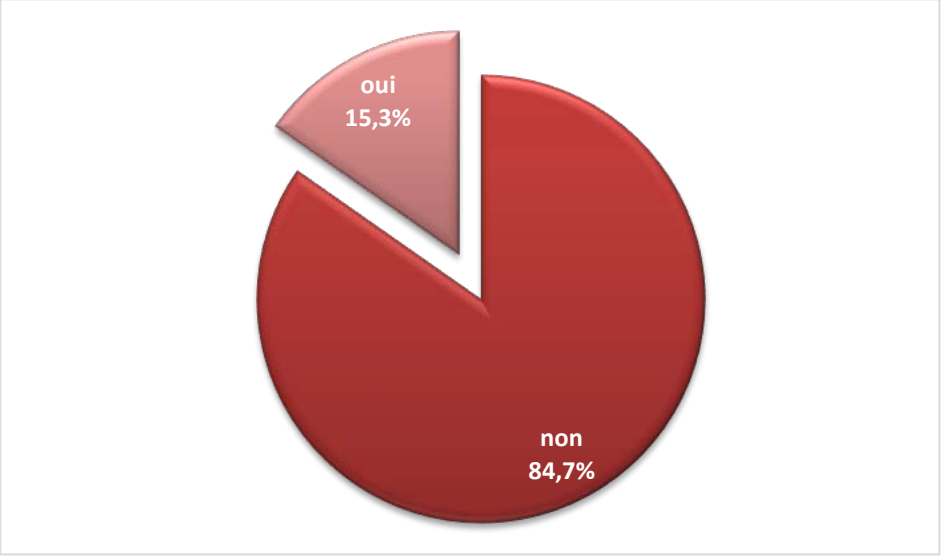


Figure 6 : Répartition des patients en fonction de l'obésité

5.5 Néphropathie

Seulement 3 soit 4,2% de nos patients diabétiques atteint du Covid19 avaient une néphropathie

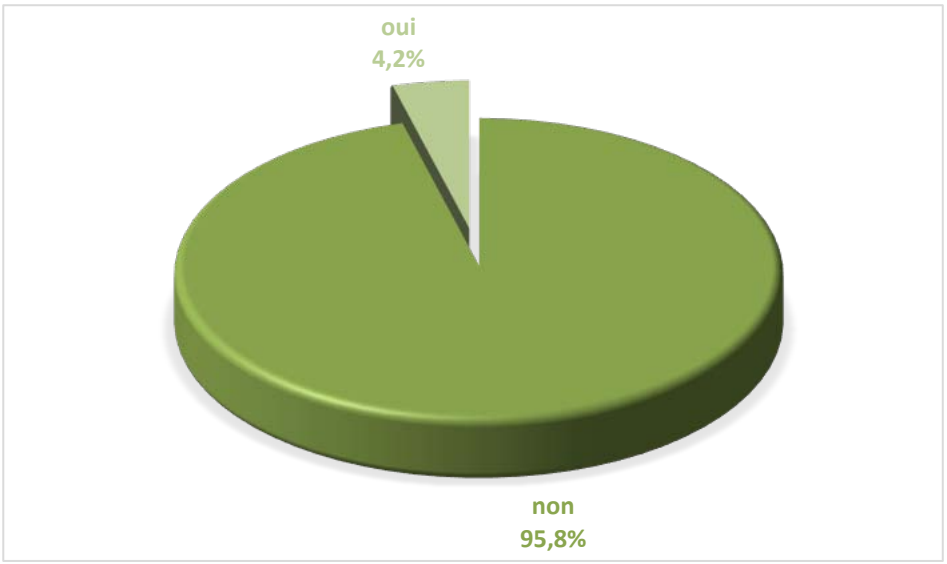


Figure 7 : Répartition des patients en fonction d'un antécédent de Néphropathie

5.6 Covid-19

Une infection antérieure par la Covid19 a été noté chez 2 patients soit 2,8%.

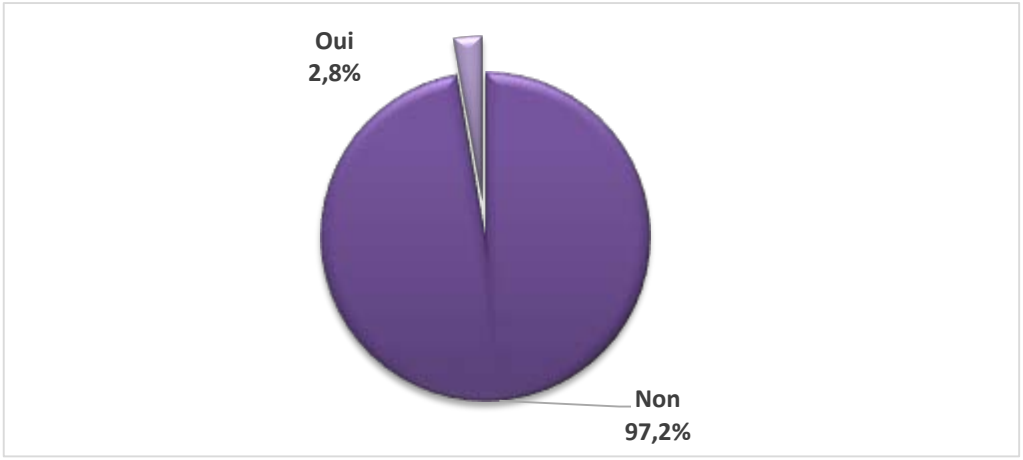


Figure 8 : Répartition des patients en fonction d'un antécédent d'infection par le Covid19

6. Statut vaccinal

La **Figure 9** montre la répartition des patients en fonction de leur statut vaccinal et on constate que la majorité (51 soit 70,8%) était vacciné alors que 21 soit 29,2% des patients étaient non vaccinés.

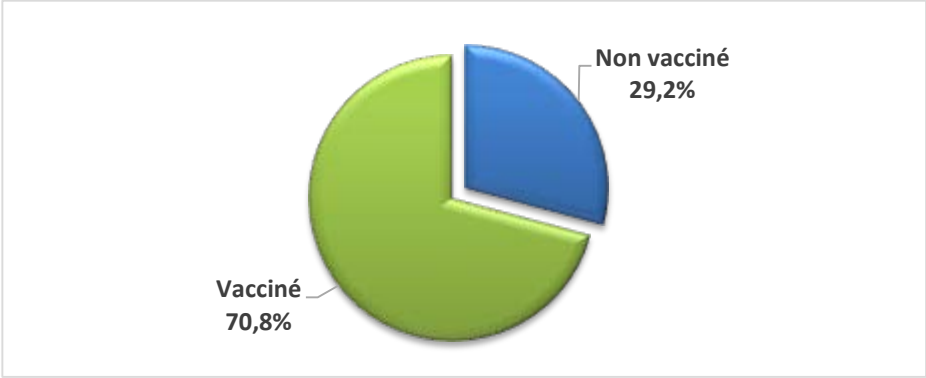


Figure 9 : Répartition des patients en fonction de leur statut vaccinal

Type du vaccin

Le ¾ (38 soit 74,5%) des patients étaient vaccinés par le vaccin AstraZeneca, alors que le ¼ restant était vacciné par le vaccin Sinopharm

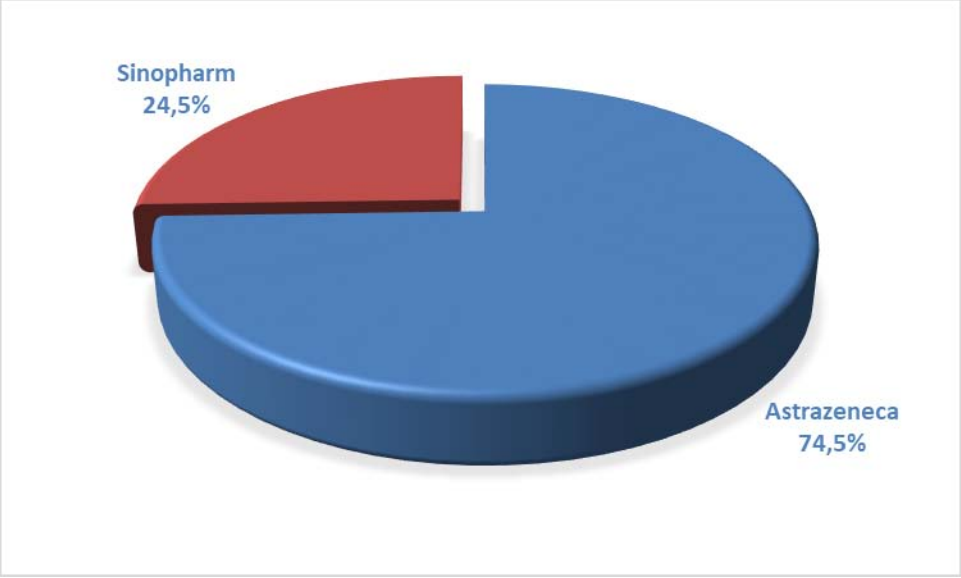


Figure 10 : Répartition des patients en fonction du type de vaccin administré

II. Profil clinique :

1. Signes fonctionnels :

1.1 Fièvre

La présence de la fièvre, comme un signe clinique de l'infection par le Covid19, a été constatée chez la majorité des patients (56 soit 77,8%).

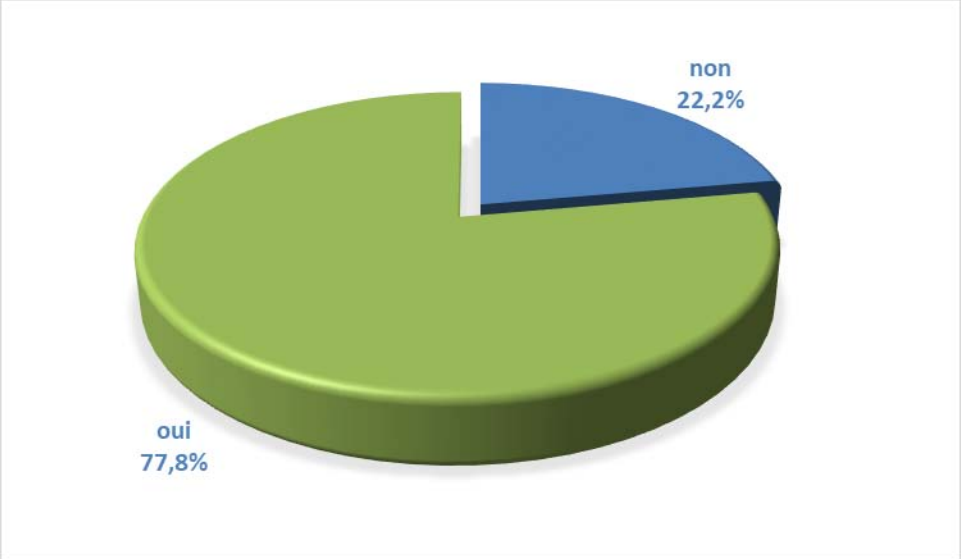


Figure 11 : Répartition des patients en fonction de la présence d'une fièvre

1.2 Dyspnée

La **Figure 12** montre la répartition des patients en fonction de la présence d'une dyspnée et on constate que 56 soit 77,8% ont présenté ce signe clinique de l'infection par le Covid19.

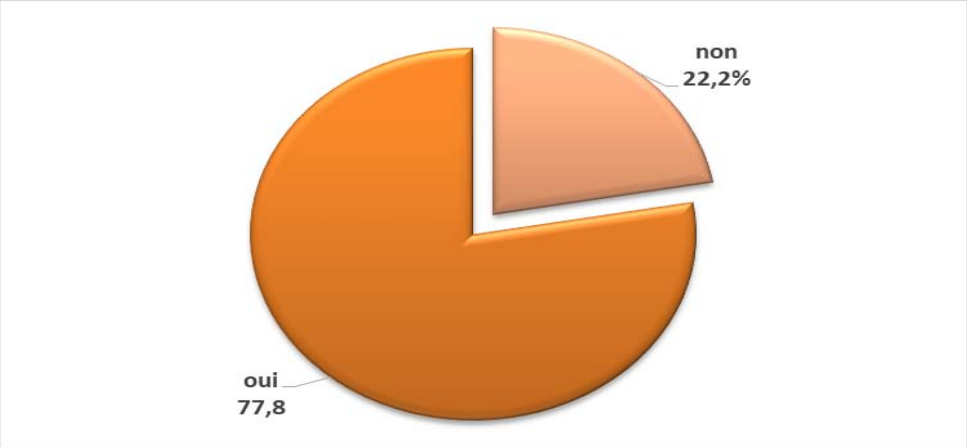


Figure 12 : Répartition des patients en fonction de la présence d'une dyspnée

1.3 Anosmie

L'anosmie a été présente chez presque le 1/3 des patients (23 soit 31,9%), alors que 49 soit 68,1% n'ont pas présenté ce signe clinique lors de leur infection par le Covid19

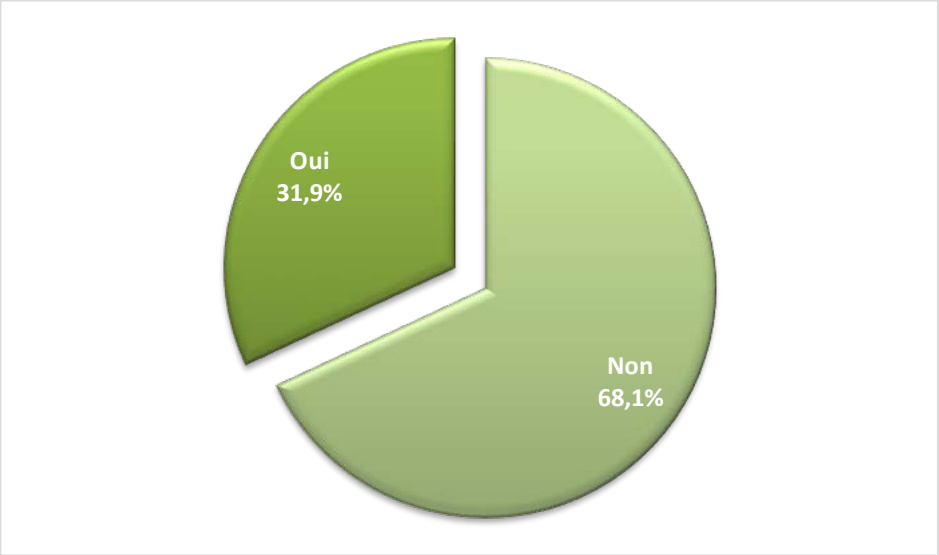


Figure 13 : Répartition des patients en fonction de la présence d'une anosmie

1.4 Ecoulement nasal

On constate que 9 patients soit 12,5% avaient un écoulement nasal lors de leur infection par le Covid19.

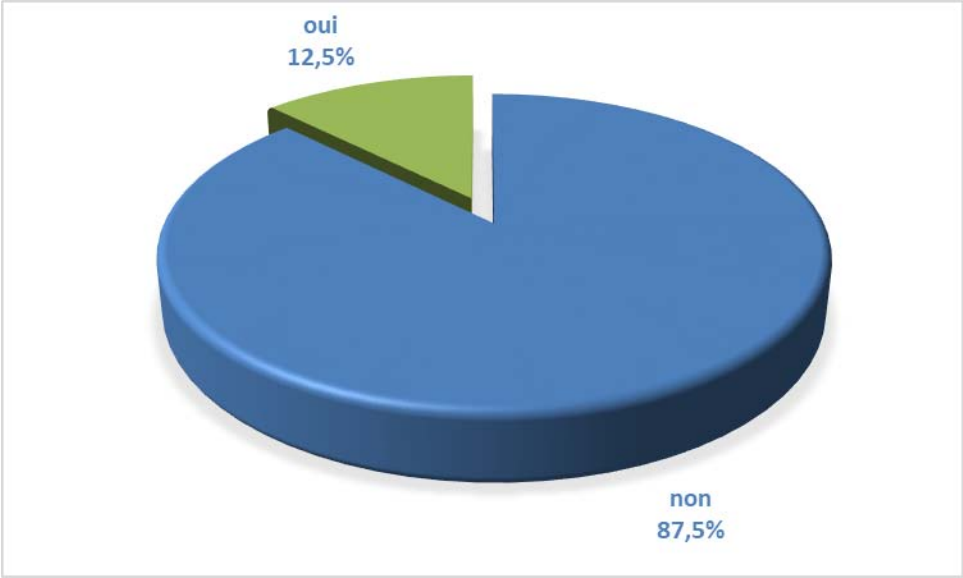


Figure 14 : Répartition des patients en fonction de la présence d'un écoulement nasal

1.5 Douleur thoracique

Seulement 2 patients soit 2,8% avaient des douleurs thoraciques lors de leur infection, alors que la majorité (97,2%) n'a pas présenté ce signe clinique

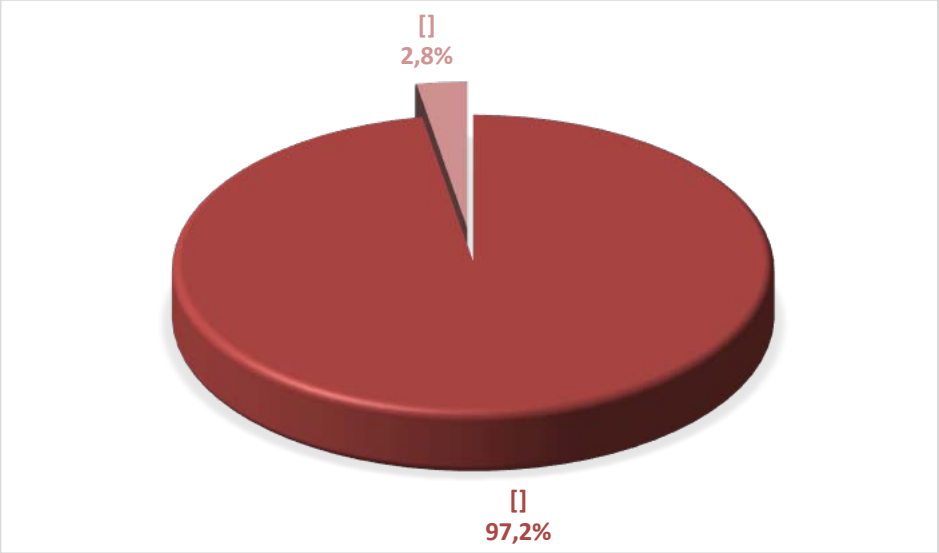


Figure 15: Répartition des patients en fonction de la présence d'une douleur thoracique

1.6 Anorexie

L'anosmie est un signe clinique qui a été rapporté uniquement par 2 patients soit 2,8%

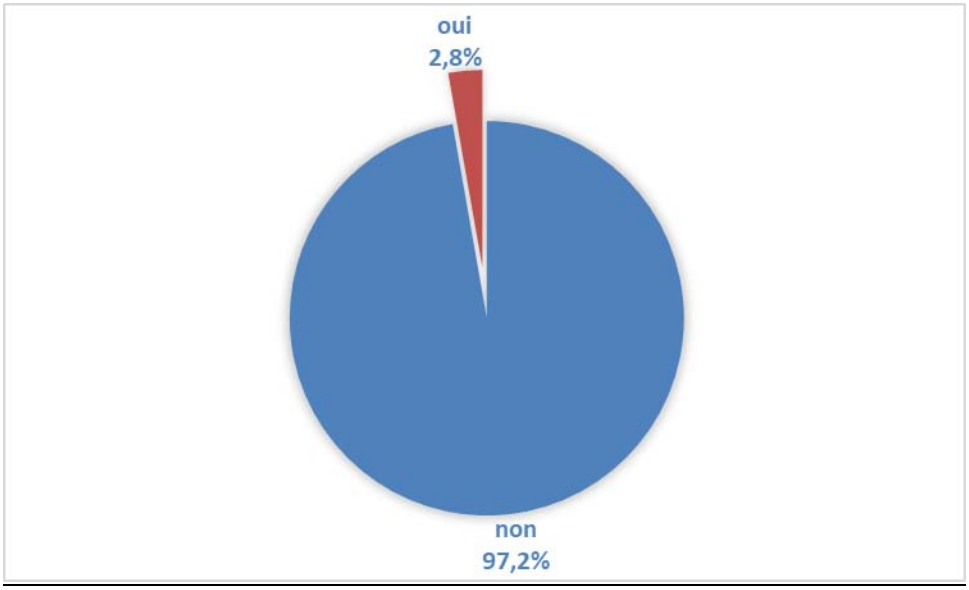


Figure 16 : Répartition des patients en fonction de la présence d'une anorexie

1.7 Signes digestifs

La Figure 17 illustre la répartition des patients en fonction de la présence des signes digestifs. On constate que la majorité (68 soit 94,4%) n'ont pas présenté ces signes cliniques lors de leur infection par le Covid19.

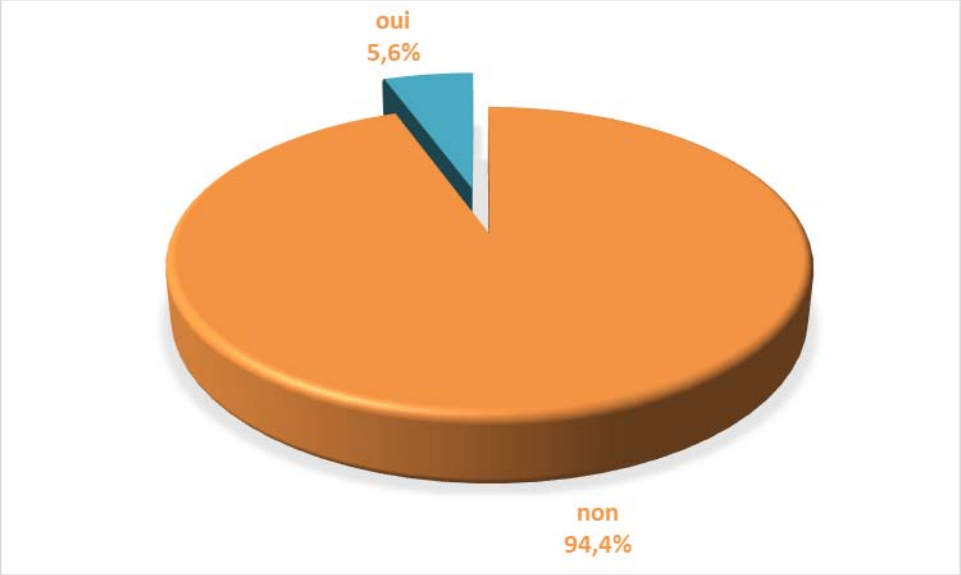


Figure 17: Répartition des patients en fonction de la présence des signes digestifs

1.8 Toux

La toux a été rapportée par 3 patients soit 4,2% uniquement, alors que 69 soit 95,8% n'avaient pas de toux pendant leur infection

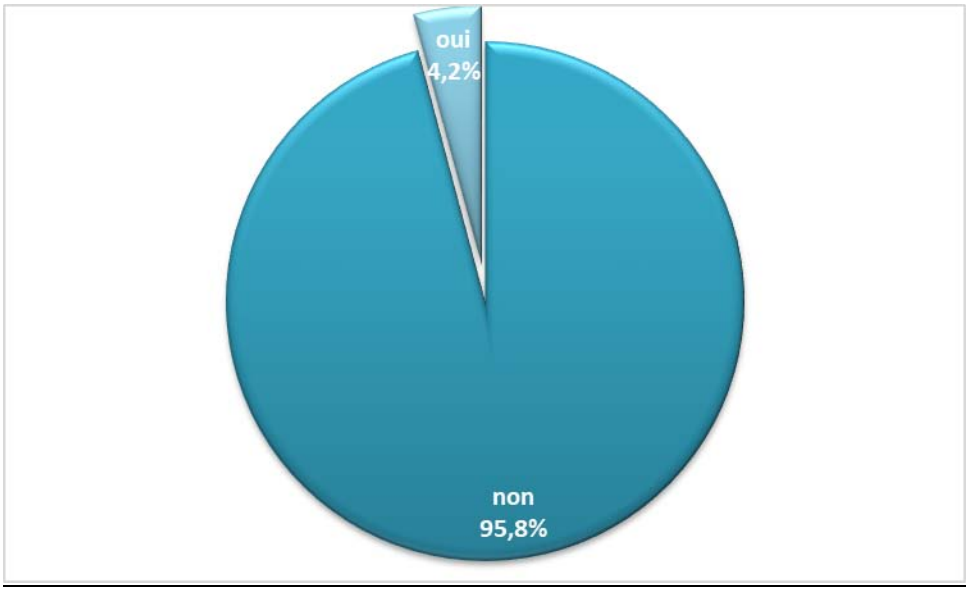


Figure 18 : Répartition des patients en fonction de la présence d'une toux

1.9 Récapitulatif des signes fonctionnels

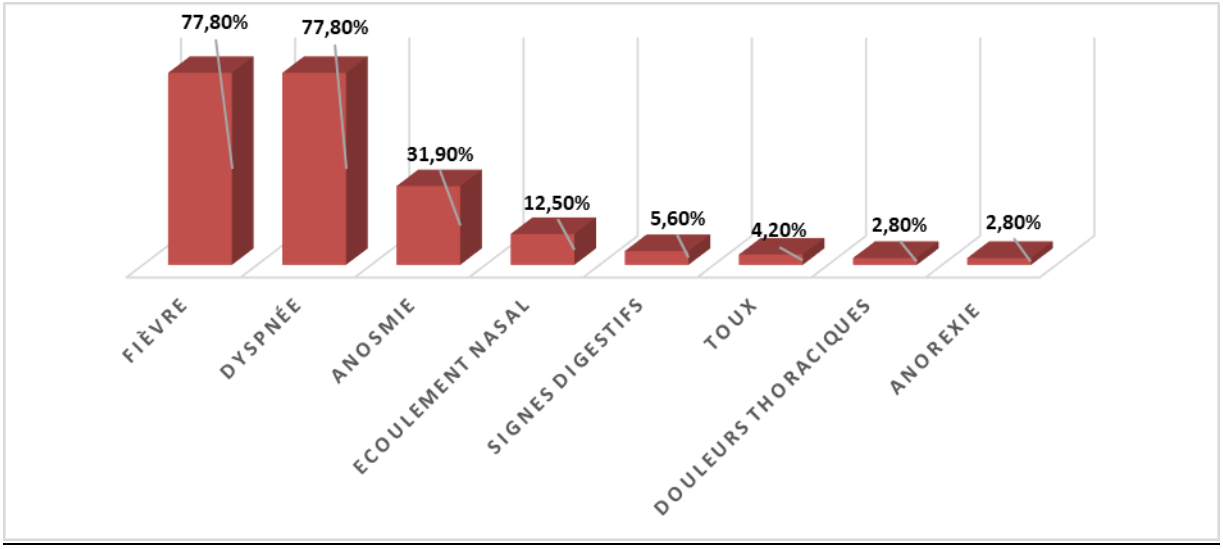


Figure 19 : Répartition des signes cliniques chez nos patients

2. Examen clinique

2.1 Saturation à l'air ambiant

La saturation en oxygène à l'air ambiant était de 84,04 ± 7,98% en moyenne [Min = 60 ; Max = 98].

Presque le 1/3 des patients (26 soit 36,1%) avaient une saturation en oxygène, à l'air ambiant, entre 85 et 89%, alors que 19 soit 26,4% avaient une saturation entre 80 et 84% et 11 (15,3%) avaient une saturation entre 70 et 79%. La saturation normale n'a été constatée que chez 3 (4,2%) patients (**Figure 20**).

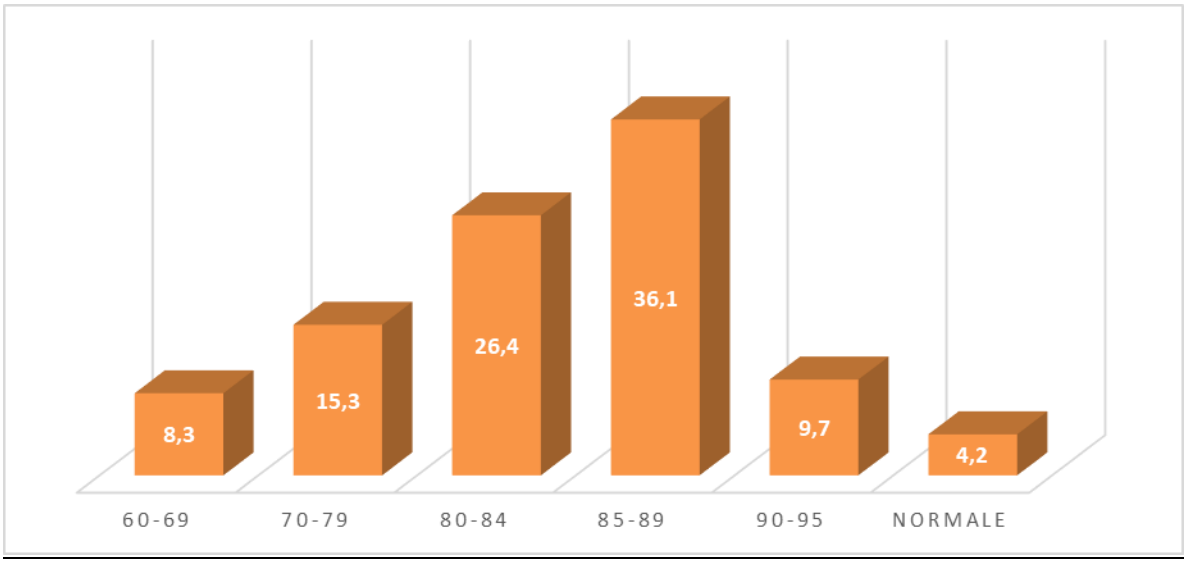


Figure 20: Répartition des patients en fonction de leur saturation à l'ai ambiant

2.2 Constantes cliniques

Chez nos patients diabétiques atteints du Covid19, la fréquence cardiaque était en moyenne à 89,58 ± 12,92 Battements/min et la fréquence respiratoire était à 24,00 ± 4,45 cycles/min.

Les pressions artérielles étaient à 118,92 ± 19,09 mmHg pour la PAS et 84,85 ± 10,62 mmHg pour la PAD.

La Température était à 38,23 ± 0,99 °C en moyenne.

Tableau I : Données des constantes cliniques des patients

	Moyenne ± Ecart-type	Minimum	Maximum	Nombre (%)
FC (bat/min)	89,58 ± 12,92	56	121	**Normale:** 11 (15,3%) **Tachycardie:** 61 (84,7%)
FR (cycle/min)	24,00 ± 4,45	16	35	**≥ 30**: 10 (13,9%)
Pression Artérielle Systolique (mmHg)	118,92 ± 19,09	88	168	
Pression Artérielle Dyastolique (mmHg)	84,85 ± 10,62	67	114	
Temperature °C	38,23 ± 0,99	36,30	39,80	**≤ 38 °C:** 16 (22,2%) **>38°C:** 56 (77,8%)

III. Profil paraclinique :

1. Bilan biologique

Pour le bilan rénal, l'Urée était à 8,46 ± 5,75 mg/l et 15 (42,9%) avaient une valeur élevée par rapport à la normale, alors que la Créatinine était à 118,81 ± 115,78 mg/l et 18 (43,9%) avaient une valeur supérieure à la normale.

En ce qui concerne le bilan hépatique, l'ASAT était à 31,98 ± 20,84 UI/L et l'ALAT à 31,16 ± 19,80 UI/L. des valeurs supérieures à la normal ont été constatées chez 5 (22,7%) et 2 (10,5%) des patients successivement.

En général, la glycémie était élevée chez nos patients puisque 89,7% avaient une valeur supérieure à la normale et la moyenne à 2,77 ± 1,53 g/l. la même chose a été constaté pour l'HbA1c qui était supérieure à la normale chez 90,9%, avec une moyenne de 9,37 ± 2,30%. (**Tableau II**).

Tableau II : Données du bilan biologiques des patients lors de leur hospitalisation

	Nombre de patients testés	Moyenne ± Ecart-type	Minimum	Maximum	N (%) des patients ayant des valeurs supérieures aux valeurs de références
CRP (mg/l)	41	140,33 ± 84,50	4,00	320,00	40 (97,6%)
LDH	18	436,09 ± 124,50	264,22	639,00	18 (100%)
procalcitonine	15	1,57 ± 5,08	0,05	19,90	12 (80%)
Ferritine ng/ml	12	719,87 ± 505,79	143,00	1650,00	10 (83,3%)
Na+	55	138,07 ± 6,82	122,80	159,00	4 (7,3%)
K+	32	4,22 ± 0,74	2,90	5,73	5 (15,6%)
UREE (mg/l)	35	8,46 ± 5,75	2,68	34,76	15 (42,9%)
CREAT (mg/l)	41	118,81 ± 115,78	55,39	712,17	18 (43,9%)
ASAT (UI/L)	22	31,98 ± 20,84	2,10	102,70	5 (22,7%)
ALAT (UI/L)	19	31,16 ± 19,80	8,76	82,35	2 (10,5%)
Glycémie (g/l)	39	2,77 ± 1,53	0,76	8,51	35 (89,7%)
Hba1C (%)	11	9,37 ± 2,30	6,40	14,00	10 (90,9%)

1.1 PCR

Presque les 2/3 des patients (49 soit 68,1%) avaient une PCR positive, alors que 23 (31,9%) avaient une PCR négative. Ceci est illustré dans la **Figure 21**.

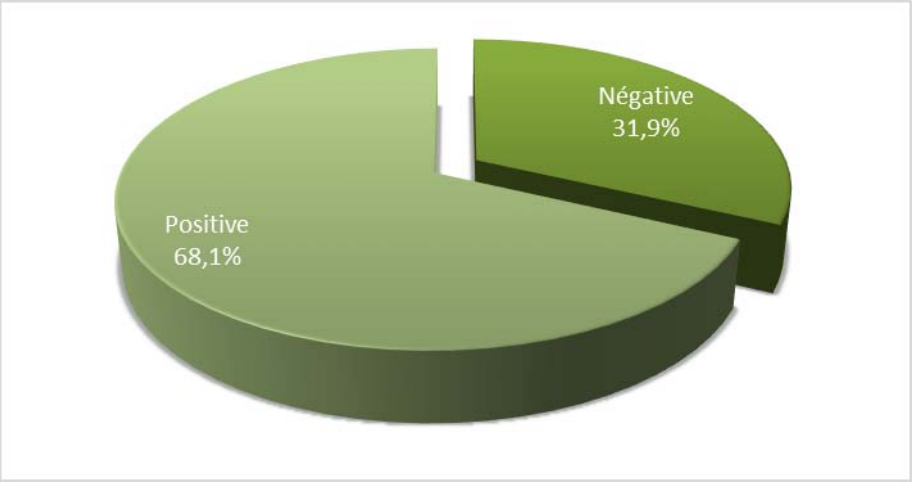


Figure 21 : Répartition des patients en fonction du résultat de leur PCR

2. Bilan radiologique

Les données de la TDM étaient disponibles chez 60 patients. Presque la moitié (30 soit 48,4%) avaient une atteinte pulmonaire entre 25 et 50%, alors que 20 (32,2%) avaient une atteinte entre 50 et 75%, 8 (12,9%) avaient une atteinte de moins de 25% et 4 (6,5%) avaient une atteinte supérieure à 75%.

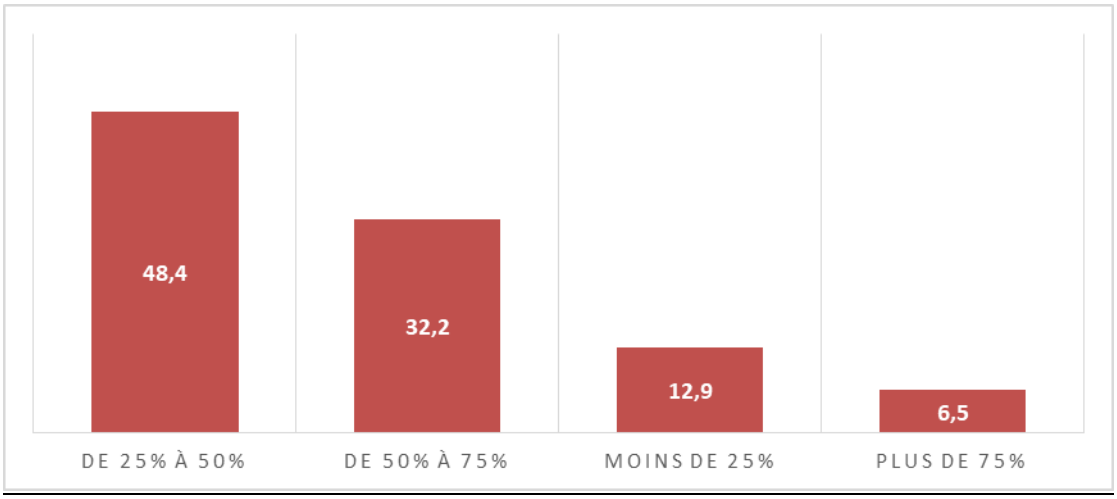


Figure 22 : Répartition des pourcentages de l'atteinte pulmonaire des patients selon leur TDM

IV. Caractéristiques du diabète :

1. Type du diabète :

Dans notre série tout les patients hospitalisés avaient un diabète de type 2, il était ancien et connu depuis 1 à 20 ans chez 64 patients (88,9%) :

- ✓ Diabète sous insuline : 52 cas (81 ,2%)
- ✓ Diabète non traité par insuline : 12 cas (18,7%)

Le diabète était de découverte récente à l'occasion de l'infection COVID chez 8 patients (11,1%)

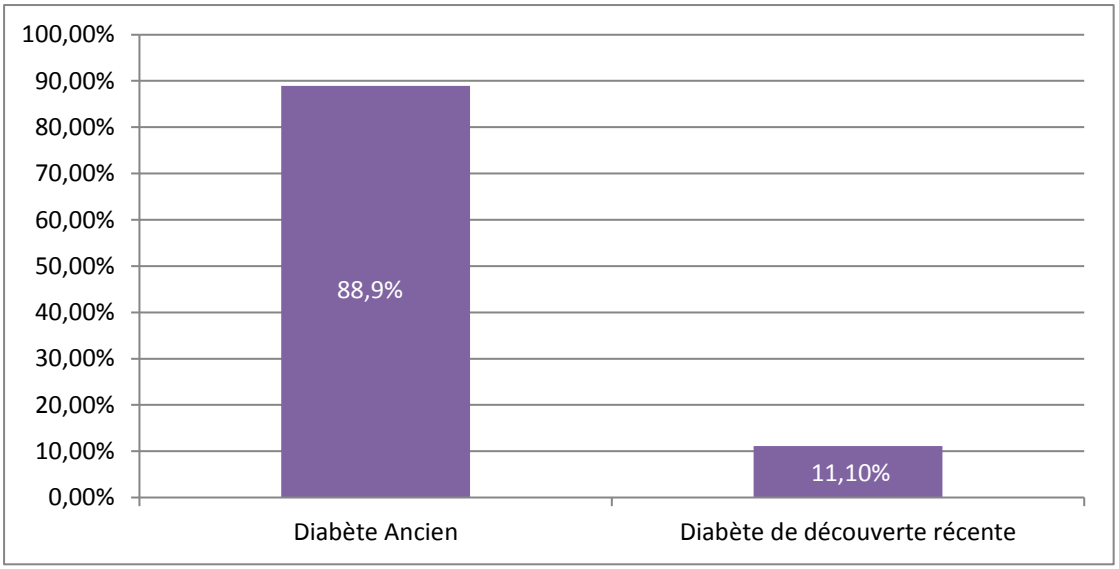


Figure 23 : Répartition des cas selon le type du diabète

2. Situation glycémique à l'admission :

La **figure 24** montre la répartition des patients en fonction de leur glycémie initiale et on constate que presque les 2/3 (45 patients soit 63,1%) avaient une glycémie supérieure à 2 g/l, alors que seulement 4 patients (10,5%) avaient une glycémie normale.

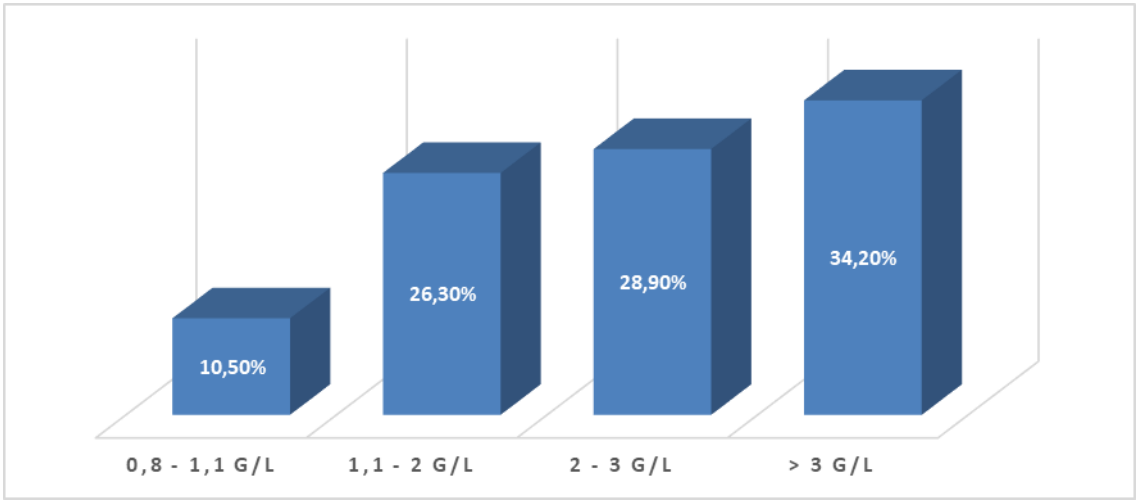


Figure 24 : Répartition des patients en fonction de leur glycémie initiale

V. Traitements administrés aux patients

Dans le protocole de traitement de nos patients diabétiques atteints de la Covid19, en plus de l'insulinothérapie, 70 soit 97,2% étaient sous Corticothérapie, alors que 66 (91,7%) étaient mis sous HBPM. La Vitaminothérapie a été administrée chez 42 (58,3%) des patients.

Pour le traitement antibiotique, 48,6% des patients ont été mis sous azithromycine alors que 30 (41,7%) ont été mis sous un autre antibiotique que l'azithromycine (amoxicilline protégé – ciprofloxacine – C3G). Le Plaquenil a été prescrit chez 9 (12,5%) des patients. Un seul patient a bénéficié de la biothérapie anti-Interleukine6 (Tocillizumab)

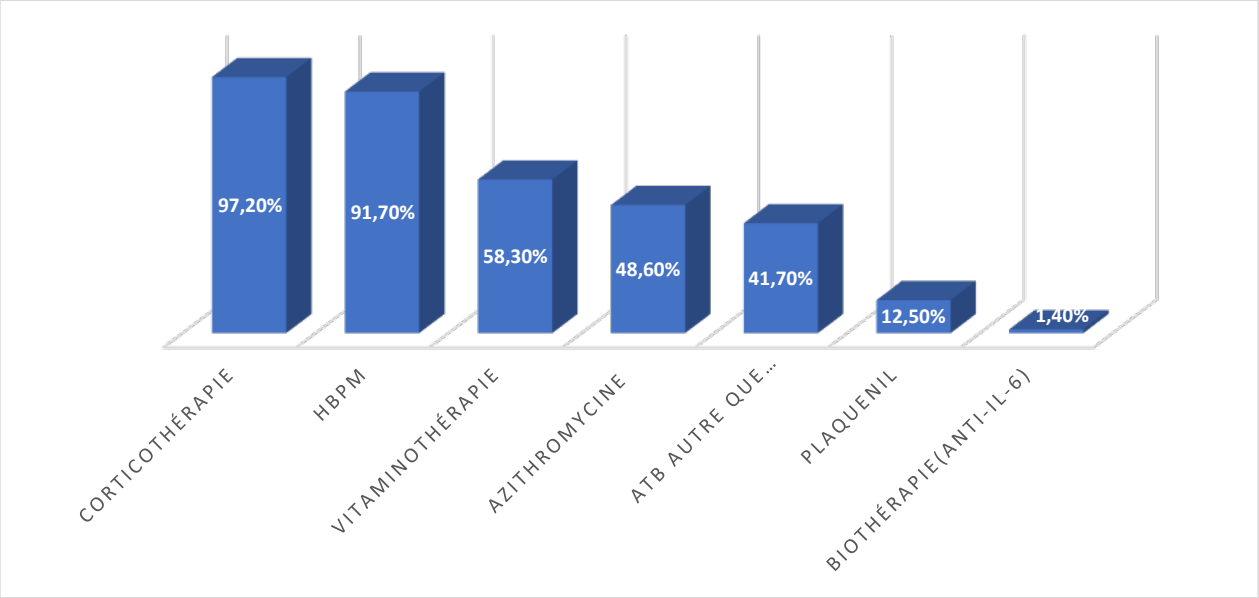


Figure 24 : Répartition des types de traitements administrés aux patients

1. Ventilation non invansive (VNI)

On constate que 12 soit 16,7 % de nos patients ont nécessité une VNI lors de leur hospitalisation suite à l'infection par la Covid19.

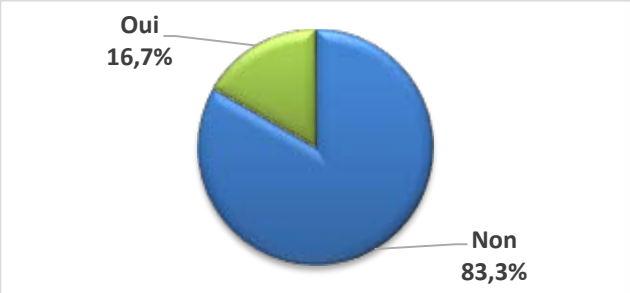


Figure 25 : Répartition des patients en fonction du recourt à une VNI

2. Intubation

L'intubation urgente dans le service a été nécessaire chez un seul patient, les autres patients ont été transférés en service de réanimation

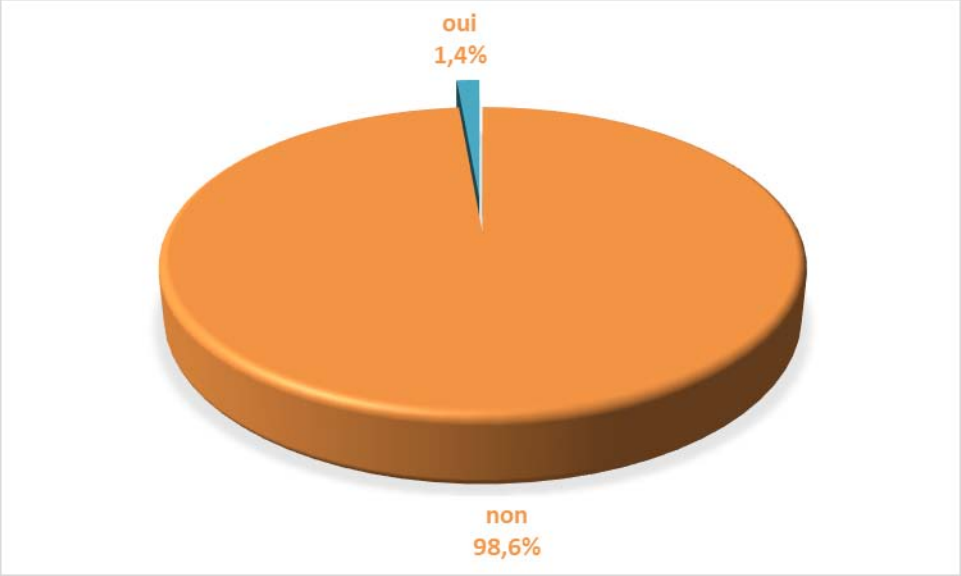


Figure 26 : Répartition des patients en fonction de la nécessité d'une intubation

VI. Profil Evolutif

Suite à leur infection par la COVID-19, 17 patients soit 23,6% ont décédé, alors que 55 (76,4%) avaient une évolution favorable.

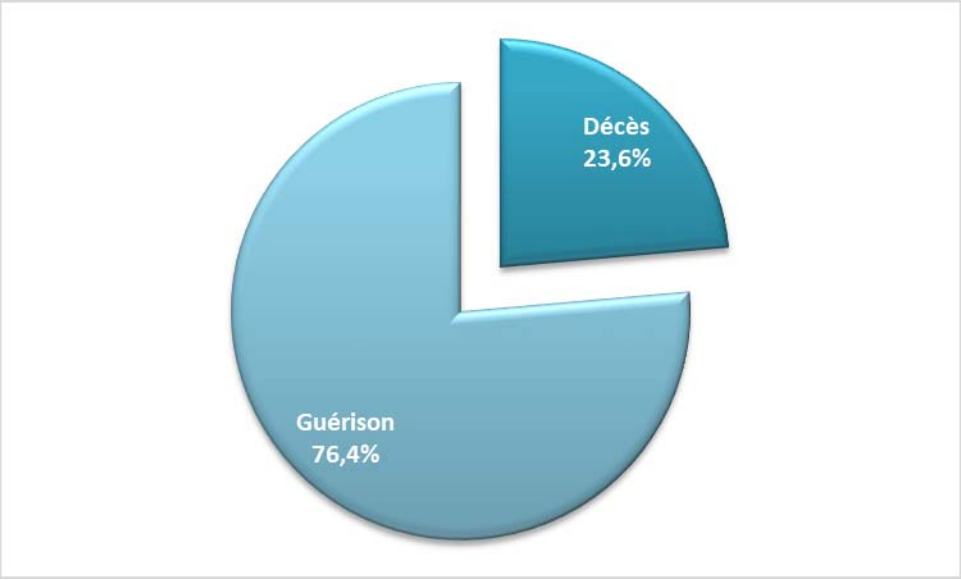


Figure 27 : Répartition des patients en fonction de leur évolution

ETUDE ANALYTIQUE

I. Facteurs démographiques

L'étude de l'association entre les données démographiques et le risque de décès, chez nos patients était statistiquement significative pour l'âge (p = 0,031), les malades décédés avaient un âge avancé (> 60 ans)

Les femmes avaient un risque de décès statistiquement plus élevé par rapport aux hommes (37% Vs 15,6% et p = 0,048)

Tableau III : Association entre les données démographiques et l'évolution des patients

		Evolution		p-value
		Décès	Evolution favorable	
Age		70,5 ± 10,2	46,5 ± 10,4	0,031
Sexe	Femme	37,0%	63,0%	0,048
	Homme	15,6%	84,4%	

II. Antécédents

Les patients ayant un antécédent d'hypertension artérielle avaient un taux de mortalité plus élevé.

Tableau IV : Association entre les antécédents des patients et leur évolution

		Evolution		p-value
		Décès	Evolution favorable	
Cancer	Non	23,5%	76,5%	1,000
	Oui	25,0%	75,0%	
HTA	Non	17,5%	82,5%	0,035
	Oui	76%	24%	
Cardiopathie	Non	23,7%	76,3%	1,000
	Oui	77,5%	22,5%	
Obésité	Non	26,2%	73,8%	0,280
	Oui	9,1%	90,9%	
Néphropathie	Non	23,2%	76,8%	1,000
	Oui	33,3%	66,7%	
Covid-19	Non	22,9%	77,1%	0,419
	Oui	50,0%	50,0%	

III. Statut vaccinal

Les patients non vaccinés contre la Covid19 avaient un risque statistiquement plus élevé de décès suite à cette infection (47,6% Vs 13,7% et p = 0,004), alors que le type du vaccin n'était pas statistiquement associé au risque de décès.

Tableau V : Association entre le statut vaccinal des patients et leur évolution

		Evolution		
		Décès	Evolution favorable	p-value
Vaccination contre le Covid19	Non	47,6%	52,4%	0,004
	Oui	13,7%	86,3%	
Type du vaccin	Astrazeneca	10,5%	89,5%	0,352
	Sinopharm	23,1%	76,9%	

IV. Signes cliniques

La présence des signes digestifs était statistiquement associée au risque de décès chez nos patients diabétiques atteints de la Covid19 (75,0% Vs 20,6% et p = 0,039) (**Tableau VI**).

Tableau VI : Association entre les signes cliniques des patients et leur évolution

		Evolution		
		Décès	Evolution favorable	p-value
Fièvre	Non	25,0%	75,0%	1,000
	Oui	23,2%	76,8%	
Dyspnée	Non	18,8%	81,3%	0,746
	Oui	25,0%	75,0%	
Anosmie	Non	24,5%	75,5%	1,000
	Oui	21,7%	78,3%	
Ecoulement nasal	Non	25,4%	74,6%	0,676
	Oui	11,1%	88,9%	
Douleur thoracique	Non	24,3%	75,7%	1,000
	Oui	0,0%	100,0%	
Anorexie	Non	22,9%	77,1%	0,419
	Oui	50,0%	50,0%	
Signes digestifs	Non	20,6%	79,4%	0,039
	Oui	75,0%	25,0%	
Toux	Non	23,2%	76,8%	0,560
	Oui	33,3%	66,7%	

V. Bilan biologique

Les malades décédés avaient une CRP plus élevée que les survivants (p=0,033).

Le risque de décès était plus élevé chez les patients qui avaient une ferritinémie plus élevée (779,3 ± 537,7 Vs 322,5 ± 12,0). Cette association était à la limite de la signification (p = 0,045)

Les autres bilans biologiques n'étaient pas statistiquement associés au risque de décès chez nos patients malgré une LDH plus élevée (463,2 ± 101,1 Vs 428,3 ± 132,7), une kaliémie plus élevée (4,3 ± 0,9 Vs 4,2 ±0,7), ainsi qu'une glycémie plus élevée (3,1 ± 1,0 Vs 2,6 ± 1,7).

Tableau VII : Association entre le bilan biologique des patients et leur évolution

	Evolution		p-value
	Décès	Evolution favorable	
FC	90,3 ± 11,5	89,4 ± 13,4	0,797
FR	24,5 ± 4,8	23,8 ± 4,4	0,622
PAS	117,1 ± 23,3	119,5 ± 17,8	0,649
PAD	89,0 ± 11,1	83,6 ± 10,2	0,065
Temperature	37,9 ± 0,8	38,3 ± 1,0	0,174
Debit d'oxygenotherapie	10,8 ± 4,0	8,4 ± 11,9	0,429
CRP	190,2± 80,8	100±54,4	0,033
LDH	463,2 ± 101,1	428,3 ± 132,7	0,636
Procalcétonine	0,13 ± 0,01	1,8 ± 5,4	0,683
Ferritine	779,3 ± 537,7	322,5±12,0	0,045
Na+	142,1 ± 10,1	136,5 ± 4,3	0,055
K+	4,3 ± 0,9	4,2 ±0,7	0,770
UREE	8,3 ± 3,3	8,5 ± 6,2	0,929
CREAT	115,1 ± 61,4	119,4 ± 123,3	0,934
ASAT	17,1 ± 21,2	33,5 ± 20,8	0,300
ALAT	40,3 ± 0,0	30,3 ± 20,2	-
Glycemie	3,1 ± 1,0	2,6 ± 1,7	0,301
Hba1C	-	9,4 ± 2,3	-

Tous les paramètres ont été exprimés en Moyenne ±déviation standard

VI. PCR et TDM

Les résultats de la PCR n'était pas associé statistiquement au risque de décès chez nos patients (22,4% Vs 26,1% avec un p = 0,771)

Le taux d'atteinte pulmonaire>50% par contre était associé statistiquement au risque de décès avec un p = 0,003

Tableau VIII : Association entre les données les résultats de PCR et TDM et l'évolution des patients

		Evolution		p-value
		Décès	Evolution favorable	
PCR	Négative	26,1%	73,9%	0,771
	Positive	22,4%	77,6%	
Lésions pulmonaires à la TDM	≤ 50%	14,5%	85,5%	0,003
	> 50%	71,0%	29,0%	

VII. Traitement

Tableau IX : Association entre les traitements administrés aux patients et leur évolution

		Evolution		p-value
		Décès	Evolution favorable	
Plaquenil	Non	23,8%	76,2%	1,000
	Oui	22,2%	77,8%	
Corticothérapie	Non	0,0%	100,0%	1,000
	Oui	24,3%	75,7%	
HBPM	Non	16,7%	83,3%	1,000
	Oui	24,2%	75,8%	
Azithromycine	Non	30,4%	69,6%	0,088
	Oui	11,5%	88,5%	
Autre ATB que l'azithromycine	Non	14,3%	85,7%	0,047
	Oui	36,7%	63,3%	
Vitaminothérapie	Non	23,3%	76,7%	1,000
	Oui	23,8%	76,2%	
VNI	Non	20,6%	79,4%	0,039
	Oui	75,0%	25,0%	
Intubation	Non	22,5%	77,5%	0,236
	Oui	100,0%	0,0%	

VIII. Récapitulatif des facteurs pronostiques :

1. Facteurs pronostiques socio démographiques :

- **L'âge avancé des patients** (>60 ans) est un facteur de risque associé à la mortalité de nos patients.
- Le **sexe féminin** était significativement associé à des risques plus élevés de décès.

2. Facteurs pronostiques cliniques :

- -La présence de comorbidités essentiellement l'**hypertension artérielle** était un facteur de risque statistiquement significatif.
- -Les patients **non vaccinés** contre la Covid19 avaient un risque statistiquement plus élevé de décès suite à cette infection.
- La présence de **signes digestifs** était associé à un taux de mortalité plus élevé.

3. Facteurs pronostiques biologiques :

- Les malades décédés avaient une **CRP** (protein C reactive) et une **ferritinémie** plus élevée que les survivants.

4. Facteurs pronostiques radiologiques :

- Il existe une corrélation linéaire statistiquement significative entre **l'étendue des lésions>50%** sur la TDM et l'évolution défavorable

5. Facteurs pronostiques thérapeutiques :

- La nécessité de la ventilation non invasive et l'administration d'une autre antibiothérapie que l'azithromycine était associée à un taux de mortalité plus élevé.

DISCUSSION

Généralités sur La COVID-19 :

I. Agent pathogène

1. Classification :

Les coronavirus sont des virus enveloppés sphériques, mesurant environ 80 à 220 nm de diamètre, composés d'un génome à ARN, simple brin, à sens positif mesurant environ 26 à 32 kb (1)

Les coronavirus sont l'un des plus grands groupes appartenant à l'ordre *nidovirale*, sous-ordre des ***Cornidovirineae*** et famille des ***Coronaviridae***.

Les ***Coronaviridae***s ont classés en deux sous familles, ***Letovirinae*** et ***Orthocoronavirinae.***

Letovirinae comprend le genre ***Alphaletovirus***, alors que les ***Orthocoronavirinae*** sont classés en fonction de la structure du virus et de l'analyse phylogénique en quatre genres :

Alphacoronavirus (αCoV), Betacoronavirus (βCoV), Gammacoronavirus (γCoV) et

Deltacoronavirus (δCoV) qui contiennent respectivement17, 12, 2 et 7 espèces uniques (ICTV 2018).

Les coronavirus infectent de nombreux animaux sauvages et domestiques, on distingue ; les alphacoronavirus et les betacoronavirus qui touchent les mammifères, et les gammas coronavirus et deltacoronavirus qui touchent principalement les oiseaux.

Le premier coronavirus responsable d'infection chez l'homme (HCoV) a été isolé en 1960 et nommé B814.

Jusqu'en 2019, six coronavirus ont été identifiés comme responsables d'infection chez l'homme, d'eux entre eux appartiennent au genre alpha coronavirus (HCoV -NL63, HCoV-229) et quatre appartiennent au genre beta coronavirus (HCoV-OC43, HCoV-HKUI, SARS-CoV-1, MERS-CoV).

La classification des coronavirus est illustrée dans de la figure 28.

En Janvier 2020, un nouveau coronavirus responsable d'infection chez l'homme a été Identifié en chine au niveau de la région de Wuhan, ce nouveau coronavirus appelé SARS-CoV2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) appartient au genre betacoronavirus.(1,3)

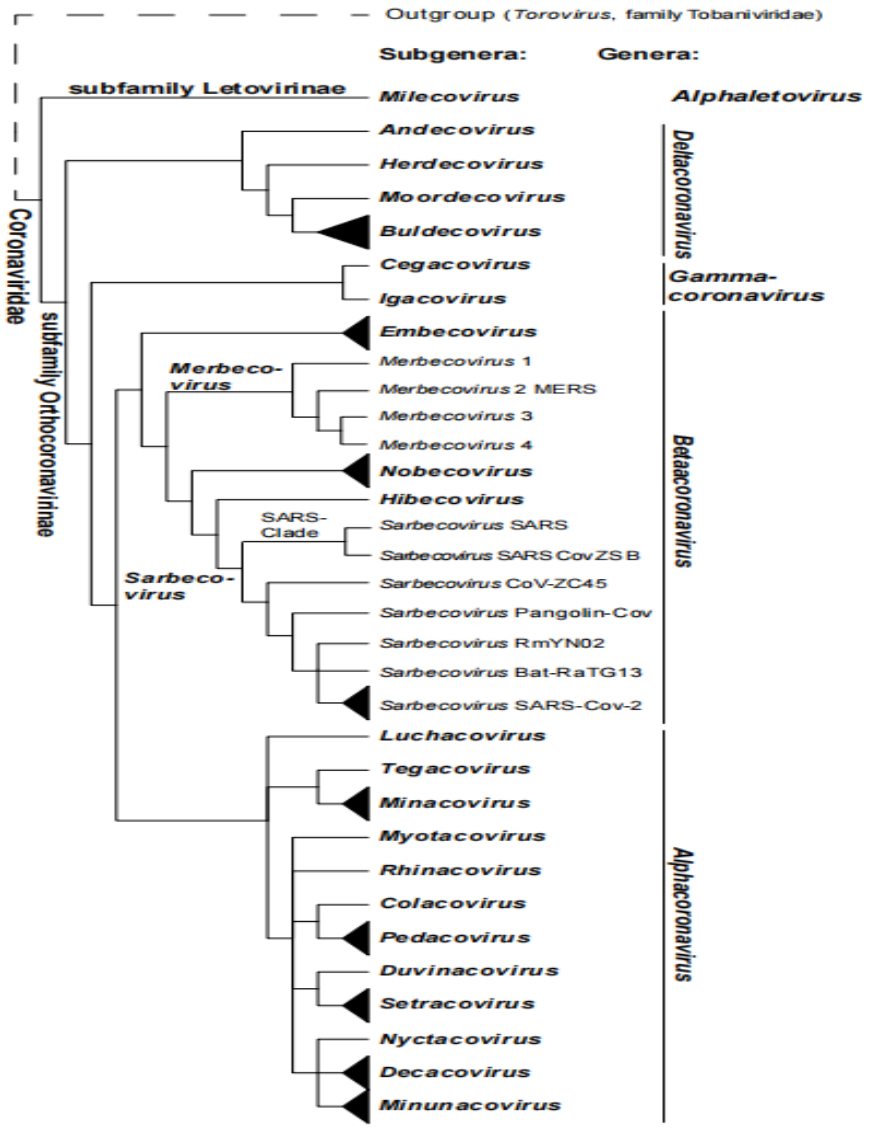


Figure 28 : Classification des *coronaviridae* selon le comité internationale de taxonomie des virus (3)

2. Structure du virus :

Les coronavirus sont une famille de virus à ARN qui infectent de nombreux animaux vertébrés. Ils doivent leur nom à leur enveloppe enforme de couronne (corona) qui est constituée d'une membrane lipidique (graisses) et de protéines en forme de pic (spicules ou spikes en anglais) insérées dans cette membrane (Fig. 29). Ils sont très répandus chez les chauves-souris mais on peut les trouver aussi chez d'autres mammifères comme les humains et les baleines mais aussi chez les oiseaux. Chez l'homme, ils sont le plus souvent responsables d'infections modérées des voies respiratoires comme le rhume mais peuvent aussi provoquer des détresses respiratoires sévères avec des complications qui peuvent entraîner la mort.(4)

Le SARS-CoV-2 mesure en moyenne 120 nanomètres (nm) de diamètre et, comme tous les virus, il est invisible à l'œil nu. A titre de comparaison 100 nm c'est 300 fois plus fin que l'épaisseur d'un cheveu. Il faut un microscope puissant, comme un microscope électronique.

Le SARS-CoV-2, est un virus sphérique et enveloppé, c'est-à-dire entouré d'une enveloppe, et il a pour génome un ARN simple brin (5)

Cet ARN code pour la synthèse de 4 protéines responsables de la structure du virus (Fig. 29), et pour 16 protéines non structurales impliquées dans la réplication du virus.

Les quatre protéines structurales sont :

- ✓ **La proteine S** (spicule ou spike protein) **:** existe dans tous les coronavirus et responsable de leur dénomination
- ✓ **La proteineE** (enveloppe)
- ✓ **La glycoproteine M** (membrane)
- ✓ **La proteineN** (nucléocapside) :contient une molécule de génome viral : de l'acideribonucléique (ARN) monocaténaire, non segmenté et positif (29 881 paires de bases)(4)

La protéine Spicule est celle qui permet au virus de s'accrocher au récepteur ACE24 présent à la surface de la membrane de la cellule hôte humaine, d'y entrer et de l'infecter

(voirFig. 3). Ainsi la spicule est la clé qui permet de se fixer à la serrure (protéine ACE2) et ainsi d'entrer dans les cellules qui expriment ce récepteur.(5)

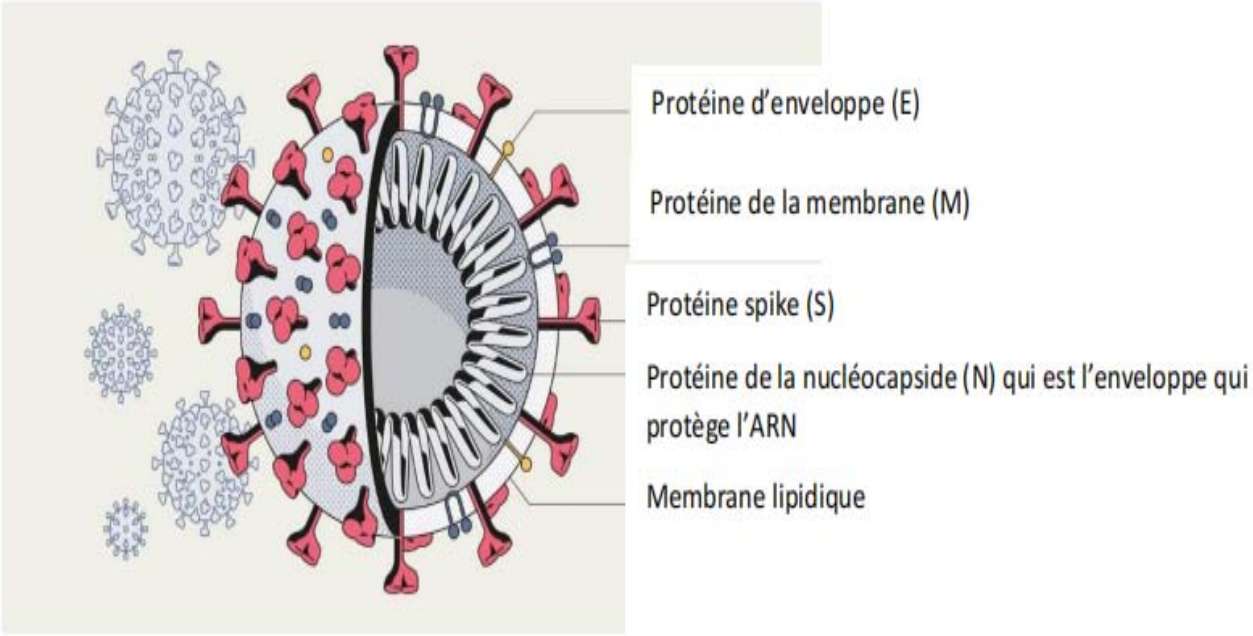


Figure 29 :Structure du SARS -CoV 2 (4)

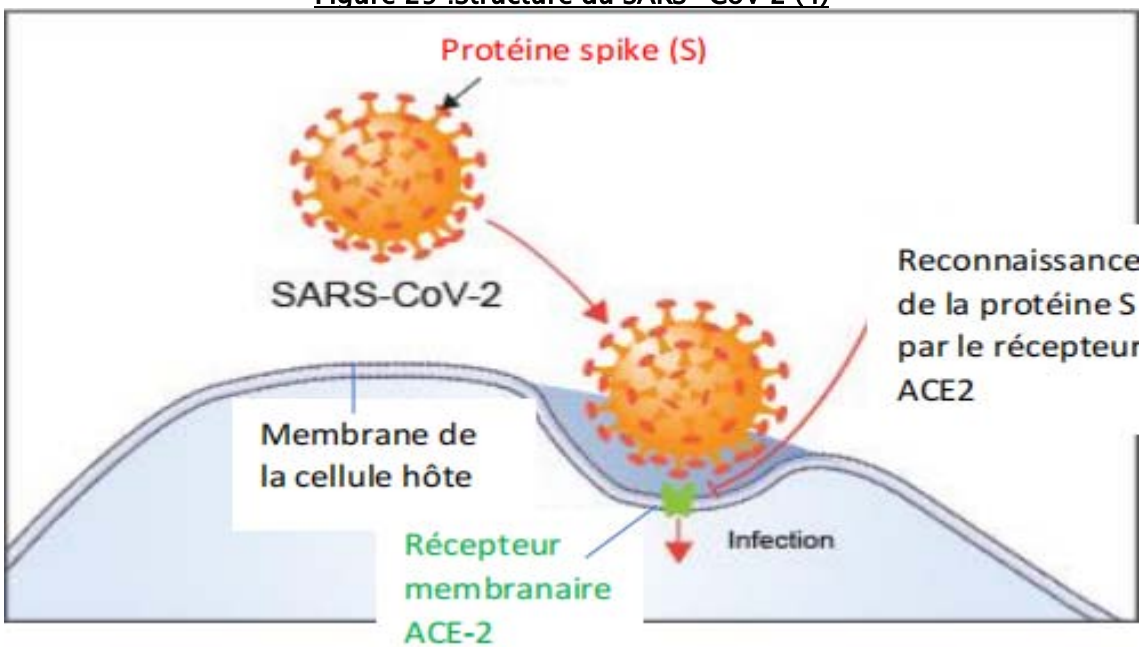


Figure 30 : Schéma montrant de façon simplifiée la reconnaissance du SARSCoV-2 par une cellule humaine exprimant le récepteur ACE2 (4)

3. Génome du virus :

Le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé à ARN monocaténaire positivement polarisé de 29,9 kb (6)(Fig.31).

Les deux tiers du génome codent pour un vaste gène réplicase (composé de orf1a et orf1b) qui sera traduit en deux poly protéines, par la suite clivées en seize protéines non structurales indispensables à la réplication virale (6)

Le tiers restant du génome code essentiellement pour les protéines de structures du virus : quatre glycoprotéines membranaires - la protéine Spike (S), l'Hémagglutinine-Esterase (HE) et les protéines de membrane (M) et d'enveloppe (E)-ainsi que la protéine de capside (N) , et code aussi pour 6 protéines accessoires qui interfèrent avec la avec la réponse immunitaire de l'hôte : orf3a, orf6, orf7a, orf7b, orf8, orf10 (7)

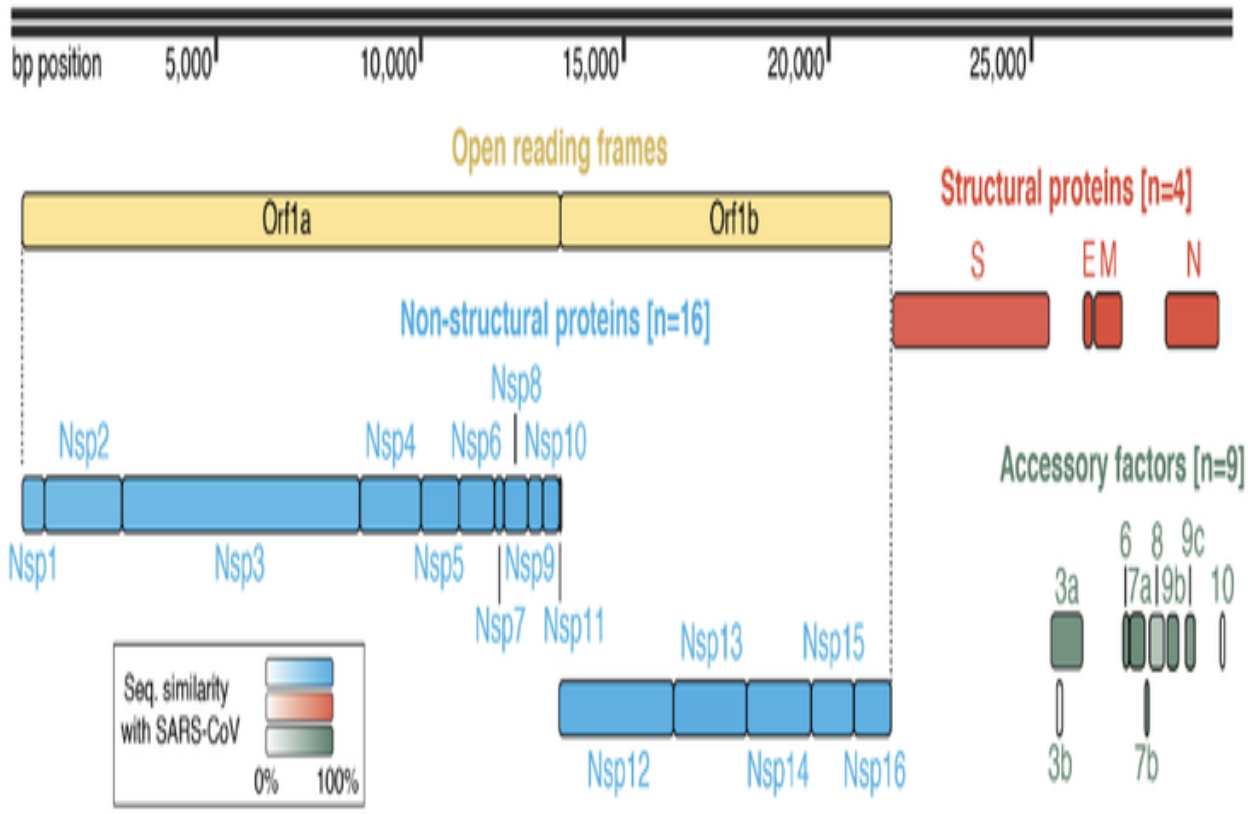


Figure 31 : Organisation du génome Sars-CoV 2 (8)

4. Propriétés physico-chimiques du virus :

Les caractéristiques génétiques des nouveaux coronavirus sont sensiblement différentes de celles du SARS-CoV et MERS-CoV. Les recherches actuelles montrent qu'ils partagent plus de 85 % d'homologie avec les coronavirus de type (bat-SL-CoVZC45).

Lorsqu'ils sont isolés et cultivés in vitro, la COVID-19 peut être trouvé dans les cellules épithéliales respiratoires humaines en 96 heures environ.

La plupart des connaissances sur les propriétés physiques et chimiques des coronavirus proviennent de la recherche sur les coronavirus SARS-CoV et MERS-CoV. (9)

- **Sensibilité aux ultraviolets et à la chaleur** : une exposition à 56°C pendant 30 minutes Rend le SARS sensible , l'inactivation par les rayons UV peut être aussi obtenue par l'exposition à 1200 µJ/cm2 pendant 30 minutes (9)

- **Sensibilité aux désinfectants** : les solvants lipidiques tels que l'éther, l'éthanol à 75 %, un désinfectant contenant du chlore, l'acide peracétique et le chloroforme peuvent efficacement inactiver le virus.

La chlorhexidine ne s'est pas été efficace pour inactiver le virus.

Il a été rapporté que le SARS CoV- 2 était plus stable sur le plastique et l'acier inoxydable que sur le cuivre et le carton, et le virus viable a été détecté jusqu'à 72 h après l'application sur ces surfaces.

Sur le carton la demi-vie du SARS CoV- 2 était plus longue que celle du SARS CoV, alors que la plus longue viabilité des deux virus était en acier inoxydable et en plastique. (10)

5. Cycle de réplication :

Le cycle de multiplication des CoV se déroule en 8 à 10h, il est divisé en plusieurs phases : Entrée - Réplication - Transcription, assemblage - Maturation (11)

L'ARN du SARS-CoV-2, une fois présent dans la cellule animale, utilise la machinerie de cette cellule pour se répliquer et ainsi fabriquer une multitude de virions (4). Il s'agit de :

- ✓ Synthétiser l'enzyme (une protéine) qui permet de copier de nombreuses fois son ARN (l'ARN polymérase) qui se retrouvera dans les nouveaux virions : La réplication du génome se fait par intermédiaire de la synthèse d'un brin d'ARN de polarité négative, complémentaire du génome. (figure 32)
- ✓ Fabriquer les protéines des nouveaux virions (traduction de l'ARN)
- ✓ Entourer chaque virion d'une membrane lipidique prise de la membrane de la cellule infectée.

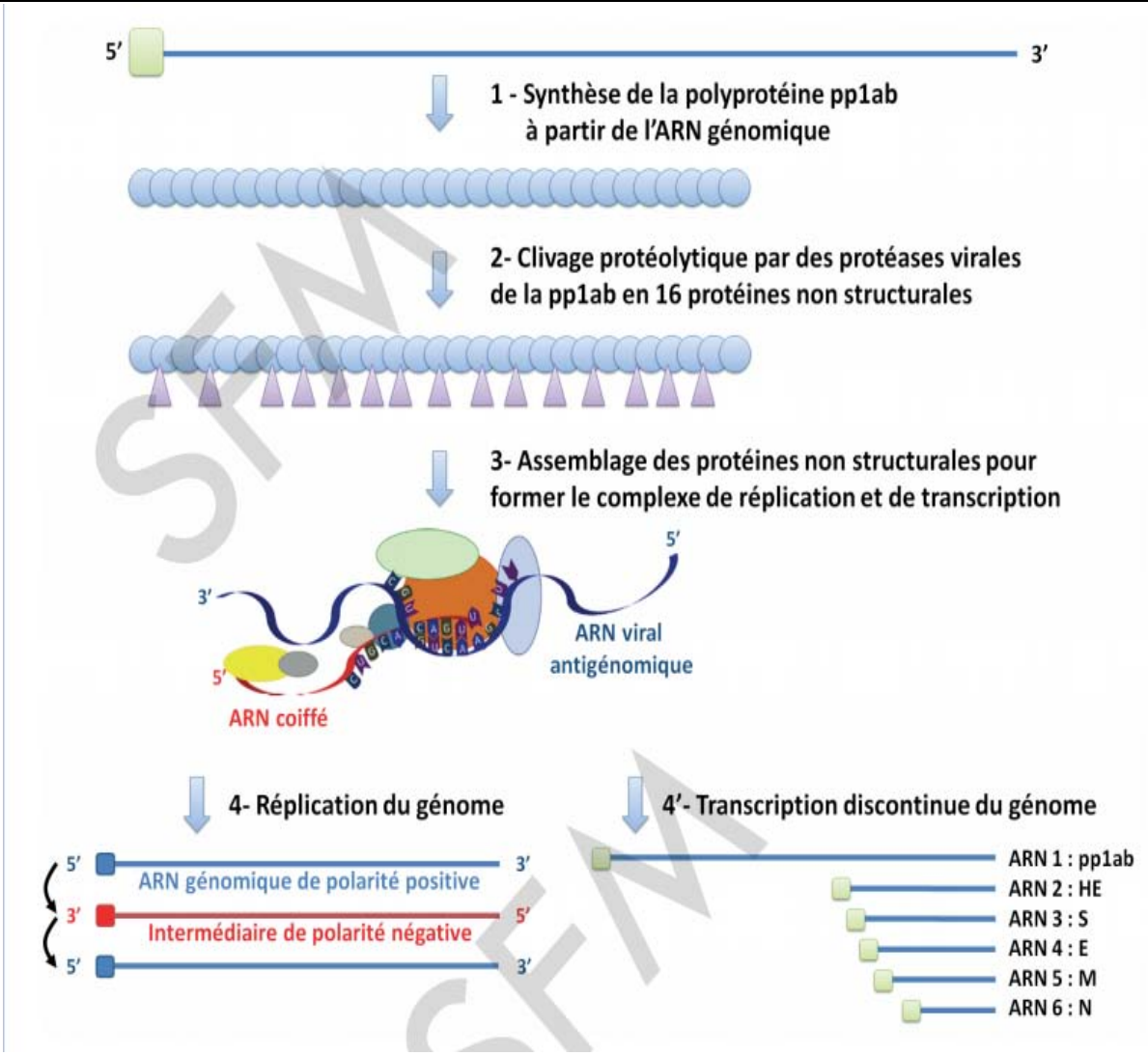


Figure 32 :Principales étapes de transcription des coronavirus (CoV) (11)

Grâce à la machinerie de la cellule hôte, toutes les protéines du virus sont fabriquées par la cellule infectée. Ainsi de nouveaux virions sont formés, chacun contenant les 4 protéines de structure (E, M, S, N), une membrane lipidique et un ARN génomique (5)(Fig. 33)

Figure 33 : Représentation schématique de l'ARN génomique du béta-coronavirus(12)

Une fois constitués, les virions sortent de la cellule ,créent un dommage pour cette cellule hôte et peuvent aller en infecter d'autres, se multiplier de nouveau et créer de nouveaux dommages.(4)

Les phases d'assemblage et de maturation se font dans l'appareil de Golgi et le réticulum endoplasmique, avec la sortie de la cellule infectée par exocytose des particules néoformées

La régulation de la réplication / transcription est complexe et en grande partie méconnue.(11)

La connaissance du cycle viral permet de déterminer les cibles thérapeutiques inhibant sa réplication.

6. Variabilité génétique du virus :

De nouveaux types de coronavirus ont émergé et été identifiés comme responsables de graves pneumopathies : le SARS-CoV en 2002-2004, agent pathogène du syndrome respiratoire aiguë sévère (SRAS), le Mers-CoV à partir de 2012, agent du syndrome respiratoire du Moyen Orient et enfin le Sars-CoV-2, apparu en Chine en 2019, responsable depuis d'une pandémie sévère.

- **Mécanismes de variabilité du SARS- CoV2 :**

La variabilité génétique peut être la conséquence :

- D'erreurs d'incorporation par l'ARN polymérase virale (faible taux de mutation),
- De recombinaisons homologues
- D'une édition génomique par facteurs de restriction cellulaire.

L'étude de l'évolution du Sars-CoV-2 et l'identification rapide des mutations jouent un rôle important dans la surveillance de l'épidémie

L'émergence des variants du Sars-CoV-2 a été observée à partir de l'été 2020 et son expansion a pu être constatée à partir de l'automne 2020

Une des hypothèses impliquée c'est : un système immunitaire déficient chez des patients infectés par la COVID 19 , ces patients peuvent développer des formes plus longues de la maladie (Ils gardent le virus dans leur organisme plus longtemps).(12)

- **Variants du SARS -coV :**

Un variant représente un sous-type de virus dont le génome diffère du virus de référence par une ou plusieurs mutations. Certaines mutations peuvent affecter la transmissibilité du virus, les manifestations cliniques et la sévérité de la maladie. Elles peuvent également affecter la performance des tests de dépistage, l'efficacité des vaccins et des traitements par anticorps contre la COVID-19 qui ont été développés à partir de la souche de référence.(13)

figure 34 : Variants préoccupants (ALPHA, Beta , Gamma , Delta) , Variants présentant un intérêt (Epsilon , Zeta)(12)

II. Epidémiologie :

1. Réservoir du virus :

Les origines de plus de 75 % des infections à coronavirus sont considérées comme zoonotique c'est-à-dire les animaux sont la principale source des flambées. (13)

Le SARS-CoV-2 appartient aux virus apparentés au SARS-CoV dont le réservoir est la Chauve-souris. Toutefois, les milieux de vie des chauves-souris étant, éloignés des communautés, humaines, le passage inter-espèces du virus a probablement nécessité l'intervention d'un hôte intermédiaire dans laquelle des virus mieux adaptés aux récepteurs humains peuvent être sélectionnés, favorisant ainsi le franchissement de la barrière d'espèce, c'est le cas de la civette palmée pour le SARS-CoV-1 et le dromadaire pour le MERS-CoV. (14,15)

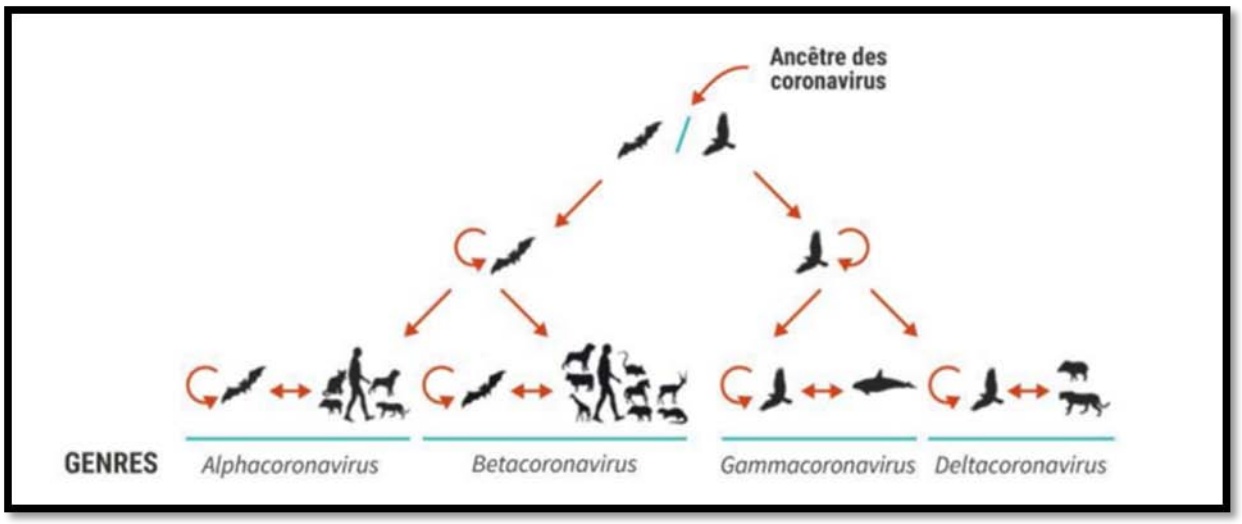


Figure 35 : Evolution des coronavirus et réservoirs animaux

2. Les modes de transmission :

Le SRAS-CoV-2 se transmet le plus souvent et facilement à faible distance par l'exposition à des particules respiratoires dont la taille varie de celle de grosses gouttelettes,

qui tombent rapidement au sol, à celle de plus petites gouttelettes, appelées aérosols, qui peuvent rester en suspension dans l'air.

Les gouttelettes et les aérosols respiratoires constituaient le mode dominant de transmission du SRAS-CoV-2; la transmission verticale intra-utérine et la transmission par des matières contaminées étaient rares, et il n'existe aucune preuve de transmission par voie sexuelle ou hématogène (16)

2.1 Transmission aérienne :

La transmission du SARS-CoV-2 se fait principalement via l'émission de gouttelettes respiratoires chargées de particules virales lors de la toux, l'éternuement, la parole (17)

- **Transmission directe** :

Via les aérosols : Déterminer la part prise par les aérosols dans la transmission du SARS-CoV-2 a des implications importantes pour bâtir la stratégie de prévention et définir les équipements de protection. L'aérosolisation expérimentale de SARS-CoV-2 a permis d'estimer la persistance du virus jusqu'à 16h dans l'air.

Une analyse basée sur des travaux expérimentaux montrait que les éternuements et la toux génèrent non seulement des gouttelettes muco-salivaires, mais également un gaz turbulent avec une composition volatile pouvant s'étendre sur 7 à 8 m. L'atmosphère humide et chaude du nuage de gaz turbulent généré lors de la toux ou de l'éternuement permet aux gouttelettes d'éviter l'évaporation et d'allonger leur durée de vie d'une fraction de seconde à quelques minutes. (18)

Contact direct (ex : manuportage) : La contamination possible des surfaces et le grand nombre de contact main-muqueuses met en évidence l'importance de l'observance de l'hygiène des mains et des règles de bionettoyage. L'hygiène des mains a été décrite comme étant significativement associée à une diminution des infections respiratoires aigües.

Une étude rétrospective a identifié une faible hygiène des mains comme associé à un sur-risque de COVID-19 chez les professionnels de santé. Le mode de transmission direct par voie manuportée a donc été pris en compte par l'OMS qui a rappelé aux professionnels de

santé l'intérêt de pratiquer une hygiène des mains appropriée pour la prévention des infections associées aux soins.(19)

- **Transmission indirecte**

Elle peut se faire par contact avec une surface infectée par les muqueuses nasales, buccales ou conjonctivales.

Il faut noter que les coronavirus humains sont capable de survivre sur l'acier, le métal, le bois, l'aluminium, le papier, le verre, la céramique ,les blouses jetables et les gants chirurgicaux pendant 2 à9 jours ,une température élevée (≥30C) peut réduire la période de persistance du virus ,tandis que des températures basses (4 ◦C) augmente le temps de persistance du virus jusqu'à 28 jours (20)

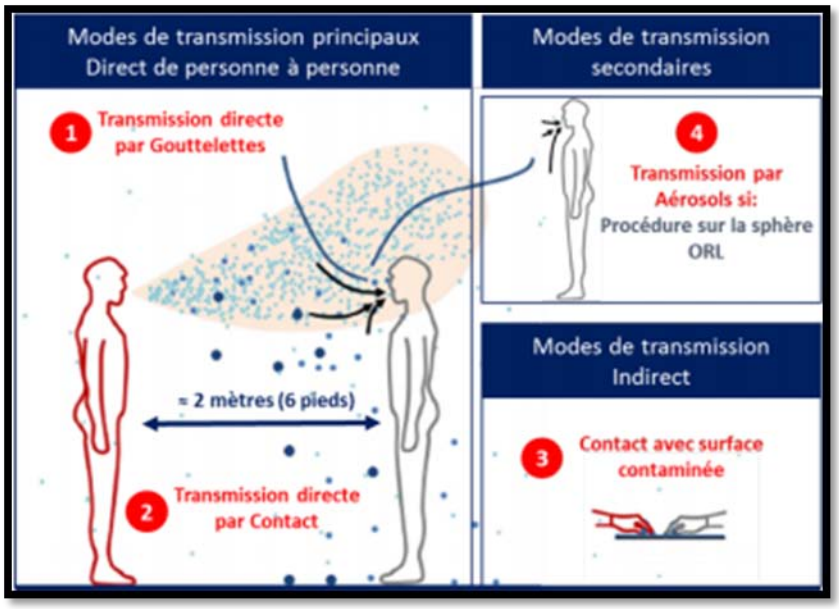


Figure 36: Représentation schématique des différents modes de transmission du SARS-CoV-2

2.2 Transmission oculaire :

La surface oculaire est une voie de transmission possible du SRAS-CoV-2; en effet, on a détecté de l'ARN viral dans des échantillons de sécrétions oculaires de patients atteints de la COVID-19, et il existe des preuves épidémiologiques selon lesquelles la protection des yeux réduit le risque d'infection.

En effet, plusieurs méta-analyses démontrent que les symptômes oculaires sont la première manifestation de la COVID-19 chez une petite proportion de patients (environ 0,5 à 2,5 % de tous les patients), d'où la possibilité que l'œil joue le rôle de lieu d'infection initiale. Le risque que les larmes ou les sécrétions oculaires constituent une source d'infection est faible.

Le SRAS-CoV-2 peut infecter l'œil, qui devient alors un point potentiel d'infection initiale d'où le virus peut se propager à d'autres organes.(16)

Une étude de cas d'une manifestation oculaire de COVID-19 se présentant comme une conjonctivite bilatérale 13 jours après le début de la maladie a suggéré que l'excrétion virale se produit dans les yeux ; La RT-PCR d'échantillons conjonctivaux aux jours 14 et 17 après l'apparition des symptômes s'est avérée positive. Il a été confirmé que la conjonctive était un site de réplication virale lorsqu'il a été testé positif par RT-PCR d'écouvillons conjonctivaux consécutifs. Au jour 19, l'échantillon sur écouvillon conjonctival s'est révélé négatif (21)

2.3 Transmission oro-fécale :

De nombreuses études ont analysé la possibilité de transmission oro-fécale du COVID-19.

On ne connaît pas encore très bien l'importance de cette voie de transmission dans l'épidémiologie de la COVID-19. Le risque de transmission par les selles ou l'urine est considéré comme très faible, car les chercheurs ne détectent pas systématiquement de SRAS-CoV-2 vivant dans ces échantillons. (16)

Des chercheurs ont étudié l'expression du récepteur ACE2 et de TMPRSS2 dans les cellules épithéliales gastro-intestinales ; le SRAS-CoV-2 infecte ces cellules

glandulaires, comme en témoignent la détection d'ARN et la coloration intracellulaire de la protéine de la nucléocapside virale dans les épithéliums gastrique, duodénal et rectal (22)

De plus, des études ont noté que son potentiel de transmission féco-orale peut résider dans le fait qu'une excrétion virale prolongée peut se produire dans les matières fécales. - un cas signalé d'un patient COVID-19 asymptomatique ayant subi une détection virale dans les

selles pendant jusqu'à 42 jours, tandis que l'échantillonnage naso-pharyngé était négatif (23). Bien qu'une excrétion virale prolongée dans les selles ait été notée, la question de savoir si ces particules sont infectieuses et ont le potentiel de se propager par voie féco-orale est discutable

2.4 Transmission verticale :

Le potentiel de transmission verticale intra-utérine des mères enceintes à leurs enfants a été rapporté comme étant négatif chez 9 mères enceintes positives au SRAS-CoV-2. Les nouveau-nés ont été testés pour le SRAS-CoV-2 et ont été déclarés négatifs au virus.

En outre, les échantillons de lait maternel, de liquide amniotique et de sang de cordon ombilical prélevés chez les patients ont également été testés négatifs pour le virus. (24)

Pour ce type de transmission il reste encore un besoin de preuves concluantes supplémentaires. Certaines études ont suggéré des preuves d'une transmission verticale sur la base que certains nouveau-nés de mères COVID-19 positives avaient des anticorps IgM élevés après la naissance (25,26)

Dans une étude de Dong et al. Un nouveau-né d'une mère COVID-19-positive s'est avéré avoir des anticorps IgM élevés 2 h après la naissance, mais testé négatif pour la COVID-19 sur des échantillons de rhinopharynx. En règle générale, les anticorps IgM n'apparaissent pas avant 3 - 7 jours après l'infection en partie en raison de sa structure moléculaire, mais cette élévation était présente peu après la naissance avec des secrétions vaginales maternelles négatives pour le SARS-CoV-2.(26)

Jusqu'à présent, la transmission verticale n'a pas été confirmée, cependant plusieurs cas de transmission postnatale ont été rapportés et donc des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si le SARS-CoV-2 traverse la barrière placentaire. (27)

2.5 Autres voies de transmission :

-L'isolement de l'ARN viral dans les urines reste à ce jour très peu décrit.

-La possibilité d'une transmission sexuelle du virus est toujours en cours d'étude.

3. Facteurs favorisants :

Une étude de cohorte rétrospective a porté sur des patients adultes (≥18 ans) hospitalisés dans un hôpital à la Corée du sud entre le 28 février 2020 (date à laquelle les premiers patients ont été admis) et le 31 mars 2020.

Ils ont constaté que des frissons, une température corporelle >37,5 °C, des résultats anormaux tels qu'un flou ou une consolidation sur la radiographie pulmonaire initiale, ou le diabète étaient des facteurs de risque d'aggravation des symptômes de la COVID-19 (28) ; des formes asymptomatiques légères à des formes graves.

Chez les patients avec des comorbidités notamment les patients diabétiques, le rapport de cotes pour la progression vers le stade sévère de la COVID-19 était environ 60 fois plus élevé que celui de la que celui des patients COVID-19 non diabétiques, ce qui représentait le rapport le plus élevé parmi ceux statistiquement significatifs. (28)

D'autres études on été faites pour savoir le lien entre les facteurs démographiques, institutionnels, politiques et écologiques et les taux élevés d'infection par la COVID-19 en Afrique ont démontrés que la situation politico-économique, la prévalence des maladies chroniques et les facteurs liés au mode de vie augmentent le risque de décès associé au COVID-19 , et que les pays africains qui dépendent fortement du commerce international, du tourisme sont susceptibles de présenter des taux plus élevés d'infection par la COVID-19 que les autres pays , l'étude a montré aussi que l'infection était plus élevée dans les pays densément peuplés, étant donné que la maladie se propage principalement par un contact étroit avec des personnes infectées. (29)

Un résultat similaire a été observé dans les pays africains jouissant d'une démocratie politique stable, une économie ouverte et un réseau routier et aérien bien relié.

4. Situation épidémiologique au Maroc :

Au Maroc, le premier cas de COVID-19 a été déclaré le 02 mars 2020 et le 1er décès le 11 mars 2020. Les autorités marocaines ont décrété l'état d'urgence sanitaire le 20 mars alors que le pays ne comptait qu'une dizaine de cas.

Depuis, la pandémie a suivi une évolution tendancielle maitrisée, avec un taux de croissance quotidien moyen de l'ordre de 5,5%, une faible prévalence moins de 1% et un taux de létalité moyen de 4% pendant la période de confinement

Après trois mois d'un confinement strict, les indicateurs épidémiologiques ont favorisé un déconfinement progressif par zone à partir du 10 juin 2020. Selon les données publiées par le ministère de Santé, le nombre d'infections s'est établi, à la veille du déconfinement, à 8508 cas confirmés de coronavirus, dont 732 cas actifs et 211 décès. Le taux de létalité a atteint 2,48% et le nombre des rétablis a poursuivi son amélioration, s'établissant à 89% des cas affectés.

Ces tendances ont été favorisées par une stratégie sanitaire et sécuritaire visant à contraindre l'évolution de l'épidémie et maintenir un fonctionnement continu du dispositif sanitaire. Après le déconfinement, la situation pandémique a évolué rapidement avec l'apparition d'un ensemble de clusters industriels et familiaux, qui ont augmentés le taux d'incidence et induit une hausse du nombre de cas cumulés depuis le début de la crise jusqu'au 30 juin à 12533 cas confirmés.

Jusqu'au 11 décembre 2022, le bilan porte à 1 270 161 le nombre total des contaminations depuis le premier cas signalé au Maroc en mars 2020. Le nombre des personnes rétablies est passé à 1 252 983 (fig.37). Les cas actifs sont au nombre de 890.

Quant aux décès, leur nombre total est passé à 16 288, le taux de létalité est de 1,3%

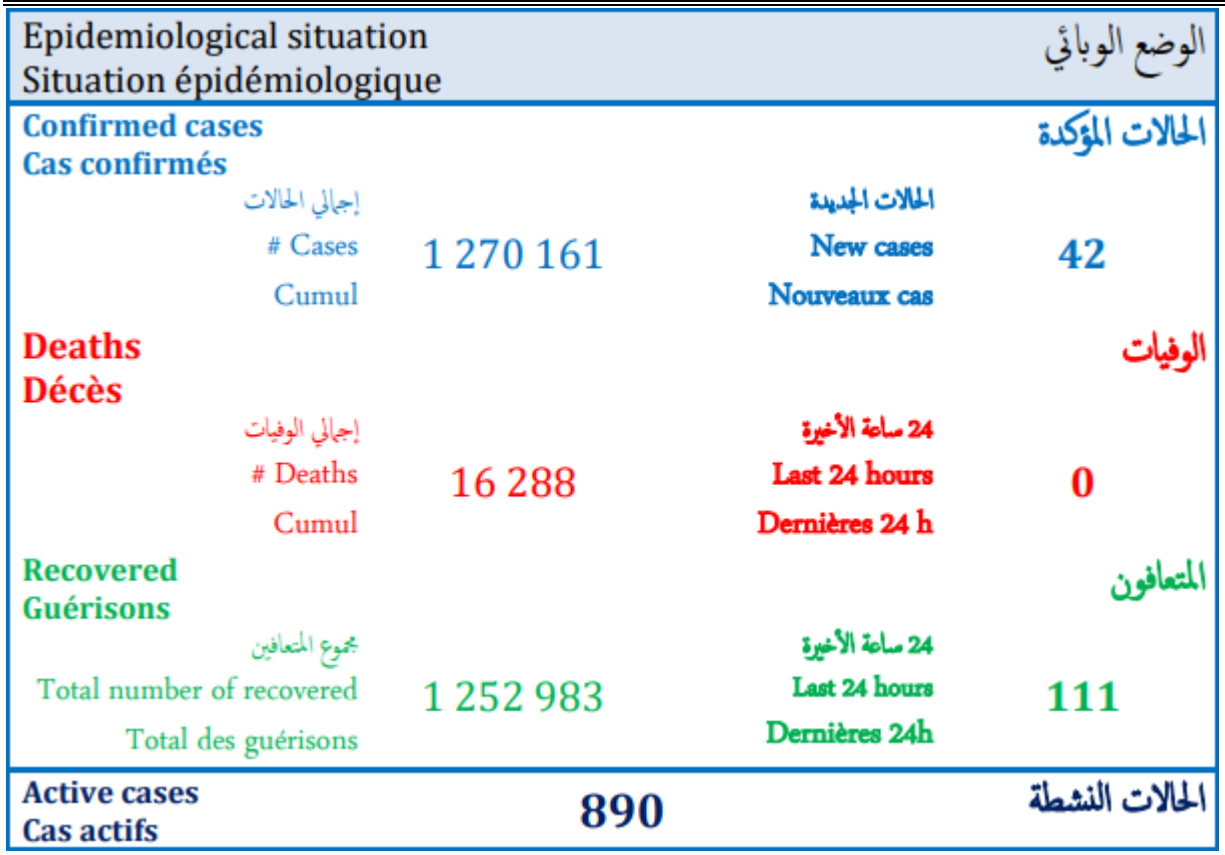


Figure 37 : situation épidémiologique du Maroc : Nombre de nouveaux cas confirmés, décès, guérisons jusqu'au 11 décembre 2022 (30)

Le ministère dans son bulletin quotidien sur la situation épidémiologique Covid-19 a précisé que le nombre de primo-vaccinés est de 24 916 461, alors que celui des personnes qui ont reçu la première et la deuxième dose s'élève à 23 416 833.

III. Physiopathologie :

Pour une bonne utilisation des outils diagnostiques, pour comprendre les mécanismes et l'efficacité des vaccins, pour comprendre la place et le rôle des traitements proposés, quelques phénomènes de physiopathologie sont utiles, voire nécessaires à connaître. Au cours de cette épidémie, l'expérience a montré que le même virus pouvait donner des tableaux cliniques très différents, allant de formes complètement asymptomatiques (aucun symptôme mais RT-PCR ou test antigénique positif et/ ou sérologie positive) jusqu'au décès.

Les principaux mécanismes qui peuvent jouer un rôle dans la physiopathologie des lésions multi-organes secondaires à l'infection par le SARS-CoV-2 comprennent principalement la toxicité virale directe, les lésions des cellules endothéliales, la thrombo-inflammation et la dérégulation de la réponse immunitaire , donc les infections a SARS-CoV-2 résultent simultanément d'une action directe du virus sur les cellules du patient infecté et d'une action indirecte par dérégulation du système immunitaire lui même.(31)

1. Toxicité virale directe :

Le récepteur permettant l'entrée du virus dans les cellules qu'il infecte est une molécule présente à leur surface : l'enzyme ACE2. Néanmoins, l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules cibles se fait également grâce à l'intervention d'une enzyme cellulaire appelée TMPRSS2 (Type II trans-membrane serine protéase) (32)qui coopère avec ACE2 pour favoriser l'entrée du virus dans la cellule. On peut ainsi imaginer l'ACE2 comme une serrure et TMPRSS2 comme la clé avec laquelle le virus peut l'ouvrir pour rentrer. L'ACE2 est une protéine largement exprimée dans le cœur, les vaisseaux, les intestins, les poumons (en particulier dans les pneumocytes de type 2 et les macrophages), les reins, les testicules et le cerveau. Sa présence dans ces différents organes semble expliquer la variété des tableaux cliniques et des complications liées au COVID-19. Son rôle physiologique est de dégrader l'angiotensine II, afin d'en limiter les effets négatifs (vasoconstriction, inflammation, thrombose) liés à la liaison aux récepteurs AT1. (33)

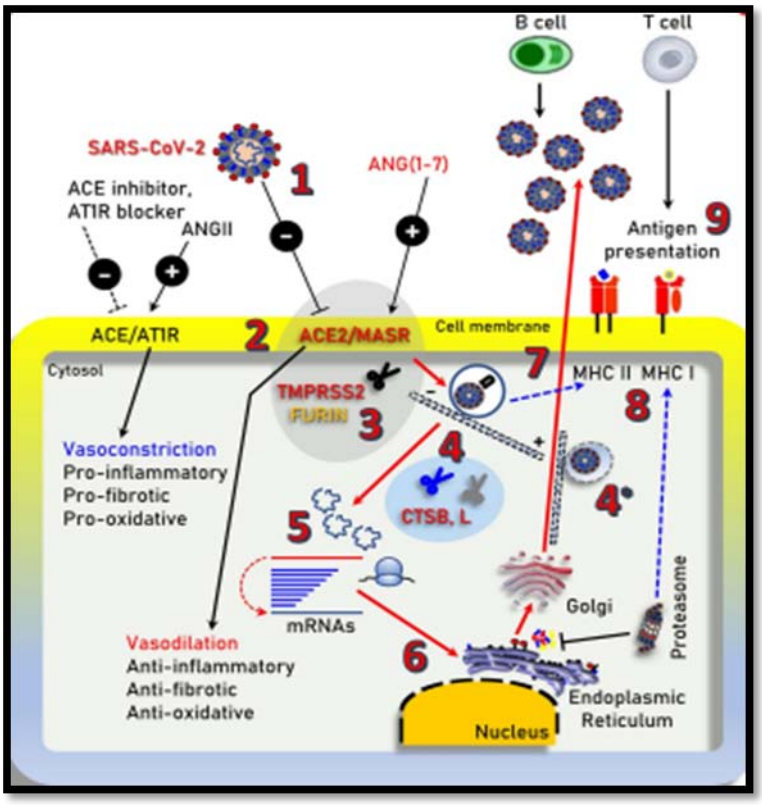


Figure 38 : Illustration des principaux axes de signalisation cellulaire et des composants cellulaires impliqués dans l'infection par le SRAS-CoV-2 (34)

L'entrée du SARS-CoV2 dans la cellule régule à la baisse des récepteurs ACE2, ce qui engendre une diminution de leur capacité de dégradation de l'angiotensine II. C'est cette perte d'expression et d'activité de l'ACE2 qui pourrait être à l'origine de l'inflammation pulmonaire importante notamment et des phénomènes microthrombotiques observés.(32)

2. Phénomènes thrombo-inflammatoires et lésions des cellules endothéliales :

Il est concevable que le SRAS-CoV-2 prenne le contrôle du système immunitaire de l'hôte, altère l'immunité antivirale et déclenchant une inflammation chronique en faisant intervenir des cytokines inflammatoires. L'une des caractéristiques du SARS CoV-2 est la libération non seulement de l'IL-6 mais aussi d'autres cytokines et de chimiokines, notamment

IL-1β, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-17, TNF-α, CCL2, CCL3 et CXCL10, qui sont toutes corrélées à des résultats cliniques défavorables.

Les effets inflammatoires des cytokines activent également les cellules endothéliales vasculaires, perturbant la fonction et l'intégrité endothéliales, ce qui entraîne une augmentation du recrutement des plaquettes et des leucocytes, avec pour conséquence un état pro-inflammatoire et prothrombotique.

COVID-19 est associé à un état prothrombotique, qui peut se manifester par une thrombose microvasculaire, une thrombose veineuse ou une thrombose artérielle. La cause de cet état prothrombotique peut être liée au lien apprécié entre la thrombose et l'inflammation (appelé "thromboinflammation") dans lequel une thrombose peut amplifier l'inflammation et une inflammation systémique peut engendrer une thrombose.

Bien que les efforts pour comprendre le paysage immunologique complexe de COVID-19 évoluent, l'activation plaquettaire et les interactions plaquettes-neutrophiles jouent un rôle crucial dans la thromboinflammation.(35)

L'étape qui va déterminer le passage aux formes sévères est le franchissement de la barrière alvéolocapillaire. Ainsi au niveau de l'endothélium, la réaction inflammatoire va entrainer d'abord une perméabilité accrue vasculaire qui va faciliter la diffusion du virus et ainsi aboutir à l'activation de l'endothélium ou des parois vasculaires directement par le virus ou par les cytokines inflammatoires. Les stimuli pro-inflammatoires circulants, tels que les modèles moléculaires associés aux agents pathogènes viraux (PAMP), les modèles moléculaires associés aux dommages (DAMP) et les cytokines déclenchent l'activation des monocytes sanguins, qui répondent en induisant l'expression membranaire du facteur tissulaire. Les cellules endothéliales sont activées par des cytokines et des particules virales et produisent des chimio-tactismes monocytaires et des molécules d'adhésion. Les dommages endothéliaux induits par le virus peuvent également exposer le facteur tissulaire sur les cellules endothéliales. Les monocytes activés sont recrutés dans les cellules endothéliales. Le facteur tissulaire exprimé par les monocytes activés, les microvésicules dérivées des monocytes et les

cellules endothéliales activent la voie de coagulation extrinsèque, conduisant au dépôt de fibrine et à la coagulation du sang. Par ailleurs, une activation de neutrophiles circulants va entrainer leur dégranulation et libération de médiateurs aggravant les signes vasculaires. Cet ensemble va se généraliser dans la circulation entrainant alors la formation de microthrombus dans différents organes et contribuant à la forte incidence de complications thrombotiques, telles que la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire et les complications artérielles thrombotiques (par exemple: Ischémie des membres, accident vasculaire cérébral ischémique, infarctus du myocarde) chez les patients malades(36)

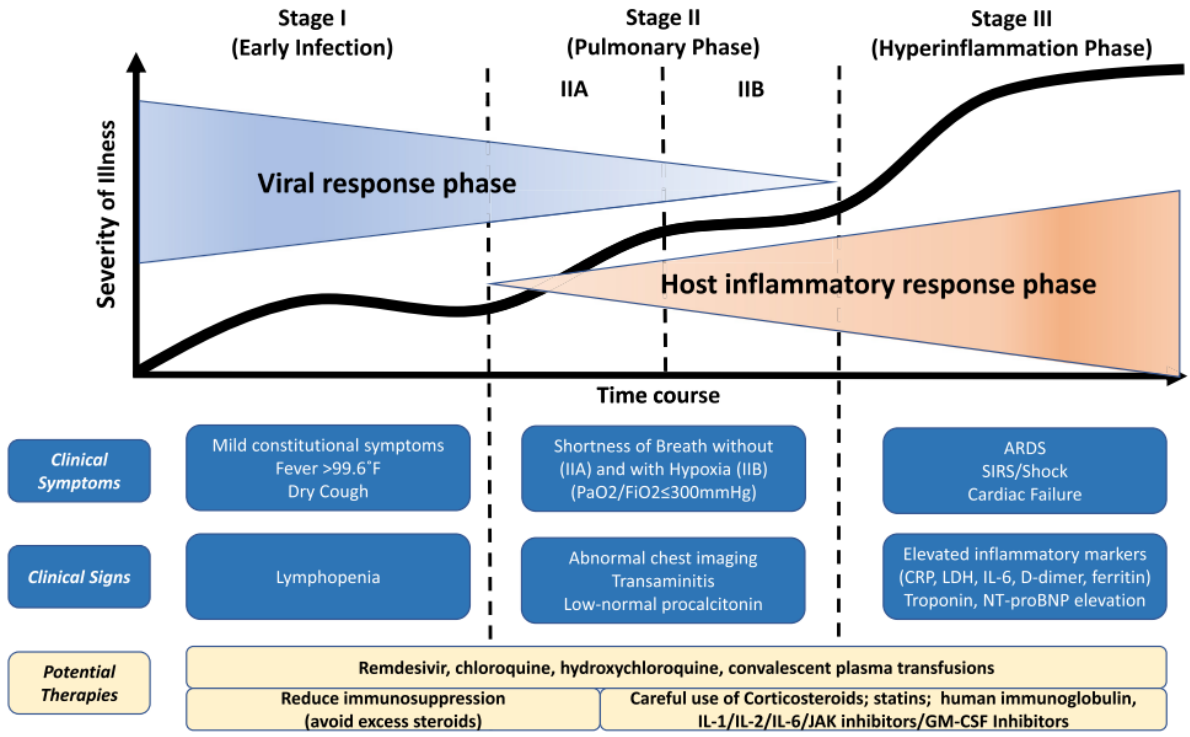


Figure 39 : Classification des états pathologiques de COVID-19 et des cibles thérapeutiques potentielles.(153)

3. Réponse immunitaire de l'hôte :

Les données actuellement disponibles indiquent que l'infection par le SARS-CoV-2 s'accompagne d'une réponse anticorps essentiellement de type IgA et IgG, la réponse IgM

semblant moins importante. Le taux de séroconversion chez les patients symptomatiques est élevé avec un pic à J14.

Chez les patients moins symptomatiques, le pic d'anticorps semble décalé chez ces patients, comme cela est le cas au cours de l'infection par le SARS-CoV-1. Si la réponse anticorps est dirigée contre de nombreuses protéines, la réponse neutralisante semble essentiellement dirigée contre la protéine spike. On retrouve une bonne corrélation entre le dépistage des anticorps en ELISA et une activité neutralisante de ceux-ci dans toutes les études où cette corrélation a été recherchée. La spécificité des anticorps semble élevée et aucune réactivité croisée n'a été retrouvée avec des infections avec des coronavirus banals, alors qu'elle existe dans le cadre d'une infection passée par le SARS-CoV-1.

Les facteurs corrélés positivement au pourcentage de séroconversion et au taux d'anticorps sont la sévérité de la maladie, l'âge et le sexe masculin. Aucun effet de type ADE n'a été mis en évidence à l'heure actuelle au cours de l'infection par le SARS-CoV-2. A noter enfin qu'on peut ne pas observer d'induction d'anticorps spécifiques chez les patients pauci ou asymptomatiques chez lesquels on a pu mettre en évidence toute fois une réponse IgA muqueuse et/ou une réponse lymphocytaire T.

Une réponse lymphocytaire T à la fois CD4+ et CD8+ est retrouvée chez les patients infectés par le SARS-CoV-2. Elle est plus fréquente que la réponse anticorps, étant retrouvée également chez les patients asymptomatiques. Des données récentes indiquent que cette réponse T est large, dirigée contre toutes les protéines du virus ; la réponse T CD4+ est plus large et plus importante dans les formes sévères, l'inverse étant observé dans les formes modérées avec, cette fois-ci, une prépondérance de la réponse T CD8+. La réponse lymphocytaire T CD4+ protectrice est de type Th1, cependant qu'une réponse Th17 est visiblement délétère et associée aux manifestations pulmonaires de l'infection. Contrairement à ce qui est observé pour les anticorps, on retrouve une réactivité croisée notable de la réponse spécifique T CD4+ anti-SARS-CoV-2, et de manière moins importante T CD8+, à l'égard des coronavirus banals. On ne connaît pas l'impact de cette réactivité croisée mais, s'il s'avérait

qu'elle soit efficace et confère un certain degré de protection contre l'infection ou contre la sévérité de la maladie, ceci aurait un impact notable sur le risque de résurgence de nouvelles flambées épidémiques. Ceci pourrait conduire également à réfléchir à la diversité des antigènes à inclure dans un vaccin, antigènes qui ne devraient pas se limiter à ceux présents uniquement dans la protéine S.(37)

4. Mécanismes d'échappement du virus au système immunitaire :

Des stratégies d'échappement ont été développées par plusieurs virus de la famille des coronavirus.

Cet échappement au système immunitaire repose sur plusieurs mécanismes :

- ✓ Production de vésicules à double membrane abritant le complexe de réplication virale permettant ainsi l'échappement au système de reconnaissance antigénique par les PRR.(38)
- ✓ Diminution de la signalisation des PRR par liaison compétitive de la protéine N à TRIM25, bloquant ainsi la signalisation de RIG-1, ou encore par la protéine NSP16 qui prévient la reconnaissance de l'ARN viral par MDA-5.(39)
- ✓ inhibition de l'induction de la voie des interférons par inhibition de la signalisation de STING (protéines PLP-2-TM et Pl pro-TM des SARS-Cov-1 et H-CoV-NL63) et d'IRF-3 (protéines PLpro du SARS-CoV-1 et ORF4, ORF5 du MERS-CoV qui inhibent sa phosphorylation et sa translocation nucléaire).(40)
- ✓ blocage de la signalisation des interférons, via la régulation négative de l'expression d'IFNAR (par la protéine ORF-3aduSARSCoV-1) et de la phosphorylation de STAT-1 (par la protéine NSP3).(41)

Le SARS-CoV-2 partage l'expression de plusieurs de ces protéines virales associées à l'évasion immunitaire, et des modélisations d'interaction protéique suggèrent que ses protéines NSP13 et NSP15 pourraient également interagir avec la protéine TBK-1 et diminuer l'activation d'IRF3.

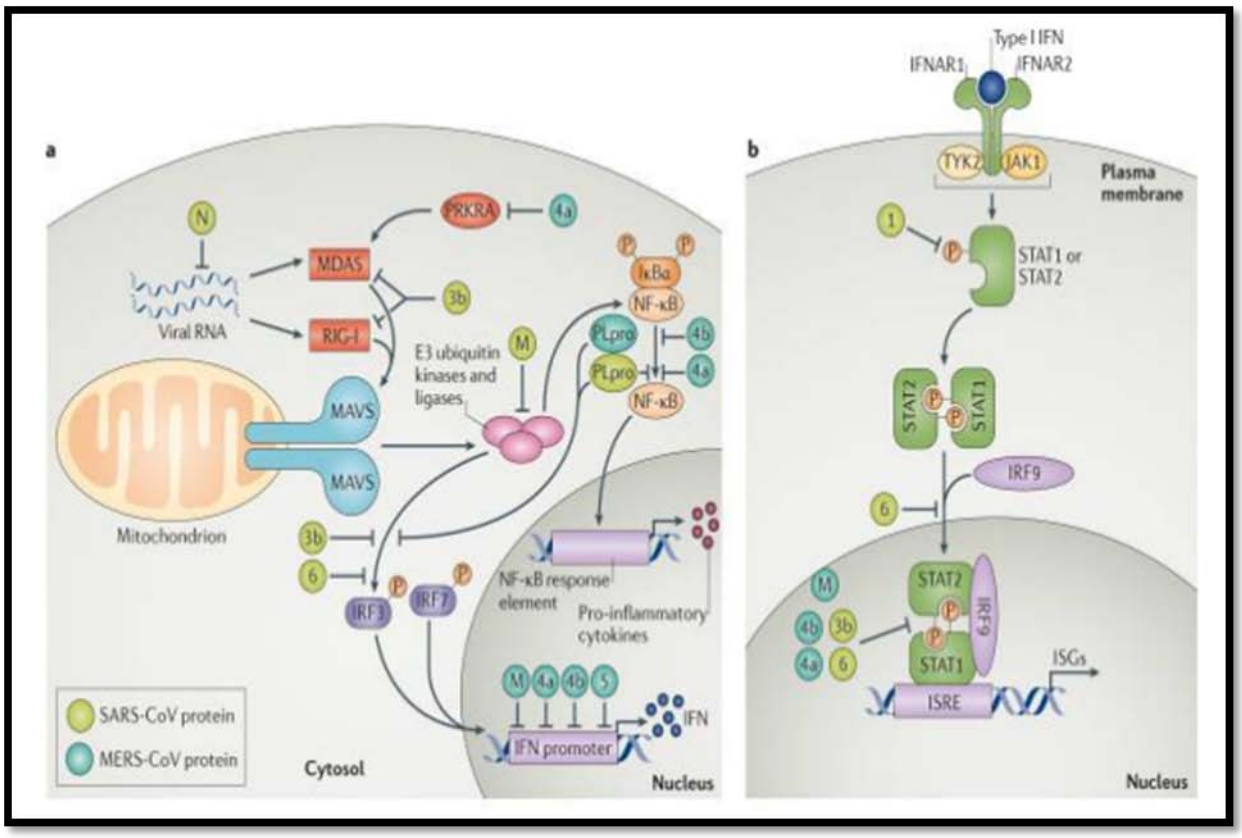


Figure 40 : Mécanisme d'échappement du SARS-CoV-2 à la réponse immunitaire

IV. Diagnostic de l'infection par le SARS-CoV-2 :

1. Circonstances cliniques du diagnostic de la COVID-19 :

La présentation clinique de l'infection par la COVID-19 est très polymorphe, le pourcentage des formes asymptomatique est toujours en discussion, les infections asymptomatiques ont été décrites à la fois parmi les premiers cas à Wuhan mais également par la suite au sein d'autres cohortes. La proportion exacte de personnes infectées par le SARS-CoV-2 qui demeurent asymptomatiques est encore mal définie. Une méta-analyse a fait état d'une estimation globale de 31% de personnes asymptomatiques sur la base de sept études portant sur des populations dépistées. Une analyse systématique de 79 études a révélé qu'en

moyenne 20% (entre 17% et 25%) des sujets infectés restent asymptomatiques pendant toute la durée de l'infection (42)

Pour les formes symptomatiques, la période d'incubation suivant la contamination ne dépasse pas 14 jours en général avec une médiane de cinq jours, cette période est presque similaire avec d'autres virus respiratoire vu que le site de réplication est commun, toutefois les autres formes cliniques du COVID-19 notamment neurologique, cutanées peuvent nécessiter une durée plus longue vu qu'elles impliquent une période de virémie intermédiaire(43)

Il existe deux principales manifestations du COVID-19 : les manifestations pulmonaires et extra pulmonaires.

Les manifestations pulmonaires sont les plus connues vu qu'elles sont critiques, difficiles à gérer. Les manifestations extrapulmonaires du COVID-19 sont fréquentes dans les cas modérés et légers et peuvent également survenir en association avec lesmanifestations pulmonaires ou dans les cas d'infection sévère, avec des complications multiples. (44)

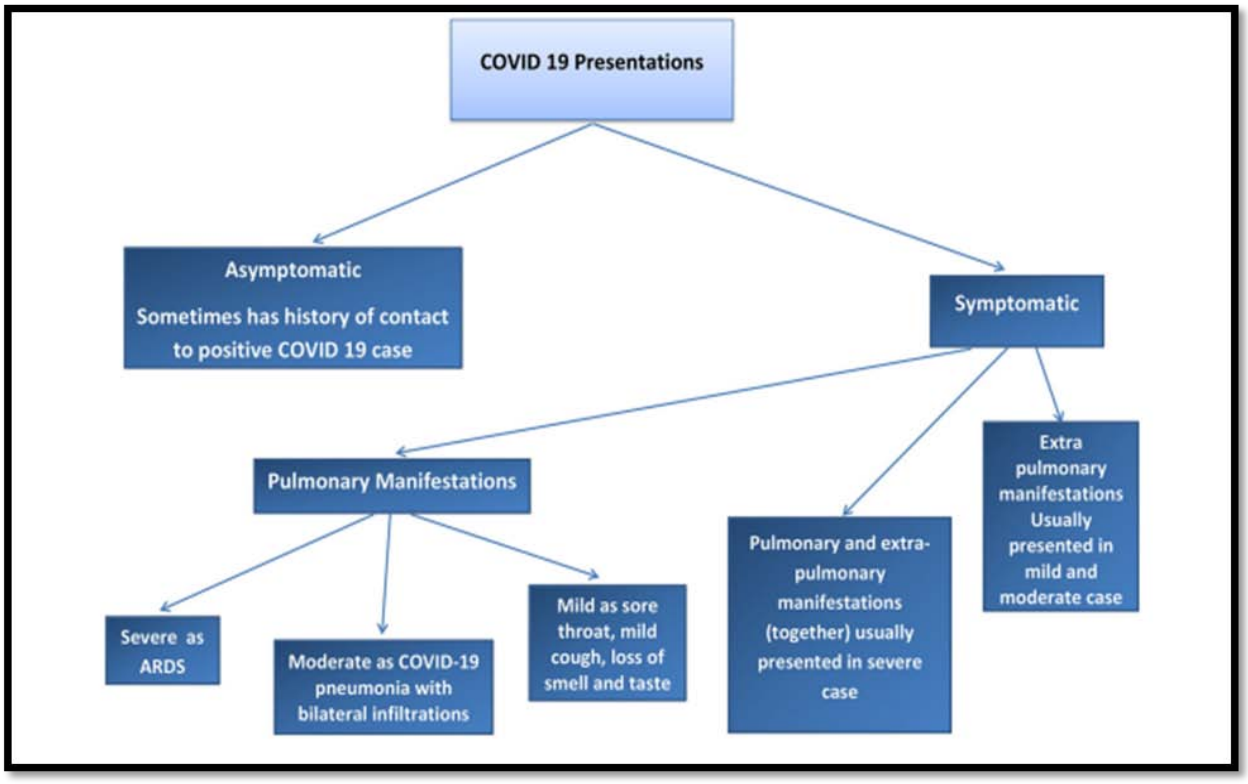


Figure 41 : Diagramme expliquant les présentations du COVID-19 dans les centres de santé. (44)

a. Atteinte respiratoire

Les manifestations sont celles d'une virose respiratoire, allant d'une atteinte respiratoire haute bénigne à un tableau de pneumonie sévère. Les symptômes fréquemment rapportés sont la toux sèche, la fièvre, et la dyspnée. La COVID-19 peut être responsable de tableaux grave de SDRA (syndrome de détresse respiratoire aigue) nécessitant une ventilation non invasive ou une ventilation mécanique et liée un taux élevés de mortalité.

b. Atteinte de l'appareil digestif

Les patients atteints de COVID-19 sont sujets à des symptômes digestifs et près de la moitié d'entre eux rapportent un symptôme digestif en plus de la fièvre et/ou de symptômes respiratoires lors de la présentation à l'hôpital. Dans de rares cas, les patients peuvent présenter des symptômes digestifs en l'absence de symptômes respiratoires.

Les patients qui présentent des symptômes digestifs sont un délai plus long entre l'apparition des symptômes et l'admission et présentent davantage de troubles de laboratoire, notamment une coagulation prolongée et des tests d'enzymes hépatiques plus élevés. Ces résultats obligent à mener des recherches supplémentaires pour évaluer la prévalence, l'incidence, les facteurs prédictifs et les résultats des symptômes digestifs dans cette pandémie(45). En attendant, les cliniciens doivent garder à l'esprit que les symptômes digestifs, tels que la diarrhée, peuvent être l'une des caractéristiques du COVID-19.

Il y a plusieurs raisons pour lesquelles COVID-19 semble provoquer des symptômes digestifs. Premièrement, le SARS-CoV-2 est similaire au SARS-CoV et peut envahir le corps humain en se liant au récepteur humain de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE-2), ce qui provoque des lésions du tissu hépatique par une régulation à la hausse de l'expression de l'ACE-2 dans le tissu hépatique, causée par une prolifération compensatoire des hépatocytes dérivés des cellules épithéliales biliaires.

En deuxième lieu, le SRAS-CoV-2 endommage indirectement ou directement le système digestif par une réaction inflammatoire. La réaction en chaîne de facteurs inflammatoires et de la virémie peut endommager le système digestif.

Troisièmement, la flore intestinale est colonisée dans l'intestin humain. Celle ci joue une variété de rôles physiologiques importants dans l'organisme. Le virus lui-même peut provoquer des troubles de la flore intestinale, ce qui peut entraîner des symptômes digestifs. (45)

c. L'hyperglycémie

Était retrouvée chez 45 % et 52 % des patients dans les études de Wu et al. et Chen et al, respectivement (46). Elle peut être expliquée par l'hypersécrétion de glucocorticoïdes endogènes secondaire dans le contexte de stress induit par l'infection ou par l'utilisation de corticoïdes à visée thérapeutique. Ilias et al. Ont suggéré que le SARS-CoV-2 pourrait avoir une action directe dans le dérèglement glycémique comme le SARS-CoV-1 ou le MERSCoV, qui, respectivement, provoquait une défaillance des îlots de Langerhans et activait la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) (47).

Les personnes infectées par le SRAS-CoV-2 qui présentent également une hyperglycémie souffrent d'un séjour hospitalier plus long, d'un risque plus élevé de développer un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et d'une mortalité accrue.

Chez les patients atteints de SDRA et de COVID-19, la résistance à l'insuline est la cause prédominante de l'hyperglycémie, indépendamment du traitement aux glucocorticoïdes, ce qui est différent des patients atteints de SDRA mais sans COVID-19, où l'insuffisance des cellules bêta pancréatiques prédomine (48).

d. Atteinte neurologique :

La Covid-19 est associée à des manifestations mentales et neurologiques, notamment anxiété, dépression, troubles du sommeil, céphalées, vertiges, troubles de l'odorat ou du goût (Dysgueusie), myalgies, confusion/encéphalopathie, agitation, accident vasculaire cérébral, lésion cérébrale hypoxique-ischémique, convulsions, coma, méningo-encéphalite et syndrome de Guillain-Barré (42) . L'anxiété et la dépression semblent fréquentes chez les personnes

hospitalisées atteintes de Covid19. Une étude de cohorte menée auprès de patients hospitalisés à Wuhan, en Chine, a ainsi révélé que plus de 34% des personnes malades ressentaient des symptômes anxieux et 28% des symptômes dépressifs (43).

L'ACE est faiblement exprimé dans le tissu cérébral, mais les particules virales de SARS-CoV-1 avaient été détectées dans l'encéphale des patients décédés du SARS, et localisées particulièrement dans le tronc cérébral (49), l'hypothalamus et le cortex. Ceci suppose qu'il existe un autre récepteur autre que l'ACE2. En dehors de quelque rares cas d'encéphalites à SARS-CoV-2 documentées par RT-PCR dans le LCR, il n'existe aucune preuve définitive à ce jour d'un tropisme neurologique du SARS-CoV-2.

e. e. Atteinte dermatologique

Les manifestations cutanées associées à l'infection par COVID-19 sont nombreuses et peuvent varier considérablement les unes par rapport aux autres. Les six schémas dermatologiques centraux de la COVID19 sont décrits comme : maculopapuleux/morbilliforme, urticarien, vésiculaire, engelures, pétéchie/purpura, et livedoïde. Ces manifestations cliniques peuvent être classées en deux catégories inflammatoires (maculopapuleuses/morbilliformes, urticariennes, vésiculaires) ou vasculaires (engelures, petechiae/purpura).

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine des manifestations cutanées de COVID-19 ne sont pas bien connus, mais de nombreuses théories ont été envisagées. Les éruptions maculopapuleuses et urticariennes seraient dues à une réaction indésirable aux médicaments du COVID-19 ou à une surproduction de cytokines déclenchée par une hyperinflammation. Les mécanismes moléculaires possibles moléculaires possibles des lésions de type chilblain-like (engelures) sont nombreux, y compris la "dysrégulation immunitaire, la vascularite, la thrombose des vaisseaux ou la néo angiogenèse".(50)

La pathogenèse des lésions cutanées de pétéchie/purpura implique une vasculopathie thrombogène pauci-inflammatoire avec un dépôt important de composants du complément C5b_9 et C4d dans la micro vascularisation cutanée de la peau lésionnelle et non lésionnelle.

Enfin, il convient également de noter que les manifestations cutanées observées au cours de cette pandémie pourraient être un effet direct du SARS-CoV.

Figure 14 : Exemples de lésions maculopapuleuses chez des patients COVID19 positifs (50)

Figure 42 : Exemples de lésions urticariennes chez des patients atteints de la COVID-19 (50)

Figure 43 : Exemples de lésions chilblain-like (engelures) observés lors de la pandémie COVID19

f. Atteinte rénale

L'ACE2 est exprimé dans tous les segments tubulaires et dans une moindre mesure par le glomérule. Une insuffisance rénale aigue est fréquemment rapportée et constitue un facteur de risque indépendant de mortalité(51). Une hématurie ou une protéinurie sont aussi fréquentes.

Une étude Américaine a été faite chez près de 4000 patientsatteints de COVID-19 admis à l'hôpital a montré quel'insuffisance rénale aigue est survenue chez près de la moitié des patients, et près d'un quart de ces patients ont dû être dialysés en phase aiguë. L'IRA était indépendamment associée à une mortalité plus élevée. De nombreux survivants (35 %)n'ont pas récupéré leur fonction rénale à la sortie de l'hôpital, seuls 30 % ont survécu et ont retrouvé une fonction rénale normale.(52)

Bien que la pandémie actuelle de COVID-19 soit provoquée par uncoronavirus comme l'épidémie de syndrome respiratoire aigu sévère à coronavirus 1 en 2005, l'incidence rapportée

de l'insuffisance rénale aiguëassociée à la maladie du COVID-19 semble être nettement plus élevée

g. Atteinte ophtalmologique

Le SRAS-CoV-2 peut se retrouver dans les larmes et les sécrétions conjonctivaleset peut être transmis par les yeux. L'écouvillonnage conjonctival demeure le Gold standard pour la RT-PCR dans les larmes. Les patients présentant une infection COVID-19 modérée à sévère ont un risque considérablement accru de transmission virale par les larmes. (21)

Une étude a rapporté qu'un tiers des patients atteints de la COVID-19 présentaient des anomalies oculaires et c'était fréquemment chez les patients atteints de formes sévères de la COVID-19 et que ces symptômes oculaires ont été liés à des symptômes positifs d'infection des voies respiratoires supérieures et à une diminution des taux de créatine phosphokinase3. (53)

La conjonctivite et la kératoconjonctivite sont les symptômes oculaires les plusfréquents.

h. Atteinte cardiovasculaire :

Le SARS-CoV-2 peut être responsable de myocardite, de syndrome coronarien aigu (SCA) , d'arythmie ainsi que des complications troubles thrombo-emboliques

Dans ce cadre, les chercheurs ont décritles mécanismes de la lésion médiée par la COVID-19, le virusinfecte les cellules hôtes par l'intermédiaire des récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), qui peuvent entraîner une pneumonie, des lésions aiguës du myocarde, et des lésions cardiovasculaires chroniques.

En supplément, l'analyse transcriptomique suggère que le SARS-CoV-2 perturbe l'expression des membranes du complexe nucléaire LINC , grâce auquel le cytosquelette soutient la forme et la structure du noyau (54) , Cescaractéristiques cytopathiques notables dans les cardiomyocytes permettent de mieux comprendre les lésions cardiaques induites par le SRAS-CoV-2 et offrent une plate-forme pour la découverte de thérapies potentielle(54)

En dehors des myocytes du cœur, les cellules cardiaques non myocytaires médient également certains des résultats observés dans la COVID-19, tels que l'hypertrophie cardiaque et le dysfonctionnement vasculaire.

Les mises à jour de l'American Heart Association suggèrent que, sur la base des données de mortalité, les inhibiteurs de l'ACE devraient être maintenus ou initiés chez les patients présentant des infections du myocarde, une insuffisance cardiaque ou une hypertension, et indiquent que leur retrait chez les patients atteints de COVID-19 peut être nuisible .(54)

2. Formes cliniques du COVID 19 :

a. **Forme bénigne de la maladie** :

La forme bénigne représente 40%, qui se traduit par :

- Des signes généraux : fièvre, asthénie, myalgie.
- Des symptômes d'infection des voies respiratoires supérieurs à type de toux, maux de gorge, éternuement ou écoulement nasal.
- Des symptômes digestifs : représenté par douleurs abdominales, nausées, vomissement ou diarrhées.

b. Forme modérée de la maladie :

Selon l'OMS, 40% des patients présente une forme modérée de la maladie, définit par la présence de signes cliniques de pneumonie à savoir fièvre, toux, une polypnée, mais aucun signe de pneumonie sévère, y compris SpO2≥ 90 % en air ambiant.

c. Forme sévère de la maladie :

L'OMS rapporte que l'aggravation de l'état clinique des patients est présente chez 15% des personnes atteintes de COVID 19, et se définit par la présence de signes cliniques de pneumonie plus l'un des signes ou symptômes suivants : fréquence respiratoire > 30 respirations/min ; détresse respiratoire sévère ; ou SpO2 < 90 % en air ambiant.

d. Forme critique de la maladie :

La COVID 19 peut être responsable chez 5% des patients d'un état critique associé à des complications, telles qu'une insuffisance respiratoire, un syndrome de détresse respiratoire

aiguë (SDRA), un état septique et un choc septique, une thrombo-embolie et/ou une défaillance multiviscérale, notamment une insuffisance rénale et cardiaque aiguë.

d.1. SDRA :

Se définit selon les critères de Berlin du SDRA, par la survenue d'une insuffisance respiratoire sévère après 7 à 10 jours d'évolution, cette détresse respiratoire est non totalement expliquée par une insuffisance cardiaque, rénale, ou hépatique ni de surcharge volémique, elle se traduit à l'imagerie thoracique par des opacités bilatérales non expliquée par des épanchements pleuraux, des atélectasies ou des nodules, avec une hypoxémie (rapport $PaO2/FiO2 < PaO2/FiO2a \leq 300$ mm Hg (avec une PEP ou PPC $\geq$ 5 cm H2O).

- SDRA modéré : 100 mm Hg $< PaO2/FiO2 \leq$ 200 mm Hg (avec une PEP $\geq$ 5 cm H2O).
- SDRA sévère : $PaO2/FiO2 \leq$ 100 mm Hg (avec une PEP $\geq$ 5 cm H2O).

d.2. Etat septique :

Dysfonctionnement aigu d'un organe, engageant le pronostic vital, dû au dérèglement de la réaction de l'hôte à une infection présumée ou avérée. Les signes de dysfonctionnement d'un organe sont notamment les suivants : altération de l'état de conscience ; dyspnée ; faible saturation en oxygène ; oligurie ; tachycardie ; pouls faible ; froideur des extrémités ou hypotension ; marbrures ; ou mise en évidence en laboratoire d'une coagulopathie, d'une thrombopénie, d'une acidose, d'un taux élevé d'acide lactique ou d'une hyper bilirubinémie.

d.3. Choc septique :

Il est défini par l'apparition ou la persistance d'une hypotension artérielle (PAS < 90 ou PAD < 40 mmHg) ou de signes francs d'hypoperfusion périphérique (Lactatémie $\geq$ 4 mmol/L, oligurie) malgré un remplissage vasculaire adéquat, au cours d'un sepsis grave, ou d'emblée chez un malade ayant des signes d'infection, nécessitant des vasopresseurs pour maintenir une PAM$\geq$ 65 mm Hg et un taux sérique d'acide lactique > 2 mmol/l.

3. Diagnostique radiologique de l'infection par la COVID-19 :

L'arrivée massive de patients suspects de COVID-19 dans les services d'accueil des urgences a conduit à la mise en place de filières spécifiques « COVID » et « non-COVID », d'où la nécessité de trier les patients à leur arrivée aux urgences(55).Les examens radiologiques sont d'une grande importance dans la détection précoce et la gestion du COVID-19.

3.1 La place de la radiographie du thorax :

La radiographie du thorax ayant une résolution de densité plus faible et pouvant être normale au stade précoce de l'infection n'est pas recommandée comme modalité d'imagerie de première ligne pour la COVID-19. Cependant, une consolidation multifocale bilatérale (Fig44) peut être observée chez les patients atteints d'une maladie grave, partiellement fusionnée en une consolidation massive avec des petits épanchements pleuraux, voire même se manifestant par un "poumon blanc".(56)

Pan et al (57)ont examiné 21 patients atteints de COVID-19 qui ont eu des radio thorax répétées à des intervalles d'environ 4 jours et ont constaté que quatre patients avaient des résultats négatifs à un stade précoce (0-4 jours après l'apparition des premiers symptômes). Cependant, une nouvelle radio thorax a été faite et a révélé des anomalies pulmonaires chez ces quatre patients.

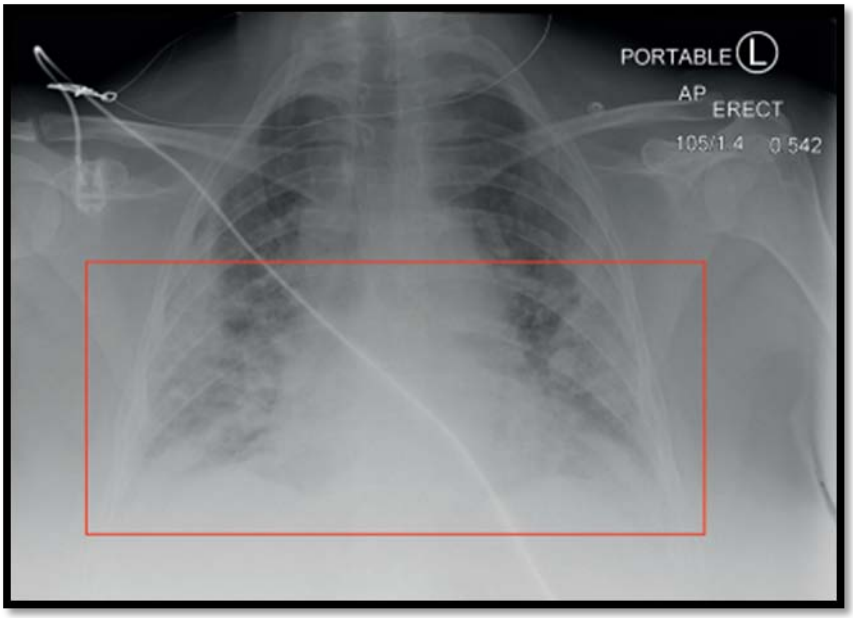


Figure 44 : Manifestations classiques du COVID-19. Consolidation parcellaire dans une distribution bilatérale, périphérique et basale.(58)

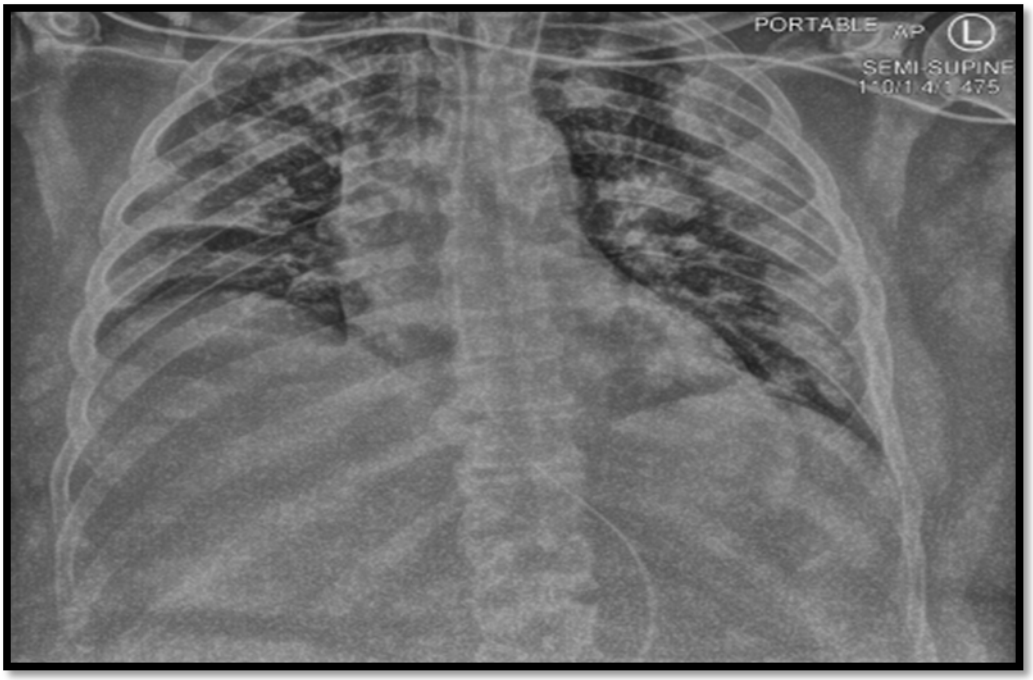


Figure 45 : Consolidation parcellaire observée dans les deux poumons et non limitée aux bases ou à la périphérie.(58)

3.2 Scanner thoracique :

Les résultats typiques du scanner thoracique comprennent des opacités en verre dépoli bilatérales multifocales avec des consolidations parcellaires. (fig 46) (59)

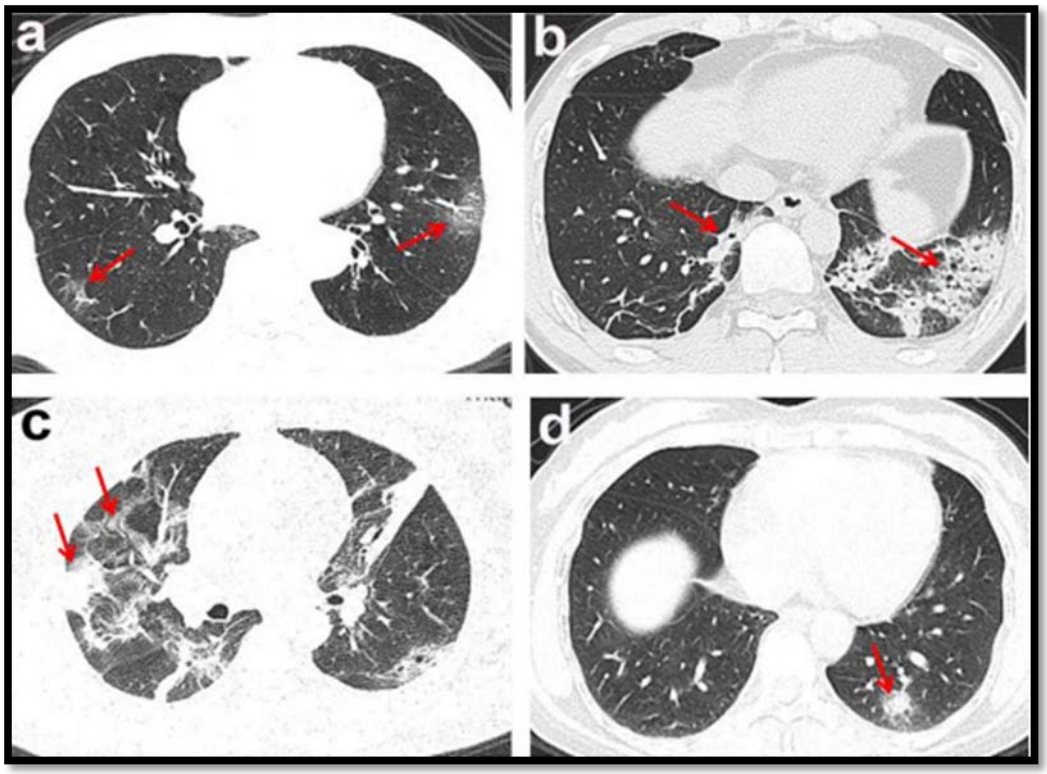


Figure 46 : Les multiples manifestations morphologiques de la COVID 19. Les flèches rouges et les cases indiquent les anomalies. (59)
a.Opacités en verre dépoli ; b) Consolidation ; c) Consolidation avec opacités en verre dépoli ; d) Nodule solide (flèche rouge).

Le scanner thoracique initial, réalisé sans injection de produit de contraste, est indiqué à ce jour pour des symptômes à type de dyspnée, polypnée, ou désaturation relevant d'une prise en charge hospitalière, afin d'orienter les patients en unité COVID ou non-COVID, en anticipation des résultats de RT-PCR (60).

La sensibilité du scanner pour le diagnostic de COVID-19 est supérieure à 90 %, les faux négatifs (scanners normaux alors que la maladie est présente) correspondant généralement à des patients présentant des symptômes depuis moins de3 jours (61,62). La spécificité du scanner est plus variable. Des séries chinoises et italiennes rapportent des valeurs de 25 % et

56 % respectivement (61,63), mais elle pourrait atteindre 70 %selon d'autres séries encore non publiées.

En pratique, trois situations sont possibles :

i. Si le scanner est très évocateur de COVID-19, le patient est hospitalisé dans un secteur « COVID », et les résultats de la RT-PCR viendront le plus souvent confirmer le diagnostic.
ii. Si le scanner montre un autre diagnostic (ex : pneumonie lobaire bactérienne, décompensation ventriculaire gauche), le patient est hospitalisé en secteur non COVID.
iii. Si le scanner est indéterminé, le résultat de la RT-PCR associé au degré de probabilité clinique est déterminant pour orienter le patient.

Il n'y a pas lieu de réaliser un scanner thoracique à des fins de dépistage chez des patients sans signes de gravité pour le diagnostic de COVID-19. Cependant, la réalisation d'un scanner thoracique peut être recevable en cas d'urgence (ex : AVC,hémorragie, urgence chirurgicale ORL ou oncologique) ne permettant pas d'attendre les résultats de la PCR, afin de dépister d'éventuelles lésions pulmonaires silencieuses.(64)

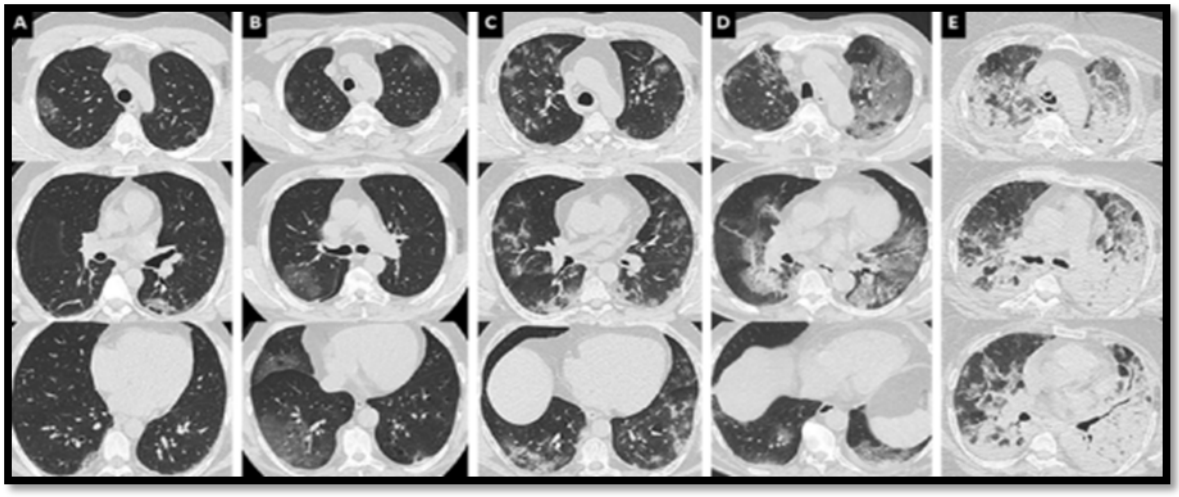


Figure 47 : Les différents degrés d'atteinte scannographique de la pneumonie COVID-19 (65)

3.3 Echographie thoracique :

L'échographie thoracique n'est pas indiquée à des fins de dépistage pour le diagnostic du Covid-19.

Elle peut être utile, en réanimation, chez des patients non transportables, pour identifier des complications de la ventilation (pneumothorax) et évaluer les épanchements pleuraux.(66)

4. Diagnostique biologique non spécifique de la COVID 19 :

De nombreuses modifications biologiques accompagnent l'infection par le SARSCoV-2 :

4.1 Bilan hématologique :

- ✓ A la numération Formule sanguine on retrouve Une Elévation des polynucléaires neutrophiles et une lymphopénie, étendue aux lymphocytes CD4 et CD8 (dont le ratio CD4/CD8 semble préservé). L'anémie et la thrombopénie semblent rares(46).
- ✓ Au bilan de la coagulation sont observés une diminution du TP (jusqu'à 94 % des patients) et une augmentation des D-dimères (23,3-46,4 %), stigmates d'une coagulopathie associés aux formes graves et prédictives de la mortalité(67).

4-2) Bilan biochimique :

- ✓ Elévation de la CRP (60,7-85,6 %), jusqu'à 150 mg/L, hypoalbuminémie (médianes 32-32,3 g/L), hyperferritinémie (78,5-80 %) (67).
- ✓ Elévation des ALAT/ASAT dans environ 25 % des cas (21,7-31 %) et Hyper bilirubinémie (5,1-10,5 %) (46).
- ✓ Elévation des LDH pour environ 40 % des patients (13-98 % selon le seuil choisi dans les études)
- ✓ Elévation de la troponine chez 17 % des patients avec 23 % d'insuffisance cardiaque aiguë (67).
- ✓ Alcalose respiratoire chez 28 % des patients, probablement secondaire à la polypnée (68)

- L'insuffisance rénale aiguë apparaît peu fréquente (jusqu'à 4,5 %) alors que l'élévation de l'urée pourrait être associée à un pronostic péjoratif

- L'hyperglycémie a été rapportée dans la cohorte de Wu(69) chez 89 sur 197 patients testés (45.2%).

5. Diagnostic biologique spécifique de la COVID-19 :

5.1 Types de prélèvements :

Les prélèvements à réaliser pour le diagnostic de COVID-19 sont par ordre de sensibilité : le lavage broncho-alvéolaire (93 %), les expe0ctorations (72%), les écouvillonnages nasopharyngé (63%), et les écouvillonnages oropharyngé (32%). Ce dernier prélèvement doit être répéter pour diminuer le taux des faux négatifs (70)

Pour les patients asymptomatiques, les échantillons des voies respiratoires supérieures notamment les écouvillons nasopharyngés, oropharyngés, le lavage nasopharyngé et l'aspiration nasale sont recommandés.

Quant au patients symptomatiques, les échantillons des voies aériennes inferieures sont plus adaptés tels que les crachats et le lavage broncho-alvéolaire.

Les selles sont considérées comme un autre indicateur pour le dépistage précoce des patients atteints de Covid-19. Lors d'une analyse des données d'une cohorte réalisée à Hong Kong de patients atteints de COVID-19, il a été rapporté que l'ARN du SARS-CoV-2 a été retrouvé dans les selles de 48,1% des patients au cours de la maladie et est resté plus de 33 jours même lorsque les échantillons respiratoires étaient négatifs (71)

Il a été prouvé que le SARS-CoV-2 pouvait aussi être détecté dans la salive. Une étude a montré que le taux positif de SARS-CoV-2 était de 91,7% dans la salive auto-collectée des patients en utilisant RT-qPCR, ce qui suggère que la salive est un échantillon non invasif prometteur pour le diagnostic, la surveillance et le contrôle de l'infection des patients atteints d'une infection par le SARS-CoV-2 .(72)

D'autres échantillons tels que le sang total, l'urine et l'autopsie des patients décédés peuvent également être recueillis mais des recherches supplémentaires sont nécessaires pour détecter leur efficacité et fiabilité.

Pour les tests sérologiques, il est recommandé de recueillir des échantillons de sérum appariés lors de la phase aigüe et la phase de convalescence afin de suivre la production d'anticorps.

L'échantillon prélevé est ensuite mis dans un tube contenant un conservateur, c'est un milieu de transport viral (VTM) qui peut être soit inactivant soit non inactivant(71)

5.2 Précautions à prendre par le personnel avant le prélèvement (73):

- Faire porter un masque chirurgical au patient à prélever
- Le préleveur s'équipe d'une surblouse, d'un masque FFP2, de lunettes de protection et d'une paire de gants
- Faire asseoir le patient
- Enlever le masque chirurgical du patient
- Réaliser le prélèvement nasopharyngé comme indiqué ci-après (verso du document)
- Faire remettre le masque chirurgical au patient
- Le faire sortir de la pièce où a été réalisé le prélèvement
- Nettoyer les surfaces ayant été en contact avec le patient à l'aide des désinfectants usuels virucides tels que l'hypochlorite de sodium 0.5 %, l'acide peracétique/péroxyde d'hydrogène, l'éthanol ou l'isopropanolol 70%, Glutaraldéhyde…
- Enlever dans cet ordre : les gants puis la sur blouse, faire une friction des mains avec un gel ou solution hydroalcoolique puis enlever les lunettes et le masque
- Se laver les mains
- Finir par une friction des mains au gel/solution hydroalcoolique

5.3 Prélèvements et conservation :

Type de prélèvement	Conservation jusqu'à analyse	Observation
1- Voies respiratoires hautes		
Ecouvillonnage naso-pharyngé, dans un milieu de transport liquide spécifique aux virus (milieu non gélosé)	≤ 05 jours : +4°C > 05 jours :-70 °C	- Utiliser **UNIQUEMENT** des écouvillons en fibre synthétique (en Dacron ou polyester) avec tige en plastique. - **NE PAS UTILISER** des écouvillons en coton avec tige en bois ou écouvillons d'alginate de calcium. - Les écouvillons naso-pharyngés doivent être placés dans le tube contenant le milieu de transport viral.
Lavage / aspiration naso-pharyngée : 2-3 ml dans un flacon stérile	≤ 48 h : +4°C > 48 h : -70°C	- Pas de milieu de transport spécifique pour ce type de prélèvement. - A envoyer **RAPIDEMENT** au laboratoire
2- Voies respiratoires basses (si atteinte parenchymateuse)		
Liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA) ou d'aspiration endo-trachéale : 2-3 ml dans un flacon stérile	≤ 48 h : + 4°C > 48 h : -70°C	- Pas de milieu de transport spécifique pour ce type de prélèvement. - A envoyer **RAPIDEMENT** au laboratoire
Crachats. Après rinçage de la bouche à l'eau, recueillir les crachats de toux profonde dans un conteneur stérile	≤ 48 h : +4°C > 48 h : -70 °C	- Pas de milieu de transport spécifique pour ce type de prélèvement. - A envoyer **RAPIDEMENT** au laboratoire

Figure 48 : Modalités de prélèvement et leur conservation pour le diagnostic spécifique de la COVID- 19(74)

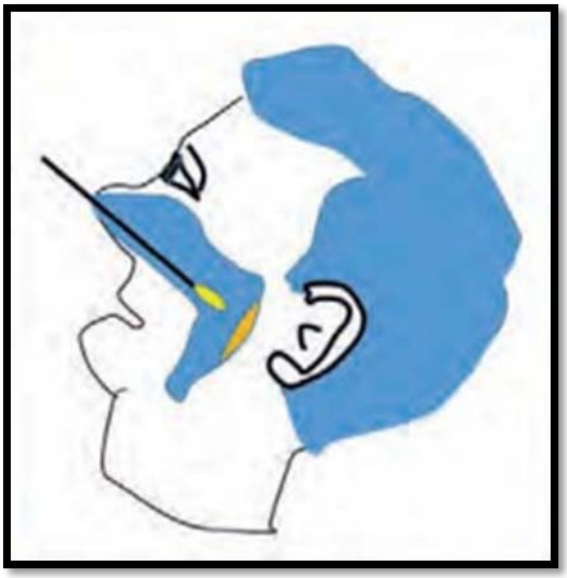


Figure 49 : Position correcte de la tête lors de la réalisation du prélèvement nasopharyngé (75)

Figure 50 : Ecouvillons destinés aux tests nasopharyngés(76)

5.4 Technologies de détection d'acide nucléique :

Les deux technologies de détection des acides nucléiques les plus utilisées pour la détection virale sont la réaction en chaîne par polymérase quantitative en temps réel (RT-PCR) et le séquençage à haut débit. Cependant, l'application de la technologie de séquençage à haut débit dans le diagnostic clinique est limitée dans la situation actuelle de la pandémie en raison de sa dépendance à l'équipement et de son coût élevé (71). Par conséquent, la RT-PCR constitue la référence pour le diagnostic de l'infection actuelle par COVID-19, elle est considérée comme la méthode la plus courante et la plus directe de détection du SARS-CoV-2 à partir d'échantillons respiratoires.

- **Reverse Transcription-Polymérase Chain Réaction (RT-PCR) :**

La RT-PCR est une méthode de biologie moléculaire dans les prélèvements respiratoires, de préférence sur un frottis nasopharyngé (67) pour la détection génomique. C'est la méthode

diagnostique de choix du SARS-CoV 2, elle est hautement spécifique avec une sensibilité variante entre 95% et 97%.(77)

Au vu de la physiopathologie de l'infection à SARS-CoV-2, la PCR en temps réel après transcription inverse (RT-PCR) est le test de référence, validé par l'OMS afin de diagnostiquer et dépister les patients suspectés. La RT-PCR en temps réel est un exemple de tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN) qui amplifient l'acide nucléique pour l'analyse ultérieure de sa séquence. Cette méthode permet de quantifier l'ARN et se fait sur un frottis nasopharyngé.

La recherche du virus dans les selles pourrait présenter un intérêt chez certains patients. En effet, des études ont démontré que les résultats de RT-PCR réalisées sur des prélèvements respiratoires sont restés négatifs alors que ceux des frottis rectaux étaient positifs.

Dans une étude portant sur 1070 échantillons prélevés sur 250 patients atteints de Covid-19, les différents types d'échantillons ont été classés selon leur sensibilité (5):

Lavage broncho-alvéolaire : 93% ; Expectoration : 72% ; Nasopharynx : 67% ;Brosse: 46% ; Oropharynx : 32% ; Fèces : 29% ; Sang : 1% ; Urines : 0% ; Sacconjonctival : le virus se retrouve rare.

Le virus n'a pas non plus été retrouvé dans le liquide vaginal de 10 femmes atteintes de Covid-19 (5).

Au Maroc, la détection qualitative de l'ARN viral se fait par la technique de référence qui est la RT-PCR. La RT-PCR comprend la transcription inverse de l'ARNs du SARS-CoV-2 suivi de l'amplification de la région de l'ADNc.

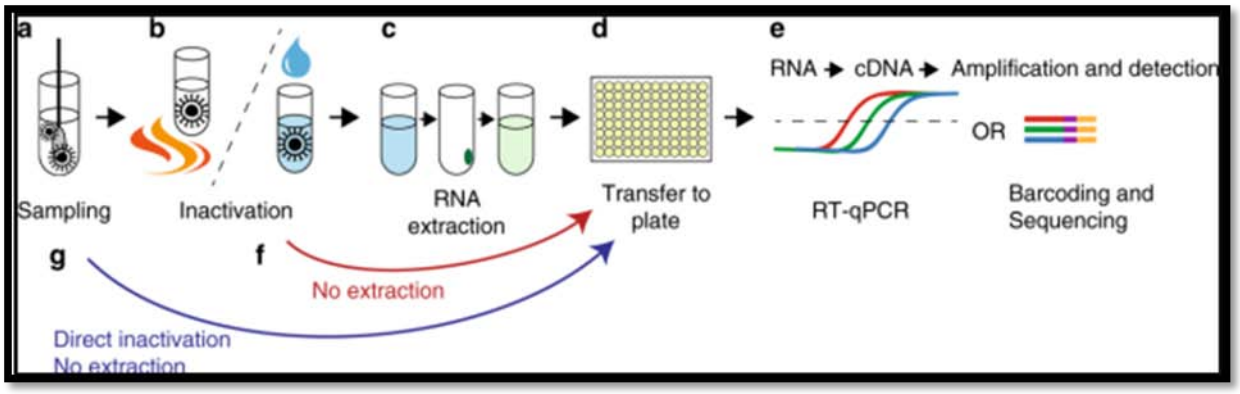


Figure 51 : Vue d'ensemble schématique de la procédure de test SARS-CoV-2 RT-PCR(78)

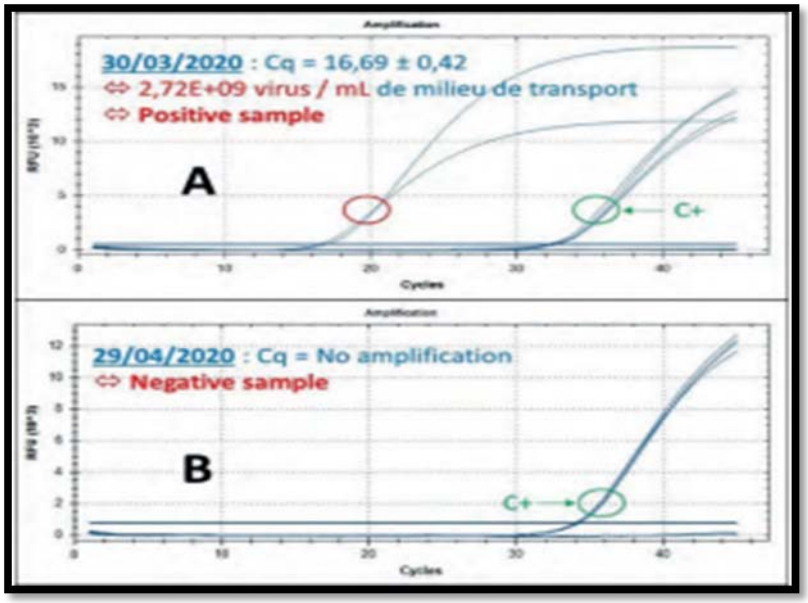


Figure 52: Résultat RT-qPCR sur le gène E du SARS-CoV-2 :
A, test positif (Ct = 20)
B, test négatif (absence de fluorescence)(75)

- **Amplification de l'acide nucléique isotherme :**

L'amplification de l'acide nucléique isotherme est une technique qui est utilisée pour but d'amplifier les acides nucléiques à température constante évitant l'exigence complexe de la PCR régulière qui nécessite de changer plusieurs températures à chaque cycle.

Plusieurs techniques d'amplification de l'acide nucléique isotherme ont été antérieurement développées pour la détection du SARS-CoV telles que l'amplification médiée par la transcription (TMA), l'amplification isotherme médiée par boucle (LAMP), l'amplification en cercle roulant (RCA). A ce jour, il est devenu possible grâce à la RTLAMP, de détecter l'ARN viral dans une durée de moins d'une heure sans équipement spécifique. C'est une technique qui a été conçue par Notomi et al. en 2000 (79). La RTLAMP est une méthode basée sur l'amplification de l'ARN du SARS-CoV-2 d'une manière plus rapide que la RT-PCR. C'est une méthode d'amplification visuelle dotée une rapidité, sensibilité et efficacité élevées.

Récemment, cette méthode a été amplement employée pour l'isolement du virus de la grippe, du MERS-CoV, du virus du Nil occidental, du virus Ebola, du virus Zika, du virus de la fièvre jaune ainsi que d'autres virus (5).

5.5 Méthodes sérologiques :

Des tests immunologiques permettant de mesurer des anticorps (IgM et IgG circulants) de patients atteints de COVID19. On distingue les tests dit tests ELISA et les tests immunochromatographiques. Ces derniers incluent les tests rapides de détection d'anticorps et les tests rapides de détection d'antigène.

- **ELISA (ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY) :**

Littéralement « dosage d'immuno-absorption par d'enzyme liée »

C'est une technique immuno-enzymatique de détection qui se fait en laboratoire et qui permet de visualiser une réaction antigène-anticorps grâce à une réaction colorée produite par l'action sur un substrat d'une enzyme préalablement fixée à l'anticorps.

L'utilisation d'anticorps monoclonaux rend la détection spécifique et la réalisation d'une gamme en parallèle (droite de référence réalisée en diluant de manière sériée avec un contrôle positif) permet de quantifier les anticorps du patient présents dans le sang.

Plusieurs tests sont commercialisés dont anti-SARS-CoV-2 ELISA IgG, Euroimmun, Germany, EDI New Coronavirus COVID-19 IgG ELISA, Epitope Diagnostics (EDI), USA, et recomWell SARS-CoV-2 IgG ELISA, Mikrogen, Germany (80).

Une réaction enzymatique rend toutefois cette technique dépendante de la température, du pH et de l'éclairement. Concrètement, l'ELISA nécessite la réalisation de différentes étapes successives : antigène spécifique du virus SARS-CoV-2 (la protéine N contenue dans la nucléocapside virale ou le récepteur de liaison du virus dit RBD (Receptor Binding Domain) est fixé pendant une nuit dans le fond d'un puit d'une plaque 96 puits (« coating ») ; les anticorps présents dans l'échantillon de plasma du patient vont se fixer spécifiquement sur l'antigène. Un anticorps de détection va ensuite fixer les anticorps humains à doser. Ces anticorps de détection sont couplés à une enzyme qui en présence de son substrat le transforme en produit de réaction détectable et mesurable grâce à l'apparition d'une coloration L'intensité de celle-ci est proportionnelle à la quantité d'enzyme présent et donc à la concentration d'anticorps recherché(75)(figure 53) .

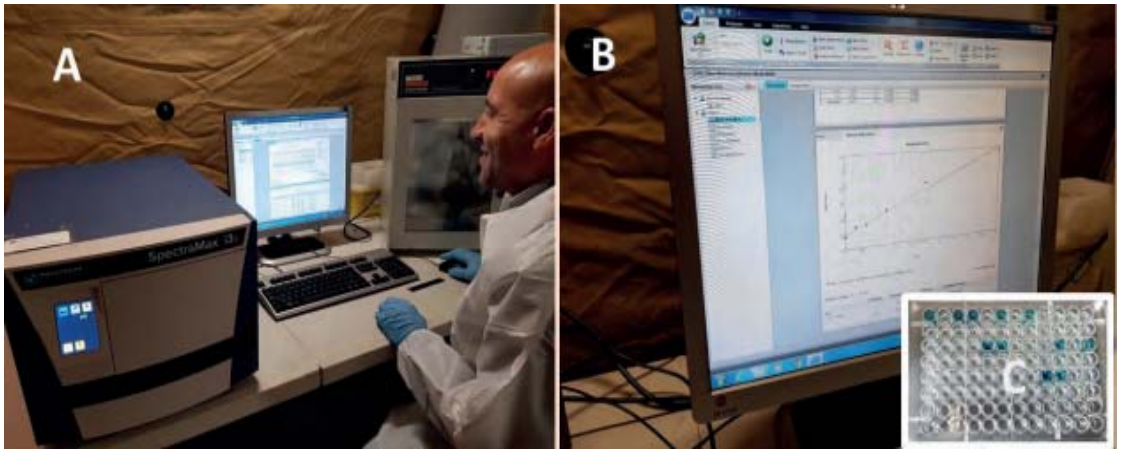


Figure 53 : A : ELISA
B:Droite de calibration
C : Paque multipuits : échantillons positifs (Puits de couleur bleue)(75)

➢ **Test diagnostique rapide de détection d'Anticorps :**

Les TDR sont des dispositifs de diagnostic in vitro qualitatifs ou semi-quantitatifs, utilisés seuls ou en petite série et conçus pour donner un résultat rapide. Si ces tests répondent aux exigences requises, ils permettraient de réduire les délais d'obtention des résultats (environ 10 à 30 minutes), contre environ 4 à 6 heures pour les tests moléculaires effectués en

grandes séries, ou plus si les échantillons doivent être transportés vers un laboratoire d'essai éloigné.

Ces TDR sont relativement plus simples à réaliser et à interpréter moyennant une formation minimale des opérateurs. Ils peuvent être destinés soit pour une utilisation dans les laboratoires des hôpitaux ou à proximité du lieu de soins.

Le mécanisme de fonctionnement des TDR repose sur les interactions entre des antigènes et des anticorps. Ils peuvent être pratiqués en dehors du laboratoire contrairement à d'autres types de tests qui ne peuvent être réalisés qu'en laboratoire tels que l'ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbentAssay) et IFA (Immunofluorescence Assay).(81)

La séroconversion est rapide, les IgM étant détectables, le plus souvent, dès le début des symptômes et les IgG, 10 à 14 jours plus tard. Ces méthodes sont complémentaires à la RT-PCR dans la mesure où elles permettent de diagnostiquer des infections à un stade plus tardif, à un moment où le virus ne serait plus présent au niveau du nasopharynx(82)

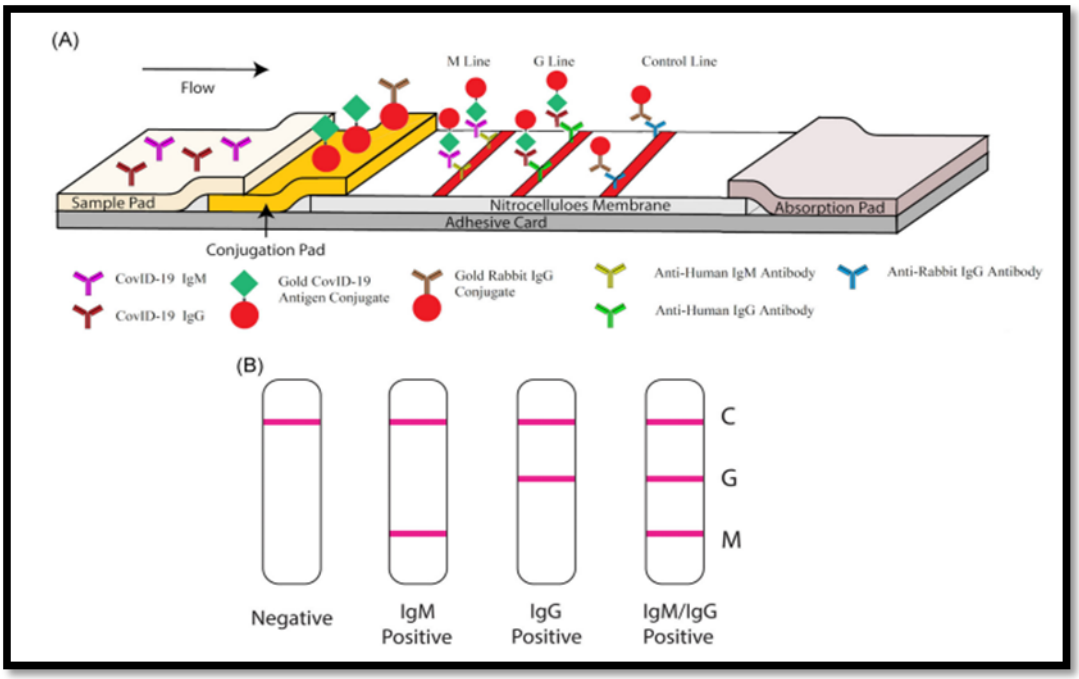


Figure 54: Illustration schématique du test rapide de détection des anticorps combinés IgM-IgG du SRAS-CoV-2 (A) : schéma du dispositif de détection test.
(B) : illustration de différents résultats du test.
C : signifie ligne de contrôle ; G : signifie ligne d'IgG ; M : signifie ligne d'IgM(83)

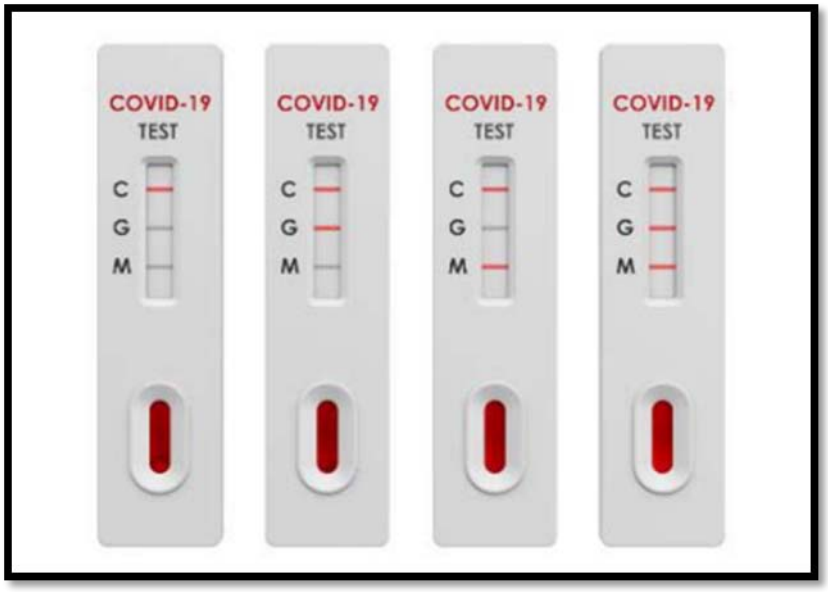


Figure 55: Détection qualitative des IgG et des IgM du SARS-CoV-2 (84)

5.6 Tests rapides de détection d'Antigène :

Le principe repose en général sur l'immunochromatographie avec une lecture qui peut être soit manuelle soit automatisée. Leur principal avantage est le délai de rendu de résultats (environ 10-15 minutes). Cependant, avec une sensibilité de moins de 70 %, les performances de certains tests de détection d'antigène sont stratégie de dépistage des individus contagieux (avec une excrétion virale importante) et pour diagnostiquer plus tôt les clusters(85).

V. Traitement de la COVID-19 :

1. Les agents immunomodulateurs :

1.1 L'hydroxychloroquine :

L'hydroxychloroquine est indiquée dans le lupus et la polyarthrite rhumatoïde et d'autres maladies de système. Ces médicaments inhibent la réplication du SARS-CoV-2in vitro à des concentrations difficilement atteignables dans le plasma humain, mais qui le sont possiblement dans le compartiment intracellulaire où se réplique le virus et où il se concentre, avec de plus une accumulation pulmonaire. L'hydroxychloroquine est mieux toléré, donc préférable et plus utilisé que la chloroquine comme option thérapeutique de la Covid-19..).Néanmoins, cet essai présentait de très nombreuses limites. D'où son très faible niveau de preuve.

Selon les dernières recommandations ; l'OMS a confirmé que L'hydroxychloroquine et la chloroquine ne réduisent probablement pas le taux de mortalité ou le recours à la ventilation mécanique et peuvent ne pas réduire la durée d'hospitalisation. Les données probantes n'excluent pas la possibilité que l'administration d'hydroxychloroquine soit associée à un risque légèrement accru de décès et de recours à la ventilation mécanique. L'effet sur les autres résultats de moindre importance, notamment la durée des symptômes, l'admission à l'hôpital et la durée de la ventilation mécanique, reste incertain.

Les analyses de sous-groupes n'ont indiqué aucune modification de l'effet en fonction du degré de gravité de la maladie (comparaison d'une forme critique à une forme grave ou bénigne de la maladie, ou d'une forme bénigne à une forme grave ou critique) ou de l'âge (comparaison des patients de moins de 70 ans à ceux qui sont plus âgés). (86)

Ainsi, une comparaison de l'utilisation d'hydroxychloroquine associée à l'azithromycine et de l'utilisation d'hydroxychloroquine seule a été faite. Pour tous les résultats, aucune donnée n'a montré que l'ajout d'azithromycine modifiait l'effet de l'hydroxychloroquine.

Le protocole thérapeutique marocain inclue l'utilisation de l'hydroxychloroquine ou de la chloroquine associée à l'azithromycine dans les formes modérées, sévères et critiques.

1.2 Les corticoides :

Les corticostéroïdes systémiques ont des propriétés anti-inflammatoires qui pourraient être utiles lors de l'inflammation systémique dérégulée peuvent être administrés par voie orale ou intraveineuse. Il convient de noter que si la biodisponibilité de la dexaméthasone est très élevée (la concentration dans le plasma est similaire après une administration par voie orale ou intraveineuse), les patients dans un état critique peuvent être incapables d'absorber des nutriments ou des médicaments en raison d'un dysfonctionnement intestinal. Par conséquent, les cliniciens peuvent envisager l'administration de corticostéroïdes systémiques par voie intraveineuse plutôt que par voie orale en cas de suspicion de dysfonctionnement intestinal.

L'étude RECOVERY a présenté une analyse de sous-groupes de patients ayant reçu une corticothérapie sous la forme de 6 mg de dexaméthasone par jour pendant 10 jours maximum, la durée totale des schémas thérapeutiques évalués dans le cadre des sept essais variait entre 5 et 14 jours et le traitement était généralement arrêté à la sortie de l'hôpital. Les responsables de cette étude ont suggérés que le traitement peut être plus efficace s'il débute au moins sept jours après l'apparition des symptômes que s'il est mis en route dans les sept jours qui suivent cette apparition. Le groupe a conclu que, compte tenu des données disponibles, il était préférable d'administrer des corticostéroïdes aux patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19 (même dans les sept premiers jours après le début des symptômes) et de ne pas administrer de corticostéroïdes aux patients atteints d'une forme bénigne de la maladie (même sept jours après le début des symptômes).(87)

Les résultats d'une étude de cohorte rétrospective chez 201 patients avec COVID-19 ont aussi montré que l'utilisation de la méthylprednisolone pouvait être bénéfique pour les patients qui développent des SDRA et diminuer le risque de décès chez ces patients.(46,88)

1.3 Les anti-interleukines :

Les patients sévères atteints de Covid-19 semblent développer une réponse immunitaire et inflammatoire excessive et dérégulée, dans laquelle l'IL-6 jouerait un rôle essentiel.

Le tocilizumab et le sarilumab sont dirigés contre le récepteur de l'interleukine (IL- 6), tandis que l'anakinra cible le récepteur de l'IL-1.

Sur les bases de données probantes fiables, les antagonistes de l'IL-6 réduisent la mortalité et le recours nécessaire à la ventilation mécanique. Des données probantes peu fiables suggèrent que ces médicaments peuvent également réduire la durée de la ventilation mécanique et de l'hospitalisation.(89,90)

les antagonistes de l'IL-6 sont administrés par voie intraveineuse pour traiter les patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19 ; l'administration en injection sous-cutanée n'est pas utilisée dans ces cas. Le traitement par antagonistes de l'IL-6 doit être administré en association avec des corticostéroïdes systémiques, qui peuvent être administrés par voie orale ou intraveineuse. Il convient de noter que si la biodisponibilité des antagonistes de l'IL-6 est élevée, les patients en état critique peuvent être incapables d'absorber des médicaments en raison d'un dysfonctionnement intestinal.

Durée : le tocilizumab et le sarilumab sont administrés en doses intraveineuses uniques, généralement en l'espace d'une heure. Une seconde dose peut être administrée 12 à 48 heures après la première dose ; cela a été proposé de manière variable dans les essais cliniques majeurs, à la discrétion des cliniciens traitants si la réponse clinique était jugée inadéquate. La durée d'administration de corticostéroïdes systémiques concomitants est généralement de 10 jours au maximum, mais peut s'étendre de 5 à 14 jours.

L'OMS a émis une recommandation forte pour l'administration d'inhibiteurs de JAK, en particulier du baricitinib, aux patients présentant une forme grave ou critique de la COVID-19. Un antagoniste de l'IL-6 et le baricitinib ne doivent pas être administrés de manière concomitante, mais doivent être considérés comme des choix de traitement différents.

Les patients qui sont traités à plus long terme avec des antagonistes de l'IL-6 sont à risque de contracter une tuberculose active, des infections fongiques invasives et des agents pathogènes opportunistes. Les risques et les effets bénéfiques associés au traitement doivent être soigneusement évalués chez les patients qui présentent une infection grave active autre que la COVID-19, et la prudence s'impose quand le tocilizumab est administré à des patients qui ont des antécédents d'infections récurrentes ou chroniques, ou des affections sous-jacentes qui pourraient les prédisposer aux infections.(89,90)

1.4 Le plasma covalescent

Le plasma de donneurs qui se sont rétablis de la maladie COVID-19 peut contenir des anticorps contre le SRAS-CoV-2 qui pourraient contribuer à supprimer la réplication virale.1 En décembre 2021, la Food and Drug Administration (FDA) a délivré une autorisation d'utilisation d'urgence (EUA) pour le plasma de convalescence COVID-19 (CCP)uniquement chez les patients ambulatoires ou hospitalisés atteints de COVID-19 qui présentent une maladie immunosuppressive ou qui reçoivent un traitement immunosuppresseur. Les critères de test utilisés pour identifier les produits CCP qui contiennent des niveaux élevés d'anticorps anti-SARS-CoV-2 (c'est-à-dire les produits à haut titre) ont également été révisés.2 L'utilisation du CCP doit être limitée aux produits à haut titre.

Le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a émis une recommandation forte contre l'administration de plasma de convalescent pour le traitement des patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19 , et il a souligné que l'utilisation de plasma de convalescent nécessite des ressources importantes, notamment pour identifier les donneurs potentiels et les tester afin de vérifier qu'ils présentent des titres d'anticorps anti-SARS-CoV-2 suffisants et pour collecter le plasma des donneurs, le stocker, le transporter jusqu'au lieu où se trouve le receveur et l'administrer. Ces problèmes de ressources et de faisabilité sont exacerbés pour les patients atteints d'une forme bénigne de la maladie, qui relèvent le plus souvent des consultations externes. En outre, ce processus est onéreux et exige beaucoup de temps. Compte tenu du nombre de patients présentant une forme bénigne et du faible taux

d'événements dans ce sous-groupe de patients, mettre en œuvre l'utilisation de plasma de convalescent à grande échelle serait difficilement réalisable.

Bien que la transfusion sanguine soit acceptée par une majeure partie de la population, un sous-ensemble refusera toute transfusion homologue. Enfin, la plupart des États et territoires ont adopté des réglementations strictes en matière de transfusion de produits sanguins. (88,91)

1.5 Anticorps monoclonaux neutralisants :

Ce sont des anticorps issus de dons de plasma. Ils sont essentiellement composés d'immunoglobulines (Ig) G. En plus de leur effet neutralisant, ils ont aussi des propriétés immunorégulatrices via leur action sur les récepteurs aux Ig sur les surfaces cellulaires.(92)

Les dernières recommandations après l'étude RECOVERY et 4 essais randomisés ont suggérés qu'un traitement par l'association casirivimab/imdévimab est applicable aux patients les plus à risque d'hospitalisation, à condition qu'un génotypage viral confirme la présence d'un variant sensible du SARS-CoV-2 (c'est-à-dire excluant le variant Omicron BA1).

2. Les antiviraux :

Ces médicaments visent à bloquer la multiplication de SARS-CoV-2 après contamination. Ils doivent donc être rapidement administrés, dès les premiers symptômes.

2.1 Le Remdésivir :

Le Remdésivir est un promédicament nucléotidique d'un analogue de l'adénosine. Il se lie à l'ARNpolymérase ARN-dépendante virale et inhibe la réplication virale en interrompant prématurément la transcription de l'ARN.

Le remdésivir a démontré une activité in vitro contre le SRAS-CoV-2.1; les animaux traités par le remdésivir présentaient des niveaux de virus plus faibles dans les poumons et moins de dommages pulmonaires que les animaux témoins.

Le remdésivir intraveineux est approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement du COVID-19 chez les adultes et les enfants âgés de≥28 jours et pesant ≥3 kg. Chez les patients à haut risque, non hospitalisés, présentant un COVID-19 léger à modéré, le

remdésivir doit être commencé dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes et administré pendant 3 jours. Les patients hospitalisés doivent recevoir du remdésivir pendant 5 jours ou jusqu'à leur sortie de l'hôpital, selon la première éventualité.

Une étude multinationale, en double aveugle, contrôlé par placebo, du remdésivir chez des patients hospitalisés atteints de la COVID-19 dans 10 pays a montré que chez ce médicament a réduit le temps de récupération clinique, et que son bénéfice était plus apparent chez les patients qui recevaient de l'oxygène supplémentaire. **(93)**

Le remdésivir n'est plus commercialisé en France depuis juillet 2021. Cependant les autorités sanitaires autorisaient l'utilisation des stocks disponibles en établissements de santé aux seuls patients hospitalisés atteints de COVID-19 à variant Omicron et à risque élevé de forme grave.(94)

2.2 **Le** molnupiravir :

Le molnupiravir est un antiviral administré par voie orale, initialement conçu en tant que traitement antigrippal, mais qui n'a pas été autorisé. Ce médicament inhibe la réplication du SARS-CoV-2 avec une activité *in vitro* très proche de celle du remdésivir et a été réaffecté en tant qu'antiviral contre le SARS-CoV-2 tôt au cours de la phase de développement.(95,96)

Le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) propose d'administrer du molnupiravir aux patients présentant une forme bénigne de la maladie qui sont les plus à risque d'hospitalisation tout en mettant en oeuvre des stratégies d'atténuation des risques afin de réduire les effets néfastes potentiels. Aucune recommandation n'a été émise pour les patients atteints d'une forme grave ou critique de la maladie en raison de l'absence de données sur le molnupiravir dans cette population. (97)

Le molnupiravir reçu un avis défavorable de la Commission de la transparence de la Haute autorité de santé pour manque de données convaincantes. Cet avis pourra être révisé si de nouvelles données favorables sont publiées.(94)

2.3 L'association nirmatrelvir/ritonavir

Il est indiqué dans le traitement de la COVID-19 chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave. Ce traitement doit être administré dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes.

3. Thérapie adjuvante :

3.1 Vitaminothérapie :

En plus des médicaments antiviraux et des thérapies basées sur le système immunitaire qui sont abordés ailleurs dans les directives de traitement du COVID-19, des thérapies d'appoint sont fréquemment utilisées dans la prévention et/ou le traitement du COVID-19 ou de ses complications. Certains de ces agents sont étudiés dans le cadre d'essais cliniques. Certains cliniciens préconisent l'utilisation de suppléments vitaminiques et minéraux pour traiter les infections virales respiratoires. Des études en cours évaluent l'utilisation de suppléments vitaminiques et minéraux pour le traitement et la prévention de l'infection par le SRAS-CoV2.

a) Vitamin C (ascorbic acid):

La vitamine C est une vitamine hydro soluble dont les effets bénéfiques potentiels ont été étudiés chez des patients atteints de maladies plus ou moins graves. C'est un antioxydant et un piégeur de radicaux libres qui possède des propriétés anti-inflammatoires, influence l'immunité cellulaire et l'intégrité vasculaire, sert de cofacteur dans la génération de catécholamines endogènes et a été étudiée dans de nombreux états pathologiques (98,99), dont la COVID-19.

b) Vitamine D:

Les résultats de plusieurs études de cohortes, d'essais cliniques et de méta-analyses sur l'utilisation de la vitamine D pour la prévention ou le traitement de la COVID-19 ont été publiés dans des revues à comité de lecture ou ont été mis à disposition sous forme de manuscrits avant leur examen par les pairs. Cependant, la plupart de ces études présentaient des limites importantes, telles que la petite taille des échantillons ou l'absence de randomisation. En outre,

ces études ont utilisé des doses et des formulations de vitamine D variables, ont recruté des participants présentant un éventail de sévérités COVID-19, ont inclus différents médicaments concomitants et ont mesuré différents résultats d'étude. Tous ces facteurs rendent difficile la comparaison des résultats entre les études. De ce fait, les preuves sont insuffisantes pour recommander ou non l'utilisation de la vitamine D pour la prévention ou le traitement de la COVID-19.(100,101)

Bien que, de multiples études de cohorte d'observation suggèrent que les personnes présentant un faible taux de vitamine D sont plus exposées à l'infection par le SRAS-CoV-2 et à de plus mauvais résultats cliniques après l'infection (par exemple, des taux de mortalité plus élevés) (102,103), il n'existe toujours pas de preuves claires que la supplémentation en vitamine D offre une protection contre l'infection ou améliore les résultats chez les patients atteints de COVID-19.

c) Zinc:

Des concentrations intracellulaires accrues de zinc entravent efficacement la réplication d'un certain nombre de virus à ARN.(104) Il a été démontré que le zinc renforce la cytotoxicité et induit l'apoptose lorsqu'il est utilisé in vitro avec un ionophore du zinc (par exemple, la chloroquine). Il a également été démontré que la chloroquine augmente l'absorption intracellulaire du zinc in vitro.(105)

La relation entre le zinc et le COVID-19, y compris la façon dont la carence en zinc affecte la gravité du COVID-19 et si les suppléments de zinc peuvent améliorer les résultats cliniques, est actuellement à l'étude. Les niveaux de zinc sont difficiles à mesurer avec précision, car le zinc est distribué en tant que composant de diverses protéines et acides nucléiques. Aucun des résultats actuellement disponibles des essais cliniques n'apporte la preuve d'un bénéfice clinique du zinc pour le traitement ou la prévention de la COVID-19.

3.2 Antibiothérapie :

Le mauvais usage des antibiotiques accroît le risque d'apparition de résistances aux antibiotiques, expliquant une perte d'efficacité, d'où l'importance cruciale de distinguer les

infections virales des infections bactériennes. Chez certains patients atteints de la COVID-19, une surinfection bactérienne peut survenir et nécessiter un traitement par antibiotique sur avis médical.

Le Haut Conseil de la Santé Publique a publié un avis concernant le bon usage des antibiotiques en cas de COVID-19, recommandant de manière générale qu'aucune antibiothérapie ne soit prescrite chez un patient présentant des symptômes rattachés à un Covid-19 confirmé.(106)

a) L'Azithromycine

L'azithromycine est un macrolide, largement utilisé et bien toléré, doté, en plus de ses propriétés antibactériennes, d'une activité immunomodulatrice et peut-être antivirale.

L'étude RECOVERY a démontré que l'azithromycine n'est pas efficace chez les patients hospitalisés pour COVID-19. En effet, elle ne réduit, ni la mortalité, ni la durée d'hospitalisation, ni la nécessité d'une ventilation assistée et elle ne diminue pas, non plus, le risque de décès chez les malades ventilés à l'admission et cela quels que soient les caractéristiques des patients et les traitements associés, dont les corticoïdes, et que malgré le risque de surinfections bactériennes pulmonaires présent dans toutes les maladies virales, la prévention de ces surinfections par l'azithromycine n'apparaît pas bénéfique dans des formes non sévères (ni critiques, ni sévères) de COVID-19. Ceci peut s'expliquer, soit par une incidence basse de ces surinfections, soit par l'utilisation large de bêtalactamines ou d'autres antibiotiques en cas de suspicion d'infections .(107)

En contrepartie, plusieurs travaux ont évalué l'option thérapeutique chloroquine-azithromycine dans la prise en charge du Covid-19 par une négativation rapide de la RT-PCR(108)

Le protocole thérapeutique marocain inclue l'utilisation de l'hydroxychloroquine ou de la chloroquine associée à l'azithromycine dans les formes modérées, sévères et critiques.

3.3 anticoagulant :

Une revue systématique a conclu que l'héparine peut diminuer le niveau des biomarqueurs inflammatoires et améliorer l'état de santé des patients.(88,109)

Ainsi, une méta-analyse a noté que le traitement d'appoint par HBPM peut réduire le risque de mortalité de 7 jours de 48% et le risque de mortalité de 28 jours de 37% en plus d'améliorer considérablement le rapport PaO2 / FiO2 (l'amélioration est particulièrement importante dans le sous-groupe recevant une HBPM à forte dose ≥ 5000 unités / jour).(109)

L'héparine peut donc s'avérer bénéfique chez les patients atteints de COVID - 19

4. Oxygenothérapie et ventillation mécanique :

La saturation optimale en oxygène (SpO2) chez les adultes atteints de COVID-19 qui reçoivent de l'oxygène supplémentaire est inconnue. Cependant, une SpO2 cible de 92% à 96% semble logique, étant donné que des preuves indirectes provenant de patients sans COVID-19 suggèrent qu'une SpO2 de <92% ou >96% peut être nuisible.(110,111)

Une infection grave et critique de SRAS-CoV-2 se caractérise par un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Il a été préconisé de recourir aux ventilateurs (non invasifs et mécaniques) pour produire de l'oxygène en cas de COVID-19 sévère et critique. Cette méthode est considérée comme un pilier du traitement des cas graves et critiques de COVID-19, bien que son utilisation reste controversée. Jusqu'à présent, sur les 5 % de patients de la COVID-19 qui nécessitent une prise en charge dans une unité de soins intensifs(112) , environ 88 % d'entre eux ont été placés sous ventilation mécanique à la suite d'une hypoxémie sévère(113)évoluant vers une insuffisance respiratoire hypoxémique aiguë (syndrome de détresse respiratoire aiguë [SDRA]).Les données scientifiques actuelles suggèrent que lorsqu'un patient de la COVID-19 développe un SDRA, le pronostic est bien pire que celui du SDRA pour d'autres causes, avec un taux de mortalité plus élevé .

La stratégie de soutien doit être adaptée régulièrement aux besoins en oxygène du patient :

- ✓ Tout d'abord, les lunettes à oxygène qui permettent un débit entre 0,5 et 3l/min.
- ✓ Ensuite le masque facial avec Double Trunk Mask (DTM) équipe de deux tuyaux latéraux qui se positionnent en dessus des lunettes à oxygène, permet une augmentation de la FiO2 pour le même débit d'oxygène. Finalement, le masque réservoir pour des débits plus élevés (>10 l/ min).
- ✓ Le recours à une ventilation non-invasive est aussi possible afin d'augmenter la pression expiratoire a visée de recrutement alvéolaire : la CPAP (Continous Positive Airway Pressure) est utilisée chez patients très hypoxémiques, tachypnéiques ou éventuellement en cas de toux incoercible.
- ✓ En cas d'échec des mesures d'oxygénation mise en place unité COVID, le patient est admis aux soins intensifs pour d'autres types d'oxygénation ou de ventilation nécessitant un monitoring rapproche.

Parmi les risques associés à la ventilation invasive et à l'intubation des cas graves et critiques de COVID-19 chez les patients souffrant de SDRA, on peut citer une réserve respiratoire minimale ou nulle, et un épuisement des mécanismes compensatoires physiologiques de la respiration. De plus, le contrôle strict des infections et l'urgence de l'intubation rendent souvent impossible tout examen approfondi des voies respiratoires. En outre, l'équipement de protection individuelle obligatoire complexifie les performances de la ventilation mécanique invasive, ce qui peut facilement compromettre le processus d'intubation(114,115)

VI. Mesures de prévention de la COVID-19 :(116,117)

1. Les moyens de prévention individuelle :

1.1 Le lavage des mains : Premier geste barrière

Consiste en un lavage simple des mains par un savon neutre pendant une trentaine de secondes avec un frottement des mains selon une méthode bien définie suivi d'un essuyage par un essuie main préférablement à usage unique.

Il s'agit de lavages répétés indispensables après tout contact inter-individuel rapproché ou contact avec une personne malade ainsi que la manipulation d'objets à l'extérieur ou de contact avec surfaces externes.

Aussi lors d'un effort de toux ou un éternuement ; il faudra tousser ou éternuez dans un papier-mouchoir ou dans le creux du bras, et non dans la main et jetez immédiatement les papiers-mouchoirs utilisés dans une poubelle doublée d'un sac de plastique et se lavez ensuite les mains ou utiliser un désinfectants hydroalccolique.

Il faudra aussi éviter de se toucher les yeux, le nez et la bouche par risque detransmission avant de se laver les mains.

1.2 Port du masque :

Le port de masque s'avère indispensable pour limiter la propagation du SARS-CoV-2 dont la transmission se fait principalement par le biais des gouttelettes.On distingue 3 types de masques :

- ✓ Le masque médical
- ✓ L'appareil de protection respiratoire
- ✓ Le masque grand public

Le masque médical : autrement appelé masque chirurgical, représente un outil de protection médical à usage unique qui permet d'éviter la projection de sécrétions des voies aériennes supérieures ou de salive pouvant contenir des agents infectieux transmissibles parvoie aérienne ou par les gouttelettes, lors de l'expiration du porteur.Il contient aussi une

couche imperméable qui protège le porteur du masque du risque d'exposition de liquides biologiques.

Lorsqu'il est porté par le soignant, il prévient la contamination du patient et de son environnement (air, surfaces, produits), et quand il est porté par le patient contagieux, il prévient la contamination de l'entourage et de l'environnement de ce dernier.

Le Masque de protection respiratoire : il permet de protéger le porteur contre l'inhalation des gouttelettes et des particules en suspension dans l'air.Il existe 3 types de masque de protection respiratoire classés par ordre croissant en fonction de leur efficacité qui dépend en partie de l'efficacité du filtre et de la fuite au visage :FFP1, FFP2, FFP3 (FFP : Filtering Facepiece Particles« pièce faciale filtrante contre les particules»). Ce sont des masques à utilisation unique dont l'efficacité est limitée à quelques heures.

1.3 La distension physique :

Représente un moyen efficace pour la réduction de la propagation de la maladie durant la pandémie. Elle consiste en l'éviction des endroits peuplés, les rassemblements et de respecter une distance de 1 à 2 mètres entre les personnes.

1.4 Equipements de protection individuelle

1.4-1 Equipements de protection individuelle :

L'utilisation appropriée des EPI par le personnel médical permet de diminuer la propagation du virus au milieu hospitalier.

On distingue deux types d'équipements de protection individuelle :

- ✓ Pour le personnel effectuant des prélèvements : masque FFP2, blouse ou tenue debloc, sur-blouse à usage unique, lunettes de protection ou visière, charlotte, double gants à usage unique et set sur-chaussure.
- ✓ Pour le personnel assurant des soins au patient COVID: masque FFP2, blouse ou tenue de bloc, sur-blouse à usage unique, combinaison de protection a usage unique, lunettes de protection ou visière, calot, double gants à usage unique et sur-chaussure.

2. Moyens de prévention collective

Les mesures de prévention collective sont indispensables pour pouvoir gérer la pandémie surtout vu la non disponibilité de traitement efficace. Elle se base essentiellement sur :

2.1 Education et information du citoyen

L'éducation du citoyen joue un rôle important dans la lutte contre la COVID-19. Elle se fait essentiellement par les différents moyens de communication à savoir : les réseaux sociaux, les panneaux de sensibilisation, les dépliants qui doivent être distribués dans différents endroits.

2.2 Formation du personnel médical et paramédical

Une formation du personnel médical sur l'utilisation des équipements de protection, sur le respect de la distanciation sociale, sur l'instauration d'un système de triage permettant de distinguer les malades présentant une symptomatologie respiratoire avec suspicion du COVID-19 des autres patients .

2.3 Nettoyage des surfaces

Le SARS-CoV-2 est sensibles à la plus part des désinfectants usuels, ainsi le nettoyage des surface est très recommandé pour la lutte contre la COVID-19, ce nettoyage peut êtreréalisé grâce à l'eau de Javel dilué.

2.4 Instauration d'Etat d'urgence sanitaire

Est une mesure exceptionnelle pouvant être décidée en conseil des ministres en casde catastrophe sanitaire, notamment d'épidémie, mettant en péril la santé de la population. Il consiste en la fermeture des frontières, la restriction de la circulation par des barrages à l'entrée et la sortie des villes ou au centre des villes pour limiter la circulation entre les quartiers , ou l'instauration de sanction en cas de non respect des mesures prises dans le cadre de l'état d'urgence. Seuls les déplacements nécessaires, pour le travail, pour des soins de santé ou pour acheter de la nourriture, sur justificatifs téléchargeables sur internet et signature chez les autorités sont autorisés.

2.5 Dépistage massif de la population

Le dépistage massif de la population permet le diagnostic des porteurs asymptomatique du virus permettant ainsi de casser la chaine de transmission surtout aux patients fragiles présentant des tares associées.

2.6 Vaccination de la population

a) Vaccins comportant le virus entier :(118,119)

Plusieurs équipes développent des vaccins utilisant le virus lui-même, sous une forme atténuée ou inactivée. De nombreux vaccins sont fabriqués de cette façon, comme ceux contre la rougeole et la poliomyélite, mais ils nécessitent des tests de sécurité approfondis.

- Vaccin vivant atténué : On parle de forme « atténuée » lorsqu'on manipule le virus pour le rendre moins agressif, par exemple en réduisant sa capacité à se multiplier. C'est la méthode la plus efficace, mais aussi celle qui demande le plus de précautions. Les vaccins vivants atténués miment l'immunité naturelle, et déclenchent une réponse immunitaire plus forte et prolongée : après 1 ou 2 doses, ils ne nécessitent pas de vaccination de rappel. Leur inconvénient principal est de ne pas pouvoir être administré (sauf exceptions) aux personnes dont le système immunitaire est affaibli par certaines maladies ou traitements médicaux. Le vaccin candidat « Codagenix/Serum Institute of India » est un exemple de vaccin vivant atténué visant le SARS-CoV-2.(118)
- Vaccin vivant inactivé : Le virus est tué ; il est totalement incapable de se multiplier et donc de provoquer la maladie. Les vaccins entiers inactivés sont généralement moins efficaces que les vaccins vivants atténués ; ils nécessitent souvent plusieurs doses ou des rappels. Leur principal avantage est d'induire très peu d'effets secondaires et de pouvoir être administré même aux personnes dont le système immunitaire est affaibli. Le vaccin de « Sinopharm » a été testé chez plus de 60.000 volontaires dans plusieurs pays [158], c'est le premier vaccin que le Royaume du Maroc a adopté pour lancer sa stratégie vaccinale contre la pandémie de la COVID-19.

b) Vaccins par vecteur :

Il s'agit d'un vecteur viral (adénovirus, virus de la rougeole…) modifié génétiquement pour produire des protéines du SARS-CoV-2 dans l'organisme. Ces « vecteurs » sont choisis pour que leur multiplication soit limitée dans le corps humain afin de ne pas provoquer d'infection, mais pas trop limitée pour stimuler quand même une réponse immunitaire. Il existe deux types : ceux qui peuvent encore se répliquer dans les cellules et ceux qui ne le peuvent pas parce que les gènes clés ont été désactivés.

Le vaccin du laboratoire suédo-britannique "Astra Zeneca" est le deuxième adopté par les autorités marocaines, il s'agit d'un vaccin par vecteur viral (adénovirus du chimpanzé) non répliquant contenant le matériel génétique de la protéine S. (119)

c) Vaccins comportant les acides nucléiques :(118,119)

Jusqu'au 26 Janvier 2021, plus de 50 équipes visent à utiliser un matériel génétique (sous forme d'ADN ou d'ARN) pour une protéine de coronavirus qui déclenche une réponse immunitaire. L'acide nucléique est inséré dans les cellules humaines qui produisent ensuite des copies de la protéine virale ; la plupart de ces vaccins codent pour la protéine S. 8 vaccins candidats utilisant l'ADN, et 7 autres utilisant l'ARN comme support sont en phase d'évaluation clinique. Les vaccins de « Moderna » et « Pfizer -BioNTech » à base d'ARN viral ont été approuvés pour utilisation dans plusieurs pays (États-Unis, Canada, Arabie saoudite, Qatar…).

d) Vaccins protéiques : (118,119)

Ce type de vaccins consiste à injecter des protéines du SARS-CoV-2 directement dans l'organisme.

- Sous unités-protéiques : Des équipes travaillent sur des vaccins utilisant des sous-unités de protéines virales, la plupart se concentrent sur la protéine S du virus ou sur un élément clé de celle-ci appelé le domaine de liaison au récepteur. Des vaccins similaires contre le virus du SARS-CoV ont protégé les singes contre l'infection, mais n'ont pas été testés chez l'homme. Pour fonctionner, ces vaccins

peuvent nécessiter des adjuvants (des molécules immunostimulantes délivrées en même temps que le vaccin) ainsi que des doses multiples.

- Particules pseudo-virales (Virus-like particles) : Les coquilles virales vides imitent la structure du coronavirus, mais ne sont pas infectieuses car elles manquent de matériel génétique. Jusqu'au 26 Janvier 2021, 18 équipes travaillent sur des vaccins à « particules pseudo-virales » (VLP), qui peuvent déclencher une forte réponse immunitaire, mais peuvent être difficiles à fabriquer.

Généralités sur le diabète :

I. Définition et diagnostic :

1. Définition du diabète :

Le diabète implique l'incapacité du corps à utiliser correctement le sucre. Il s'agit d'une maladie grave qui nécessite des soins de longue durée. Il se déclare lorsque l'organisme présente une carence en insuline ou faible taux d'insuline dans le sang. Il en résulte une hyperglycémie chronique associé à des complications organiques qui touchent plusieursorganes (les yeux , les nerfs, les reins, le cœur et les vaisseaux) .

Une gestion appropriée du diabète peut prévenir ouretarder l'apparition de complications critiques.(120)

L'insuline est une hormone vitale produite dans le pancréas qui a un impact significatif sur la santé. Elle a un rôle essentiel dans le transport du glucose de la circulation sanguine vers les cellulesoù sa conversion en énergie est effectuée, ainsi que le métaobolisme des lipides et des proteines .Un manque d'insuline dans le corps qui ne peut être compensé conduit à une augmentation de la glycémie qu'on appelle l'hyperglycémie qui est un indicateur clinique du diabète.

Le diabète est un problème de santé publique, il est parmi les quatre maladies non transmissibles ciblées pour une intervention par les professionnels de santé du monde.

Le prédiabète est une hyperglycémie modérée caractérisé par une anomalie de la glycémie à jeun, une intolérance au glucose ou une hémoglobine glycosylée (HbA1c) située dans une fourchette entre 6,0 % et 6,4 %. Cette situation expose les patients à un risque élevé de diabète et des complications liées à la maladie (120).

2. Diagnostic du diabète

2.1. La glycémie

Le diagnostic du diabète repose sur la mesure de la glycémie (taux de sucre dans le sang),pour cela trois méthodes sont possibles et, en l'absence d'hyperglycémie sans

équivoque,chacune doit être confirmée un autre jour par la répétition d'une de ces trois méthodes. Lepatient sera considéré comme diabétique dans les situations suivantes (121,122):

- Glycémie à jeun (absence d'apport calorique depuis au moins 8heures)supérieure ou égale à 1,26 g/ dl ou 7mmol/ l
- Glycémie à un moment quelconque de la journée en présence des signescliniques d'hyperglycémie (polyurie, polydipsie, perte de poids inexpliquéesouvent associée à une polyphagie) supérieure ou égale à 2g/ dl ou11,1 mmol/ l
- Glycémie à la 2ème heure d'une HGPO (hyperglycémie provoquée par voie orale) selon les recommandations de l'OMS en utilisant une charge oraleen glucose anhydre égale à 75g dissout dans de l'eau) supérieure ou égaleà 2g/ dl ou 11,1 mmol/ l

Les valeurs normales de glycémies sont inférieures à 1g/ dl à jeun etinférieures à 1,4 g/ dl à la deuxième heure d'une HPGO.

Il existe aussi un groupe intermédiaire de sujets dont les niveaux de glucose sanguin, bien que ne répondant pas aux critères diagnostiquesdu diabète, sont néanmoins trop élevés pour être considérés comme normaux :

- Si la glycémie à jeun est comprise entre 1 et 1,25 g/ dl (ou entre 5,6 et6,9 mmol/ l) on parlera d'anomalie de la glycémie à jeun (GAJ).
- Si à la 2ème heure d'une HGPO la glycémie est comprise entre 1,40 et 1,99g/ dl (ou entre 7,8 et 11,1 mmol/ l) on parlera d'intolérance au glucose(IG)

2.2. L'hémoglobine glyquée (HbA1c) :

Le dosage de l'hémoglobine glyquée permet d'obtenir une estimation de la glycémiemoyenne au cours des deux à trois derniers mois de suivi d'un patient. Sa valeur estgénéralement exprimée en pourcentage et permet la surveillance de l'équilibre glycémiquedes patients diabétiques (11)

Il s'agit principalement d'un élément de suivi de l 'équilibreglycémique, mais un niveau supérieur ou égal à 6,5% d'HbA1c, est issue de la glycation de l'hémoglobine sanguine au coursd'épisodes d'hyperglycémie prolongée. La glycation est une réaction non enzymatique aucours de laquelle le glucose se lie aux protéines de manière irréversible. Le degré deglycation des protéines dépend de l'exposition au glucose et donc du niveaud'hyperglycémie associé à la durée d'exposition des protéines au glucose. Le dosage del'HbA1c est le reflet de l'équilibre glycémique sur une période de 4 à 8 semaines. Unecorrélation a été établie entre le taux moyen de glycémie et le pourcentage d'HbA1c (123)

II. Prévalence du diabète au Maroc :

Au Maroc, la maladie représente un problème de santé publique vu ses répercussionsépidémiologiques et économiques. Selon les estimations de l'OMS, 12,4 % de la population adulte souffre du diabète. Ce dernier engendre plus de 12 000 décès par an et en plus de 32 000 décès associés aux complications dues au niveau élevé de glucose sanguin (124). Selon l'enquête nationale réalisée en 2018 par le Ministère de la Santé, environ deux millions de personnes souffrent du diabète dans notre pays et 49% ignorent leur maladie (125).

Le diabète constitue la première affection de longue durée (ALD) des assurés de la Caisse nationale des organismes de prévoyance sociale (CNOPS) avec un pourcentage de 40 % et de la Caisse nationale de sécurité sociale (CNSS) avec un pourcentage de 29 %. Les médecins mettent l'accent sur la prévention, car le pourcentage de malades pris en charge en ALD est moins de 3 % et épuise environ 50 % du budget fournis à toutes les maladies(126)

III. Classification :

Tableau X : Caractéristiques respectives des diabètes de type 1 et 2

	DIABÈTE DE TYPE 1	DIABÈTE DE TYPE 2
Antécédents familiaux de même type	Rares	Fréquents
Age de survenue	Souvent avant 35 ans	Souvent après 35 ans
Démarrage	Rapide et brutal	Lent et insidieux
Symptomatologie	Bruyante	Pauvre voire absente
Corpulence	Normale ou maigre	Surcharge pondérale, obésité
Hyperglycémie au diagnostic	Majeure (>3g/L)	Souvent <2g/L
Cétose	Souvent présente	Souvent absente
Principale cause de mortalité	Insuffisance rénale	Maladies cardiovasculaires
Etiologie	Facteurs immunologiques et environnementaux	Facteurs génétiques et nutritionnels
Fréquence	5-10 %	90 %

1. Le diabète de type 1

Le diabète de type 1 est plus rare (5-10 % des cas) avec des signes cliniques souvent intenses et survenant préférentiellement pendant l'enfance ou l'adolescence.

Il est la conséquence d'une carence presque totale en insuline, provoquée par la destruction progressive, sélective et irréversible des cellules insulino-sécrétrices : les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas.

Lorsque 80% à 90% de ces cellules ont été détruites, les symptômes commencent à apparaître : on parle d'insulinopénie absolue.

La révélation de la maladie est soudaine et particulièrement brutale, avec l'apparition des signes cardinaux qui sont la polyphagie, la polyurie, la polydipsie et un amaigrissement rapide malgré un fort appétit.

En l'absence de glucose pour alimenter les organes vitaux, en particulier le cerveau et le cœur, l'organisme a recours à la lipolyse : il utilise les graisses stockées préalablement pour produire des substances énergétiques alternatives : les corps cétoniques.

L'accumulation de corps cétoniques dans le sang s'avère toxique pour l'organisme, on parle d'acidocétose diabétique. Elle se manifeste par différents symptômes, notamment des douleurs abdominales et peut conduire au coma au stade le plus avancé. (127)

On distingue deux sous-types, d'après classification de l'American Diabetes Association (ADA), qui fait référence : (128)

- Le diabète de type 1a, le plus fréquent, a une étiologie auto-immune caractérisée parla présence d'auto-anticorps détectables quelques années avant l'apparition du diabète et qui étaient alors responsables d'une insulite pancréatique (inflammation des îlots de Langerhans).
- Le diabète de type 1b a une origine idiopathique et les auto-anticorps sont absents.
- Le traitement du diabète de type 1 est basé sur des injections sous-cutanées d'insuline, dans le but de stabiliser la glycémie et ainsi réduire les complications liées à l'hyperglycémie chronique.

Cette insulinothérapie est complétée par des mesures hygiéno-diététiques adaptées et une alimentation équilibrée associé à une activité physique régulière.

2. Le diabète de type 2 :

Le diabète de type 2 représente la majorité des états diabétiques en France (environ 90%).

Cette maladie insidieuse et longtemps asymptomatique se déclare préférentiellement après 40 ans et peut induire des conséquences graves voire mortelles. C'est une pathologie hétérogène, multifactorielle, non auto-immune caractérisée par une hyperglycémie chronique modérée.(129)

Le risque de développer un diabète de type 2 est déterminé par l'interaction de : (130)

- Facteurs génétiques : l'appartenance ethnique, les antécédents personnels et familiaux, un diabète gestationnel antérieur.
- Facteurs métaboliques : un âge avancé, du surpoids ou de l'obésité androïde, une mauvaise alimentation, la sédentarité, l'hypertension artérielle, l'alcool et le tabagisme.

Mécanisme physiopathologique :

L'anomalie métabolique de base qui précède le diabète de type 2 est une résistance progressive à l'insuline dans le corps et une déficience relative de la sécrétion d'insuline (insulinopénie). Elle se caractérise par l'incapacité de l'insuline à obtenir une réponse maximale au niveau de ses organes cibles : (131)

- Au niveau musculaire pendant la charge de glucose, ce qui peut entraîner des déficits dans l'absorption musculaire du glucose
- Au niveau du foie, on note une augmentation de production du glucose (gluconéogenèse), qui est à l'origine de l'hyperglycémie à jeun
- Également une résistance à l'insuline des adipocytes, entraînant une augmentation de la lipolyse et des acides gras libres circulants

Ce trouble présent dès le début de la maladie, est progressive, inéluctable, et s'aggrave avec l'âge et la durée du diabète jusqu'à conduire au mieux à un diabète insulino-requérant.

Les objectifs du traitement et de la prise en charge du diabète de type 2 sont

•empêcher la survenue des complications aigües et chroniques liées au diabète.

- Équilibrer la glycémie dans le but de freiner l'évolution de la maladie.
- Corriger les facteurs de risques cardiovasculaires associés (hypertension artérielle, tabagisme, dyslipidémie, surcharge pondérale androïde, antécédents familiaux de pathologies cardiovasculaires).

La prise en charge du diabète de type 2 repose en premier lieu sur l'application de règles hygiéno-diététiques :(132)

- Une alimentation variée et équilibrée : mise en place d'un régime hypocalorique

- Une activité physique régulière : un minimum de 30 minutes de marche rapide par jour

Si les règles hygiéno-diététiques ne suffisent pas à équilibrer la glycémie, la mise en place d'un traitement médicamenteux à base d'antidiabétiques oraux s'impose en complément. L'insulinothérapie se fait en dernier recours, lorsque les traitements oraux et non insuliniques ne permettent plus d'atteindre l'équilibre glycémique.

3. Le diabète gestationnel :

Selon l'OMS, le diabète gestationnel se définit comme 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 post-partum. (133)

Il existe deux entités différentes du diabète gestationnel :

- Le diabète réellement apparu au cours de la grossesse, en général au cours du deuxième trimestre, et disparaissant dans le post-partum, avec une proportion importante de devenir un diabète de type 2 plus tard dans la vie.
- Diabète préexistant avant la grossesse (principalement de type 2), mais jusqu'alors inconnu, découvert pendant la grossesse et donc persistant après l'accouchement.

La recherche d'un diabète gestationnel est indiquée chez les femmes ayant des profils à risques : (134)

- Age > 30 ans
- Surpoids et Obésité (IMC > 25), prise de poids excessive pendant la grossesse.
- Antécédents personnels ou familiaux de diabète ou de macrosomie.
- Ethnie non-caucasienne

Un dépistage systématique du diabète gestationnel est réalisé entre la 24ème et 28ème semaine, par hyperglycémie provoquée par voie orale (HPGO). Il est obligatoire aussi bien pour les femmes ne présentant pas de terrain à risque.

Cette méthode repose sur la mesure de la glycémie après administration d'une dose de 75gde glucose par voie orale (3 prises de mesures : à jeun, à 1h et à 2h de la prise).

Les femmes atteintes de diabète gestationnel courent un risque accru de complications maternelles, fœtales et néonatales. La principale complication est la macrosomie, qui peut nécessiter une césarienne, avec en plus un risque d'accouchement prématuré et d'obésité future, ainsi que l'amener à développer un diabète de type 2.

La surveillance de la maladie repose sur l'autocontrôle glycémique (4 à 6 fois par jour) et des consultations médicales tous les 15 jours. Une coordination étroite entre l'équipe gynéco-obstétricale, d'endocrinologie et le médecin généraliste est recommandée afin d'atteindre et de respecter les objectifs glycémiques.(135)

La prise en charge se base sur une diététique équilibrée et de l'exercice physique régulière dans la mesure du possible.

S'il n'y a pas une atteinte des objectifs glycémiques, une insulinothérapie optimisée doit être instaurée afin d'éviter d'éventuelles complications et permettre une issue de grossesse favorable pour la mère et pour l'enfant.

4. Autres types de diabète :(136)

Il existe une grande variété de troubles relativement peu courants, surtout des formes de diabète d'origine génétique ou associées à d'autres maladies, ou à l'usage de certains médicaments.

Le tableau si dessous montre les différentes étiologies en cause du diabète sucré

Tableau XI : Classification étiologique du diabète sucré (137)

Diabète de type 1 (destruction des cellules β du pancréas, conduit à un déficit absolu en insuline) a. Auto-immun b. Idiopathique (diabète de type 1b)
Diabète de type 2 (résistance à l'insuline, déficit relatif en insuline) Formes intermédiaires de diabète a. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) b. Ketosis prone diabetes (KPD)
Défauts génétiques de la fonction de la cellule β du pancréas a. Maturity-onset diabetes in the young (MODY) 1 (chromosome 20, HNF-4α), MODY 2 (chromosome 7, glucokinase), MODY 3 (chromosome 12, HNF-1α), autres types de MODY plus rares b. Mutation de l'ADN mitochondrial c. Diabète néonatal transitoire ou permanent d. Autres
Défauts génétiques de l'action de l'insuline a. Lepréchaunisme b. Syndrome de Rabson-Mendenhall c. Diabète lipoatrophique d. Autres
Atteintes du pancréas exocrine a. Pancréatectomie/traumatisme pancréatique b. Hémochromatose c. Mucoviscidose d. Autres
Endocrinopathies a. Acromégalie b. Syndrome de Cushing c. Hyperthyroïdie d. Autres
Médicamenteux a. Diabète cortico-induit b. New-onset diabetes after transplantation (NODAT) c. Thiazides d. Autres
Infectieux a. Rubéole congénitale b. Cytomégalovirus c. Autres
Rares formes auto-immunes a. Syndrome de stiff-man b. Anticorps antirécepteur à l'insuline c. Autres
Syndromes génétiques pouvant être associés au diabète a. Syndrome de Down b. Syndrome de Klinefelter c. Syndrome de Turner d. Autres
Diabète gestationnel

IV. Complications du diabète :

1. Complications métaboliques (aigues) :

1.1 Acidose diabétique :

Acidose : augmentation excessive d'acide dans le plasma sanguin et les liquides inertielles avec un PH 7,2. Cétose : conséquence de la lipolyse ; production de corps cétoniques, rejet par les voies respiratoire.

Comprend toutes les mauvaises réactions chimiques qui se produisent dans le corps en raison qu'une conséquence d'une carence profonde en insuline, cette carence empêche la pénétration du glucose dans les cellules, d'où une hyperglycémie plasmatique et d'un taux élevé des hormones de contre régulation (glucagon).(138)

Lorsque le pancréas libère peu d'insuline ou pas complètement, les métabolismes glucidiques, lipidiques et protéiques altéré, le glucose ne peut pas pénétrer et nourrir les cellules, et l'acidocétose diabétique commence.

Les cellules commencent à mourir de faim et le corps métabolise la graisse, pour trouver une ressource alimentaire. Le sucre dans le sang continue à augmenter à mesure que les nutriments restent enfermés dehors des membranes cellulaires. L'altération de la production et l'utilisation du glucose, conduisant à l'hyperglycémie, une glycosurie est observée Sachant qu'une moléculede glucose emporte 18 molécules d'eau, entrainant une hyperosmolarité qui est responsable d'une diurèse osmotique évoluant vers une déshydratation. La perte de fluides de résultats dans la perte d'électrolytes, y compris le chlorure, potassium et sodium

Le manque d'insuline va activer la glycogénolyse et la néoglucogenèse en même temps que la synthèse des corps cétoniques (cétogenèse) et multiplie la production hépatique de glucose, la pénétration du glucose tant dans le tissu adipeux, le foie, que dans les muscles squelettiques est interrompue et la lipolyse ainsi que la protéolyse se développent. (108)

Les acides gras libres sont libérés en grande quantité à partir du tissu adipeux et vont servir décombustible aux muscles et aux autres tissus périphériques, mais vont être aussi le substrat pour la formation de corps cétoniques en grande quantité dans le foie. Et donc

l'activation de lacétogenèse par La β-oxydation et sous la dépendance du rapport glucagon/insuline du sang portal.

Lorsque le taux des corps cétoniques circulants devient élevé, par un excès de production et une diminution de leur métabolisme, comme c'est le cas dans le diabète décompensé, ils sont excrétés dans l'urine sous forme neutre au prix d'une diminution des réserves alcalines du corps, menant à une acidose métabolique.(139)

1.2 Coma hyperosmolaire :

Définition : Une osmolarité plasmatique supérieure ou égale à 320 mOsm/kg d'eau.

C'est une complication métabolique du diabète liée à un état sévère de déshydratation, les conditions d'installation sont liées à la méconnaissance. Les diabétiques de type 2 d'un âge avancé (140)

Il se caractérise surtout par une hyperglycémie, une polyurie, une insuffisance rénale, et une forte déshydratation.

Les factures déclenchant les plus fréquents sont les infections et l'administration de médicaments tels que les stéroïdes, les diurétiques et les betas bloqueurs

Le coma hyper-osmolaire diabétique est en relation avec l'élévation de la glycémie et de la natrémie secondaire a une insulinopénie importante, qui est responsable du non utilisation périphérique du glucose.

Chez les patients âgés présentant une altération de la filtration glomérulaire, qui va pouvoir s'aggraver transitoirement, du fait d'un état de déshydratation.

Le seuil rénal du glucose va dans ces conditions être plus élevé. Le mécanisme de défense que constitue la glycosurie, va donc fonctionner plus tardivement. Par ailleurs, lorsque la diurèse osmotique apparaît, l'hypovolémie intra-vasculaire va participer à la diminution de la filtration glomérulaire et le processus d'élévation de la glycémie peut dans ces conditions s'aggraver, par absence de glycosurie massive avec une altération de la sensation de soif. (141)

L'absence de compensation des pertes hydriques favorise le développement de l'hypernatrémie. La perte hydrique qui se développe du fait de la diurèse osmotique peut être aggravée par des pertes digestives associées.

Les conséquences de ces perturbations étant principalement métaboliques menacent surtout le patient diabétique insulinodépendant (DID), elles sont sévères, susceptible d'entrainer un coma et doivent être traités d'urgence.

1.3 Hypoglycémie :

L'hypoglycémie est une complication indissociable du traitement du diabète. Son diagnostic repose sur la triade de Whipple associant des symptômes compatibles avec une hypoglycémie, une glycémie inférieure à 0,5 g/L et une résolution rapide des symptômes avec la normalisation de la glycémie. On différencie l'hypoglycémie modérée traitée par le patient lui-même de l'hypoglycémie sévère nécessitant une aide extérieure.

L'hypoglycémie est la plus fréquente des complications métaboliques du diabète. Elle touche aussi bien les diabétiques de type 1 que de type 2 traités par insuline, Sulfonylurée ou plus rarement biguanide (111)

Conséquences de l'hypoglycémie

Contrairement au sujet normal, tous les mécanismes d'adaptation à l'hypoglycémie chez le diabétique de type1 sont altérés au cours du temps. L'insulinémie qui résulte de l'apport exogène exclusif n'est plus modulable en fonction de la glycémie. De plus, l'hypoglycémie n'est plus un stimulus efficace de la synthèse de glucagon. L'adaptation physiologique à l'hypoglycémie ne fait alors intervenir que la réponse adrénergique qui s'altère au cours du temps, notamment lors des épisodes d'hypoglycémie. Lorsque les mécanismes de contre-régulation sont devenus inefficaces, on se trouve dans une situation d'inconscience de l'hypoglycémie qui est une expression de la dysautonomie diabétique végétative.

La symptomatologie clinique de l'hypoglycémie dépend de l'activation du système nerveux autonome et de la privation cérébrale de glucose. La réponse nerveuse autonome à l'hypoglycémie se traduit par une anxiété, des palpitations, des sueurs et une sensation de

faim. Les symptômes neurologiques liés à la glycopénie sont très nombreux et variés : malaise, troubles de l'humeur et du comportement, dysfonctions cognitives (difficultés de concentration ou d'élocution, incapacité à prendre des décisions), convulsions, coma. L'encéphalopathie hypoglycémique représente la forme la plus grave. Elle est responsable directement ou non de 2 à 4 % des décès dus au diabète (98,100)

Prévention des accidents hypoglycémiques

La prévention de l'hypoglycémie est axée sur deux principes. L'éducation du patient doit permettre l'acquisition des connaissances sur sa maladie, son traitement ainsi que l'adaptation de celui-ci en cas d'hypoglycémie. Certaines techniques permettent de sensibiliser le patient inconscient des épisodes d'hypoglycémie. Il s'agit de la stricte éviction des épisodes d'hypoglycémie durant au moins trois semaines ou d'un programme psychoéducatif améliorant la précision des patients à détecter les symptômes liés à l'hyper- et l'hypoglycémie.(142)

Traitement

Lorsque le patient est conscient, le traitement de l'hypoglycémie consiste a ingérer immédiatement du sucre rapide par voie orale : 3 carres de sucre ou 2 cuillères a soupe de miel ou de confiture (a consommer seuls pour exercer leur effet hyperglycémiant).(129)

Si le patient est inconscient, la prise en charge du coma hypoglycémique repose sur l'injection de solutés de réhydratation orale (SRO) :(143)

- 2 à 3 ampoules de G30% (glucose hypertonique 30%), par voie intraveineuse, suivi de la pose d'une perfusion de G5% ou G10%.
- 1 ampoule de glucagon (1mg), par voie intramusculaire, répétée toutes les 10 minutes si nécessaire (uniquement chez les patients traites par insulinothérapie).

2. Complications dégénératives (chroniques) :

2.1 Complications microangiopathiques

Il s'agit d'une maladie des petites artères = artérioles où plusieurs mécanismes ont été invoqués.

Au cours de l'hyperglycémie et de l'insulinopénie apparaissent :

- Une accumulation de sucres
- Une glycation des protéines
- Une altération de la paroi des petits vaisseaux
- Une accumulation de radicaux libres toxiques pour les cellules(144)

2.1-1 Rétinopathie

La rétinopathie est une complication fréquente qui touche plus de 50% des diabétiques après 15 ans d'évolution du diabète. C'est la 1ère cause de cécité avant 65 ans dans les pays industrialisés.

Elle est dépistée par l'examen ophtalmologique annuel : acuité visuelle et fond d'œil, complété si besoin d'une angiographie à la fluorescéine, pression oculaire à la recherche d'un glaucome (+ fréquent), examen du cristallin à la recherche d'une cataracte (+ fréquente)

La rétinopathie est fortement liée à l'hyperglycémie et la durée du diabète, elle se traduit par diverses lésions observables lors d'un examen du fond d'œil : micro-anévrysmes rétiniens, hémorragies rétiniennes punctiformes, exsudats et œdèmes rétiniens, et œdème maculaire. Elle est responsable, à terme, de cécité.(145)

2.1-2 Néphropathie

Le diabète est la 1ère cause d'insuffisance rénale chronique.

La néphropathie touche préférentiellement les diabétiques de type 1 : 50% des malades en sont atteints. Ses principaux facteurs d'apparition et de progression sont le mauvais équilibre glycémique et l'hypertension. La néphropathie diabétique évolue en plusieurs étapes et débute par une protéinurie discrète, couramment appelée micro-albuminurie, qui traduit des défauts anatomiques et biochimiques au niveau des glomérules rénaux. Elle évolue associée à une hypertension en un syndrome œdémateux susceptible d'évoluer vers une insuffisance rénale.

Le patient est alors macro-albuminurique et les glomérules rénaux diminuent en nombre et en capacité fonctionnelle. La néphropathie diabétique évolue à terme vers une insuffisance

rénale chronique sévère nécessitant l'épuration extra-rénale (dialyse) ou une transplantation.(145)

2.1-3 Neuropathie

La neuropathie est la complication la plus fréquente et la plus précoce du diabète sucré. Il s'agit d'une démyélinisation segmentaire des axones associée à des dépôts lipidiques sur les cellules de Schwann entourant les axones. Sa manifestation la plus commune est la polynévrite : atteinte bilatérale et symétrique au départ distale puis qui remonte progressivement au niveau proximal des membres, touchant quasi exclusivement les membres inférieurs. Elle débute par des paresthésies et des dysesthésies qui évoluent par une symptomatologie douloureuse notamment la nuit et qui cèdent en général au cours de l'exercice physique. On observe fréquemment une disparition des réflexes ostéotendineux.(144)

2.2 Complications macroangiopathiques :

Elles touchent toutes les artères de l'organisme mais se manifestent principalement au niveau des artères coronaires et cérébrales, et des membres inférieurs. Les principaux facteurs de risque associés sont l'âge, le sexe, l'obésité, le tabagisme, l'hyperglycémie, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie (augmentation des triglycérides, diminution du HDLcholestérol et présence de petits LDL denses très athérogènes) ou encore un syndrome inflammatoire sous-jacent.

Les lésions sont distales, souvent calcifiées et les dépôts lipidiques au niveau des artères sont accompagnés de dépôts glycoprotéiques. Elles peuvent conduire à une insuffisance coronaire susceptible d'entrainer un infarctus du myocarde, à une atteinte des troncs artériels supra-aortiques responsables d'accidents vasculaires cérébraux, et à un artériopathie pouvant conduire à des nécroses distales à l'origine d'amputations le plus souvent des membres inférieurs(146)

DISCUSSSION DES RESULTATS

I. Aspects épidémiologiques :

1. Prévalence :

Le diabète est l'une des comorbidités le plus fréquemment rapportées chez les patients atteints de COVID-19. Des études originaires de Chine ont rapporté que les personnes diabétiques et infectées par le COVID-19 présentaient des taux d'admission à l'hôpital plus élevés d'hospitalisation, le développement d'une pneumonie sévère ainsi qu'un taux de mortalité plus élevé, par rapport aux personnes sans comorbidités.(147,148)

Dans le cadre de la physiopathologie du diabète, en particulier chez les personnes dont l'état glycémique n'est pas contrôlé, le système immunitaire inné et l'immunité humorale sont compromis (149). Cela rend la première défense de première ligne contre toute infectiony compris le SRAS-CoV-2 inefficace. Le diabète provoque également une pro-inflammation avec une réponse exagérée des cytokines. Il a été rapporté que les individus diabétiques infectés par COVID-19 avaient un niveau significativement accru des interleukine-6 (IL-6) et de (CRP) par rapport aux personnes non diabétiques (71).

L'entrée du SRAS-CoV-2 dans la cellule hôte déclenche une réponse inflammatoire, le recrutement de lymphocytes T auxiliaires avec la production d'interféron gamma conduisant à une tempête de cytokines (124). Par conséquent, si l'on considère les mécanismes cellulaires déclenchés par COVID-19 et de la pathophysiologie du diabète, les personnes diabétiques sont plus susceptibles de subir une tempête de cytokines avec des dommages potentiels aux organes si elles sont infectées par le COVID-19.

Il semble ainsi exister un consensus émanant des études cliniques et des méta-analyses qui suggèrent que le diabète est associé aux formes graves de la COVID19, mais qu'il semble exister aussi d'autres facteurs impliqués. Les différences de conclusion entre les études sont probablement liées à la présence (ou à l'absence selon les cohortes) de comorbidités, telles que

l'obésité, l'hypertension artérielle (HTA) et les maladies cardiovasculaires, facteurs de risque indépendants de formes grave de la COVID-19(150)

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.

Une méta-analyse de six études chinoises portant sur 1 527 patients hospitalisés pour COVID-19 a clairement démontré la différence entre la prévalence du diabète dans les cas graves et les cas non graves, décrivant une prévalence du diabète de 11,7% dans les cas de soins intensifs, et seulement de 4,0% dans les cas non graves.

Dans une autre étude chinoise, la prévalence du diabète chez 1 590 patients atteints de COVID-19 était de 8,2%, passant à 34,6% chez les patients présentant une évolution sévère de la maladie (151).La prévalence moyenne du diabète chez les patients atteints de COVID-19 avoisine celle de la population générale selon certaines études, il y a deux fois plus de patients diabétiques parmi ceux qui évoluent vers une forme sévère et/ou qui décèdent.(152)

Au début de la pandémie de COVID-19, cette constatation, ainsi que le risque accru connu du diabète pour d'autres infections, ont conduit à l'hypothèse que les patients diabétiques courent un risque primaire accru d'infection par la COVID-19. Cependant, la plupart de ces rapports décrivent des patients hospitalisés ou même dans une unité de soins intensifs (USI), c'est-à-dire des patients présentant une évolution plus grave de la maladie.

Dans la première plus grande série de cas consécutifs des États-Unis d'Amérique (USA), décrivant 5 700 patients atteints de COVID-19 admis dans 12 hôpitaux de la région de New York, le diabète sucré était la troisième comorbidité la plus courante avec 33,8% des patients souffrant de la maladie, après l'hypertension (56,6%) et l'obésité (41,7%). Cette série, cependant, comprenait à la fois les patients admis en service général ainsi qu'à l'unité de soins intensifs et ne fait pas de distinction entre les deux.

Une prévalence de diabète encore plus élevée, dépassant 50%, a été rapportée aux Etats Unis chez des patients admis aux soins intensifs pour une forme critique de COVID-19.(153)

Dans notre étude la prévalence de l'association COVID-19 et diabète était de 37,5% soulignant ainsi la fréquence de cette association.

Tableau XII: Prévalence du diabète chez les patients atteints de la COVID-19 dans différentes études.

Etudes	Ville/Pays	Prévalence du diabète chez les patients COVID-19 positifs
Zhu et Al.(154)	Wuhan (Chine)	19%
Bhatraju et Al. (155)	Seattle (America)	35,58%
Ketfi et Al.(156)	Algérie	15,1%
Onder et Al.(157)	Italie	35,5%
Palmieri et Al. (158)	Italie	35,5%
Seiglie et Al. (159)	Boston (America)	39,6%
Notre série	Marrakech (Maroc)	37,5%

2. L'âge et le sexe :

L'étude Américaine faite par Jacqueline Seiglie et al. Sur 450 patients dont 178 sont diabétiques a montré qu'il y une prédominance des hommes avec un pourcentage de 61,8%. L'âge médian de 66,7.

L'étude CORONADO faite par Bertrand Cariou et al(160) en France a montré qu'il y a plus d'hommes que de femmes touchées par ce virus, 64.9% sont des hommes et 35.1% sont des femmes, L'âge médian de 69.8 [56.8-82]

L'étude de Salameh et al(161) en France, a montré que les hommes sont touchés plus que les femmes, 62,6% sont des hommes. L'âge médian de 72[63,5-83]

L'étude faite par Mathieu Wargny et al(162) en France, il y a plus d'hommes que de femmes touchés par ce virus, 54.5% sont des hommes et 45.5% sont des femmes, d'âge médian de 56[39.6-72.4]

L'étude faite par Goyal et al(163) à New York a montré qu'il y a plus d'hommes que de femmes touchées par ce virus, 60.6% sont des hommes et 35.8% sont des femmes, d'âge

médian de 62.2[48.6-73], L'étude faite par Weina Guo et al (98) en chine a montré qu'il y a plus d'hommes que de femmes touchées par ce virus, 54.1% sont des hommes et 45.9% sont des femmes, d'âge médian de 61 (55-69)

Dans notre étude, on note une prédominance masculine. 45 hommes soit 62,5%, contre 27 femmes soit 37,5 %. Avec une sex-ratio homme/femme qui était de 1,7. L'âge médian des patients est de 67,5 [35-88].

Contrairement aux autres études, (164)l'étude de Zeming Liu et al (164) à Wuhan, a montré que le sexe féminin a été prédominant, 51.2% contre 48.8% de sexe.

Pour la majorité des études, le sexe masculin est le plus touché par le SARS-CoV-2, ce qui concorde avec notre étude.

Tableau XIII : caractéristiques épidémiologiques des patients diabétiques COVID positifs dans différentes études :

Etudes	Pays	% sexe masculin	Age médian
Seiglie et al.	Amérique	61,8 %	66,7
Cariou et al.	France	64.9%	69,8
Salameh et al.	France	62,6%	72
Wargny et al.	France	54.5%	56
Goyal et al.	Amérique	60,6%	62,2
Guo et al.	Chine	54,1%	61
Zeming Liu et al.	Chine	48,8%	61
Notre série	Maroc	62,5%	67,5

3. Statut vaccinal :

De nombreux efforts ont été dirigés vers le développement du vaccin contre COVID-19, pour éviter la pandémie et la plupart des candidats vaccins en développement ont utilisé la protéine S de SARS-CoV-2.

La production de vaccins efficaces et de qualité est soumise à de nombreux contrôles réalisés avec des moyens technologiques avancés, Le lancement d'un nouveau vaccin demande

plus de 20 ans de recherche. Mais vu la propagation rapide de la COVID-19 et ses dégâts lourds, la production de vaccins contre le SARS-CoV-2 doit être le plus rapide possible

- Phase exploratoire : Cette phase est consacrée d'une part à la compréhension de la maladie, et d'autre part à la connaissance de l'agent pathogène. Elle a pour but l'identification des antigènes pour la sélection de vaccins candidats qui poursuivront le processus.
- Phase préclinique : Les études chez l'homme sont précédées d'une phase de développement préclinique, des études pharmacologiques et toxicologiques. Ces études permettent de vérifier l'innocuité, le pouvoir immunogène et la tolérance du vaccin sur différentes espèces animales. Lorsque les études précliniques ont étés jugées satisfaisantes, les études cliniques suivent.
- Développement clinique : Le développement clinique se déroule traditionnellement en trois phases :
  - ❖ Phase I : Cette phase vise à déterminer l'immunogénicité et l'innocuité de différentes doses chez un nombre restreint de volontaires sains (généralement entre 10 et 100).
  - ❖ Phase II : Tout en confirmant l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin, cette phase vise à déterminer le calendrier et les doses optimales chez un nombre plus important de volontaires sains (habituellement entre 50 et 500).
  - ❖ Phase III : Les essais de phase III peuvent être entrepris pour les vaccins candidats qui se sont avérés suffisamment sûrs et immunogènes lors des essais de phase II. Les essais de phase III sont habituellement très importants, incluant souvent des milliers de sujets et sont toujours menés dans les populations et les tranches d'âge auxquelles s'adressera le vaccin(165)

Dans notre série, le statut vaccinal est disponible chez tout les patients, 51 d'entre eux soit 70,8% était vacciné (2 doses) alors que 21 soit 29,2% étaient non vaccinés.

La vaccination peut être utilisée pour prévenir l'infection ou pour réduire la gravité de la maladie, l'excrétion virale et ainsi la transmission, aidant ainsi à contrôler l'éclosion du SRAS-COV-2. Plusieurs stratégies ont été utilisées pour générer des vaccins contre le SRAS-COV-2, y compris les vaccins à base d'ADN et à base d'ARN,les vaccins à vecteur viral, les vaccins à virus inactivés, les vaccins à virus vivant atténué et les vaccins à base de protéines recombinantes.

Au Maroc, le ministère de la Santé avait signé deux conventions de partenariat et de coopération avec le laboratoire chinois « Sinopharm », en vertu desquelles le Royaume s'est engagé à participer aux essais cliniques et a pu profiter d'un stock suffisant de vaccins contre le coronavirus, en plus d'un mémorandum d'entente pour acquérir le vaccin produit par la société russe « R-Pharma », sous licence du groupe « AstraZeneca ».

Les tests cliniques ont eu lieu au CHU de Rabat, à l'hôpital militaire de Rabat et au CHU de Casablanca, sous la supervision du professeur Rédouane Aboukal . Aucun effet secondaire grave n'a été constaté durant cette phase, seulement des douleurs au point d'injection, des rougeurs et des petites fièvres qui disparaissent quelques jours après l'injection.

Cette campagne de vaccination massive a été destinée en premier aux professionnels de la santé, les agents d'autorité, le corps de l'enseignement et la population vulnérable. Mais elle n'annulera pas l'application des autres mesures préventives individuelles ou collectives comme ; le port de masques, le lavage des mains et la distanciation sociale…,«jusqu'à atteindre 60% de la population vaccinée afin d'aboutir à l'immunité de groupe» affirmemonsieur le ministre de la santé KHALID Ait Taleb .

Le 8 décembre 2020, un communiqué du cabinet royal indique que le Roi Mohammed VI a donné ses hautes instructions au gouvernement pour l'adoption de la gratuité du vaccin contre l'épidémie de la COVID-19 au profit de tous les Marocains.

Dans notre série presque le ¾ (38 patients soit 74,5%) des patients étaient vaccinés par le vaccin Astra Zeneca, alors que le ¼ restant était vacciné par le vaccin Sinopharm.

4. Antécédents pathologiques préexistants :

Dans notre série, 56,9% des patients ont une autre comorbidité associée au diabète.

- 44,4 % des patients ont des antécédents d'HTA
- 18,1 % ont une maladie cardio vasculaire
- 15,3% avaient une obésité
- 5,6 % des patients sont suivi pour une maladie néoplasique.
- 4,2 % des patients ont une insuffisance rénale chronique.

L'étude faite par Seiglie et Al. (159)Montre que 75,3% sont suivis pour HTA, 24 ,7 % suivis pour maladie coronarienne, 26% suivis pour néphropathie, 25,8% sont suivi pour une maladie pulmonaire chronique (asthme, BPCO), et 2,3% des patients sont suivis pour un cancer

	No diabetes	Diabetes
N	272	178
Age (years), mean ± SD	61.1 ± 18.8	66.7 ± 14.2
Age (years), *n* (%)		
<50	84 (31)	20 (11.2)
50–59	41 (15.1)	41 (23.0)
60–69	40 (14.8)	42 (23.6)
≥70	106 (39.1)	75 (42.1)
Sex, *n* (%)		
Male	149 (54.8)	110 (61.8)
Female	123 (45.2)	68 (38.2)
HbA_{1c} (%), mean ± SD	—	8.1 ± 2.0
Race/ethnicity, *n* (%)		
White	136 (50.8)	89 (50.3)
Hispanic	83 (30.5)	41 (23.0)
African American	18 (6.6)	19 (10.7)
Other	8 (2.9)	7 (3.9)
Unknown/missing	27 (9.9)	22 (12.4)
BMI category, *n* (%)		
Underweight/normal	67 (24.6)	36 (20.3)
Overweight	105 (38.3)	50 (28.3)
Obese	100 (36.8)	91 (51.4)
Comorbidities, *n* (%)		
CAD or MI	47 (17.3)	44 (24.7)
CHF	23 (8.4)	29 (16.3)
Hypertension	44 (24.7)	134 (75.3)
COPD/asthma	66 (24.3)	46 (25.8)
Cancer (active)	17 (6.3)	4 (2.3)
Liver disease	25 (9.4)	21 (11.9)
Renal disease	40 (14.9)	46 (26.0)

Figure 56 : les comorbidités des patients COVID-19 infectés par le SARS-Cov2 selon l'étude de Seiglie et al.

L'étude de CORONADO(160) en France a montré que 37.9% des patients sont tabagiques, 77.2% hypertendus, 26.2% suivis pour une coronaropathie, 10.4% patients ont une pathologie respiratoire chronique ,11.6% des patients ont une insuffisance cardiaque et 15.1% des patients suivi pour un cancer actif.

L'étude de Zeming Liu et Al.(164) Faites à Wuhan a montré que 64% suivi pour une maladie cardio vasculaire, 2.4% des patients sont suivis pour une pathologie respiratoire chronique, et 10.1% des patients sont suivi pour une malignité.

Covariate	Group 1* (*n* = 795)	Group 2# (*n* = 139)	*P*-value
Age, year	61.6 ± 14.5	64.5 ± 10.0	0.076
Sex			
Male	388 (48.8%)	66 (47.5%)	0.773
Female	407 (51.2%)	73 (52.5%)	
Comorbidity			
Cardiovascular disease	275 (34.6%)	89 (64.0%)	<0.001
Pulmonary disease	90 (11.8%)	3 (2.4%)	0.001
Malignancy	52 (6.5%)	14 (10.1%)	0.134
Nervous system disease	47 (5.9%)	12 (8.6%)	0.224
Digestive system disease	39 (4.9%)	7 (5.0%)	0.948

Figure 57 : les comorbidités des patients covid infectés par le SARS-Cov2 selon l'étude de Zeming Liu et al.

L'étude de Salameh et al. (161)en France chez 115 patients diabétiques a montré que 79,1% sont suivis pour HTA, 34 ,8% suivis pour une cardiopathie, 17,4% suivis pour un cancer et 5,2% des patients suivis pour une maladie pulmonaire chronique.

Characteristic	No diabetes (N = 317) Median [IQR]) or n (%)	Missing data	Diabetes (N = 115) Median [IQR] or n (%)	Missing data
Comorbidities				
Arterial hypertension	164 (51.7%)	1	91 (79.1%)	
Hyperlipidaemia	82 (25.9%)	1	64 (55.7%)	
Total CVD	99 (31.2%)	1	49 (42.6%)	
Atherosclerotic CVD	67 (21.1%)		33 (28.7%)	
Cardiac disease	74 (23.3%)	1	40 (34.8%)	1
SAS	14 (4.4%)		7 (6.1%)	
COPD	33 (10.4%)		6 (5.2%)	
CKD	33 (10.4%)		33 (28.7%)	
Cancer	52 (16.4%)		20 (17.4%)	1

Figure 58 : les comorbidités des patients covid-19 infectés par le SARS-Cov2 selon l'étude de Salameh et al.

L'étude faite par Guo et al sur 37 patients diabétiques montre que 27% des patients suivi pour HTA, 32.4% suivi pour une maladie cardio vasculaire, 5.4% des patients sont suivis pour une pathologie respiratoire chronique, 2.7% suivi pour une maladie neurologique et 2.7% des patients sont suivis pour une maladie néoplasique.

Selon une étude Mexicaine d'Escobedo et al. 16% étaient obèses, 13,3 % avaient HTA.

Tableau XIV : Les comorbidités associées selon différentes études

Etude	HTA (%)	Cardiopathie (%)	Maladie pulmonaire chronique (%)	Maladie néoplasique (%)	Obésité (%)
Guo et al.	27	32,4	5,4	2,7	ND
Zeming et al.	ND	64	2,4	10,1	ND
Salameh et al.	79,1	34,8	5,2	17,4	ND
CORONADO	77,2	37,8	10,4	15,1	ND
Seiglie et al.	75,3	24,7	25,8	2,3	ND
Notre série	44,4	18,1	0	5,6	15,3

II. Profil clinique :

1. Signes généraux :

a) Fièvre :

La fièvre est un symptôme fréquent mais non constant chez les patients atteints de la COVID-19 selon les différentes séries publiées dans la littérature. Elle est le plus souvent un motif de révélation de la maladie.

Dans notre série 37 patients présentaient une température supérieure à 38°C soit 51,4%.

L'étude de Guo et al. 37,8 % patients avaient une température >38°C.

Selon l'étude de Goyal et al, 77.1% des patients avaient de la fièvre.

b) Fréquence respiratoire :

Dans notre série 13,9% des patients étaient polypneiques, la moyenne de la fréquence respiratoire de tous les patients étaient de 24 ce qui concorde avec l'étude de Liu et al. avec une moyenne de 247 aussi.

c) Saturation à l'air ambiant (spO2) :

Dans notre série la saturation en oxygène à l'air ambiant était de 84,04 ± 7,98 % en moyenne [Min = 60 ; Max = 98].

36,1% des patients avaient une saturation en oxygène, à l'air ambiant, entre 85 et 89%, alors que 19 soit 26,4% avaient une saturation entre 80 et 84% et 11 (15,3%) avaient une saturation entre 70 et 79%.

La saturation normale n'a été constatée que chez 3 patients (4,2%)

La moyenne±écart-type (minimum-maximum) de la SpO2 était de 95±3 (81-99) et 35 (40,7%) patients avaient une SpO2 ≤95% selon l'étude de Ketfi et al, ce qui concorde avec notre étude.

2. Symptomatologie clinique :

a) Toux : présente chez

- 21.6% des cas selon Guo et al
- 83.9% des patients dans l'étude de Liu et al
- 76% des cas selon Huang et al(166)
- 79.4% des patients selon Goyal et al.

b) Dyspnée : présente chez :

- 13.5% des cas selon l'étude de Guo et al
- 39.8% selon l'étude de Liu et al
- 55% dans l'étude de Huang et al.
- 56.5% dans l'étude de Goyal et al

c) Signes digestifs : présents chez :

- 32%-45% selon l'étude de Ketfi et al.
- 29,2% selon l'étude de Guo et al.
- 42,8% selon Goyal et al.

d) Signes ORL :

Lechien et al ont rapporté dans leur étude multicentrique européenne respectivement, 85,6% et 88% des patients qui ont des dysfonctions olfactive et gustative liées à la COVID-19(167)

Dans notre série 31,9% des patients présentaient une anosmie

Tableau XV : pourcentages des signes cliniques chez les patients dans différentes études

Etudes	Fièvre	Toux	Dyspnée	Anosmie	Signes digestifs	Douleurs Thoraciques
Zhang et al.(168)	91,7%	75%	36,7%	ND	39,6%	ND
CORONADO	75.4%	68.7%	64.3%	14.3%	34.5%	ND
Notre série	77,8%	4,2%	77,8%	31,9%	5,6%	2,8%

III. Profil paraclinique

1. Bilan biologique

Le diabète se caractérise par une inflammation chronique de bas grade, qui est aussi une caractéristique proéminente de ses complications, à savoir l'IRC diabétique, les MCV et la neuropathie. Plusieurs molécules pro-inflammatoires molécules de la cascade de la tempête de cytokines COVID-19 sont partagées avec la physiopathologie du diabète de type 2, telles que la CRP, l'IL-6 et la PCT. L'état inflammatoire chronique sous-jacent dans le diabète peut être " verrouillé et chargé " pour les dommages induits par le virus, ce qui favorise un cercle vicieux de libération de cytokines et de poussées d'hyperglycémie, conduisant à une augmentation de l'incidence de la maladie et de poussées hyperglycémiques, entraînant des lésions multi-organes plus étendues, y compris des lésions aux tissus déjà affaiblis par le diabète préexistant.

Parallèlement à l'inflammation, les patients COVID-19 présentent une élévation de l'aspartate aminotransférase (AST), du peptide natriurétique cérébral, de la troponine I hypersensible (hs-TnI), lactate déshydrogénase (LDH) et créatinine (Cr), indiquant des lésions tissulaires. L'homéostasie de la coagulation est également compromise, avec par exemple une augmentation des D-dimères, un allongement de la durée de vie de la thrombine ou du temps de prothrombine, qui sont également en corrélation avec la progression clinique.(46)

Il a été rapporté que les individus diabétiques infectés par COVID-19 avaient un niveau significativement accru des interleukine-6 (IL-6) et de (CRP) par rapport aux personnes non diabétiques (71)

1.1 Examens biologiques non spécifiques d'orientation :

a) Numération formule sanguine :

Les patients atteints de COVID-19 présentent généralement à l'admission une lymphocytopénie et, dans une moindre mesure, une thrombocytopénie et une leucopénie, qui sont plus importantes chez les personnes atteintes d'une maladie grave.

Ces anomalies de l'hémogramme sont retrouvées dans plusieurs études surtout la lymphopénie.(46, 68,164)

b) Bilan de l'inflammation :

b.1. CRP :

Dans notre étude la CRP a été faite pour 41 patients, elle était augmentée chez 40 patients soit 97,6%.

Ceci concorde avec l'étude de Zhang et l'étude de Wu qui ont rapportés une augmentation de la CRP dans 91,9% et 85.6% des cas respectivement.

b.2.Bilan hépatique :

Dans l'étude de Zhou et al. 31% des patients présentaient une élévation des ASAT/ALAT et dans 26,5% de l'étude de Guo

La cytolyse hépatique est rapportée aussi dans l'étude de Wu dans 21,7% des cas. Ces données sont en concordance avec les résultats de notre étude où la cytolyse hépatique été noté dans 22,7% des cas.

b.3.LDH :

Selon la série de Wu le taux de LDH est augmenté dans 98% des cas, ce qui est proche des résultats de notre étude où on a trouvé une augmentation du taux de LDH chez 100% des patients testés.

c) Bilan rénal :

- Une atteinte rénale est fortement suspectée par la forte concentration des récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE 2) et des protéases TMPRSS au niveau

rénal, notamment au niveau du tubule proximal et des podocytes.(169) L'atteinte rénale varie de la simple protéinurie jusqu'à l'insuffisance rénale aigüe.(170)

- Dans notre série, le bilan rénal était supérieur des valeurs normales chez 43% des patients.

d) Ferritinémie :

- La ferritine est un médiateur clé de la dérégulation immunitaire, en particulier en cas d'hyperferritinémie extrême, via des effets immunosuppresseurs et pro-inflammatoires directs, contribuant à la tempête de cytokines.(171)
- L'hyperferritinémie est corrélée aux stades sévères d'infection au COVID-19.(172)
- Dans notre étude, 83,3% des malades testés avaient une hyperferritinémie.

1.2 Examen biologique spécifique de certitude :

Dans notre étude, la confirmation diagnostic par la RT-PCR a été réalisée chez les 72 patients, elle était positive chez 49 patients soit 68,1%.

La RT-PCR est une méthode de biologie moléculaire dans les prélèvements respiratoires, de préférence sur un frottis nasopharyngé pour la détection génomique. C'est la méthode diagnostique de choix du SARS-CoV 2, elle est hautement spécifique avec une sensibilité variante entre 95% et 97%. (77)

Au vu de la physiopathologie de l'infection à SARS-CoV-2, la PCR en temps réel après transcription inverse (RT-PCR) est le test de référence, validé par l'OMS afin de diagnostiquer et dépister les patients suspectés. La RT-PCR en temps réel est un exemple de tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN) qui amplifient l'acide nucléique pour l'analyse ultérieure de sa séquence. Cette méthode permet de quantifier l'ARN et se fait sur un frottis nasopharyngé.

Dans une étude portant sur 1070 échantillons prélevés sur 250 patients atteints de Covid-19, les différents types d'échantillons ont été classés selon leur sensibilité (5):

Lavage broncho-alvéolaire : 93% ; Expectoration : 72% ; Nasopharynx : 67% ; Brosse : 46% ; Oropharynx : 32% ; les selles : 29% ; Sang : 1% ; Urines : 0% ; Sac conjonctival : le virus se retrouve rare.

Au Maroc, la détection qualitative de l'ARN viral se fait par la technique de référence qui est la RT-PCR.

Une étude rétrospective chinoise portant sur 1 014 patients Covid-19 : l'étude d'Ai et al, qui visait à comparer la sensibilité et la spécificité de la RT-PCR et du scanner thoracique, a montré que chez 601 RT-PCR initialement positifs Parmi les patients, le scanner a retrouvé anomalies évocatrices dans 97% des cas. Pour 413 patients RT-PCR négatifs, le scanner retrouve des anomalies évocatrices dans 75% des cas. Parmi les 15 patients avec une RT-PCR initialement négative et secondairement positive, le scanner thoracique était évocateur dans 93 % des cas, et le délai médian avant la première positivité à la RT-PCR était de 8 jours.

En revanche, chez les patients avec une négativité secondaire de la RT-PCR, la TDM de suivi a montré une amélioration dans 42 % des cas, ce qui a précédé la négativité à la RT-PCR.(62)

2. Bilan radiologique :

L'apport de la TDM thoracique dans la prise en charge du COVID-19 réside principalement dans la détection précoce des lésions pulmonaires. En effet, même si le test RT PCR reste l'outil diagnostique de référence, il présente un certain délai de résultat, des faux négatifs, ce qui peut poser problème pour le triage ou la prise en charge immédiate des patients. Des lésions pulmonaires typiques ont été décrites en TDM et il est important de préciser leur extension car elle est corrélée à la sévérité clinique présente ou à venir de la maladie. Une large variété de lésions pulmonaires a été décrite pour le COVID-19 en TDM thoracique. (60)

Le scanner thoracique initial, réalisé sans injection de produit de contraste, est indiqué à ce jour pour des symptômes à type de dyspnée, polypnée, ou désaturation relevant d'une prise

en charge hospitalière, afin d'orienter les patients en unité COVID ou non-COVID, en anticipation des résultats de RT-PCR. (60)

La sensibilité du scanner pour le diagnostic de COVID-19 est supérieure à 90 %, les faux négatifs (scanners normaux alors que la maladie est présente) correspondant généralement à des patients présentant des symptômes depuis moins de3 jours.(61,62) La spécificité du scanner est plus variable.

Des séries chinoises et italiennes rapportent des valeurs de 25 % et56 % respectivement, mais elle pourrait atteindre 70 %selon d'autres séries encore non publiées.

En pratique, trois situations sont possibles :

i. Si le scanner est très évocateur de COVID-19, le patient est hospitalisé dans un secteur « COVID », et les résultats de la RT-PCR viendront le plus souvent confirmer le diagnostic.
ii. Si le scanner montre un autre diagnostic (ex : pneumonie lobaire bactérienne, décompensation ventriculaire gauche), le patient est hospitalisé en secteur non COVID.
iii. Si le scanner est indéterminé, le résultat de la RT-PCR associé au degré de probabilité clinique est déterminant pour orienter le patient.

Il n'y a pas lieu de réaliser un scanner thoracique à des fins de dépistage chez des patients sans signes de gravité pour le diagnostic de COVID-19. Cependant, la réalisation d'un scanner thoracique peut être recevable en cas d'urgence (ex : AVC, hémorragie, urgence chirurgicale ORL ou oncologique) ne permettant pas d'attendre les résultats de la PCR, afin de dépister d'éventuelles lésions pulmonaires silencieuses.(64)

La société d'imagerie thoracique a classé l'étendue des lésions scannographiques en 6 catégories selon le pourcentage d'atteinte parenchymateuse, en se basant sur une quantification visuelle.

On distingue :

- Une atteinte absente représentant 0% de nos cas.
- Une atteinte minime (10%) représentant 0 % de nos cas
- Une atteinte modérée (10-25%) représentant 12 ,9 % de nos cas.

- Une atteinte étendue (25-50%) représentant 48,4 % de nos cas.
- Une atteinte sévère (50-75%) représentant 32,2 % de nos cas.
- Une atteinte critique (>75%) représentant 6,5 % de nos cas.

Tableau XVI : Comparaison de l'étendue des lésions pulmonaires entre notre étude et des données de la littérature

Etendue des lésions Pulmonaires/ pourcentage%	Notre étude	V.Rangankar et al.(173)	Ketfi et al.
Atteinte minime (10 %)	00%	31,7%	----
Atteinte modérée (10%-25%)	12,9%		62,3%
Atteinte étendue (25%-50%)	48,4%	39,0%	25,9%
Atteinte sévère (50%-75%)	32,2%	29,3%	11,8%
Atteinte critique (>75%)	6,5%		----

Les résultats de notre étude ainsi que ceux de V.Rangankar et al. montraient que les atteintes étendue, sévère et critique sont les plus fréquentes chez les patients diabétiques atteints du COVID-19. Ceci peut être expliqué par la fréquence des formes sévères du Covid19 chez les patients diabétiques, comme a été démontré dans une méta-analyse de 9 études Chinoises, où le risque d'avoir une forme sévère du Covid19 était statistiquement plus élevée chez les patients diabétiques par rapport à ceux non diabétiques avec un OR = 2,67 (174). Une autre méta-analyse a montré que la prévalence du diabète était plus faible chez les patients survivants d'une infection par le COVID-19 que chez les non-survivants (175). Dans le même sens, une étude rétrospective a montré que 85,54% des patients atteints d'une forme sévère du Covid-19 souffraient de diabète ou de maladies cardiovasculaires, et que ce pourcentage était significativement plus élevé que celui du groupe atteint d'une forme légère (176).

Ainsi, il a été démontré qu'il existe une corrélation positive entre les valeurs moyennes quotidiennes de la glycémie, chez les patients diabétiques atteints du COVID-19, et les résultats de la radiographie thoracique. De même, il s'est avéré que l'hyperglycémie lors du premier jour de l'admission des patients diabétiques semble être le prédicteur le plus puissant des modifications de la radiographie du COVID-19. Ce prédicteur est même plus puissant que l'âge, que l'indice de masse corporelle et la température(177). Ceci peut expliquer la différence de la gravité des lésions radiologiques qui peuvent être constatées chez les patients diabétiques atteints de la COVID-19 entre les différentes études, dans lesquelles les lésions radiologiques peuvent différer en fonction de la glycémie moyenne des patients inclus dans chaque étude. Dans notre étude, la glycémie à l'admission était de 2,77 ± 1,53 g/l en moyenne, ce qui peut expliquer la fréquence des lésions radiologiques étendues, sévères et critiques.

IV. Caractéristiques du diabète :

1. Type du diabète :

Dans notre série, le diabète était ancien et connu depuis 1 à 20 ans chez 64 patients (88,9%) et il était de découverte récente à l'occasion de l'infection COVID chez 8 patients (11,1%)

Tous les patients de notre étude étaient diabétiques de type 2. Ceci concorde avec presque la totalité des séries où le diabète type 2 est fréquemment associé à la COVID-19.

Tableau XVIII : Pourcentage du diabète de type 2 dans les différentes séries

Etude	% du diabète de type 2
Vangoitsenhoven et al(178)	99%
Wargny et al.(162)	88,5%
Notre étude	100%

2. L'équilibre du diabète à l'admission :

Il y a un déséquilibre dans les différentes études lors du diagnostic de la COVID-19. Une glycémie très importante avec un taux d'HbA1c aussi élevé.

Cette hyperglycémie de stress semblait être liée à la sévérité de la réponse inflammatoire, elle ne reste pas significative après l'ajustement des autres paramètres biologiques (CRP..)(179)

Tableau XVII : l'équilibre du diabète selon les différentes études

Etude	Pourcentage des Malades Déséquilibrés	Glycémie Moyenne	HBA1C
Cariou et al(160)	----	1,72	7,7
Singh et al.(153)	----	----	>9
Wu et al.	45%	1,26	-----
Notre étude	89,7%	2,77	9,37

V. Traitement :

1. Protocole national de la Covid-19

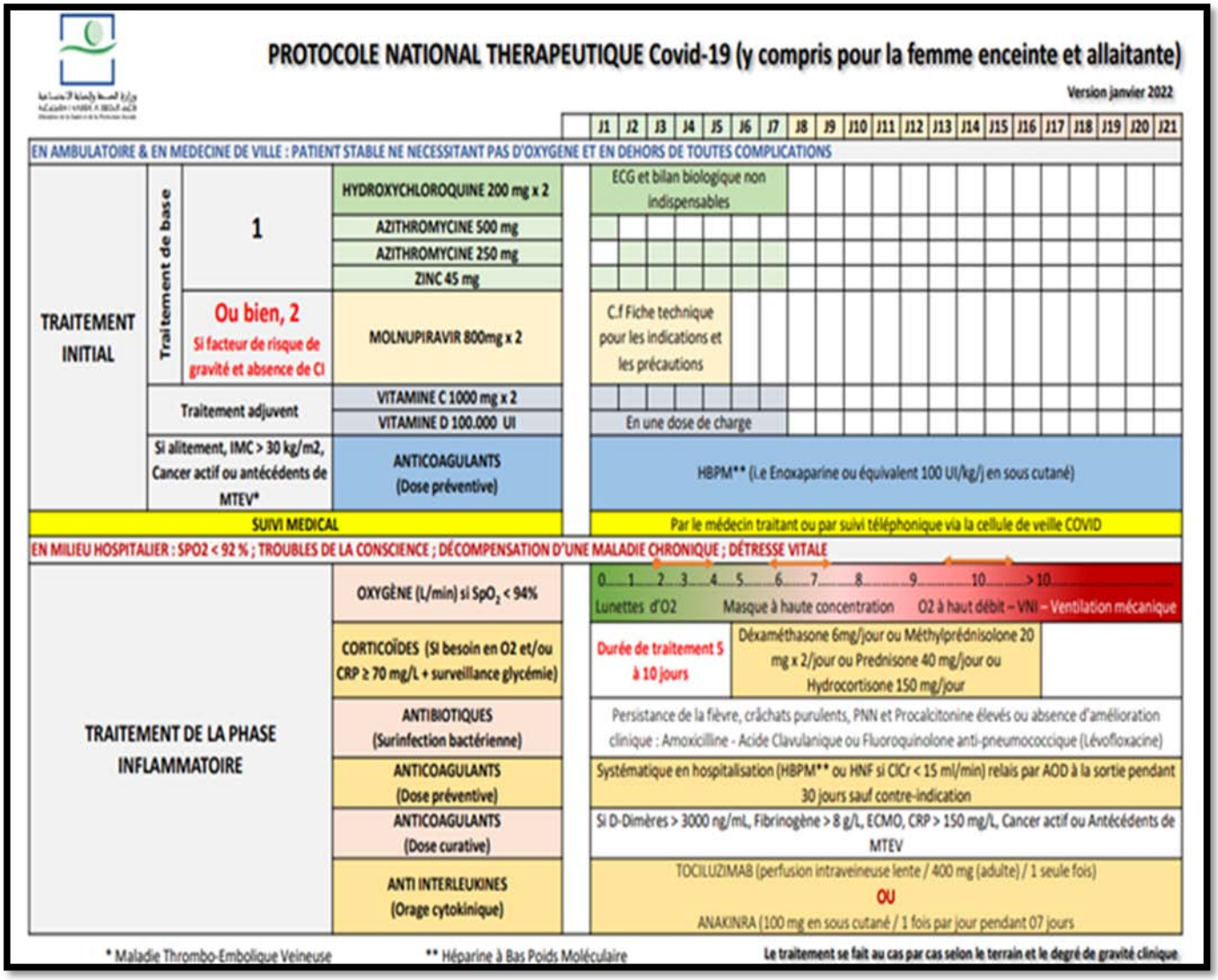


Figure 59 : Protocole nationale COVID-19 (Mise à jour janvier 2022)(180)

1. Modalités de prise en charge :

1.1. En ambulatoire :

Sont pris en charge à domicile les cas asymptomatiques ou symptomatiques bénins, sans aucun facteur de risque. Un suivi régulier de l'état de santé doit être assuré par le centre de santé de desserte, afin de détecter précocement tout signe d'aggravation ou effet indésirable du traitement. Seront orientés systématiquement à l'hôpital, en plus des cas admis d'emblée sévères ou critiques, les cas montrant une aggravation de leur état clinique.

1.2. En milieu hospitalier :

Sont pris en charge en milieu hospitalier :

- Les cas asymptomatiques ou symptomatiques bénins avec un ou plusieurs facteurs de risque ;
- Les cas modérés, sévères ou critiques ;
- Les cas bénins initialement pris en charge à domicile et dont l'état de santé s'est aggravé.

1.3. Critères d'admission en soins intensifs et en réanimation :

Admission en soins intensifs : en présence d'un des critères suivants :

- SpO2 < 92% sans signes d'insuffisance respiratoire sévère ;
- Patient COVID positif présentant un état clinique nécessitant une surveillance continue (comorbidité décompensée …).

Admission en réanimation : en présence d'un des critères suivants :

- Besoin de ventilation invasive ou non invasive (SpO2 < 90% avec signes d'insuffisance respiratoire sévère, SpO2 < 92%sous 8l/min d'O2 ou sous masque haute concentration depuis plus d'une 1 heure, …) ;
- Présence d'autres défaillances aiguës mettant en jeu le pronostic vital.

1.4. Critères de guérison

- ✓ Pour un cas asymptomatique : La guérison ne peut être évoquée qu'à l'issue des 07 jours de traitement, sans l'apparition du moindre symptôme évocateur de la maladie.
- ✓ Pour un cas symptomatique : La guérison est déclarée à l'issue de la période du traitement de 10 jours, avec absence totale de signes cliniques et apyrexie pendant 3 jours consécutifs.

2. Traitement médical de la COVID-19 :

Tableau XIX: Modalités de prise en charge thérapeutique instaurées selon les différentes séries de cas

Etude / Traitement	Wu et al.	Guan et al.	Zhu et al.	Liu et al.	Notre étude
Corticothérapie	30,8%	18,6%	29,8%	57,7%	97,2 %
Anticoagulant	---		---	---	91,7%
Antiviraux	---	35,8%	68,3%	---	----
Antibiotique	97,5%	58%	61,9%	45%	48,6%
Hydroxychloroquine	---		---	---	12,5%
Vitaminothérapie	---		---	---	58,3%

2.1. Corticothérapie

On constate que la prévalence de l'utilisation de la corticothérapie chez les patients diabétiques atteints du COVID-19 varie considérablement d'une étude à l'autre, allant de 18,6% à 97,2% (dans notre étude). Ces différences peuvent être expliqué par la balance observée entre les avantages et les inconvénients de l'utilisation de la corticothérapie chez ce type de patients. D'une part, il a été prouvé que l'utilisation de la dexaméthasone réduit la mortalité chez 20% des patients atteints du COVID-19 nécessitant une oxygénothérapie et chez un tiers des patients nécessitant une ventilation mécanique (181,182), et ceci grâce à une éventuelle diminution de la cascade inflammatoire associée à l'infection(183). D'autre part, la corticothérapie augmente la résistance à l'insuline, la production endogène de glucose et l'effet des hormones contre-régulatrices(184). De plus, il a été rapporté que, chez les patients

diabétiques hospitalisés, l'administration de corticoïdes produit une exacerbation des excursions glycémiques(181,185) et génère une hyperglycémie soutenue(186). Dans ce sens, une étude a montré que l'utilisation des corticostéroïdes, dans le traitement du COVID-19, augmentait significativement la glycémie moyenne quotidienne chez les patients diabétiques par rapport aux non-diabétiques(187).

Devant cette situation pleine de contradictions, les cliniciens seront confrontés à de grands défis dans la thérapie des patients diabétiques hospitalisés suite à une infection par le COVID-19, car ils doivent prescrire de la dexaméthasone pour réduire l'inflammation de leurs patients et en même temps maintenir un contrôle glycémique adéquat. Ce qui nécessite une évaluation personnalisée du rapport bénéfice/risque avant la prescription de ce médicament chez les patients diabétiques atteints de COVID-19, Ce qui explique la grande variation de l'utilisation de cette molécule dans le traitement de ce type de patients.

2.2. Anticoagulants

La prescription du traitement anticoagulant chez les patients diabétiques atteints du COVID-19 est justifiée d'une part,par le fait que le COVID-19 est associé à un risque accru de thrombose artérielle et veineuse(188–191), en raison d'une multitude de facteurs, notamment l'inflammation systémique, la dysfonction endothéliale, l'activation plaquettaire, l'immobilisation, la ventilation mécanique et l'utilisation de cathéters veineux centraux(192–194), et d'autre part,par le fait que le diabète est associé à un statut pro-thrombotique(195) et à des niveaux élevés de D-dimères(196). Ce qui augmente le risque des accidents thrombo-emboliques chez ce type de patients. D'autant plus que plusieurs études ont observé une corrélation significative entre les taux sériques des D-dimères et le diabète/l'hyperglycémie(196–198).

Les directives internationales pour le traitement du COVID-19 recommandent une thromboprophylaxie pharmacologique pour tous les patients hospitalisés atteints de COVID-19(199). Cependant, le risque de thrombose et d'événements indésirables hémorragiques avec un traitement anticoagulant chez les patients atteints de COVID-19 pourrait varier

considérablement en fonction de plusieurs paramètres(200), qui doivent être pris en considération lors du choix de la stratégie et de la gestion du traitement anticoagulant pour les patients atteints de COVID-19.

Le Maroc a choisi d'introduire un traitement anti-coagulant systématique à dose prophylactique pour tous les patients hospitalisés pour la COVID-19 et à dose curative pour les patients qui ont un risque plus élevé d'avoir un accident thrombo-embolique (obésité, atteinte pulmonaire sévère, syndrome inflammatoire plus marqué). Ce qui explique le taux élevé (91,7%) de l'utilisation des anticoagulants dans notre étude.

2.3. Antiviraux

On constate que l'utilisation des antiviraux était différente entre les études. Ils ont été utilisés chez 35,8% et 68,3% des patients inclus dans les études de Guan et al. et de Zhu et al.successivement. Alors qu'ils n'étaient pas utilisés dans notre étude ainsi que dans celle de Wu et al. et de Liu et al.Ces différences sont expliqués par l'absence d'un consensus clair pour l'utilisation des antiviraux dans le traitement du COVID-19 chez tous les patients en général et chez les patients diabétiques en particulier.

On note que le remdesivir est le seul médicament antiviral approuvé par l'Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) pour le traitement des formes graves de COVID-19(201), mais un essai mené par l'OMS n'a montré aucun avantage du traitement par le remdesivir sur la survie des patients atteints de COVID-19(202).

Une autre étude a montré que les patients hospitalisés suite à une atteinte par le COVID-19 et traité par le remdesivir avaient un raccourcissement du temps de récupération ainsi qu'une tendance pour l'amélioration de la survie mais sans que ces relations ne soient statistiquement significatives(203).

Vu qu'aucune des deux études précédentes(202,203) n'a prouvé l'efficacité de l'utilisation du remdesivir dans le traitement des patients atteints du COVID-19, et que le remdesivir est connu pour favoriser les dommages au foie et aux reins(201). Ceci nécessite une

grande prudence dans l'utilisation de ce traitement chez les patients atteints du COVID-19 en général et chez ceux ayant des comorbidités notamment le diabète en particulier.

On note que le Maroc n'a pas inclus le traitement antiviral pour traiter ses patients atteints du COVID-19.

2.4. Antibiotiques

L'utilisation des antibiotiques varie considérablement d'une étude à l'autre. Ceci est due principalement aux résultats discordants des différents travaux menés afin de confirmer ou d'infirmer l'efficacité de ces molécules dans le traitement des patients atteint du COVID-19.

L'azithromycine est l'antibiotique qui a fait plus l'objet de discussions sur son utilisation. Cet antibiotique a acquis une grande notoriété après la publication d'une étude française « *Hydroxychloroquine et azithromycine comme traitement du COVID-19 : résultats d'un essai clinique ouvert non randomisé* » par Gautret et al.(204), qui même avec de vives critiques, qui ont accompagné sa publication, mais depuis lors, les établissements de santé ont commencé à utiliser ces médicaments dans des essais cliniques avec des patients touchés par la COVID-19, notamment au Brésil(205).

Ainsi, les décisions en faveur de l'acceptation thérapeutique de l'AZT dans le traitement du COVID-19 se sont appuyées sur des études in vitro telle que celle de Poschet et al.(206), qui bien qu'il a pu montrer de bons résultats dans la réduction de la charge virale, mais autres études cliniques récentes n'ont pas prouvé cette efficacité(207–209).Ce qui rend l'utilisation de l'AZT dans le traitement des maladies respiratoires telles que le COVID-19 encore controversée.

2.5. Hydroxychloroquine

Note étude est la seule a utilisé l'Hydroxychloroquine dans le traitement des patients diabétiques atteints du COVID-19. Ceci est expliqué par le grand débat et le désaccord international qui accompagnent l'utilisation de cette molécule dans le traitement des patients atteints du COVID-19.

Bien que des preuves préliminaires suggéraient un bénéfice potentiel de l'utilisation de l'hydroxychloroquine dans la COVID-19(210), mais des publications ultérieures ont suggéré l'inutilité de ce traitement(211), surtout que l'hydroxychloroquine peut avoir des effets indésirables graves, notamment pour le cœur(212).

Ainsi, des travaux de recherche se sont intéressées à étudier l'efficacité d'un traitement basé sur l'association entre l'hydroxychloroquine et l'azithromycine et ils ont pu montrer une grande diminution des taux de mortalité chez les patients ayant reçu ce protocole dans le traitement de l'infection par le COVID-19 (213,214).

Le Maroc était parmi les pays qui ont été convaincu par l'efficacité de cette association dans le traitement des patients atteints du COVID-19, d'où la prévalence de son utilisation dans notre étude.

2.6. Vitaminothérapie

Pour le traitement de ses patients atteints de la COVID-19, le Maroc a adopté un protocole national incluant les Vitamines C et D.

Pour la vitamine D, cette conviction a été basée, d'une part sur le fait que cette vitamine est connue pour son rôle modulateur de la réponse immunitaire(215)et que les données de la littérature ont montré que la carence en vitamine D chez les patients COVID-19 augmente la gravité de la maladie, probablement en raison de son impact négatif sur les réponses immunitaires et inflammatoires(216–218). Et d'autre part, sur le fait que le COVID-19 se caractérise par des niveaux élevés de marqueurs inflammatoires, y compris la CRP, et des niveaux accrus de cytokines et de chimiokines inflammatoires(219,220). Par conséquent, l'utilisation de la vitamine D pourrait jouer un rôle dans certains aspects de l'infection, en particulier l'état inflammatoire et le fonctionnement du système immunitaire des patients. D'autant plus que des études ont également prouvé qu'une diminution du rapport CD4/CD8 était associée à de faibles niveaux de 25(OH)D(221) et que l'administration de 5 000 à 10 000 UI de vitamine D3 était attribuable à une augmentation de ce rapport, reflétant la régulation immunitaire(222,223).

A noter que la carence en vitamine D a été supposée comme un prédicteur de l'infection par le SRAS-CoV-2 avec la possibilité d'une augmentation de la gravité du COVID-19. Selon Di Filippo et al. (224).

Ainsi, la vitamine C est bien connue pour ses propriétés anti-inflammatoires et anti-radicaux libres(183,225). Elle peut également augmenter la synthèse des vasopresseurs et du cortisol , influencer le fonctionnement des leucocytes via les pièges extracellulaires des neutrophiles, renforçant ainsi l'arsenal contre divers agents pathogènes, dont les virus(226-228)

Ce qui a poussé quelques pays (tel le Maroc) à l'utiliser dans leur protocole de traitement des patients atteints du COVID-19, malgré qu'une méta-analyse a montré que l'administration de la vitamine C n'avait aucun effet sur les principaux résultats de santé chez les patients infectés par COVID-19, par rapport au placebo ou au traitement standard et que l'analyse des sous-groupes a également révélé que, quelque soit son dosage, sa voie d'administration et la gravité de la maladie, il n'avait pas de bénéfice perceptible chez les patients atteints du COVID-19 (229).

Au total, on constate que les protocoles thérapeutiques adoptés dans le traitement des patients atteints du COVID-19 en général et des patients diabétiques atteints du COVID-19 en particulier diffèrent d'un pays à l'autre et ceci en l'absence d'un consensus international qui n'a pas pu être établi suite à l'absence de résultats confirmant ou infirmant l'efficacité de chaque molécule dans la prise en charge de ces patients

3. Gestion du diabète chez les patients atteints de la COVID-19 et considérations particulières sur l'utilisation des médicaments antidiabétiques

3.1. Contrôle et surveillance glycémique :

Un diabète déséquilibré est identifié comme un facteur de mauvais pronostic en cas d'infection. Les patients diabétiques non infectés par le SARS-CoV-2 doivent assurer la

normalisation de l'équilibre glycémique et renforcer la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires, dans le cadre d'une prévention primaire de la COVID-19, ce qui amènerait ainsi à limiter le risque d'hospitalisation de ces patients durant la pandémie. De ce fait, il faut porter une attention particulière au contrôle régulier de la glycémie (contrôles glycémiques capillaires ou en continu, contrôle de la cétonurie) et respecter les règles hygiéno-diététiques surtout une bonne hydratation, ne jamais suspendre les injections d'insuline lente même si le patient ne mange plus afin d'éviter l'acidocétose, ne pas changer de traitement et finalement ne pas prendre un traitement en automédication sans concerter son médecin ou son pharmacien(230)

Les équipes de diabétologie peuvent notamment utiliser cette période comme une opportunité pour développer des moyens alternatifs de suivi des patients. Afin d'optimiser le contrôle glycémique chez les sujets atteints de diabète sucré, des consultations à distance utilisant des modèles de santé connectée devraient être considérées dans la mesure du possible. La pandémie de COVID-19 a mis en évidence l'importance de la télémédecine et de la télésurveillance. La télémédecine permet de réduire le nombre de consultations en présentiel et est très utile pour le contrôle des patients qui ne peuvent pas se déplacer, comme c'est le cas avec la situation de confinement à domicile en raison de la pandémie. En ce sens, il a été décrit que l'utilisation de dispositifs de surveillance continue de la glycémie (CGM) améliore le contrôle glycémique sans augmenter le risque d'hypoglycémie(231).

Les sujets non diabétiques, plus précisément ceux à haut risque métabolique, qui ont contracté l'infection doivent être suivis afin de mettre en évidence un diabète inaugural qui pourrait être favorisé par le virus. Jusqu'à présent, les données publiées ont mis en évidence l'importance du contrôle glycémique lors de l'admission à l'hôpital, il est considéré comme un facteur associé au pronostic des patients atteints de diabète sucré admis pour COVID-19.

Actuellement, il est largement admis que l'hyperglycémie hospitalière chez les patients avec ou sans diagnostic antérieur de diabète est associée à un risque élevé de complications et de mortalité.

La gestion du diabète en milieu hospitalier est très dynamique. Pour la plupart des patients diabétiques hospitalisés atteints de COVID-19, une glycémie préprandiale doit être < 7,8 mmol/L, en plus des glycémies aléatoires < 10 mmol/L, ces valeurs sont extrapolées à partir de patients diabétiques hospitalisés sans COVID-19. Ces objectifs sont en accord avec la déclaration de consensus de l'ADA (121) et la ligne directrice de pratique clinique de l'Endocrine Society(232) émise avant la crise de la COVID-19. L'ADA n'a pas précisé de différences dans les valeurs cibles de glucose en fonction du moment des mesures alors que l'Endocrine Society préconise des valeurs cibles avant les repas de < 7,8 mmol/L et des taux de glycémie «aléatoires » < 10 mmol/L (233). 123 Toutefois, des objectifs plus rigoureux peuvent être appropriés pour les patients hospitalisés stables atteints de COVID-19 et ayant au préalable un contrôle glycémique normal, et l'objectif peut être modéré pour les patients âgés et ceux présentant une évolution sévère de la COVID-19 où le risque accru d'hypoglycémie peut annuler tout avantage clinique.

Les auteurs ont signalé que les patients atteints de COVID-19 et des taux de glycémie contrôlés compris entre 3,9 et 10,0 mmol/L étaient associés à une réduction significative du risque de mortalité par rapport à ceux dont les taux de glycémie étaient > 10,0 mmol/L (231).

3.2. Adaptation du traitement antidiabétique :

L'un des principaux défis dans la prise en charge des patients atteints de COVID-19 sévère et de diabète sucré est la réduction de l'apport oral. C'est pour cela, la posologie des antidiabétiques oraux habituels et/ou de l'insuline doit être diminué et ajustée pour éviter l'hypoglycémie. D'autres complications peuvent survenir au vu de l'état du patient ce qui nécessite une adaptation thérapeutique. Bien qu'il soit primordial d'optimiser le contrôle glycémique afin de réduire le risque de maladie COVID-19 sévère, des considérations spécifiques concernant la modalité de traitement doivent être prises en compte.

a) Biguanides (Metformine) :

La metformine est un agent hypoglycémiant oral de première intention qui s'est avéré réduire la mortalité totale par rapport à d'autres agents, dans le traitement du diabète de type 2 (234).

Cependant, la metformine augmente le risque d'acidose lactique et a été considérée comme contre-indiquée dans de nombreuses conditions hypoxémiques chroniques pouvant être associées à l'acidose lactique (235).

En cas d'infection grave à la COVID 19, l'état hypoxique peut encore augmenter le risque d'acidose lactique, en effet les patients infectés qui développent une hypoperfusion et une hypoxémie sont sujet à une accumulation d'acide lactique en cas de traitement par la metformine. Par exemple, le SDRA, principale cause de morbidité et de mortalité chez les patients développant une maladie grave de la COVID-19, est souvent associé à une instabilité hémodynamique qui pourrait induire une acidose lactique.

De plus, l'insuffisance cardiaque aiguë décompensée induite par la maladie COVID-19 chez les patients atteints d'une maladie cardiaque préexistante ou non diagnostiquée pourrait augmenter le risque d'acidose lactique avec l'utilisation continue de metformine(231). Par conséquent, il est recommandé d'interrompre le traitement par metformine dans le cas de patients hospitalises qui ont développé ou susceptibles de développer une décompensation hémodynamique et d'envisager une thérapeutique alternative pour assurer un bon contrôle métabolique.

En revanche, dans le cas de patients hémodynamiquement stables atteints de COVID-19, la metformine peut être poursuivie sans danger. En effet, une étude de cohorte rétrospective de 283 patients atteints de COVID-19 et de DT2 concomitant en Chine a signalé un taux de mortalité des patients hospitalisés significativement plus faible chez les patients recevant de la metformine par rapport à leurs homologues ne recevant pas de metformine (2,9 % contre 12,3 % ; P = 0,01) (236).

b) Thiazolidinediones (glitazones) :

Les thiazolidinediones représentent une option moins favorable pour la prise en charge hospitalière des cas sévères, en raison de la rétention d'eau et de l'œdème. Elles sont contre indiquées chez les patients présentant une instabilité hémodynamique, ou un dysfonctionnement hépatique ou cardiaque (237).

L'interruption temporaire du traitement devrait avoir peu d'effet sur le contrôle glycémique du fait que l'effet antihyperglycémiant des thiazolidinediones se prolonge pendant plusieurs semaines après l'arrêt (232).

En revanche, d'autres études expérimentales ont trouvé un effet protecteur du TZD sur les marqueurs inflammatoires pulmonaires. La réduction de plusieurs marqueurs inflammatoires tels que le TNF-α, l'IL-6, l'IL-8, la ferritine et une réduction de la réaction fibrotique pulmonaire chez les rats exposés à la silice avec la pioglitazone, peuvent suggérer un possible effet bénéfique direct sur l'inflammation pulmonaire (238).

Plusieurs études chez l'homme ont également montré une réduction significative des cytokines pro-inflammatoires dont l'IL-1b, l'IL-6, l'IL-8, le TNF-α et d'autres marqueurs de l'insulinorésistance avec la pioglitazone (239).

Ces résultats ont conduit certains des chercheurs à proposer la pioglitazone chez les patients diabétiques atteints de COVID-19(240). Toutefois, l'arrêt temporaire des thiazolidinediones doit toujours être envisagé chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19 et de DT2 concomitant en raison du risque potentiel d'œdème périphérique.

c) Sulfamides hypoglycémiants :

Les sulfamides hypoglycémiants sont associés à un risque accru d'hypoglycémie qui peut être sévère et prolongée (241). Cependant, l'utilisation continue de sulfonylurées (en particulier de courte durée d'action comme le gliclazide) chez les patients hospitalisés stables atteints de COVID-19 peut toujours être justifiée si les patients peuvent prendre des repas normaux et réguliers. Toutefois, des modifications inattendues de la prise de repas, en particulier dans les unités de soins intensifs, peuvent augmenter le risque d'hypoglycémie sévère. Des rapports

contrastés ont été établis sur l'innocuité des sulfonylurées chez les patients atteints d'infarctus du myocarde.

Certaines études suggèrent que le traitement par des sulfonylurées peut être associé à de mauvais résultats chez les patients ayant eu un IDM(242).

Au contraire, certaines études réfutent toute association entre les sulfamides hypoglycémiants et les décès dus à un IDM(243).

Étant donné que la COVID-19 peut entraîner une lésion cardiaque, la prudence est recommandée si des sulfamides sont utilisés chez des patients atteints d'une maladie grave pendant l'hospitalisation avec un risque accru de lésion (244).

d) Glinides :

Les glinides agissent de manière voisine aux sulfamides mais ont une durée d'action plus courte et se caractérisent par une meilleure régulation prandiale du glucose(245). Ils peuvent ainsi être préférés chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19 et de DT2 dont l'apport oral est normal. Cependant, ils doivent toujours être utilisés avec précaution, plus particulièrement chez les patients ayant une lésion cardiaque associée à la COVID-19, au vu de de leur mode d'action identique à celui des sulfamides hypoglycémiants, induisant sans doute un risque cardiovasculaire similaire.

Dans une étude de cohorte rétrospective de patients atteints de DT2 prenant du gliclazide, du glyburide ou du répaglinide avant une hospitalisation pour une maladie coronarienne, il n'y avait pas de différence dans les résultats cardiovasculaires indésirables à 30 jours chez les patients recevant les trois agents antidiabétiques (246).

e) Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) (gliptines) :

Les inhibiteurs de la DPP-4 inhibent la dégradation du glucagon-like peptide-1 qui stimule la sécrétion de l'insuline en réponse à un apport oral. Contrairement aux sulfamides hypoglycémiants, ils affectent essentiellement la glycémie postprandiale et peuvent donc être d'utilité moindre pour les patients atteints de COVID-19 dont l'apport oral est limité pendant l'hospitalisation. De plus, l'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 n'a pas été largement

explorée dans le cadre des soins de courte durée. Deux études suggèrent qu'ils peuvent être convenablement efficaces chez les patients légèrement hyperglycémiques atteints de DT2 qui mangent normalement(247,248).

Un débat a été mené sur le rôle potentiel de l'inhibition de la DPP-4 chez les patients atteints de COVID-19 (249). La DPP-4 joue un rôle essentiel dans la régulation du système immunitaire en plus de son intervention dans le métabolisme du glucose et de l'insuline. Et ceci se fait par l'activation des cellules T ainsi que la régulation positive de l'expression de CD86 par la voie du facteur nucléaire-κB dans laquelle l'inhibition de la DPP- 4 semble affecter d'une manière négative la réponse immunitaire à l'infection virale (250).

Néanmoins, l'activation de la voie du facteur nucléaire-κB peut également induire la production de plusieurs cytokines proinflammatoires qui pourraient favoriser l'inflammation pulmonaire(251) .

Un autre modèle expérimental de SDRA montre une atténuation de lésions pulmonaires histologiques par l'inhibition de la DPP-4 par la sitagliptine, et ce en inhibant les cytokines pro-inflammatoires (IL)-1β, le facteur de nécrose tumorale α et l'IL-6. (252) Néanmoins, plusieurs rapports de cas de pneumonie interstitielle induite par la vildagliptine ont été rapportés, ce qui a mis en doute la sécurité de la vildagliptine ainsi que d'autres inhibiteurs de la DPP-4 chez les patients présentant une infection pulmonaire(253) . Aussi, un risque accru de thromboembolie veineuse a été retrouvé lors de l'utilisation de la sitagliptine selon une récente étude de pharmacovigilance, dans laquelle l'utilisation continue de la sitagliptine peut être indésirable chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19 en raison d'une reconnaissance accrue de la thrombo-inflammation chez ces patients (254).

Plus récemment, une étude cas-témoins rétrospective qui a étudié l'effet de l'exposition aux inhibiteurs de la DPP-4 chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19 n'a retrouvé aucune différence significative en ce qui concerne l'admission en soins intensifs et les décès entre les personnes sous inhibiteurs de la DPP-4 et leurs homologues appariés sans inhibiteurs de la DPP-4 (255). Il n'y a jusqu'à présent pas de preuves cliniques solides prouvant la sécurité

des inhibiteurs de la DPP-4 chez les patients atteints de COVID-19, il est donc recommandé d'arrêter les inhibiteurs de la DPP-4, au moins temporairement, chez tous les patients hospitalisés atteints de COVID-19, sauf stables, dont l'apport oral est normal.

f) Agonistes des récepteurs GLP-1 :

Comme les inhibiteurs de la DPP-4, les agonistes du GLP-1 sont principalement efficaces pour le contrôle glycémique postprandial. Ils ont montré qu'ils augmentent l'expression de l'ACE2 dans les poumons et le cœur et améliorent l'hypertrophie ventriculaire droite chez les rats atteints de diabète de type 1 (256). Une étude expérimentale a également suggéré un effet anti-inflammatoire et un bénéfice thérapeutique dans les lésions pulmonaires aiguës avec le liraglutide(257).

Cependant, cette prétendue augmentation de l'expression de l'ACE2 soulève une préoccupation théorique chez les patients atteints de COVID-19 (258). De plus, les GLP-1 ont été associés à une augmentation des événements indésirables gastro-intestinaux ainsi qu'un risque possible de déshydratation pouvant entraîner une lésion rénale aiguë ou aggraver un choc septique chez les patients gravement malades atteints de COVID-19.

De ce fait, les experts ont suggéré d'éviter cette classe de médicaments pendant les jours de maladie. Néanmoins, étant donné que plusieurs GLP-1 RA ont montré un bénéfice cardiovasculaire significatif dans les CVOT, l'arrêt de ces médicaments peut être désavantageux. Plus de données sont nécessaires pour établir son efficacité et sa sécurité dans la COVID- 19.(259)

g) Inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose 2 (SGLT2) (gliflozines) :

Les inhibiteurs du SGLT-2 ont été associés à une élévation de l'expression de l'ACE2 dans le rein, ils font courir un risque d'avoir une plus grande chance de COVID-19.(258) Des chercheurs ont dernièrement recommandé d'éviter les inhibiteurs du SGLT-2 chez les patients diabétiques et COVID-19 modérée à sévère, en prévention d'EuDKA, en particulier dans un contexte de mauvaise alimentation, de déshydratation et d'hypovolémie. Cependant, des études précliniques et cliniques ont suggéré que l'inhibiteur du SGLT-2 a un impact favorable

sur l'inflammation, l'hypoxie tissulaire, le stress oxydatif, l'autophagie et le métabolisme énergétique qui peuvent avoir un effet positif sur les processus dérégulés dans le cadre de la tempête de cytokines de COVID-19.

h) Insuline :

L'insuline est un choix sûr dans la plupart des circonstances quel que soit le degré de dysfonctionnement rénal et hépatique. Chez les patients traités par insuline le traitement doit bien entendu, être poursuivi. Un contrôle régulier de la glycémie (toutes les 3 heures ou encore par un monitoring continu de la glycémie) doit être respecté. Le traitement doit être ajusté afin d'accomplir les objectifs thérapeutiques en fonction des comorbidités et de l'état de santé du patient.

L'insuline joue un rôle immunomodulateur indépendamment du contrôle glycémique, elle diminue la production de facteurs pro-inflammatoires (TNFα, IL-6). Aussi, l'insuline pourrait avoir un effet protecteur contre le SARS-CoV-2 avec atteinte pulmonaire, et ceci en restaurant l'expression d'ACE2 à la surface cellulaire et notamment en réduisant les niveaux d'angiotensine 2. Finalement, un traitement rapide par insuline restreint le risque de développer une ACD ou un état d'hyperosmolarité hyperglycémique chez les patients aigus (259). Un objectif d'une glycémie entre 140 et 180 mg/dl est à rechercher dans la majorité des cas. Bien que les données animales ne manquent pas, les études humaines solides dans le domaine de la COVID-19 et l'utilisation de médicaments antidiabétiques font défaut. Par conséquent, en l'absence de preuves solides, il serait extrêmement imprudent de considérer un médicament plutôt qu'un autre.

4. Protocole de prise en charge de l'hyperglycémie des patients diabétiques infectés par Covid19 :(260)

i) En milieu de réanimation :

L'insulinothérapie est à démarrer pour tout patient dont la glycémie dépasse 1,80 g/L, l'objectif glycémique se situera entre 1,40 et 1,80 g/L.

L'insulinothérapie en seringue auto-pousseuse est à privilégier

Si non disponibilité, le schéma insuline basale/ insuline analogue rapide est à proposer selon le protocole suivant :

Insulinothérapie analogue basale lente ou à défaut 2 injections d'insuline intermédiaire

Assurera un apport continu d'insuline sur une durée de près de 24h.

- ✓ Glargine : Lantus® : **0,3 UI/kg/j**

OU

- ✓ Detemir : Levemir® : **0,3 UI/kg/j**
- ✓ Insuline intermédiaire : Insulet NPH ou Insulatard NPH ou Umuline NPH **0,3 UI/kg/j**

A administrer en une injection sous cutanée par 24h, le soir de préférence et à heure fixe le jour suivant pour les analogues lents.

Pour l'insuline intermédiaire, elle est administrée en 2 injections sous cutanées (1/2 à $8h$, 1/2 à 20 h)

La dose sera ajustée (titrée) les jours suivants selon la glycémie de réveil :

- ✓ Si supérieure à 1,80 g/l : augmenter la dose d'insuline basale de 2 unités
- ✓ Si entre 1,40 et 1,80 g/l : garder la même dose – Si inférieure à 1,40 g/l : réduire la dose de 2unités Les ajustements se feront lors d'apport de l'insuline basale du soir même.

Si une nutrition parentérale est démarrée, le besoin en insuline basale peut s'élever à 0,5 UI/Kg/j

Insulinothérapie analogue rapide ou à défaut Insuline rapide humaine

- Aspart : Novorapid®

Ou

- Lispro : Humalog® (selon la disponibilité)

Ou

- Glulisine : Apidra®

-A défaut :

- Insuline rapide : Insulet rapide ou Actrapid ou Umuline rapide.

- Aspart : Novorapid®

Le protocole et horaire d'administration dépendra du statut du patient :

- Patient ne s'alimentant pas : **schéma basal-bolus**

L'insuline rapide est administrée selon un schéma de surveillance glycémique réalisé toutes les 4 à 6h :

- Entre 1,8 et 2,5 g/l : + 3 unités
- Entre 2,5 et 3 g/l : + 4 unités
- Au-delà de 3 g/l : + 6 unités

- Patient reprend l'alimentation : **schéma basal-prandial**

La dose habituelle ou **0,1 UI/kg** en injection sous cutanée avant le repas (faire la moitié de la dose prévue si apports caloriques insuffisants)

j) En dehors du milieu de réanimation :

Pour tout patient amélioré, transféré de réanimation et en capacité de s'alimenter, le schéma basal prandial devrait être préconisé avec l'adaptation des doses d'insuline rapide en fonction d'une surveillance glycémique rapprochée.

Pour tout patient diabétique venant du domicile et traité antérieurement par des antidiabétiques oraux ou injectables non insuliniques, il est préférable de les suspendre et de switcher à l'insulinothérapie, toujours selon le schéma **basal-prandial**.

Pour tout patient diabétique traité antérieurement par insuline, elle sera poursuivie selon le schéma antérieur du patient si équilibré auparavant ou selon le schéma **basal-prandial**.

VI. Evolution :

1. Favorable :

Chez 76,4 % des malades, l'évolution était favorable sur le plan clinique et biologique.

2. Décès :

Tableau XX : Pourcentage de décès des patients selon les différentes études

Etude	Zhou et al.	Goyal et al.	Salameh et al(161)	Wu et al	Notre étude
Ville	Wuhan	New York	Amiens	Wuhan	Marrakech
Pourcentage de décès %	39,4%	10,2%	49,17%	21,9%	23,6%

VII. Pronostic :

A l'analyse de nos résultats et au terme de leur discussion à la lumière de la littérature actuelle, nous pouvons conclure que le pronostic de l'infection COVID-19 chez les patients diabétiques, dépend essentiellement de :

1. Facteurs pronostiques démographiques :

1.1 Age :

Concernant la COVID19, le diabète apparaît comme un facteur de risque de formes sévères qui semble bien établi. Ceux-ci sont généralement décrits chez les patients âgés Plus de 60 ans avec une ou plusieurs maladies chroniques sous-jacentes.

Dans notre étude, l'analyse univariée a indiqué que l'âge avancé du patient (> 60 ans) était un facteur de risque statistiquement significatif associé à une progression défavorable pendant l'hospitalisation.

Ce résultat est en bon accord avec les données de la littérature, dans l'étude de Wu et al(46), ciblant que l'âge avancé (> 65 ans) était un facteur de risque statistiquement significatif associé au développement d'une maladie grave (SDRA), p <0,001

1.2 Sexe :

Selon l'étude de Wu et al. le sexe féminin est un facteur de risque de mortalité, ceci concorde avec notre étude où les femmes avaient un risque de décès statistiquement plus élevé par rapport aux hommes.

Dans de nombreuses études le sexe masculin est associé à l'évolution défavorable des patients, telle que l'étude de Kaeuffer et al qui a bien montré que le sexe masculin est un facteur de risque associé aux formes sévères (OR = 2,1 ; IC 95% [1,5-2,8])

2. Facteurs pronostiques cliniques :

2.1 Statut vaccinal :

Dans notre étude, 47,6% des patients diabétiques non vaccinés ont décédé, contre seulement 13,7% des patients qui ont reçu le vaccin anti-COVID-19. Ce qui prouve que le Vaccin a diminué le risque de décès chez nos patients diabétiques atteints de la COVID-19.

Ceci a été confirmé dans une étude de cohorte rétrospective portant sur 235248 patients de la Fédération de Russie et ayant montré que la vaccination anti-COVID-19 était associée à un risque plus faible de décès pour les deux types de diabète : OR = 0,07 (IC à 95 % : 0,03-0,20) dans le DT1 et 0,19 (IC à 95 % : 0,17-0,22) dans le DT2(261). Un résultat similaire a été révélé dans une étude de Dispinseri et al. (262).

Dans le même sens, *l'Office for National Statistics* en Angleterre a signalé que le taux de mortalité normalisé selon l'âge pour les décès liés au COVID-19 est 32 fois plus élevé pour les personnes non vaccinées que pour celles qui ont reçu la deuxième dose (849,7 cas contre 26,2 pour 100 000 personnes- années- respectivement)(263).

Ainsi, l'effet protecteur des anticorps neutralisants contre le SARS-CoV-2, qu'ils soient secondaires à une vaccination ou un précédent COVID-19, a été confirmé chez la population générale Russe ainsi que chez les patients diabétiques [HR = 0,28 (IC 95 % : 0,08-0,98), p = 0,046](261).

Selon l'étude d'Ioannou et al. (264) qui a identifié les associations entre la sévérité de la maladie aiguë du SARS-CoV-2 ou la vaccination et les soins de longue durée.

Les personnes qui avaient reçu les deux doses du vaccin à ARNm au moment de l'infection par le SARS-CoV-2 (2 447 individus) étaient moins susceptibles d'avoir des soins de longue durée (AOR, 0,78 ; IC à 95 %, 0,68-0,90) que les personnes non vaccinées ,Cependant, les personnes qui n'avaient reçu qu'une seule dose de la vaccination par ARNm au moment de l'infection par le SRAS-CoV-2 (5910 personnes) n'étaient pas moins susceptibles de recevoir des soins de longue durée (AOR : 1,03 ; IC à 95 % : 0,68-0,90) que les personnes non vaccinées. (AOR, 1,03 ; IC à 95 %, 0,95-1,10) que les personnes non vaccinées (58 693 personnes) et donc n'avoir reçu aucune dose ou une seule dose de vaccin avant l'infection est aussi un facteur de risque.

Notre série a également retrouvé que les malades n'ayant pas reçu les deux doses du vaccin avaient un risque de mortalité plus élevé que les patients qui ont été vaccinés selon l'analyse univariée (p = 0,004)

Le groupement d'intérêt scientifique (GIS) EPIPHARE(265) a aussi évalué l'efficacité de la vaccination contre la COVID-19 en population française. Cette étude a fourni des preuves de haut niveau d'efficacité de la vaccination chez les personnes avec une réduction du risque estimée à 86% sur la base de données provenant de plus de 1,4 million de personnes vaccinées âgées de 75 ans ou plus en France, ces résultats mettent en évidence l'impact majeur de la vaccination sur la réduction du risque de formes sévères de COVID-19 nécessitant une hospitalisation chez les personnes âgées.

D'autres études vont dans le même sens. Manifestement la vaccination exerce une protection importante.

2.2 Comorbidités :

Une étude concernant les données de 44 672 patients signalées par le centre chinois de contrôle des maladies, a rapporté que la mortalité liée à la COVID-19 était significativement affectée par les comorbidités des malades. Avec le diabète comme facteur prédictif de mortalité.

Dans notre étude l'hypertension artérielle est associé à un mauvais pronostic ce qui concorde avec l'étude de Mandana et al(179).

Selon des études comparatives entreprises en réanimation, on retrouve un pourcentage de décès de plus de 50% chez les patients diabétiques et hypertendus, notamment dans l'étude d'Al Mutair et al (266) avec des pourcentages de mortalité de 75% et 81% respectivement, et aussi dans l'étude de Grasseli et al (267) avec 63,8% et 58,5% respectivement.

2.3 signes cliniques :

La fièvre et les symptômes respiratoires sont généralement les premiers et les plus importants, tandis que des symptômes gastro-intestinaux ont également été observés chez une partie importante des patients. Les résultats positifs de la RT-PCR à partir des selles des patients ont révélé que la COVID-19 peut se propager par transmission fécale-orale.

En outre, des études récentes ont montré que le récepteur de l'ACE2, qui est essentiel pour les cellules infectées par le COVID-19, est fortement exprimé non seulement dans les cellules AT2 des poumons mais aussi dans les entérocytes absorbants de l'iléon et du côlon.

Ces résultats ont encore confirmé que le système digestif peut être une voie potentielle d'infection par COVID-19

En présence de manifestations gastro-intestinales, certaines études ont rapporté un profil plus sévère de la maladie avec plus de pneumonie sévère et d'hospitalisation en réanimation (268,269).Ces manifestations étaient aussi associées à une plus forte prévalence de fièvre, de myalgies et de fatigue.

Dans notre étude les signes digestifs étaient présents chez 5,6%, des patients et selon l'analyse

univariée, la présence de ces signes était statistiquement associée au risque de décès chez nos patients diabétiques.

3. Données biologiques :

Les marqueurs de laboratoire de l'inflammation tels que la CRP et la Ferritinémie pouvaient aider les cliniciens à identifier les patients qui présentent un risque élevé de détérioration clinique.(270)

Selon une étude chinoise qui a comparé la présentation clinique du COVID-19 entre des patients diabétiques et non diabétiques (271), le diabète était associé à des anomalies biologiques plus marquées parmi lesquelles l'élévation des biomarqueurs inflammatoires (dont la protéine C-réactive (CRP) et l'interleukine 6 (IL-6)), l'élévation des enzymes tissulaires et les anomalies de la coagulation (dont les D-dimères).

Ces anomalies témoignent selon les auteurs d'une atteinte sévère, multi-organes et d'une propension aux événements thromboemboliques ainsi qu'à « l'orage cytokinique » décrit comme facteur aggravant du COVID-19.

L'étude de Guo et al. a cherché à savoir si le diabète était un déterminant indépendant de la gravité dans une étude cas-témoin en Chine, qui a comparé les patients diabétiques et non diabétiques COVID-19 et a constaté que même sans autres comorbidités, il existe un risque

accru de pneumonie grave chez les diabétiques, de réponse inflammatoire incontrôlée, de taux plus élevés d'enzymes associés à des lésions tissulaires et d'unétat d'hypercoagulabilité.

Dans notre série les malades décédés avaient une CRP plus élevée (p=0,033) et hyperferritinémie (779,3 ± 537,7 Vs 422,5 ± 12,0 ; p= 0,045)

4. Données radiologiques :

Les signes radiologiques caractéristiques de la COVID-19 sont des opacités en verre dépoli, non systématisées, multifocales, bilatérales, et asymétriques, de localisation sous pleurale à prédominance basale et postérieure. Dans les formes graves, les lésions sont plus étendues et la proportion de la condensation pulmonaire est plus élevée par rapport au verre dépoli ()

Selon l'étude de Rush Y et al (272), l'étendue des lésions sur le scanner initial était associée au pronostic (p< 0,01).Le nombre de patients décédés présentant une atteinte pulmonaire > 50% était plus élevé par rapport aux patients avec une atteinte pulmonaire de ≤ 50% , et ceci concorde avec notre étude (p=0,003)

Ainsi l'étude de Lanza et al.(273) a montré que l'atteinte pulmonaire mesurée visuellement serait un facteur prédictif plus important de décès et/ou de l'admission en soins intensif que l'âge ou la présence de maladies cardiovasculaires.

5. Données thérapeutiques :

- **Antibiothérapie**

Dans notre étude l'utilisation d'un autre antibiotique que l'azithromycine était associée significativement au risque de décès chez nos patients. Ceci concorde avec les résultats d'une étude réalisée chez 101 patients ayant reçu des antibiotiques et 48 qui n'en ont pas reçu et ayant montré une survie plus basse chez les patients traités par ATB (cette association était à la limite de la signification p = 0,07) (274)

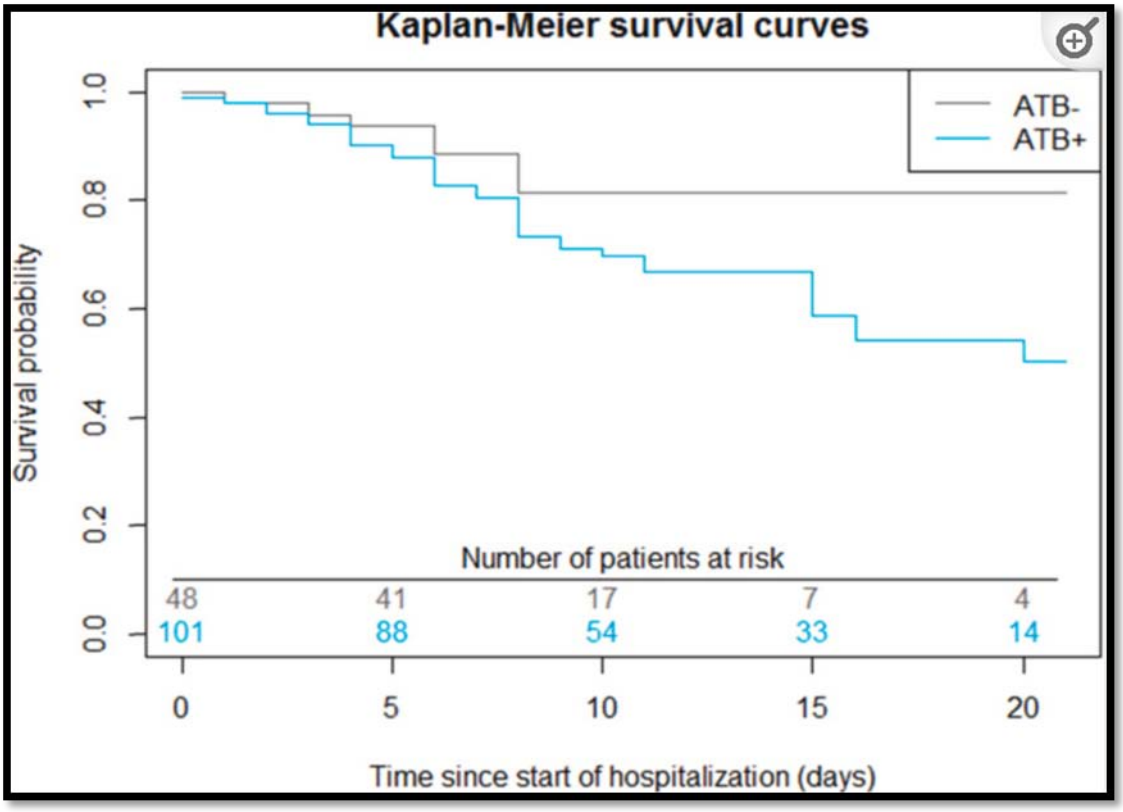


Figure 60 :Courbe de survie comparant le groupe ayant reçu une ATB et le groupe n'ayant pas reçu d'ATB (274)

Dans le même sens, une cohorte multicentrique a étudié l'effet de la prescription d'ATB chez les patients hospitalisés suite à une infection par le COVID-19 et a montré que même après ajustement sur les facteurs de confusion, la prise d'antibiotiques était associée à une mortalité plus élevée mais seulement dans le sous-groupe de patients qui n'avaient pas de critère de prescription d'antibiotiques (OR = 10,3 / IC 95 % : 2-52)(275).

- **Ventilation non invasive**

Dans notre étude, nous avons constaté que la VNI était associée à un risque plus élevé de décès (p=0,039). Dans le même sens, une revue récente sur la mortalité et les résultats cliniques des patients atteints de pneumonie COVID-19 et traités par VNI a conclu que la VNI était associée à une mortalité plus élevée (35,1 %) (276). Ainsi, Chaco et al. ont signalé que la mortalité globale rapportée chez les patients ayant eu besoin d'une VNI était de 30,1% (277).

Selon les différentes études, les facteurs associés à une mortalité accrue chez les patients atteints du COVID-19 et traités par la VNI sont la présence d'un SDRA modéré et sévère, une hypoxémie, des volumes courants élevés (> 9,2 ou 9,5 mL/kg), la présence d'une pneumonie bilatérale ainsi que l'aggravation progressive du scanner thoracique(278–281). Dans notre étude, le taux élevé de décès chez les patients traités par VNI peut s'expliquer par le fait que 95,8% de l'ensemble de nos patients avaient une saturation inférieure à la normale à l'air ambiant et que plus de la moitié (51,6%) avaient une atteinte pulmonaire de plus de 50% à la TDM.

Par conséquent, la plupart des études observationnelles suggèrent que la VNI peut être utilisée chez certains patients atteints d'IRA, en particulier de SDRA léger, mais avec prudence et sous une surveillance étroite(279,282–284).

Globalement, le taux de mortalité des patients recevant une ventilation et admis en réanimation pour la COVID-19 était élevée.

RECOMMANDATIONS

Dans la prise en charge des formes modérées à sévère des patients diabètiques ayant le SARS-Cov2 nous recommandons :

- Encourager la vaccination contre la COVID-19, la vaccination antigrippale et Anti-pneumococcique.

- Dépister et bien traiter l'hypertension artérielle associée.

- Interruption de la metformine et des inhibiteurs des SGLT2 dans les formes sévères de COVID-19 et mettre les patients hospitalisés précocemment sous insulinothérapie basal bolus
- Le traitement par insulinothérapie ne doit pas être arrété

- Mettre les patients sous anticoagulation et corticothérapie en favorisant la déxaméthasone dans les cours sévères (SDRA, hyperinflammation, obésité, atteinte pulmonaire étendue>50%).

- En cas d'échec de la corticothérapie, prévoire une biothérapie anti-interleukine-6 (type Tocillizumab).

CONCLUSION

Le SRAS COV-2 est une pathologie complexe, notamment au niveau immunologique et biologique, un phénomène paradoxal à première vue, avec des mécanismes infectieux et inflammatoires imbriqués.

Le diabète fait partie des comorbidités les plus fréquemment rapportées chez les patients atteints du COVID-19. De plus, il semble constituer un facteur de risque d'évolution vers les formes plus sévères et critiques de cette maladie.

Il existe plusieurs mécanismes qui prédisposent les patients atteints de diabète sucré à une sévérité accrue de la maladie. À côté des caractéristiques propres au diabète, d'autres mécanismes plus spécifiques à l'infection liée au SARS-CoV-2 expliquent cette évolution défavorable. Le diabète est associé à un dysfonctionnement immunitaire, une susceptibilité accrue à l'inflammation et une clairance virale réduite, ce qui provoque une production des cytokines pro-inflammatoires responsables de l'orage cytokinique qui à son tour endommage plusieurs organes…

L'objectif de notre étude : la determination des caractères épidémiologiques , cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutif de la COVID-19 chez les patients diabétiques à l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech avait pour but de connaître les principales caractéristiques des patients diabétiques atteints de la COVID-19 ainsi que leur impact pronostique et nous a permis de mieux comprendre le profil de nos patients présentant le SARS-CoV2 en matière de diagnostic , de traitement et de prophylaxie , afin d'améliorer encore plus la qualité de notre prise en charge

Nos résultats confirment les données de la littérature selon lesquelles l'âge avancé, l'HTA associée, la non vaccination, l'étendue de lésions pulmonaires sont de mauvais facteurs pronostiques pour la COVID-19.

Chez les patients diabétiques, une atteinte pulmonaire étendue a été observée dans la plupart des cas, ce qui suggère qu'en association avec le diabète, la progression de la maladie

chez les patients est devenue plus sévère et défavorable, principalement en raison de variations biologiques. En effet, notre série de patients diabétiques touchés par la COVID-19 se caractérisait biologiquement par des taux de glycémie et de marqueurs inflammatoires CRP significativement élevés.

Ainsi nous pouvons conclure que les patients diabétiques ont besoin d'une surveillance particulière d'où l'importance d'attirer l'attention sur la nécessité des mesures préventives, du contrôle rigoureux du diabète ainsi que de la vaccination contre La COVID-19, plus particulièrement chez les sujets âgés qui sont plus vulnérables à la maladie afin d'améliorer le pronostic et limiter les risques d'hospitalisation.

RESUME

RESUME

INTRODUCTION : La COVID-19 est une urgence sanitaire mondiale. L'évolution de la maladie est imprévisible avec des conséquences socioéconomiques catastrophiques.

Le diabète fait partie des comorbidités qui aggravent nettement le pronostic du Covid-19. Le diabète de type 2 étant de loin le plus représenté. S'il n'est pas assuré que ce dernier augmente la susceptibilité à l'infection par le SARS-CoV-2, en revanche de nombreuses études ont souligné son association fréquente aux formes les plus sévères du Covid-19 avec des présentations clinico- radiologiques atypiques et à leur mortalité. Donc une prise en charge particulière sera nécessaire.

Les objectifs de ce travail sont : De définir le profil clinique, paraclinique, thérapeutique et évolutif chez les patients diabétiques atteints de la COVID-19 au niveau de l'hôpital militaire Avicenne et de ressortir les facteurs de risque associés à la mortalité de ces patients.

MATERIEL ET METHODES : Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique portant sur une série de 72 patients associant le diabète et la COVID-19 parmi 192 cas d'infection COVID-19 réalisée à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, sur une période de 4 mois (Entre le mois de Juin et le mois de septembre 2021). Correspondant à la 2ème vague mortelle de la COVID-19.

Les données ont été collectées à l'aide des observations cliniques, les résultats des explorations paracliniques et le suivi noté sur le dossier médical.

RESULTATS : La moyenne d'âge de nos patients a été de 67 ±10 ans, avec des extrêmes d'âge allant de 35 ans à 88 ans, avec une prédominance masculine (62,5%). La prévalence moyenne du diabète préexistant était de 37,5%. Le diabète était ancien et connu chez 64 patients soit 88,9%.

L'HTA étant la comorbidité la plus représentée dans 44,4% des cas. La majorité des patients (51 soit 70,8%) était vacciné. Les signes fonctionnels les plus fréquents incluent : La tachycardie (84,7%), la dyspnée (77,8%), la fièvre (77,8%), l'anosmie (31,9%), la polypnée

(13,9%), l'écoulement nasal (12,5%), les signes digestifs (5,6%), la toux (4,2%), les douleurs thoraciques (2,8%) étaient les symptômes prédominants à l'admission.

Les principales anomalies biologiques observées sont : les marqueurs de l'inflammation : la CRP et Procalcitonine étaient élevés chez la majorité des patients. La ferritinémie était élevée chez la majorité des patients testés. Le bilan rénal et hépatique était normal chez la majorité des patients. La glycémie et l'HbA1C étaient élevées dans 89,7% et 90,9% respectivement.

La confirmation du diagnostic du COVID-19 a été faite grâce à la PCR chez patient. Elle était positive dans 68,1% des cas.

La TDM thoracique a été réalisée chez 60 patients de la série soit 83,3 %, elle s'est révélée anormale chez tous ces patients.

Dans l'analyse univariée, l'âge avancé, le sexe féminin, la non vaccination contre la COVID-19, la présence de signes digestifs, un taux de CRP élevé, l'étendue des lésions à la TDM supérieure à 50%, la nécessité d'une ventilation non invasive, et de l'administration de certains antibiotiques autres que l'azythromycine étaient des facteurs de mortalité.

Dans le protocole de traitement de nos patients diabétiques atteints de la COVID-19, 70 soit 97,2% étaient sous Corticothérapie, alors que 66 patients (91,7%) étaient mis sous HBPM. Le traitement par l'azithromycine et l'anti paludéen de synthèse (Plaquenil) étaient administrés chez 41,7% et 12,5% des patients respectivement.

CONCLUSION : L'évolution était favorable chez 76,4% de nos patients. Les résultats de notre étude concordent avec ceux de la littérature ; La COVID-19 reste une affection plus grave chez les diabétiques, avec un taux élevé de formes sévères et de mortalité par rapport à la population générale. Pour contrôler cette association COVID-19 et diabète il est nécessaire d'assurer l'équilibre glycémique au cours de l'infection, de dépister un (pré)diabète chez tout patient atteint de la COVID-19 et de respecter les mesures préventives : mesures d'hygiène, distanciation physique ainsi d'encourager une vaccination efficace.

SUMMARY

INTRODUCTION: COVID-19 is a global health emergency. The course of the disease is unpredictable with catastrophic socioeconomic consequences.

Diabetes is among the comorbidities that markedly worsen the prognosis of Covid-19. Type 2 diabetes being by far the most represented. Although it is not certain that diabetes increases susceptibility to infection by SARS-CoV-2, many studies have highlighted its frequent association with the most severe forms of Covid-19 with typical clinical and radiological presentations and with their mortality. Therefore, a particular management will be necessary.

The objectives of this work are: To define the clinical, paraclinical, therapeutic and evolutionary profile of diabetic patients with COVID-19 at the Avicenne military hospital and to highlight the risk factors associated with the mortality of these patients.

MATERIALS AND METHODS: This is a retrospective descriptive and analytical study of a series of 72 patients with diabetes and COVID-19 among 192 cases of COVID-19 infection carried out at the Avicenne military hospital in Marrakech, over a period of 4 months (between June and September 2021).

Data were collected using clinical observations, results of paraclinical explorations and follow-up noted on the medical record.

RESULTS: The average age of our patients was 67 ±10 years, with age extremes ranging from 35 to 88 years, with a male predominance (62.5%). The mean prevalence of pre-existing diabetes was 37.5%. Diabetes was old and known in 64 patients (88.9%).

High blood pressure was the most common comorbidity in 44.4% of cases. The majority of patients (51 or 70.8%) were vaccinated. The most frequent functional signs included: Tachycardia (84.7%), dyspnea (77.8%), fever (77.8%), anosmia (31.9%), polypnea (13.9%), nasal discharge (12.5%), digestive signs (5.6%), cough (4.2%) , chest pain(2.8%) were the predominant symptoms on admission.

The main biological abnormalities observed were: markers of inflammation: CRP and Procalcitonin were elevated in the majority of patients. Ferritinemia was elevated in the majority of patients tested. Renal and liver function tests were normal in the majority of patients. Blood glucose and HbA1C were elevated in 89.7% and 90.9% respectively.

The diagnosis of COVID-19 was confirmed by PCR in 68.1% of the patients.

Chest CT was performed in 60 patients of the series, (83.3%), and was found to be abnormal in all these patients.

In the univariate analysis, advanced age, female gender, non-vaccination against COVID-19, presence of digestive signs, high CRP level, extent of lesions on CT greater than 50%, need for non-invasive ventilation, and administration of certain antibiotics other than azythromycin were mortality factors.

In the treatment protocol of our diabetic patients with COVID-19, 70 (97.2%) were on Corticosteroid therapy, while 66 patients (91.7%) were put on LMWH. Treatment with azithromycin and synthetic antimalarial (Plaquenil) was administered in 41.7% and 12.5% of patients respectively.

CONCLUSION: The outcome was favorable in 76.4% of our patients. The results of our study are consistent with those of the literature; COVID-19 remains a more serious condition in diabetics, with a high rate of severe forms and mortality compared to the general population. To control this association between COVID-19 and diabetes, it is necessary to ensure glycemic control during the infection, to detect (pre)diabetes in all patients with COVID-19 and to respect preventive measures: hygiene measures, physical distancing and to encourage effective vaccination.

ملخص

مقدمة

كوفيد 19هو حالة طوارئ صحية عالمية. مسار المرض لا يمكن التنبؤ به مع عواقب اجتماعية واقتصادية كارثية.

مرض السكري هو أحد الأمراض المصاحبة التي تؤدي إلى تفاقم تشخيص مرض كوفيد 19 بشكل ملحوظ، ويعتبر مرض السكري من النوع الثاني الأكثر تمثيلاً إلى حد بعيد.

على الرغم من أنه ليس من المؤكد أن هذا الأخير يزيد من قابلية الإصابة بفيروس كوفيد 19, إلا أن العديد من الدراسات أكدت من ناحية أخرى ارتباطه المتكرر بأشد أشكال كوفيد 19 لذلك ستكون هناك الحاجة إلى عناية خاصة.

أهداف هذا العمل

تحديد المظهر السريري ،العلاجي والتطوري لمرضى السكري المصابين بالمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش وإبراز عوامل الخطر المرتبطة بوفاة هؤلاء المرضى

المواد والطرق

هذه دراسة وصفية وتحليلية بأثر رجعي على سلسلة من 72 مريضًا يربطون بين مرض السكري وكوفيد 19 من بين 192 حالة إصابة بكوفيد 19 تم إجراؤها في المستشفى العسكري ابن سينا في مراكش على مدار 4 أشهر (بين شهر يونيو و شهرشتنبر 2021)

تمجمع البيانات باستخدام الملاحظات السريرية ونتائج الاستكشافات السريرية والمتابعة المدونة في الملف الطبي.

النتائج

بلغ متوسط عمر مرضانا 67 ±10سنوات مع تطرف في العمر يتراوح بين 35 و88 عاما مع أغلبية واضحة للذكور (62,5٪). بلغ متوسط انتشار مرض السكري الموجود مسبقا (37,5٪) . كان مرض السكري قديم ومعروف لدا 64 مريضا أي بنسبة (88,9٪)

كان ارتفاع ضغط الدم أكثر الأمراض المصاحبة شيوعا لدى 44,4٪ من الحالات غالبية المرضى(51 أي بنسبة(70,8٪) استفادوا من التلقيح ضد كوفيد.19

كانت ألأعراض السائدة عند الاستشفاء: تسرع القلب (84,8 ٪),ضيق التنفس (77,8٪) الحمى(77,8٪)، فقدان الشم(:31,9٪),تعدد التنفس (13,9 ٪), إفرازات الأنف (12,5٪),

علامات الجهاز الهضمي (5,6٪),السعال: 4,2٪,آلام الصدر (2,8٪).

أظهرت التحاليل المخبرية النتائج الآتية

علامات الالتهاب: كان البروتين التفاعلي والبروكالسيتونين مرتفعين لدى غالبية المرضى، ارتفاع الفريتينين في الدم لدى غالبية المرضى الدين تم اختيارهم. تحاليل وظائف الكلية والكبد فقد كانت طبيعية لدى غالبية المرضى. ارتفاع نسبة السكر في الدم والسكر التراكمي في الدم ب 89,7٪ و 90,9٪ على التوالي.

تم تأكيد تشخيص كوفيد 19 بفضل تفاعل البوليميراز المتسلسل لدى المريض. وكان ايجابيا في(68,1 ٪)

تم إجراء التصوير المقطعي للصدر على60 مريضا في السلسلة أي بنسبة(83,3٪) وكان غير طبيعي عند كل هؤلاء المرضى.

في التحليل أحادي المتغير، العمر المتقدم، الجنس الأنثوي، عدم التطعيم ضد كوفيد 19، وجود علامات في الجهاز الهضمي، ارتفاع مستوى البروتين التفاعلي، مدى الآفات المقطعية التي تزيد عن 50٪، الحاجة إلى تهوية غير جراحية، وإعطاء بعض المضادات الحيوية غير الأزثروميسين، تعتبر من عوامل الوفاة.

في بروتوكول العلاج لمرضى السكري المصابين بكوفيد 19، 70 مريضا أي 97,2٪ يتلقون العلاج بالكورتيكوستيرويد، بينما تم وضع 66 مريضا أي 91,7 ٪ على الهيبارين منخفض الوزن. تم العلاج باللأزثروميسين ومضاد الملا ريا الصناعي الجزئي(بلاكينيل) لدى 41,7 ٪ و 12,5 ٪ على التوالي.

الخلاصة

كان التطور مواتيا في 76,4 ٪ من مرضانا، نتائج دراستنا متوافقة مع نتائج الدراسات العلمية. كوفيد 19 يظل حالة أكثر خطورة لدى مرضى السكري، م ع ارتفاع الأشكال الحادة والوفيات مقارنة بعامة السكان ومرض السكري. للسيطرة على هدا الارتباط بين كوفيد 19 ومرض السكري من الضروري السيطرة على نسبة السكر في الدم أثناء الإصابة، واكتشاف (ماقبل) مرض السكري فيجميع مرضى كوفيد 19، واحترام التدابير الوقائية: تدابير النظافة، التباعد الجسدي والتشجيع الفعال للتلقيح.

ANNEXES

ANNEXE 1

Fiche d'exploitation

Diabète et COVID-19 : expérience à propos des patients hospitalisés à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech

I. Données démographiques :

ND :

Date d'admission :

Age :

Sexe : homme ☐femme ☐

Secteur : Clinique ☐Réanimation☐

II. Antécédents :

Médicaux : HTA ☐

Obésité ☐

Cardiopathie ☐

Néphropathie ☐

Cancer ☐

Ancien épisode du COVID-19 ☐

Chirurgicaux :

III. Statut vaccinal : Vacciné (2 doses) ☐ ; Vaccin administré : AstraZeneca☐

Sinopharm

Non vacciné☐

IV. Caractéristiques du diabète

1) Type du diabète :Type 1☐ Type 2☐

2) Ancienneté du diabète : Découverte du diabète au moment de l'infection COVID-19

<5ans

5 à 10 ans

> 10

3) Traitement antérieur si connu diabétique:

RHD ☐OUI ☐NON

ADO☐OUI☐NON

Insuline ☐OUI ☐NON

ADO+ Insuline☐OUI ☐NON

V. Profil clinique

1) Les symptômes au moment de l'admission :

-Fièvre: OUI ☐NON☐

-Dyspnée : OUI ☐NON☐

-Toux: OUI ☐NON☐

-Douleur thoracique: OUI ☐NON☐

-Ecoulement nasal : OUI☐NON☐

-Anosmie : OUI ☐NON☐

-Signes digestifs : OUI ☐NON☐

-Anorexie : OUI☐NON☐

2) Constantes cliniques à l'admission :

- Saturation à l'air ambiant

- Fréquence cardiaque

- Fréquence respiratoire

- Pression artérielle

-Température

VI. Bilan biologique :

PCR : ☐Positive ☐Négative

Glycémie : ☐Normal ☐Hyperglycémie

HbA1C : ☐Normal ☐Elevé

ASAT : ☐Normal ☐Elevé

ALAT :☐Normal ☐Elevé

GGT : ☐Normal ☐Elevé

Urée:☐Normal ☐Elevé

Créa : ☐Normal ☐Elevé

Procalcitonine : ☐Normal ☐Elevé

Ferritinémie :☐Normal ☐Elevé

LDH : ☐Normal ☐Elevé

Kaliémie : ☐Normal ☐Hyperkaliémie

Natrémie : ☐Normal ☐Hypernatrémie

VII. Bilan radiologique

TDM thoracique (Etendue des lésions) :

☐< 25%

☐25-50%

☐50-75%

☐>75%

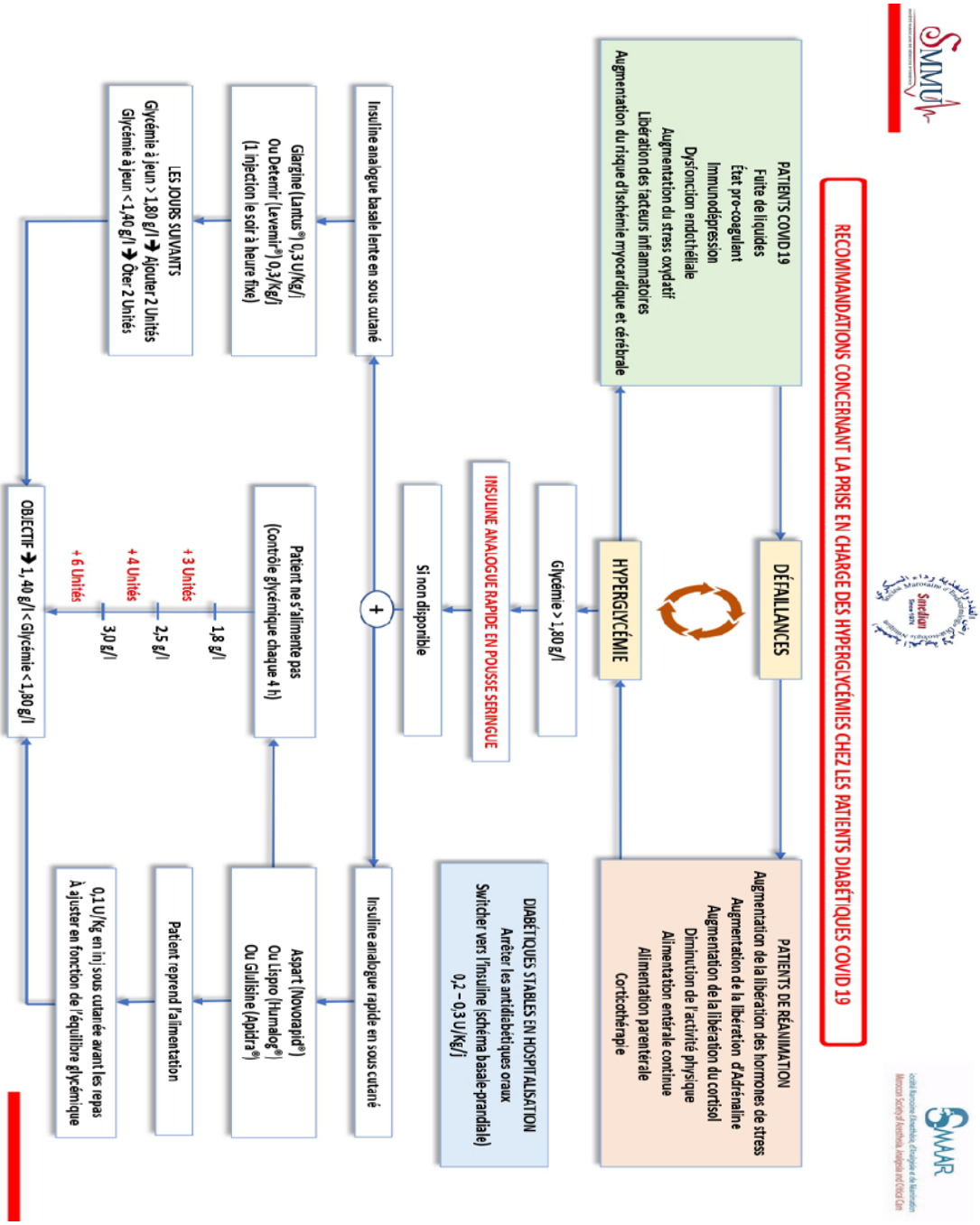
I. Traitement :

1) Agents thérapeutiques :

Corticothérapie :	OUI ☐ NON☐
Hydroxychloroquine(Plaquenil) :	OUI ☐ NON☐
HBPM :	OUI ☐ NON☐
Azithromycine :	OUI☐ NON☐
Autres antibitiotiques que l'Azithromycine :	OUI ☐ NON☐
Vitaminothérapie :	OUI ☐ NON☐
Insulinothérapie :	OUI ☐ NON☐
Ventillation non invasive :	OUI ☐ NON☐
Intubation :	OUI ☐NON☐

IX. Evolution: ☐Favorable ☐Décès

ANNEXE 2 :


RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA PRISE EN CHARGE DES HYPERGLYCÉMIES CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES COVID 19
PATIENTS COVID 19
Fuite de liquides
État pro-coagulant
Immunodépression
Dysfonction endothéliale
Augmentation du stress oxydatif
Libération des facteurs inflammatoires
Augmentation du risque d'ischémie myocardique et cérébrale
DÉFAILLANCES
PATIENTS DE RÉANIMATION
Augmentation de la libération des hormones de stress
Augmentation de la libération d'Adrénaline
Augmentation de la libération du cortisol
Diminution de l'activité physique
Alimentation entérale continue
Alimentation parentérale
Corticothérapie
HYPERGLYCÉMIE
Glycémie > 1,80 g/l
INSULINE ANALOGUE RAPIDE EN POUSSE SERINGUE
Si non disponible
DIABÉTIQUES STABLES EN HOSPITALISATION
Arrêter les antidiabétiques oraux
Switcher vers l'insuline (schéma basale-prandiale)
0,2 – 0,3 U/Kg/j
Insuline analogue basale lente en sous cutané
Glargine (Lantus®) 0,3 U/Kg/j
Ou Detemir (Levemir®) 0,3/Kg/j
(1 injection le soir à heure fixe)
LES JOURS SUIVANTS
Glycémie à jeun > 1,80 g/l → Ajouter 2 Unités
Glycémie à jeun < 1,40 g/l → Ôter 2 Unités
Insuline analogue rapide en sous cutané
Aspart (Novorapid®)
Ou Lispro (Humalog®)
Ou Glulisine (Apidra®)
Patient ne s'alimente pas
(Contrôle glycémique chaque 4 h)
1,8 g/l
+ 3 Unités
2,5 g/l
+ 4 Unités
3,0 g/l
+ 6 Unités
Patient reprend l'alimentation
0,1 U/Kg en inj sous cutanée avant les repas
À ajuster en fonction de l'équilibre glycémique
OBJECTIF → 1, 40 g/l < Glycémie < 1,80 g/l

BIBLIOGRAPHIE

1. **Helmy YA, Fawzy M, Elaswad A, Sobieh A, Kenney SP, Shehata AA.**
The COVID-19 pandemic: a comprehensive review of taxonomy, genetics, epidemiology, diagnosis, treatment, and control. J Clin Med. 2020;9(4):1225.
2. **Alqahtani FY, Aleanizy FS, Mohamed RAEH, Alanazi MS, Mohamed N, Alrasheed MM, et al.**
Prevalence of comorbidities in cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus: a retrospective study. Epidemiol Infect. 2019;147.
3. **Mavrodiev EV, Tursky ML, Mavrodiev NE, Ebach MC, Williams DM.**
On Classification and Taxonomy of Coronaviruses (Riboviria, Nidovirales, Coronaviridae) with special focus on severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-Cov-2). bioRxiv. 2020;
4. **Etienne Decroly, Constance Hammond.**
Le Virus SARS-Cov-2, son origine, sa transmission, les tests PCR, le test sérologique. 2020.
5. **Amir IJ, Lebar Z, Mahmoud M.**
Covid-19: virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. Option/Bio. 2020;31(619):15.
6. **Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q.**
COVID-19: physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. Rev Médecine Interne. 2020;41(6):375-89.
7. **Chan J, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To K, Yuan S, et al.**
Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient. Emerg Microbes Infect.
8. Des dizaines de nouveaux traitements potentiels contre le SARS-CoV-2? | Pour la Science [Internet]. [cité 25 nov 2022]. Disponible sur: https://www.pourlascience.fr/sr/covid-19/des-dizaines-de-nouveaux-traitements-potentiels-contre-le-sars-cov-2-19402.php
9. **Wei PF.**
Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (trial version 7). Chin Med J (Engl). 2020;133(9):1087-95.
10. **Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al.**
Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med. 2020;382(16):1564-7.
11. **Astrid Vabret, Meriadeg Ar Gouilh. Coronavirus.**
12. **Bertholom C.**
Évolution génétique du Sars-CoV-2 et ses conséquences. Option/Bio. 2021;32(639):22.
13. **Bigras-Alejandra CBCM, Turcotte-Louise ATMÈ.**
COVID-19: Fiche épidémiologique et clinique SYNTHÈSE RAPIDE DES CONNAISSANCES. 2021;
14. **De Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ.**
SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2016;14(8):523-34.

15. **Zhang T, Wu Q, Zhang Z.**
Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. Curr Biol. 2020;30(7):1346-51.
16. **santé publique Ontario.**
Ce que nous savons jusqu'à présent sur les autres voies de transmission de la COVID-19. juin 2021;26.
17. **Organization WH.**
Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations: scientific brief, 29 March 2020. World Health Organization; 2020.
18. **Birgand G, Kerneis S, Lucet JC.**
Modes de transmission du SARS-CoV-2: Que sait-on actuellement? Médecine Mal Infect Form. 2022;1(1):2-12.
19. **Ran L, Chen X, Wang Y, Wu W, Zhang L, Tan X.**
Risk factors of healthcare workers with corona virus disease 2019: a retrospective cohort study in a designated hospital of Wuhan in China. Clin Infect Dis. 2020;
20. **Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E.**
Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. J Hosp Infect. 2020;104(3):246-51.
21. **Chen L, Liu M, Zhang Z, Qiao K, Huang T, Chen M, et al.**
Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. Br J Ophthalmol. 2020;104(6):748-51.
22. **Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H.**
Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. Gastroenterology. 2020;158(6):1831-3.
23. **Jiang X, Luo M, Zou Z, Wang X, Chen C, Qiu J.**
Asymptomatic SARS-CoV-2 infected case with viral detection positive in stool but negative in nasopharyngeal samples lasts for 42 days. J Med Virol. 2020;92(10):1807.
24. **Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK.**
COVID-19: A review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. Viruses. 2021;13(2):202.
25. **Zeng H, Xu C, Fan J, Tang Y, Deng Q, Zhang W, et al.**
Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia. Jama. 2020;323(18):1848-9.
26. **Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al.**
Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. Jama. 2020;323(18):1846-8.
27. **Haut Conseil de la santé publique.**
Rapport relatif à l'actualisation de la prise en charge des patients atteints de Covid-19. juill 2020;291.

28. Chang MC, Park YK, Kim BO, Park D.
Risk factors for disease progression in COVID-19 patients. BMC Infect Dis. 2020;20(1):1-6.
29. Gesesew HA, Koye DN, Fetene DM, Woldegiorgis M, Kinfu Y, Geleto AB, et al.
Risk factors for COVID-19 infection, disease severity and related deaths in Africa: a systematic review. BMJ Open. 2021;11(2):e044618.
30. Bulletin quotidien COVID-19 Maroc.pdf.
31. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al.
Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. Viruses. 2020;12(4):372.
32. De Greef J, Pothen L, Yildiz H, Poncin W, Reychler G, Brilot S, et al. COVID-19: infection par le virus SARS-CoV-2. Louvain Méd. 2020;139:290-301.
33. Ziegler CG, Allon SJ, Nyquist SK, Mbano IM, Miao VN, Tzouanas CN, et al.
SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. Cell. 2020;181(5):1016-35.
34. Trougakos IP, Stamatelopoulos K, Terpos E, Tsitsilonis OE, Aivalioti E, Paraskevis D, et al.
Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. J Biomed Sci. 2021;28(1):1-18.
35. Iffah R, Gavins FN.
Thromboinflammation in coronavirus disease 2019: The clot thickens. Br J Pharmacol. 2022;179(10):2100-7.
36. Merad M, Martin JC.
Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. Nat Rev Immunol. 2020;20(6):355-62.
37. de Santé HA.
Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2. Var Génétique Réponses Immunitaires Plateformes Vaccinales Modèles Animaux Rapp HAS Novembre. 2020;2020-11.
38. Versteeg GA, Bredenbeek PJ, van den Worm SH, Spaan WJ.
Group 2 coronaviruses prevent immediate early interferon induction by protection of viral RNA from host cell recognition. Virology. 2007;361(1):18-26.
39. Hu Y, Li W, Gao T, Cui Y, Jin Y, Li P, et al.
The severe acute respiratory syndrome coronavirus nucleocapsid inhibits type I interferon production by interfering with TRIM25-mediated RIG-I ubiquitination. J Virol. 2017;91(8):e02143-16.
40. Barber GN. STING
: infection, inflammation and cancer. Nat Rev Immunol. 2015;15(12):760-70.
41. Minakshi R, Padhan K, Rani M, Khan N, Ahmad F, Jameel S.
The SARS Coronavirus 3a protein causes endoplasmic reticulum stress and induces ligand-independent downregulation of the type 1 interferon receptor. PloS One. 2009;4(12):e8342.

42. Waechter C.
Manifestations cliniques et paracliniques de la COVID-19, diagnostic virologique. NPG Neurol-Psychiatr-Gériatrie. 2021;21(125):297-303.
43. He W, Yi GY, Zhu Y.
Estimation of the basic reproduction number, average incubation time, asymptomatic infection rate, and case fatality rate for COVID-19: Meta-analysis and sensitivity analysis. J Med Virol. 2020;92(11):2543-50.
44. Elrobaa IH, New KJ.
COVID-19: pulmonary and extra pulmonary manifestations. Front Public Health. 2021;9.
45. Pan L, Mu MI, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, et al
. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. Am J Gastroenterol. 2020;115.
46. Wu C, Chen X, Cai Y, Zhou X, Xu S, Huang H, et al.
Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 2020;180(7):934-43.
47. Ilias I, Zabuliene L.
Hyperglycemia and the novel Covid-19 infection: Possible pathophysiologic mechanisms. Med Hypotheses. 2020;139:109699.
48. Reiterer M, Rajan M, Gómez-Banoy N, Lau JD, Gomez-Escobar LG, Ma L, et al.
Hyperglycemia in acute COVID-19 is characterized by insulin resistance and adipose tissue infectivity by SARS-CoV-2. Cell Metab. 2021;33(11):2174-88.
49. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T.
The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. J Med Virol. 2020;92(6):552-5.
50. Singh H, Kaur H, Singh K, Sen CK.
Cutaneous manifestations of COVID-19: a systematic review. Adv Wound Care. 2021;10(2):51-80.
51. Mizuiri S, Ohashi Y.
ACE and ACE2 in kidney disease. World J Nephrol. 2015;4(1):74.
52. Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Zhao S, et al.
AKI in hospitalized patients with COVID-19. J Am Soc Nephrol. 2021;32(1):151-60.
53. Nasiri N, Sharifi H, Bazrafshan A, Noori A, Karamouzian M, Sharifi A.
Ocular manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. J Ophthalmic Vis Res. 2021;16(1):103.
54. Aghagoli G, Gallo Marin B, Soliman LB, Sellke FW.
Cardiac involvement in COVID-19 patients: Risk factors, predictors, and complications: A review. J Card Surg. 2020;35(6):1302-5.

55. **Li Y, Xia L.**
Coronavirus disease 2019 (COVID-19): role of chest CT in diagnosis and management. Ajr Am J Roentgenol. 2020;214(6):1280-6.
56. **Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM, et al.**
Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a perspective from China. Radiology. 2020;296(2):E15-25.
57. **Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al.**
Time course of lung changes at chest CT during recovery from coronavirus disease 2019 (COVID-19). Radiology. 2020;295(3):715-21.
58. **Gravell RJ, Theodoreson MD, Buonsenso D, Curtis J.**
Radiological manifestations of COVID-19: key points for the physician. Br J Hosp Med. 2020;81(6):1-11.
59. **Li X, Zeng W, Li X, Chen H, Shi L, Li X, et al.**
CT imaging changes of corona virus disease 2019 (COVID-19): a multi-center study in Southwest China. J Transl Med. 2020;18(1):1-8.
60. **Lodé B, Jalaber C, Orcel T.**
Imagerie de la pneumonie COVID-19 [Imaging of COVID-19 pneumonia][published online ahead of print, 2020 May 7]. J Imag Diagn Interv. 2020;
61. **Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al.**
Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. Radiology. 2020;
62. **Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al.**
Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. Radiology. 2020;
63. **Caruso D, Zerunian M, Polici M, Pucciarelli F, Polidori T, Rucci C, et al.**
Chest CT features of COVID-19 in Rome, Italy. Radiology. 2020;
64. https://has-sante.fr/jcms/p_3178626/fr/reponse-rapide-dans-le-cadre-du-covid-19-indications-du-scanner-thoracique.
65. **Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al.**
Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. Lancet Infect Dis. 2020;20(6):669-77.
66. **Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R.**
Treasure Island (FL). StatPearls Internet. 2020;
67. **Greffe S, Espinasse F, Duran C, Labrune S, Sirol M, Mantalvan B, et al.**
Évaluation par RT-PCR du portage nasopharyngé du SARS-Cov-2 chez les personnels de santé symptomatiques suspects de COVID-19 dans un CHU de la banlieue parisienne. Rev Médecine Interne. 2020;41(8):510-6.

68. **Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al.**
Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. N Engl J Med. 2020;
69. **Sheleme T, Bekele F, Ayela T.**
Clinical presentation of patients infected with coronavirus disease 19: a systematic review. Infect Dis Res Treat. 2020;13:1178633720952076.
70. **Barbosa PNVP, Bitencourt AGV, Miranda GD de, Almeida MFA, Chojniak R.**
Chest CT accuracy in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection: initial experience in a cancer center. Radiol Bras. 2020;53:211-5.
71. **Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S.**
Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. J Pharm Anal. 2020;10(2):102-8.
72. **Wu SY, Yau HS, Yu MY, Tsang HF, Chan LWC, Cho WCS, et al.**
The diagnostic methods in the COVID-19 pandemic, today and in the future. Expert Rev Mol Diagn. 2020;20(9):985-93.
73. Réalisation du prélevement.pdf.
74. Modalités de prélèvement et leur conservation pour le diagnostic spécifique de la COVID- 19 -Institut Pasteur.
75. **Gala JL, Nyabi O, Durant JF, Chibani N, Bentahir M.**
Méthodes diagnostiques du COVID-19. Louvain Med. 2020;05-6.
76. http://www.astrosurf.com/luxorion/virusdepistage-tests.htm (consulté le sept. 06, 2022).
77. « coronavirusv13spilf.pdf ». Consulté le: septembre, 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/emergences/coronavirusv13spilf.pdf.
78. **Smyrlaki I, Ekman M, Lentini A, Rufino de Sousa N, Papanicolaou N, Vondracek M, et al.**
Massive and rapid COVID-19 testing is feasible by extraction-free SARS-CoV-2 RT-PCR. Nat Commun. 2020;11(1):1-12.
79. Notomi T, Mori Y, Tomita N, Kanda H. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP): principle, features, and future prospects. J Microbiol. 2015;53(1):1-5.
80. **Krüttgen A, Cornelissen CG, Dreher M, Hornef M, Imöhl M, Kleines M.**
Comparison of four new commercial serologic assays for determination of SARS-CoV-2 IgG. J Clin Virol. 2020;128:104394.
81. nstance Nationale de l'Évaluation et de l'Accréditation en Santé (INEAS). Place des tests de diagnostic rapide dans la stratégie de prise en charge de la COVID-19. 2020.
82. **Davenne E, GIOT JB, HUYNEN P.**
Coronavirus et COVID-19: le point sur une pandémie galopante. Rev Médicale Liège. 2020;75.
83. **Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al.**
Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. J Med Virol. 2020;92(9):1518-24.

84. SARS-CoV-2 (Covid-19) : Test Rapide IgG/IgM pour le diagnostic Hexabiogen [Internet]. Disponible sur: https://www.hexabiogen.com/lire/newsletter-26/sars-cov-2-covid-19- test-rapide-2264.html.
85. Lambert-Niclot S, Cuffel A, Le Pape S, Vauloup-Fellous C, Morand-Joubert L, Roque-Afonso AM, et al.
Evaluation of a rapid diagnostic assay for detection of SARS-CoV-2 antigen in nasopharyngeal swabs. J Clin Microbiol. 2020;58(8):e00977-20.
86. mondiale de la Santé O.
Traitements contre la COVID-19: orientations évolutives, 7 décembre 2021. Organisation mondiale de la Santé; 2021.
87. Group TRC.
Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19—preliminary report. N Engl J Med. 2020;
88. TRAORE B, BAKANA GT, Samira N, HASSOUNE S.
Covid-19: prise en charge thérapeutique. Rev Marocaine Santé Publique. 2020;7(10).
89. Zeraatkar D, Cusano E, Martinez JPD, Qasim A, Mangala SO, Kum E, et al.
Tocilizumab and sarilumab alone or in combination with corticosteroids for COVID-19: A systematic review and network meta-analysis. medRxiv. 2021;
90. Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al.
WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. Jama. 2020;324(13):1330-41.
91. Food and Drug Administration. Fact sheet for health care providers: emergency use authorization (EUA) of COVID-19 convalescent plasma for treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2021. Available at: https://www.fda.gov/media/141478/download.
92. Matusik É, Ayadi M, Picard N.
COVID-19, management, therapeutic and vaccine approaches. Actual Pharm. 2020;
93. Consortium WST.
Repurposed antiviral drugs for Covid-19—interim WHO solidarity trial results. N Engl J Med. 2021;384(6):497-511.
94. https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/coronavirus-covid-19/traitements.(consulté le 08 novembre 2022).
95. Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, Graham RL, Pruijssers AJ, Agostini ML, et al.
An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. Sci Transl Med. 2020;12(541):eabb5883.
96. Tao S, Zandi K, Bassit L, Ong YT, Verma K, Liu P, et al.
Comparison of anti-SARS-CoV-2 activity and intracellular metabolism of remdesivir and its parent nucleoside. Curr Res Pharmacol Drug Discov. 2021;2:100045.

97. Traitements contre la COVID-19 Orientations évolutives 3 mars 2022.
98. **Wei X biao, Wang Z hua, Liao X long, Guo W xin, Wen JY, Qin T he, et al.**
Efficacy of vitamin C in patients with sepsis: An updated meta-analysis. Eur J Pharmacol. 2020;868:172889.
99. **Fisher BJ, Seropian IM, Kraskauskas D, Thakkar JN, Voelkel NF, Natarajan R.**
Ascorbic acid attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury. Crit Care Med. 2011;39(6):1454-60.
100. **Annweiler C, Beaudenon M, Gautier J, Gonsard J, Boucher S, Chapelet G, et al.**
High-dose versus standard-dose vitamin D supplementation in older adults with COVID-19 (COVIT-TRIAL): A multicenter, open-label, randomized controlled superiority trial. PLoS Med. 2022;19(5):e1003999.
101. **Mariani J, Tajer C, Antonietti L, Inserra F, Ferder L, Manucha W.**
High-dose vitamin D versus placebo to prevent complications in COVID-19 patients: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial (CARED-TRIAL). Trials. 2021;22(1):1-3.
102. **Chen J, Mei K, Xie L, Yuan P, Ma J, Yu P, et al.**
Low vitamin D levels do not aggravate COVID-19 risk or death, and vitamin D supplementation does not improve outcomes in hospitalized patients with COVID-19: A meta-analysis and GRADE assessment of cohort studies and RCTs. Nutr J. 2021;20(1):1-10.
103. **Chiodini I, Gatti D, Soranna D, Merlotti D, Mingiano C, Fassio A, et al.**
Vitamin D status and SARS-CoV-2 infection and COVID-19 clinical outcomes. Front Public Health. 2021;1968.
104. **Te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ.**
Zn2+ inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. PLoS Pathog. 2010;6(11):e1001176.
105. **Xue J, Moyer A, Peng B, Wu J, Hannafon BN, Ding WQ.**
Chloroquine is a zinc ionophore. PloS One. 2014;9(10):e109180.
106. https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=849.
107. Group RC. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet Lond Engl. 2021;397(10274):605.
108. **Gautret P, Lagier JC, Parola P, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, et al.**
Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020;56(1):105949.
109. **Mousavi S, Moradi M, Khorshidahmad T, Motamedi M.**
Anti-inflammatory effects of heparin and its derivatives: a systematic review. Adv Pharmacol Sci. 2015;2015.

110. **Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al.**
Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2009;374(9698):1351-1363

111. **Pham T, Combes A, Roze H, et al.**
Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1)- induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187(3):276-285.

112. **ein B, Bachmann M, Huggett S, et al.**
SARS CoV-2/COVID-19: Evidence-Based Recommendation on Diagnosis and Therapy]. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2020;55:257-65. doi:10.1055/a-1146-8674

113. **Vashisht R, Duggal A.**
Respiratory failure in patients infected with SARS-CoV-2. Cleve Clin J Med Published Online First: 14 May 2020. doi:10.3949/ccjm.87a.ccc025

114. **Meng L, Qiu H, Wan L, et al.**
Intubation and Ventilation amid the COVID-19 Outbreak: Wuhan's Experience. Anesthesiology 2020;132:1317-32. doi:10.1097/ALN.0000000000003296

115. **Yu Y, Xu D, Fu S, et al.**
Patients with COVID-19 in 19 ICUs in Wuhan, China: a cross-sectional study. Crit Care 2020;24:219. doi:10.1186/s13054-020-02939-x

116. « Les mesures de prévention et de protection du personnel en cas de pandémie »
https://www.officiel-prevention.com/dossier/sante-hygiene-medecine-du-travail-sst/service-de-sante-au-travail-reglementations/les-mesures-de-prevention-et-de-protection-du-personnel-en-cas-de-pandemie-covid-19-etc.

117. **Kerbaol G.**
Appareils de protection respiratoire et risques biologiques. :4.

118. **OMS.**
Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines [Internet]. [cité 30 décembre 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines.

119. Développement d'un vaccin [Internet]. [cité 15 oct 2020]. Disponible sur: https://www.infovac.ch/fr/faq/developpement-d-un-vaccin. Info-vac.ch.

120. **Xia P, Inoguchi T, Kern TS, Engerman RL, Oates PJ, King GL.**
Characterization of the mechanism for the chronic activation of diacylglycerol-protein kinase C pathway in diabetes and hypergalactosemia. Diabetes. 1994;43(9):1122-9.

121. Association AD.
Standards of medical care in diabetes—2013. Diabetes Care. 2013;36(Supplement_1):S11-66.
122. Association AD. 1.
Improving care and promoting health in populations: standards of medical care in diabetes—2021. Diabetes Care. 2021;44(Supplement_1):S7-14.
123. Gillery P.
Assays of HbA1c and Amadori products in human biology. In: Annales Pharmaceutiques Françaises. 2014. p. 330-6.
124. « WHO EMRO | Journée mondiale de la Santé : ensemble contre le diabète | Actualités | Maroc ». http://www.emro.who.int/fr/mor/morocco-news/journee-mondiale-de-la-sante-ensemblecontre- le-diabete.html (consulté le sept.10, 2022).
125. « communiqués ».
https://www.sante.gov.ma/Pages/communiqu%C3%A9s.aspx?communiqueID=341 (consulté le sept.10, 2022).
126. Belhadj M, Lhassani H, Khochtali I.
Prise en charge du diabète de type 2 dans les pays du Maghreb: état des lieux. Médecine Mal Métaboliques. 2019;13:eS4-7.
127. INSERM, Diabète de type 1 : Tolérance, biomarqueurs et thérapies T cellulaires, unité 1016 Inserm/CNRS/Université Paris Descartes, Institut Cochin, Paris [Disponible en ligne : https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/diabete-type-1] (consulté le 28/07/2022).
128. Puavilai G, Chanprasertyotin S, Sriphrapradaeng A.
Diagnostic criteria for diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance: 1997 criteria by the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (ADA), 1998 WHO consultation criteria, and 1985 WHO criteria. Diabetes Res Clin Pract. 1999;44(1):21-6.
129. German C et al.
Diabète de type 2 : Prise en charge initiale, VIDAL Recos Recommandations en pratique 2014, 5ème éd. Issy-Les-Moulineaux : Vidal, 2013. p. 2600.
130. WHO.
Rapport mondial sur le diabetes, Geneva, World Health Organization, 2016. [Disponible en ligne : www.who.int/diabetes/global-report/fr/] [ISBN : 978 9242565256] (consulté le 21/07/2022).
131. SFE.
Diabète sucré de types 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte. Complications, Société Française d'Endocrinologie, 2016. [Disponible en ligne : http://www.sfendocrino.org /article/826/poly2016-item-245- ndash-ue-8-diabete-sucre-de-types-1-et-2-de-l-enfant-etde- l-adulte-complications] consulté (24/07/2022).

132. ANSES.
Avis et rapport relatifs à l'Actualisation des repères du PNNS : révisions des repères relatifs à l'activité physique et à la sédentarité, 2016. [Disponible en ligne : https://www.anses.fr/fr/content/plus-d'activité-physique-et-moins-de-sédentarité-pourune- meilleure-santé] (cité le 28/09/2022).

133. WHO.
Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus, Geneva, World Health Organization, 1999. [Disponible en ligne : https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66040/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf] (consulté le 28/09/2022).

134. Wendland EM, Torloni MR, Falavigna M, Trujillo J, Dode MA, Campos MA, et al.
Gestational diabetes and pregnancy outcomes-a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. BMC Pregnancy Childbirth. 2012;12(1):1-13.

135. HAS.
Rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel, Service des recommandations professionnelles, [Disponible en ligne :153 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/diabete_gestationnel_synth.pdf] (consulté le 28/09/2022).

136. Goldenberg R, Punthakee Z. Définition,
classification et diagnostic du diabète, du prédiabète et du syndrome métabolique. Can J Diabetes. 2013;37:S369-72.

137. Vionnet AC, Jornayvaz FR.
Classification du diabète: vers une hétérogénéité croissante. Rev Med Suisse. 2015;11:1234-7.

138. Khajavi M, Kitabchi AE.
Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. Am J Med Sci. 1996;311(5):225-33.

139. Pauline S, Grandperret, Vauthier A. Penfornis.
(2009). Acidocétose diabétique-traité de diabétologie coordonné par A. Grimadi Paris: Flammarion médecine-sciences 2éme édition.

140. Wémeau JL, Schlienger JL, Vialettes B. Endocrinologie, diabète,
métabolisme et nutrition pour le praticien. Elsevier Masson; 2014.

141. Isabelle Eustache.
(2012). Les différentes complications du diabète Encore plus redoutable, la rétinopathie diabétique proliférante. Sources : Haute autorité de santé (HAS), diabète de type 2, complications oculaires, juillet 2007, www.has-sante.fr.

142. Orban JC, Ichai C.
Complications métaboliques aiguës du diabète. In: Désordres métaboliques et réanimation. Springer; 2011. p. 347-60.
143. Boles JM, Bollaert PE, Jaeger A, Offenstadt G, Saulnier F, Wolff M, Zeni F.
Réanimation Médicale, Elsevier Masson, 2009, 1143-1450.
144. Monnier L, Thuan JF.
Type 1 diabetes of the child and the adult. Type 2 diabetes of the adult. Complications of diabetes. Rev Prat. 2007;57(6):653-64.
145. Papatheodorou K, Papanas N, Banach M, Papazoglou D, Edmonds M.
Complications of diabetes 2016. Vol. 2016, Journal of diabetes research. Hindawi; 2016.
146. Bordier L, Bauduceau B.
EQUILIBRE GLYCEMIQUE ET COMPLICATIONS MACROANGIOPATHIQUES DU DIABETE. Integr J Med Sci. 2017;4(1):23.
147. J. Machhi et al.,
« The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARSCoV- 2 Infections », J. Neuroimmune Pharmacol., p. 1-28, juill. 2020, doi: 10.1007/s11481-020-09944- 5.
148. N. Wang, J. Shang, S. Jiang, et L. Du,
« Subunit Vaccines Against Emerging Pathogenic Human Coronaviruses », Front. Microbiol., vol. 11, p. 298, 2020, doi: 10.3389/fmicb.2020.00298. -
149. M. Cascella, M. Rajnik, A. Cuomo, S. C. Dulebohn, et R. Di Napoli,
« Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus », in StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020. Consulté le: févr. 10, 2021. [En ligne]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/
150. Wang X, Fang X, Cai Z, et al.
Comorbidchronicdiseases and acute organ injuries are stronglycorrelatedwithdiseaseseverity and mortalityamong COVID-19 patients:asystemicreview and meta-analysis. Research (Wash D C) 2020; 2020:2402961 [eCollection
151. Fadini Gp, Morieri Ml, Longato E, Avogaro A.
Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. J Endocrinol Invest . 2020;43(6):867-869. doi:10.1007/s40618-020-01236-2 -
152. Onder G, Rezza G, Brusaferro S.
Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. JAMA. Published online March 23, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4683 -153. de Koning E. Cyril Landstra.
154. 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. 2020;31(6):1068-77.

155. **Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al.**
Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region—case series. N Engl J Med. 2020;382(21):2012-22.

156. **Ketfi A, Chabati O, Chemali S, Mahjoub M, Gharnaout M, Touahri R, et al.**
Profil clinique, biologique et radiologique des patients Algériens hospitalisés pour COVID-19: données préliminaires. Pan Afr Med J. 2020;35(Suppl 2).

157. **Onder G, Rezza G, Brusaferro S.**
Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. Jama. 2020;323(18):1775-6.

158. Characteristics of SARS-CoV-2 patients dying in Italy Report based on available data on January 10th, 2022.

159. **Seiglie J, Platt J, Cromer SJ, Bunda B, Foulkes AS, Bassett IV, et al.**
Diabetes as a risk factor for poor early outcomes in patients hospitalized with COVID-19. Diabetes Care. 2020;43(12):2938-44.

160. **Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, et al.**
Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. Diabetologia. 2020;63(8):1500-15.

161. **Al-Salameh A, Lanoix JP, Bennis Y, Andrejak C, Brochot E, Deschasse G, et al.**
Characteristics and outcomes of COVID-19 in hospitalized patients with and without diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2021;37(3):e3388.

162. **Wargny M, Gourdy P, Ludwig L, Seret-Bégué D, Bourron O, Darmon P, et al.**
Type 1 diabetes in people hospitalized for COVID-19: new insights from the CORONADO study. Diabetes Care. 2020;43(11):e174-7.

163. **Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al.**
Clinical characteristics of Covid-19 in New York city. N Engl J Med. 2020;382(24):2372-4.

164. **Liu W, Tao ZW, Wang L, Yuan ML, Liu K, Zhou L, et al.**
Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. Chin Med J (Engl). 2020;133(09):1032-8.

165. **Dhama K, Sharun K, Tiwari R, Dadar M, Malik YS, Singh KP, et al.**
COVID-19, an emerging coronavirus infection: advances and prospects in designing and developing vaccines, immunotherapeutics, and therapeutics. Hum Vaccines Immunother. 2020;16(6):1232-8.

166. **Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al.**
Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The lancet. 2020;395(10223):497-506.

167. **Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al.**
Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020;277(8):2251-61.

168. Zhang J jin, Dong X, Cao Y yuan, Yuan Y dong, Yang Y bin, Yan Y qin, et al.
Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy. 2020;75(7):1730-41.
169. Pan X wu, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang L hui, Cui X gang.
Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. Intensive Care Med. 2020;46(6):1114-6.
170. Darriverre L, Fieux F, de la Jonquière C.
COVID-19 et insuffisance rénale aiguë en réanimation. Prat En Anesth Réanimation. 2020;24(4):207-11.
171. Abbaspour N, Hurrell R, Kelishadi R.
Review on iron and its importance for human health. J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci. 2014;19(2):164.
172. Vargas-Vargas M, Cortés-Rojo C.
Ferritin levels and COVID-19. Rev Panam Salud Pública. 2020;44:e72.
173. Rangankar V, Koganti DV, Lamghare P, Prabhu A, Dhulipala S, Patil P, et al.
Correlation Between CT Severity Scoring and Diabetes Mellitus in Patients With COVID-19 Infection. Cureus. 2021;13(12).
174. Effects of hypertension, diabetes and coronary heart disease on COVID-19 diseases severity: a systematic review and meta-analysis | medRxiv [Internet]. [cité 6 déc 2022]. Disponible sur: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.25.20043133v1
175. Parveen R, Sehar N, Bajpai R, Agarwal NB.
Association of diabetes and hypertension with disease severity in covid-19 patients: A systematic literature review and exploratory meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. août 2020;166:108295.
176. Wu J, Li W, Shi X, Chen Z, Jiang B, Liu J, et al.
Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). J Intern Med. juill 2020;288(1):128-38.
177. Iacobellis G, Penaherrera CA, Bermudez LE, Bernal Mizrachi E.
Admission hyperglycemia and radiological findings of SARS-CoV2 in patients with and without diabetes. Diabetes Res Clin Pract. juin 2020;164:108185.
178. Association AD. Economic costs of diabetes in the US in 2017. Diabetes Care. 2018;41(5):917-28.
179. Hasanzad M, Larijani B, Aghaei Meybodi HR.
Diabetes and COVID-19: a bitter nightmare. J Diabetes Metab Disord. 2022;21(1):1191-3.
180. Protocole nationale covid19.pdf.
181. O'Connell RS, Clinger BN, Donahue EE, Celi FS, Golladay GJ.
Dexamethasone and postoperative hyperglycemia in diabetics undergoing elective hip or knee arthroplasty: a case control study in 238 patients. Patient Saf Surg. 2018;12:30.

182. Group RC.
Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021;384(8):693-704.
183. Meyerowitz EA, Sen P, Schoenfeld SR, Neilan TG, Frigault MJ, Stone JH, et al.
Immunomodulation as Treatment for Severe Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review of Current Modalities and Future Directions. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 20 nov 2020;72(12):e1130-43.
184. Tamez-Pérez HE, Quintanilla-Flores DL, Rodríguez-Gutiérrez R, González-González JG, Tamez-Peña AL.
Steroid hyperglycemia: Prevalence, early detection and therapeutic recommendations: A narrative review. World J Diabetes. 25 juill 2015;6(8):1073-81.
185. Burt MG, Roberts GW, Aguilar-Loza NR, Frith P, Stranks SN.
Continuous monitoring of circadian glycemic patterns in patients receiving prednisolone for COPD. J Clin Endocrinol Metab. juin 2011;96(6):1789-96.
186. Nyenwe E, James D, Wan J, Dagogo-Jack S
. Glycemic Response to Oral Dexamethasone Predicts Incident Prediabetes in Normoglycemic Subjects With Parental Diabetes. J Endocr Soc. 1 nov 2020;4(11):bvaa137.
187. Cardoza-Jiménez KJ, Carranza-Zavala B, Manrique-Franco K, Espinoza-Morales F, Mejia CR.
Daily glucose variation influenced by the use of corticosteroids in COVID-19 patients treated in Lima-Peru. Diabetes Metab Syndr. août 2021;15(4):102188.
188. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B.
Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine. déc 2020;29:100639.
189. gianni. Prognosis of COVID-19 in patients with vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis [Internet]. European Review. 2020 [cité 7 déc 2022]. Disponible sur: https://www.europeanreview.org/article/23252
190. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z.
Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost JTH. avr 2020;18(4):844-7.
191. alvisi SL, Ramirez GA, Scavini M, Da Prat V, Di Lucca G, Laurenzi A, et al.
Thromboembolism risk among patients with diabetes/stress hyperglycemia and COVID-19. Metabolism. oct 2021;123:154845.
192. Connors JM, Levy JH.
Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. J Thromb Haemost JTH. juill 2020;18(7):1559-61.
193. Bozzani A, Arici V, Tavazzi G, Franciscone MM, Danesino V, Rota M, et al.
Acute arterial and deep venous thromboembolism in COVID-19 patients: Risk factors and personalized therapy. Surgery. déc 2020;168(6):987-92.

194. Gu SX, Tyagi T, Jain K, Gu VW, Lee SH, Hwa JM, et al.
Thrombocytopathy and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. Nat Rev Cardiol. mars 2021;18(3):194-209.

195. Vazzana N, Ranalli P, Cuccurullo C, Davì G.
Diabetes mellitus and thrombosis. Thromb Res. mars 2012;129(3):371-7.

196. Mishra Y, Pathak BK, Mohakuda SS, Tilak TVSVGK, Sen S, P H, et al.
Relation of D-dimer levels of COVID-19 patients with diabetes mellitus. Diabetes Metab Syndr. 2020;14(6):1927-30.

197. Yan Y, Yang Y, Wang F, Ren H, Zhang S, Shi X, et al
Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. BMJ Open Diabetes Res Care. avr 2020;8(1):e001343.

198. Sardu C, D'Onofrio N, Balestrieri ML, Barbieri M, Rizzo MR, Messina V, et al.
Outcomes in Patients With Hyperglycemia Affected by COVID-19: Can We Do More on Glycemic Control? Diabetes Care. juill 2020;43(7):1408-15.

199. Kaptein FHJ, Stals M a. M, Huisman MV, Klok FA.
Prophylaxis and treatment of COVID-19 related venous thromboembolism. Postgrad Med. août 2021;133(sup1):27-35.

200. Iba T, Connors JM, Spyropoulos AC, Wada H, Levy JH.
Ethnic differences in thromboprophylaxis for COVID-19 patients: should they be considered? Int J Hematol. mars 2021;113(3):330-6.

201. FDA. Remdesivir_EUA_FactSheet_ParentsCaregivers.pdf [Internet]. [cité 7 déc 2022]. Disponible sur:
https://doh.sd.gov/documents/COVID19/Remdesivir_EUA_FactSheet_ParentsCaregivers.pdf

202. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, et al.
Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. N Engl J Med. 11 févr 2021;384(6):497-511.

203. John H Beigel.
Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report - PubMed [Internet]. [cité 7 déc 2022]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32445440/

204. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al.
Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. juill 2020;56(1):105949.

205. BRAZIL.
orientacoes-manuseio-medicamentoso-covid19-pdf.pdf [Internet]. [cité 7 déc 2022]. Disponible sur: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/arquivos/orientacoes-manuseio-medicamentoso-covid19-pdf

206. **Poschet JF, Perkett EA, Timmins GS, Deretic V.**
Azithromycin and ciprofloxacin have a chloroquine-like effect on respiratory epithelial cells. BioRxiv Prepr Serv Biol. 31 mars 2020;2020.03.29.008631.

207. **Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al.**
Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. N Engl J Med. 19 nov 2020;383(21):2041-52.

208. **Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al.**
Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. JAMA. 23 juin 2020;323(24):2493-502.

209. **Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, Cummings TH, Hardin JW, Sutton SS, et al.**
Outcomes of Hydroxychloroquine Usage in United States Veterans Hospitalized with COVID-19. Med N Y N. 18 déc 2020;1(1):114-127.e3.

210. **Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, et al.**
Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 18 juin 2020;382(25):2411-8.

211. **Cortegiani A, Ippolito M, Ingoglia G, Iozzo P, Giarratano A, Einav S. Update I.**
A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine/hydroxychloroquine for COVID-19. J Crit Care. oct 2020;59:176-90.

212. Alex Stevenson. Hydroxychloroquine use in COVID-19: is the risk of cardiovascular toxicity justified? | Open Heart [Internet]. [cité 7 déc 2022]. Disponible sur: https://openheart.bmj.com/content/7/2/e001362

213. **Accinelli RA, Ynga-Meléndez GJ, León-Abarca JA, López LM, Madrid-Cisneros JC, Mendoza-Saldaña JD.**
Hydroxychloroquine / azithromycin in COVID-19: The association between time to treatment and case fatality rate. Travel Med Infect Dis. 2021;44:102163.

214. **Million M, Lagier JC, Gautret P, Colson P, Fournier PE, Amrane S, et al.**
Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. Travel Med Infect Dis. 2020;35:101738.

215. Vitamin D and adipose tissue-more than storage - PubMed [Internet]. [cité 7 déc 2022]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25009502/

216. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies - PubMed [Internet]. [cité 7 déc 2022]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24036529/

217. **Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG.**
Low 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and metaanalysis. Clin Chem. févr 2013;59(2):381-91.

218. **Song Y, Wang L, Pittas AG, Del Gobbo LC, Zhang C, Manson JE, et al.**
Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. Diabetes Care. mai 2013;36(5):1422-8.

219. **Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al.**
Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 1 juill 2020;180(7):934-43.

220. **Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth BJ, Hellmuth JC, von Bergwelt-Baildon M, et al.**
Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. J Allergy Clin Immunol. juill 2020;146(1):128-136.e4.

221. **Siddiqui M, Manansala JS, Abdulrahman HA, Nasrallah GK, Smatti MK, Younes N, et al.**
Immune Modulatory Effects of Vi
tamin D on Viral Infections. Nutrients. 21 sept 2020;12(9):2879.

222. **Lemire JM, Adams JS, Sakai R, Jordan SC.**
1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. J Clin Invest. août 1984;74(2):657-61.

223. **Geldmeyer-Hilt K, Heine G, Hartmann B, Baumgrass R, Radbruch A, Worm M.**
1,25-dihydroxyvitamin D3 impairs NF-κB activation in human naïve B cells. Biochem Biophys Res Commun. 22 avr 2011;407(4):699-702.

224. **di Filippo L, Allora A, Doga M, Formenti AM, Locatelli M, Rovere Querini P, et al.**
Vitamin D Levels Are Associated With Blood Glucose and BMI in COVID-19 Patients, Predicting Disease Severity. J Clin Endocrinol Metab. 1 janv 2022;107(1):e348-60.

225. **Anitra C. Carr.**
Vitamin C in Pneumonia and Sepsis - Vitamin C - NCBI Bookshelf [Internet]. [cité 7 déc 2022]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568561/

226. **Mousavi S, Bereswill S, Heimesaat MM.**
Immunomodulatory and Antimicrobial Effects of Vitamin C. Eur J Microbiol Immunol. 3 oct 2019;9(3):73-9.

227. **Teng J, Pourmand A, Mazer-Amirshahi M.**
Vitamin C: The next step in sepsis management? J Crit Care. févr 2018;43:230-4.

228. Ascorbate-dependent vasopressor synthesis: a rationale for vitamin C administration in severe sepsis and septic shock? - PMC [Internet]. [cité 7 déc 2022]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4661979/

229. **Rawat D, Roy A, Maitra S, Gulati A, Khanna P, Baidya DK.**
Vitamin C and COVID-19 treatment: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev. 1 nov 2021;15(6):102324.

230. **Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Kambhampati A, Chai SJ, Reingold A, et al.**
Hospitalization rates and characteristics of children aged< 18 years hospitalized with laboratory-confirmed COVID-19—COVID-NET, 14 states, March 1-July 25, 2020. Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(32):1081.

231. Hasan SS, Kow CS, Bain A, Kavanagh S, Merchant HA, Hadi MA.
Pharmacotherapeutic considerations for the management of diabetes mellitus among hospitalized COVID-19 patients. Expert Opin Pharmacother. 2021;22(2):229-40.
232. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, et al.
Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(1):16-38.
233. Vindedzis SA, Sherriff JL, Stanton KG.
Hypoglycemia in insulin-treated adults on established nasogastric feeding in the general ward: a systematic review. Diabetes Educ. 2014;40(3):290-8.
234. Scheen A, Paquot N.
Prise en charge de l'hyperglycemie du diabete de type 2 Changement de paradigme selon le consensus ADA-EASD 2018. Rev Médicale Liège. 2018;73(12).
235. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA.
Salpeter Posthumous EE. Risk Fatal Nonfatal Lact Acidosis Metformin Use Type. 2010;2.
236. Luo P, Qiu L, Liu Y, Liu X lan, Zheng J ling, Xue H ying, et al.
Metformin treatment was associated with decreased mortality in COVID-19 patients with diabetes in a retrospective analysis. Am J Trop Med Hyg. 2020;103(1):69.
237. Katulanda P, Dissanayake HA, Ranathunga I, Ratnasamy V, Wijewickrama PS, Yogendranathan N, et al.
Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature. Diabetologia. 2020;63(8):1440-52.
238. Kutsukake M, Matsutani T, Tamura K, Matsuda A, Kobayashi M, Tachikawa E, et al.
Pioglitazone attenuates lung injury by modulating adipose inflammation. J Surg Res. 2014;189(2):295-303.
239. Zhang WY, Schwartz EA, Permana PA, Reaven PD.
Pioglitazone inhibits the expression of inflammatory cytokines from both monocytes and lymphocytes in patients with impaired glucose tolerance. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008;28(12):2312-8.
240. Carboni E, Carta AR, Carboni E.
Can pioglitazone be potentially useful therapeutically in treating patients with COVID-19? Med Hypotheses. 2020;140:109776.
241. Schopman JE, Simon AC, Hoefnagel SJ, Hoekstra JB, Scholten RJ, Holleman F.
The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev. 2014;30(1):11-22.
242. Une étude des effets des agents hypoglycémiants sur les complications vasculaires chez les patients atteints de diabète de l'adulte : VI. Rapport supplémentaire sur les événements non mortels chez les patients traités par le tolbutamide | Diabète ».
https://diabetes.diabetesjournals.org/content/25/12/1129 (consulté le sept. 21, 2022).

243. Stevens RJ, Coleman RL, Adler AI, Stratton IM, Matthews DR, Holman RR.
Risk factors for myocardial infarction case fatality and stroke case fatality in type 2 diabetes: UKPDS 66. Diabetes Care. 2004;27(1):201-7.

244. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F.
Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence from a meta-analysis. Prog Cardiovasc Dis. 2020;63(3):390.

245. Fuhlendorff J, Rorsman P, Kofod H, Brand CL, Rolin B, MacKay P, et al.
Stimulation of insulin release by repaglinide and glibenclamide involves both common and distinct processes. Diabetes. 1998;47(3):345-51.

246. Huang Y, Abdelmoneim AS, Light P, Qiu W, Simpson SH.
Comparative cardiovascular safety of insulin secretagogues following hospitalization for ischemic heart disease among type 2 diabetes patients: a cohort study. J Diabetes Complications. 2015;29(2):196-202.

247. Umpierrez GE, Gianchandani R, Smiley D, Jacobs S, Wesorick DH, Newton C, et al.
Safety and efficacy of sitagliptin therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes: a pilot, randomized, controlled study. Diabetes Care. 2013;36(11):3430-5.

248. Vellanki P, Rasouli N, Baldwin D, Alexanian S, Anzola I, Urrutia M, et al.
Glycaemic efficacy and safety of linagliptin compared to a basal-bolus insulin regimen in patients with type 2 diabetes undergoing non-cardiac surgery: A multicentre randomized clinical trial. Diabetes Obes Metab. 2019;21(4):837-43.

249. Iacobellis G.
COVID-19 and diabetes: can DPP4 inhibition play a role? Diabetes Res Clin Pract. 2020;162.

250. Klemann C, Wagner L, Stephan M, von Hörsten S.
Cut to the chase: a review of CD26/dipeptidyl peptidase-4's (DPP4) entanglement in the immune system. Clin Exp Immunol. 2016;185(1):1-21.

251. Ikedo T, Minami M, Kataoka H, Hayashi K, Nagata M, Fujikawa R, et al.
Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor anagliptin prevents intracranial aneurysm growth by suppressing macrophage infiltration and activation. J Am Heart Assoc. 2017;6(6):e004777.

252. Kawasaki T, Chen W, Htwe YM, Tatsumi K, Dudek SM.
DPP4 inhibition by sitagliptin attenuates LPS-induced lung injury in mice. Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol. 2018;315(5):L834-45.

253. Kuse N, Abe S, Kuribayashi H, Inomata M, Saito H, Fukuda Y, et al.
A case of vildagliptin-induced interstitial pneumonia. Respir Med Case Rep. 2016;18:10-3.

254. « Inhibiteurs de la DPP-4 et thromboembolie veineuse : une analyse de la base de données de notification spontanée de l'OMS - PubMed ». https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32333868/ (consulté le sept. 20, 2022).

255. Krempf M.
Étude de la saxagliptine sur la survenue d'événements cardiovasculaires chez des patients diabétiques de type 2 (étude SAVOR-TIMI 53): description de l'étude et des patients. Médecine Mal Métaboliques. 2013;7(4):354-9.

256. Romaní-Pérez M, Outeiriño-Iglesias V, Moya CM, Santisteban P, González-Matías LC, Vigo E, et al.
Activation of the GLP-1 receptor by liraglutide increases ACE2 expression, reversing right ventricle hypertrophy, and improving the production of SP-A and SP-B in the lungs of type 1 diabetes rats. Endocrinology. 2015;156(10):3559-69.

257. Feng Y, Wang L, Ma X, Yang X, Don O, Chen X, et al.
Effect of hCMSCs and liraglutide combination in ALI through cAMP/PKAc/β-catenin signaling pathway. Stem Cell Res Ther. 2020;11(1):1-12.

258. Pal R, Bhadada SK.
Should anti-diabetic medications be reconsidered amid COVID-19 pandemic? Diabetes Res Clin Pract. 2020;163.

259. Singh AK, Khunti K.
Assessment of risk, severity, mortality, glycemic control and antidiabetic agents in patients with diabetes and COVID-19: a narrative review. Diabetes Res Clin Pract. 2020;165:108266.

260. « smedian_Recommandations_de_prise_en_charge.pdf ». Consulté le: 10 octobre, 2022. [En ligne]. Disponible sur: http://smedian.ma/wpcontent/uploads/2020/06/smedian_Recommandations_de_prise_en_charge.pdf.

261. Shestakova MV, Vikulova OK, Elfimova AR, et al.
Risk factors for COVID-19 case fatality rate in people with type 1 and type 2 diabetes mellitus: A nationwide retrospective cohort study of 235,248 patients in the Russian Federation. Frontiers in Endocrinology; 13, https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2022.909874 (2022, accessed 7 December 2022).

262. Dispinseri, Stefania.
Robust Neutralizing Antibodies to SARS-CoV-2 Develop and Persist in Subjects with Diabetes and COVID-19 Pneumonia. | J Clin Endocrinol Metab;106(5): 1472-1481, 2021 04 23. | MEDLINE [Internet]. [cité 7 déc 2022]. Disponible sur: https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/fr/covidwho-1054860

263. Office for National Statistics. Deaths involving COVID-19 by vaccination status, England [Internet]. [cité 7 déc 2022]. Disponible sur: https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/deaths/bulletins/deathsinvolvingcovid19byvaccinationstatusengland/deathsoccurringbetween1january2021and31may2022

264. **Ioannou GN, Baraff A, Fox A, Shahoumian T, Hickok A, O'Hare AM, et al.**
Rates and Factors Associated With Documentation of Diagnostic Codes for Long COVID in the National Veterans Affairs Health Care System. JAMA Netw Open. 29 juill 2022;5(7):e2224359.

265. **Botton J, Dray-Spira R, Baricault B, Drouin J, Bertrand M, Jabagi MJ, et al.**
Reduced risk of severe COVID-19 in more than 1.4 million elderly people aged 75 years and older vaccinated with mRNA-based vaccines. Vaccine. janv 2022;40(3):414-7.

266. **Al Mutair Ab, Al Mutair Al, Zaidi ARZ, Salih S, Alhumaid S, Rabaan AA et al.**
Clinical Predictors of COVID-19 Mortality Among Patients in Intensive Care Units: A Retrospective Study. International Journal of General Medicine 2021; 14: 3719-3728.

267. **Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al.**
Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. JAMA Intern Med. 1 oct 2020;180(10):1345.

268. **DaweiWang, MD; Bo Hu, MD; Chang Hu, MD; Fangfang Zhu, MD; Xing Liu,et al.**
Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia inWuhan, China. 7 févr 2020;

269. **Hu Zhang, Yu-Sheng Liao, Jing Gong, Jing Liu, Xi Xia et al.**
Clinical characteristics of coronavirus disease (COVID-19) patients with gastrointestinal symptoms: A report of 164 cases. 8 mai 2020;

270. **Shant Ayanian, Juan Reyes , Lei Lynn ; Karolyn Teufel.**
The association between biomarkers and clinical outcomes in novel coronavirus pneumonia in a US cohort. 17 juill 2020;

271. **Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al.**
Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. Diabetes Metab Res Rev. 2020;36(7):e3319.

272. **Yvon Ruch, Charlotte Kaeuffer, Mickael Ohana, Aissam Labani et al.**
CT lung lesions as predictors of early death or ICU admission in COVID-19 patients. 21 sept 2022;

273. **Ezio Lanza,Riccardo Muglia, Isabella Bolengo et al.**
Quantitative chest CT analysis in COVID-19 to predict the need for oxygenation support and intubation. 26 juin 2020;

274. **Rosca A, Balcaen T, Lanoix JP, Michaud A, Moyet J, Marcq I, et al.**
Mortality risk and antibiotic use for COVID-19 in hospitalized patients over 80. Biomed Pharmacother. févr 2022;146:112481.

275. **Pinte L, Ceasovschih A, Niculae CM, Stoichitoiu LE, Ionescu RA, Balea MI, et al.**
Antibiotic Prescription and In-Hospital Mortality in COVID-19: A Prospective Multicentre Cohort Study. J Pers Med. juin 2022;12(6):877.

276. **Radovanovic D, Coppola S, Franceschi E, Gervasoni F, Duscio E, Chiumello DA, et al.**
Mortality and clinical outcomes in patients with COVID-19 pneumonia treated with non-invasive respiratory support: A rapid review. J Crit Care. oct 2021;65:1-8.

277. **Chacko B, Thomas L, Sharma R, Yadav B, Jeyaseelan L, Arul AO, et al.**
Noninvasive Ventilation in the Management of Respiratory Failure Due to COVID-19 Infection: Experience From a Resource-Limited Setting. Mayo Clin Proc. janv 2022;97(1):31-45.

278. **Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al.**
Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A Retrospective Observational Study. Am J Respir Crit Care Med. 1 juin 2020;201(11):1372-9.

279. **Pfeifer M, Ewig S, Voshaar T, Randerath WJ, Bauer T, Geiseler J, et al.**
Position Paper for the State-of-the-Art Application of Respiratory Support in Patients with COVID-19. Respir Int Rev Thorac Dis. 2020;99(6):521-42.

280. **Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D.**
COVID-19 Does Not Lead to a « Typical » Acute Respiratory Distress Syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 15 mai 2020;201(10):1299-300.

281. **Mina B, Newton A, Hadda V.**
Noninvasive Ventilation in Treatment of Respiratory Failure-Related COVID-19 Infection: Review of the Literature. Can Respir J. 31 août 2022;2022:9914081.

282. **Cinesi Gómez C, Peñuelas Rodríguez Ó, Luján Torné M, Egea Santaolalla C, Masa Jiménez JF, García Fernández J, et al.**
Clinical consensus recommendations regarding non-invasive respiratory support in the adult patient with acute respiratory failure secondary to SARS-CoV-2 infection. Med Intensiva. oct 2020;44(7):429-38.

283. **Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al.**
Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Intensive Care Med. mai 2020;46(5):854-87.

284. **Nava S, Hill N.**
Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. Lancet Lond Engl. 18 juill 2009;374(9685):250-9.

قسم الطبيب

أقْسِم بِالله العَظِيم

أن أراقبَ الله في مِهْنَتِي.

وأن أصُونَ حياة الإنسان في كآفّةِ أطوَارهَا في كل الظروف والأحَوال باذلة وسْعِي في انقاذها مِن الهَلاكِ والمرَضِ والألَم والقَلَق.

وأن أحفَظَ لِلنَاسِ كرَامَتهُم، وأسْتر عَوْرَتهُم، وأكتمَ سِرَّهُمْ.

وأن أكونَ عَلى الدوَام من وسائِل رحمة الله، باذلا رعايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسَخِّرَه لِنَفْعِ الإنْسَان لا لأذَاه.

وأن أُوَقّرَ مَن عَلَّمَني، وأُعَلّمَ مَن يَصْغرَني، وأكون أختا لِكُلِّ زَميلٍ في المِهنَةِ الطِّبِّيَة مُتعَاونِينَ عَلى البرِّ والتقوى.

وأن تكون حياتي مِصْدَاق إيمَاني في سِرّي وَعَلانيَتي، نَقِيَّة مِمّا يُشينهَا تجَاهَ الله وَرَسُولِهِ وَالمؤمِنين.

والله على ما أقول شهيد

كليـــــــة الـطـب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH
MARRAKECH
جامعة القاضي عياض
UNIVERSITÉ CADI AYYAD

سنة 2022 أطروحة رقم 394

مرض السكري وكوفيد-19: تجربة المستشفى العسكري ابن سينا بمراكش

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 29/12/2022

من طرف

السيدة لمياء الادريسي

المزدادة بتاريخ 23 يوليوز 1997 بالقنيطرة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

مرض السكري – كوفيد-19-سارس-كوف-2 -مغرب-تشخيص-علاج-عوامل الخطر-تحصين-تطور

اللجنة

السيد	م.الزياني أستاذ في الطب الباطني	الرئيس
السيد	م. بدوي أستاذ في الطب الباطني	المشرف
السيد	ح.قاصف أستاذ في الطب الباطي	الحكام
السيد	أ.بنجلون أستاذ في الأمراض الصدرية	
السيد	س.قدوري أستاذ في الطب الباطني	